

Revisiones

Estado periconcepcional de ácido fólico: Revisión sobre su relevancia para la salud de la madre y de la descendencia. Relevancia del estado periconcepcional de ácido fólico sobre el neurodesarrollo

Lucía Iglesias Vázquez¹, Susana Abajo Llama², Nuria Serrat Orús³, Victoria Arija Val^{1,4,5}

¹Grupo de Investigación en Nutrición y Salud Mental (NUTRISAM). Universidad Rovira i Virgili. Tarragona. España. ²Centro de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva (ASSIR). Institut Català de la Salut (ICS). Reus. España. ³Laboratorio clínico del Hospital Joan XXIII. Institut Català de la Salut (ICS). Tarragona. España. ⁴Institut d'Investigació Sanitària Pere Virgili (IISPV). Reus. España. ⁵Institut d'Investigació en Atenció Primària. IDIAP Jordi Gol. Barcelona. España.

Resumen

Fundamento: El déficit de ácido fólico durante el embarazo puede derivar en defectos del tubo neural en el feto, bajo peso al nacer y desórdenes del neurodesarrollo como trastornos de la conducta y de la cognición en el niño pero también puede conllevar anemia megaloblástica en la madre así como desprendimiento de la placenta, abortos, partos prematuros, pre-eclampsia e incluso eclampsia en algunas ocasiones.

Objetivo: El objetivo de este trabajo es revisar los principales hallazgos científicos con relación a la importancia fisiológica del ácido fólico durante el embarazo así como los efectos negativos resultantes de un inadecuado nivel de folato periconcepcional, tanto por déficit como por exceso, y la evidencia existente sobre la relación entre suplementación con folato y los diferentes parámetros de salud, tanto de la madre como del recién nacido.

Métodos: Se ha realizado una búsqueda amplia en la que se incluyen artículos originales, revisiones y guías de recomendaciones.

Resultados/Conclusión: Tanto el déficit como el exceso de ácido fólico durante el embarazo pueden desencadenar efectos adversos para la madre y para el hijo. Por ello, la suplementación de ácido fólico debería ser individualizada para cada mujer teniendo en cuenta sus características fenotípicas, genotípicas y metabólicas.

Palabras clave: Ácido fólico. Folato. Embarazo. Suplementación. Desarrollo.

Introducción

Durante la gestación, la nutrición es un aspecto de la salud de vital importancia dada la influencia que tie-

Correspondencia: Victoria Arija Val.
Grupo de Investigación en Nutrición y Salud Mental (NUTRISAM).
Universidad Rovira i Virgili.
Tarragona. España.
E-mail: victoria.arija@urv.cat

PERICONCEPTIONAL FOLIC ACID STATUS: REVIEW ABOUT HIS RELEVANCE ON THE HEALTH OF THE MOTHER AND THE OFFSPRING. RELEVANCE OF PERICONCEPTIONAL FOLIC ACID STATUS ON NEURODEVELOPMENT

Abstract

Background: The folic acid deficit during pregnancy may lead to a neural tube defects in the fetus, low birth weight and neurodevelopmental disorders as behavior disturbance or cognitive disabilities. Also may carry to the megaloblastic anemia in the mother as well as placental abruption, abortion, premature labor, pre-eclampsia and sometimes eclampsia.

Objective: The objective of this work is to review the main scientific finds in relation with the physiological importance of folic acid during pregnancy and negative effects resulting of the inadequate level of folate periconceptional, both deficit and excess. Also review the evidence about the relationship between the folate supplementation and the different health parameters in the mother and the newborn.

Methods: The search has been wide and this review includes original articles, review articles and recommendation guides.

Results/Conclusion: Both deficit and excess folic acid during pregnancy can trigger adverse effects to the mother and the child. Therefore, supplementation with folic acid should be individualized for each woman considering its phenotypic, genotypic and metabolic characteristics.

Key words: Folic acid. Folate. Pregnancy. Supplementation. Development.

nen los diferentes nutrientes en los múltiples procesos que se dan en el organismo en relación con el sustento fisiológico del embarazo y en cuanto al desarrollo del feto. Se ha observado que el déficit de ácido fólico durante el embarazo puede conllevar un mayor riesgo de sufrir defectos del tubo neural en el feto, bajo peso al nacer y desórdenes del neurodesarrollo, como trastornos de la conducta y de la cognición en el niño, pero también está asociado a diversas patologías en la madre como anemia megaloblástica, desprendimiento de la placenta, abortos, partos prematuros y pre-

eclampsia. Con el objetivo de reducir la incidencia de déficit de ácido fólico, varios países han implementado políticas sanitarias basadas en programas de fortificación de alimentos y suplementación prenatal rutinaria con ácido fólico. A pesar de las campañas de concienciación y la fuerte recomendación de suplementación prenatal de las sociedades de nutrición, el porcentaje de mujeres que se adhiere a la toma de suplementos de ácido fólico sigue siendo insuficiente, sólo un 20% en algunos países como Alemania¹ mientras que en España, un 57,3% no alcanza las dosis recomendadas².

Biodisponibilidad, absorción y metabolismo del ácido fólico

"Folato" es un término genérico que engloba todos los compuestos con actividad vitamínica similar al ácido fólico —también llamado vitamina B₉—, vitaminas del grupo B^{3,4}. El folato está presente en diferentes cantidades en múltiples alimentos⁵ como se muestra en la tabla I. La forma reducida en que se encuentran los folatos en los alimentos hace que sean muy inestables y se degraden fácilmente por lo que el organismo sólo absorbe el 50% de los folatos si se consumen a partir de los alimentos⁵. El ácido fólico (AF), en cambio, es la versión sintética de los folatos, más oxidada y estable y cuya biodisponibilidad se aproxima al 100%, viéndose reducida al 85% si se consume junto con alimentos. Debido a la mejor biodisponibilidad del AF, a partir de 1946 se empezó a sintetizar y es la forma que habitualmente se usa para la suplementación y la fortificación^{6,7}, que suelen ser la mejor opción para mantener un nivel óptimo de folatos⁴.

Para ajustar la diferencia de absorción entre los folatos de los alimentos y la versión sintética del ácido fólico se usa el Equivalente Dietético de Folato (DFE, por sus siglas en inglés), que refleja la mayor biodisponibilidad del AF sintético de los suplementos y alimentos enriquecidos, siendo cada 1 µg de ácido fólico equivalente a 1,7 µg de folato natural⁸.

Una vez ingeridos, los folatos son incapaces de atravesar las membranas si antes no se rompe su molécula, en una reacción dependiente de zinc y catalizada, en la membrana del enterocito, por la enzima γ -glutamyl-carboxypeptidasa. La absorción de la forma reducida del folato, del mismo modo que el AF, tiene lugar en el intestino delgado proximal mediante transportadores activos dependientes del pH⁹. La forma predominante de folato en sangre es el 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF), que puede circular libre o unido a proteínas de transporte. La forma activa de los folatos es el tetrahidrofolato (THF), en el que se transforman dentro de las células a partir de 5-MTHF en una reacción catalizada por la enzima metionina sintetasa (MS)⁵. En cuanto a la excreción de folato, se da a través de la orina y de la bilis, pero una gran cantidad es reabsorbida vía recirculación enterohepática⁹. Así pues, bajo condiciones normales, el folato tiene una baja tasa de recambio, con una vida media de más de 100 días⁶.

Tabla I
Contenido de folatos en alimentos comunes

Alimento	Cantidad	Contenido en folato (µg DFEs)
Hígado de vaca	85 gr	185
Lentejas, cocidas	½ taza	180
Garbanzos, cocidos	½ taza	140
Alubias, cocidas	½ taza	115-130
Espinacas, cocidas	½ taza	100
Espárragos, cocidos	5 unidades	100
Verduras de hoja verde, cocidas	½ taza	85-90
Zumo de naranja	1 taza	80
Fresas frescas	8 unidades medianas	80
Coles de Bruselas, cocidas	½ taza	80
Brócoli, cocido	½ taza	50
Zumo de tomate	1 taza	50
Cacahuete, tostado seco	30 gr	40
Naranja	1 unidad mediana	40
Uvas	1 taza	40
Coliflor, cocida	½ taza	35
Melón, fresco	¼ unidad mediana	40
Huevos	1 unidad grande	25
Banana	1 unidad mediana	20
Pomelo	½ unidad mediana	15
Leche	1 taza	10-15
Tomate, crudo	½ taza	10
Pepino, crudo	½ taza	5
Patatas, fritas	10 tiras	5

DFEs, equivalentes dietéticos de folatos; fuentes excelentes de folatos: 100-200 µg DFE/ración; buenas fuentes de folatos: 50-100 µg DFE/ración; fuentes pobres en folatos: 25-49 µg DFE/ración. Fuente: Fekete (2010).

Implicación fisiológica de los folatos

El THF actúa como coenzima de numerosas reacciones metabólicas esenciales, participando como dador y aceptor de unidades de 1-carbono¹⁰. Algunos de los procesos vitales en los que se ve implicado el ácido fólico —junto con la vitamina B₁₂— son la síntesis y reparación de ácidos nucleicos (ADN y ARN) indispensable para una maduración normal de los hematíes⁵. Consecuentemente, la replicación celular, la programación genética a través de la metilación y la señalización intracelular son algunas de las situaciones fisiológicas vitales en las que intervienen los folatos y que tienen lugar en momentos determinados de la vida⁷. El embarazo, la infancia y la lactancia son épocas clave en el desarrollo del organismo, debido a la elevada tasa de crecimiento y proliferación celular; sin embargo, no son los únicos periodos vitales en los que el ácido fólico es necesario ya que

Tabla II
Cantidad Diaria Recomendada de ácido fólico
para los distintos grupos de la población, expresadas en DFEs

Grupo	Ingesta adecuada ($\mu\text{g DFE/día}$)	Cantidad Diaria Recomendada ($\mu\text{g DFE/día}$)
<i>Bebés</i>		
0-5 meses	65	
6-11 meses	80	
<i>Niños y adolescentes</i>		
1-3 años		150
4-8 años		200
9-13 años		300
14-18 años		400
<i>Adultos</i>		
≥ 19 años		400
Mujeres embarazadas		600
Mujeres lactantes		500

Fuente: Bailey (1999).

recambio celular y reparación del material genético son procesos que se dan continuamente a lo largo de la vida. Lo que sí es cierto es que los requerimientos de AF aumentan en las etapas nombradas anteriormente y es por ello que las pautas de Ingesta Diaria Recomendada (IDR) también varían en los distintos períodos de la vida (tabla II).

El metabolismo de 1-carbono incluye, también, la conversión de homocisteína (Hcy) en metionina, que posteriormente será convertida a S-adenosilmetionina (SAM). Así pues, el nivel de folato en el organismo está directamente relacionado con el nivel de SAM, que actúa como donador de metilos en cientos de reacciones químicas, destacando la metilación de DNA y RNA, neurotransmisores, fosfolípidos de membrana celular, hormonas y mielina^{10,11}.

Los defectos del tubo neural (NTDs, por sus siglas en inglés), que incluyen anencefalia, espina bífida y encefalocele, son la principal y más conocida malformación del nacimiento derivada de un nivel inadecuado de folato periconcepcional. Desde que se estableció esta relación por primera vez se han asociado más anomalías congénitas al nivel de folatos antes, durante y después del embarazo siendo algunas de las más estudiadas el labio leporino, el paladar hendido, ciertos defectos cardíacos así como el trastorno del espectro autista y otras dificultades cognitivas.

Homocisteína y hiperhomocisteinemia

El metabolismo de la Hcy consta de dos vías alternativas, en las que intervienen como cofactores diferentes vitaminas del grupo B. La Hcy puede ser remetilada a metionina mediante MS, una enzima con actividad metiltransferasa (MT) que requiere de 5-MTHF como donador de metilos y vitamina B₁₂ como cofactor.

La otra vía de eliminación de la Hcy es la trans-sulfuración, en la que la Hcy se convierte a cisteína en una reacción enzimática, que implica la presencia de vitamina B6 como cofactor^{11,12}. El aumento en la concentración de homocisteína total (tHcy) recibe el nombre de hiperhomocisteinemia (HHCY) y es signo de la disminución de la actividad del ciclo de metilación, lo que puede deberse a un déficit de folato o a un fallo en las enzimas implicadas en el metabolismo folato-homocisteína. Existen evidencias de una disminución de la concentración de tHcy tras un periodo de suplementación con ácido fólico¹³, lo que respalda la primera hipótesis, pero también cabe destacar la existencia del polimorfismo 677C \rightarrow T del gen MTHFR.

Entre el 5 y el 15% de la población general posee esta variante del gen que codifica para la enzima 5,10-metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuya actividad es esencial para catalizar la conversión de Hcy en metionina. La mutación reduce la actividad de la enzima, haciendo que los individuos portadores de este genotipo necesiten un mayor consumo de folato dietético para alcanzar el nivel óptimo de folato plasmático. El polimorfismo 677C \rightarrow T constituye, por lo tanto, un factor de riesgo para el déficit de folato y para el desarrollo de HHCY¹⁴.

Varios estudios sugieren que la HHCY puede estar implicada en la etiología de enfermedades cardiovasculares, desmielinización, neuropatías, depresión y desórdenes cognitivos, como mecanismo de acción subyacente al déficit de folatos^{15,16}.

Fisiología del embarazo

El embarazo está asociado a un incremento en la tasa de proliferación celular y metabolismo de 1-carbono. Además de la síntesis y reparación del genoma, la regulación de la expresión génica y la síntesis de neurotransmisores, la actividad de SAM es de gran importancia durante la gestación. SAM está implicado en la metilación del DNA, que a su vez interviene en el mecanismo epigenético, modificando la expresión génica^{17,18}. La participación del ácido fólico en dichos procesos hace que sea esencial para el crecimiento y desarrollo del feto así como para la salud de la madre¹⁹.

Los cambios fisiológicos que tienen lugar en el organismo durante el embarazo, entre los que se incluyen el aumento del volumen sanguíneo y del hematocrito así como el crecimiento fetal, imponen una demanda nutricional, y en particular de AF, de entre 5 y 10 veces mayor que una mujer no gestante⁴.

Mantener un nivel óptimo de AF es crucial para la salud de la descendencia, puesto que el desarrollo fetal responde con adaptaciones permanentes a una restricción nutricional durante un periodo crítico como es el embarazo²⁰. Durante la gestación, la epigenética participa en la programación de los genes del feto, por lo que es muy importante para un buen desarrollo fetal que este proceso se haga correctamente; el bajo nivel de folato conduce a una hipometilación de ciertas regiones

del material genético fetal (ampliamente documentado en niños con trastorno del espectro autista, ASDs por sus siglas en inglés), que puede desencadenar numerosas patologías que se iniciarán en la edad adulta, aunque su origen radique en el desarrollo embrionario^{18,21}.

Como concluyen varios estudios²², el crecimiento intrauterino también viene determinado por el desarrollo de la placenta, vulnerable al estado de folatos periconcepcional de la madre. Varias evidencias indican una conexión entre cambios patológicos en la placenta (rotura o infarto), pre-eclampsia y abortos espontáneos con niveles inadecuados de folato. Existe, además, una relación inversa estadísticamente significativa entre concentración de folato y riesgo de aborto espontáneo recurrente, lo que sugiere un efecto protector del nivel de folato sérico elevado²³.

Déficit de ácido fólico y embarazo

Un bajo nivel de folato puede deberse a una ingesta inadecuada, un fallo en su utilización, sobrepeso/obesidad, el abuso de alcohol y enfermedades hepáticas, el fenotipo 677C → T, malabsorción, tabaquismo, deficiencias enzimáticas y al aumento de los requerimientos durante el embarazo y la lactancia o por interferencias con medicamentos (anticonvulsivos, anticonceptivos orales, entre otros)^{5,24}.

El insuficiente nivel de folato periconcepcional y la baja ingesta de ácido fólico durante la gestación están asociados a un gran número de defectos del nacimiento, también relacionados con factores genéticos y ambientales que operan antes de la concepción o durante la etapa temprana del embarazo. Los defectos del nacimiento, que pueden ser visibles de forma inmediata o más tardía, pueden causar problemas a lo largo de la vida que afectan a la salud, el crecimiento y el aprendizaje²⁴.

Uno de los defectos congénitos más comunes son los defectos del tubo neural, que surgen durante el desarrollo estructural del tubo neural, un proceso que se completa hacia los 28 días de la gestación. Desde la década de los 90 se conoce el efecto de la suplementación con AF en la reducción de la incidencia de NTDs¹⁰ y, posteriormente, se ha observado que el AF podría tener un efecto protector frente a otros defectos congénitos como disfunciones cardiovasculares, Síndrome de Down, malformación de las extremidades, labio leporino o anomalías del tracto urinario^{24,25}.

Además del efecto del ácido fólico sobre la incidencia de los defectos congénitos del nacimiento, numerosos estudios observacionales sugieren la existencia de un beneficio en relación con varios parámetros del embarazo y del recién nacido, como el tamaño según edad gestacional, el peso al nacer, el peso de la placenta y la duración del embarazo^{26,27}, que aunque puedan pasar desapercibidos, son resultados de la gestación determinantes para la salud futura del niño y de la madre. El peso al nacer es uno de los parámetros más importantes a tener en cuenta para establecer la salud del recién

nacido ya que el bajo peso al nacer (<2.500 g) y el nacimiento prematuro son los principales factores de riesgo para la morbilidad infantil y la predisposición de mortalidad perinatal, de 6 a 10 veces mayor en niños con un retraso del crecimiento intrauterino. Además, este parámetro repercute, también, en varios aspectos del proceso de desarrollo posterior²⁸ así como en un mayor riesgo de infarto, hipertensión, enfermedades cardíacas y diabetes tipo II en la edad adulta²⁹. Aunque existe una gran cantidad de evidencias sobre el peso del niño, éste no es el único parámetro de relevancia. La funcionalidad de la placenta es de vital importancia para un correcto desarrollo del embarazo porque a través de ella el feto recibe oxígeno y nutrientes. El peso de la placenta es, también, un buen determinante del peso fetal y de la salud futura del niño, dado que se ha observado en neonatos con retraso del crecimiento intrauterino un menor peso de la placenta²³. Esta conexión se hace más fuerte cuando la concentración de tHcy es elevada en las fases tempranas de la gestación, lo que define a la HHcy como un factor de riesgo para anomalías de la placenta y, en consecuencia, para abortos espontáneos, muerte intrauterina, pre-eclampsia y defectos congénitos del nacimiento³⁰. Esto se debe a que la HHcy provoca inflamación vascular, que disminuye la disponibilidad de óxido nítrico, un potente vasodilatador, y está asociada a la formación de especies reactivas de oxígeno, causando disfunción endotelial^{4,31}. Varios estudios sobre afectaciones neurológicas y enfermedades neurodegenerativas ponen de manifiesto el efecto neurotóxico de la HHcy. Los daños en el material genético y la inestabilidad cromosómica son los mecanismos implicados en la disminución de la síntesis de neurotransmisores y nucleótidos, mientras que la exocitosis y apoptosis inducida por la Hcy conduce necesariamente a la reducción de la proliferación celular en zonas cerebrales críticas durante el desarrollo embrionario^{12,32}. Los niveles elevados de Hcy, derivados de déficit de folatos, y el estrés oxidativo causado por la HHcy se asocian generalmente con trastornos neuropsiquiátricos como los desórdenes del espectro autista, que constituyen uno de los trastornos neurológicos más estudiados en relación el déficit de ácido fólico periconcepcional. En numerosas ocasiones, en el marco de estudios de intervención para detectar la relación entre folatos y ASDs, el análisis bioquímico ha evidenciado niveles altos de Hcy y marcadores de estrés oxidativo, de lo que deriva una baja capacidad de metilación en niños autistas, con relación al grupo control. Estos resultados sugieren que el ciclo folato-metionina desempeña un papel primordial en la etiología de los ASDs¹².

El déficit de folato en la etapa periconcepcional y durante el embarazo no sólo tiene efectos adversos en el desarrollo embrionario y el crecimiento fetal sino que, de acuerdo con las evidencias, repercute negativamente sobre la salud de la madre. La anemia megaloblástica afecta aproximadamente a un 40% de las mujeres embarazadas y está asociada con un aumento de la morbilidad y mortalidad en este grupo de la población. La anemia megaloblástica es un típico síntoma de déficit de folato

que aparece en las fases finales del embarazo y está asociada a aborto espontáneo, parto prematuro y bajo peso al nacer, con todas las consecuencias comentadas anteriormente. La insuficiente cantidad de ácido fólico conlleva una disfunción de la síntesis y reparación de ADN, lo que genera la fragmentación del material genético y el fallo de la división celular. La reducción de la división de los eritrocitos resulta en células sanguíneas macrocíticas sin capacidad funcional y, si no se trata, el desenlace puede ser fatal⁹.

Suplementación periconcepcional con ácido fólico

La suplementación materna periconcepcional es el principal determinante de los niveles de folato sérico durante el primer mes de vida del feto³³ y responsable de mantener un estado de salud óptimo, tanto para la madre como para la descendencia. En la década de los 90, varios estudios de intervención mostraron que la suplementación con AF periconcepcional previene entre el 50 y el 70% de los NTDs, por lo que recomendaron a todas las mujeres en edad reproductiva aumentar la ingesta diaria de ácido fólico a 400 μg ³⁴. Actualmente, la recomendación dirigida a todas las mujeres que planeen quedarse embarazadas es 400 a 600 μg diarios de AF, iniciando la suplementación desde el momento en el que se intenta concebir y manteniéndola hasta las 12 semanas de embarazo. Para mujeres con historial de NTDs, diabéticas o bajo tratamiento con anticonvulsivos se recomienda una dosis diaria de 5 mg de AF, dado el mayor riesgo de defectos congénitos del nacimiento^{24,35}. A pesar de las recomendaciones y de las campañas de difusión sobre la necesidad de la suplementación periconcepcional, el estudio español Infancia y medio ambiente (INMA) destaca que una elevada proporción de mujeres (57,3%) no alcanza la ingesta de 400 mg/d de AF recomendada². Además, sólo la mitad de las mujeres planean su embarazo y las que no lo hacen se dan cuenta de su estado de gestación pasadas las primeras semanas, cuando los NTDs ya pueden haber ocurrido si el nivel de folatos fuera inadecuado. Además, en algunas mujeres, que a pesar de aumentar la ingesta de folatos, no consumen suficiente AF en la etapa periconcepcional, los niveles plasmáticos de folato podrían ser suficientes para promover el correcto cierre del tubo neural y permitir la supervivencia de sus fetos pero quizás no los requeridos para prevenir anomalías más sutiles del desarrollo cerebral, que resultan en futuros desórdenes neuropsiquiátricos, como el autismo³⁶. Por este motivo, en 1998 Estados Unidos incluyó en su legislación la obligatoriedad de fortificar los productos manufacturados derivados de cereales con 140 μg de AF/100 g de cereal. Posteriormente, y hasta la actualidad, muchos países han adoptado esta política con resultados favorables en el descenso de la incidencia de defectos congénitos del nacimiento así como trastornos del espectro autista³⁷. Desde la implementación de la política de fortificación y la fuerte recomendación periconcepcional con AF, múl-

tiples estudios observacionales concluyen resultados muy favorables para la salud de la madre y del hijo, tanto en el momento del nacimiento como a largo plazo.

En cuanto al peso al nacer, varios estudios de intervención muestran que el suplemento de AF resulta en un aumento significativo del peso, comparado con el grupo control, tanto en madres que iniciaron la suplementación antes del embarazo como en aquellas que aumentaron su ingesta después del inicio del mismo²⁸; la ingesta de AF en la cantidad recomendada durante la etapa periconcepcional está fuertemente asociada, también, a una reducción del riesgo de retraso en el crecimiento intrauterino también por lo que se ha observado una asociación favorable entre la suplementación preconceptual con AF y una reducción significativa del riesgo de que el niño sea pequeño para la edad gestacional (SGA, por sus siglas en inglés)³⁸ y/o pretérmino³⁹. Según Timmermans y cols.⁴⁰, el peso de la placenta es aproximadamente 10 g mayor en aquellas mujeres que recibieron suplementación periconcepcional, en relación con las que no lo hicieron. En cuanto al efecto producido por la suplementación en la duración del embarazo, los resultados son controvertidos; mientras algunos investigadores como Timmermans y cols. concluyen que no existe una asociación significativa entre el uso de AF periconcepcional y el parto prematuro, otros, como Roza y cols.²⁷ sugieren que los niños cuyas madres no reciben suplementación suelen nacer entre las 38 y 39 semanas de gestación, a diferencia de los niños cuyas madres sí fueron suplementadas, que tienen más posibilidades de nacer durante la semana 41 del embarazo.

En 2001, Wald y cols.⁴¹ demostraron que 0,8 mg/día es la dosis óptima de AF para disminuir los niveles de tHcy. Este dato sugiere que la suplementación con AF periconcepcional disminuye tanto la aparición como la recurrencia de NTDs, lo que corrobora una amplia evidencia científica recogida en la Revisión Cochrane de De-Regil y cols.²⁴. En relación con la Hcy, se han realizado varios estudios de intervención cuya hipótesis se basa en la suplementación con vitaminas del grupo B como protección frente a trastornos de la conducta y desórdenes cognitivos. A pesar de los esfuerzos, los resultados no muestran evidencia significativa de que la suplementación sea efectiva en la prevención de dificultades cognitivas, lo que podría deberse a inconsistencias entre los estudios realizados y/o a la baja calidad de los mismos⁴².

Respecto a la anemia megaloblástica, no hay suficiente información disponible acerca del rol de la suplementación con AF en su prevención o remisión, aunque los datos de algunos estudios sugieren que el AF podría intervenir en la recuperación del estado de salud de la madre⁵. En situación de anemia aguda, y en ausencia de un diagnóstico definitivo, es recomendable suplementar tanto con AF como con vitamina B₁₂, dado que el déficit de la última produce otro tipo de anemia, denominado anemia perniciosa que puede derivar en daños neurológicos irreversibles, incluso habiendo restablecido los niveles de vitamina B₁₂. Este hecho ha generado conflicto a la hora de establecer las recomendaciones de suple-

mentación con AF, puesto que con la administración de cantidades elevadas de AF (5 mg/día en casos de alto riesgo) se corre el riesgo de enmascarar un déficit de vitamina B₁₂—al quedar neutralizados los síntomas de la anemia perniciosa gracias al AF, pero no los efectos sobre el sistema nervioso—⁴³, que si llegara a ser detectado más adelante puede haber generado ya alguna patología neurológica intratable. Actualmente, para evitar el infradiagnóstico de anemia perniciosa, se miden los niveles de vitamina B₁₂ de forma rutinaria y sencilla a aquellos pacientes que presentan síntomas neurológicos inexplicables⁴⁴. Así, las recomendaciones de AF periconcepcional pueden mantenerse sin asumir riesgos adicionales.

Exceso de ácido fólico y embarazo

Hasta hace poco tiempo, la investigación en este campo ha estado centrada en las consecuencias dañinas para la salud materno-filial del déficit de ácido fólico antes y durante el embarazo. Sin embargo, actualmente se están encontrando evidencias de que un aporte excesivo de AF también puede ser perjudicial en algunos casos. El estudio INMA, que reclutó mujeres embarazadas en cuatro áreas diferentes de España (Asturias, Sabadell, Guipúzcoa y Valencia) destaca que un 25,2% de las mujeres incluidas en su estudio tomó durante el embarazo dosis superiores a 1.000 mg diarios de AF y que un 3,5% consumió más de 5.000 mg al día². En este estudio se ha observado el efecto negativo de dosis tan superiores a las recomendadas sobre el desarrollo psicomotor del niño después del primer año de vida. A pesar de que son necesarios más estudios, la evidencia emergente sugiere, por un lado, que iniciar la suplementación antes de las 8 semanas previas a la concepción —que conlleva alcanzar el parto con niveles elevados de folato— está asociado a un mayor riesgo de parto prematuro⁴⁵ y, por otro lado, que la suplementación con dosis altas de ácido fólico durante el embarazo se ha asociado a un mayor riesgo de asma¹⁰ y resistencia a la insulina durante la infancia^{46,47}. Sin embargo, algunos estudios observacionales recientes sugieren que altas dosis de AF pueden tener un efecto preventivo para la hipospadias, una anomalía congénita del tracto genital masculino⁴⁸.

Conclusiones

Un estado insuficiente de folatos durante el embarazo puede ser un factor de riesgo para muchos efectos adversos en la salud de la madre y del recién nacido. Malformaciones congénitas en el feto así como anomalías durante el embarazo y el parto son algunas de las posibles consecuencias de un mal asesoramiento nutricional durante el embarazo. Por el contrario, una ingesta o suplementación excesiva también puede conducir a efectos adversos inesperados tanto en la madre como en la descendencia. Así, la suplementación con ácido fólico periconcepcional protege de los NTDs y otras anomalías

del desarrollo embrionario y mejora el crecimiento fetal, previniendo la aparición de enfermedades en la edad adulta originadas durante la gestación, pero superar la dosis recomendada es un factor de riesgo para el desarrollo de asma y resistencia a la insulina durante la infancia. Del mismo modo, sería interesante medir los niveles de vitamina B₁₂ de las mujeres embarazadas para prevenir el daño neurológico que puede producir su déficit. Teniendo en cuenta las evidencias existentes sobre los beneficios y perjuicios para la salud de la suplementación periconcepcional con ácido fólico, el reto de la comunidad científica en el ámbito de la salud es enfocar la investigación hacia una individualización de la suplementación, considerando las características fenotípicas, genotípicas y metabólicas entra las mujeres de una misma población. Del mismo modo, seguir promoviendo campañas de información para concienciar a la población de la importancia de la planificación del embarazo y de la conveniencia del asesoramiento nutricional de las mujeres en edad reproductiva para alcanzar los niveles óptimos de folatos pero sin excederlos.

Referencias

- Obeid R, Koletzko B, Pietrzik K. Critical evaluation of lowering the recommended dietary intake of folate. *Clin Nutr* 2014; 33: 252-9.
- Valera-Gran D, García de la Hera M, Navarrete-Muñoz EM, Fernández-Samoano A, Tardón A, Julvez J et al. Infancia y medio ambiente (INMA) Project. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA Pediatr* 2014; 168: e142611.
- Hall JG, Solehdin F. Folate and its various ramifications. *Adv Pediatr* 1998; 45: 1-35.
- Fekete K, Berti C, Cetin I, Hermoso M, Koletzko BV, Decsi T. Perinatal folate supply: Relevance in health outcome parameters. *Matern Child Nutr* 2010; 6 (Suppl 2): S23-38.
- Talaulikar VS, Arulkumaran S. Folic acid in obstetric practice: a review. *Obstet Gynecol Surv* 2011; 66: 240-7.
- Gregory JF. Bioavailability of folate. *Eur J Clin Nutr* 1997; 51 (Suppl 1): S54-9.
- Mantovani E, Filippini F, Bortolus R, Franchi M. Folic acid supplementation and preterm birth: Results from observational studies. *Biomed Res Int* 2014; 2014:481914.
- Suitor CW, Bailey LB. Dietary folate equivalents: interpretation and application. *J Am Diet Assoc* 2000; 100: 88-94.
- Shane B. Folate and vitamin B12, metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. En: *Food and Nutrition Bulletin* 2008; 29 (Suppl 2): S5-16.
- Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci* 2014; 21: 77.
- Castro R, Rivera I, Blom HJ, Jakobs C, Tavares de Almeida I. Homocysteine metabolism, hyperhomocysteinaemia and vascular disease: An overview. *J Inherit Metab Dis* 2006; 29: 3-20.
- Main PA, Angley MT, Thomas P, O'Doherty CE, Fenech M. Folate and methionine metabolism in autism: A systematic review. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 1598-20.
- Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Moser R, Pietrzik K. Supplementation with [6S]-5-methyltetrahydrofolate or folic acid equally reduces plasma total homocysteine concentrations in healthy women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 473-8.
- Molloy AM, Daly S, Mills JL, Kirke PN, Whitehead AS, Ramsbottom D et al. Thermolabile variant of 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase associated with low red-cell folates: Implications for folate intake recommendations. *Lancet* 1997; 349: 1591-3.
- Refsum H, Nurk E, Smith AD, Ueland PM, Gjesdal CG, Bjelland I et al. The Hordaland Homocysteine Study: a community-based

- study of homocysteine, its determinants, and associations with disease. *J Nutr* 2006; 136 (Suppl 6): 1731S-40.
16. Dodds L, Fell DB, Dooley KC, Armson BA, Allen AC, Nassar BA et al. Effect of homocysteine concentration in early pregnancy on gestational hypertensive disorders and other pregnancy outcomes. *Clin Chem* 2008; 54: 326-34.
 17. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA Methylation: A Review of Molecular Mechanisms and the Evidence for Folate's Role. *Adv Nutr* 2012; 3: 21-38.
 18. Van Dijk M, Oudejans C. (Epi)genetics of pregnancy-associated diseases. *Front Genet* 2013; 4: 180.
 19. Reynolds E. Vitamin B12, folic acid, and the nervous system. *Lancet Neurol* 2006; 5: 949-60.
 20. Maloney CA, Rees WD. Gene-nutrient interactions during fetal development. *Reproduction*. 2005;130:401-410.
 21. James SJ, Melnyk S, Jernigan S, Pavliv O, Trusty T, Lehman S et al. A functional polymorphism in the reduced folate carrier gene and DNA hypomethylation in mothers of children with autism. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2010; 153B: 1209-20.
 22. McMillen IC, MacLaughlin SM, Muhlhausler BS, Gentili S, Duffield JL, Morrison JL. Developmental origins of adult health and disease: the role of periconceptional and foetal nutrition. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 82-9.
 23. Nelen WL, Blom HJ, Steegers EA, den Heijer M, Thomas CM, Eskes TK. Homocysteine and folate levels as risk factors for recurrent early pregnancy loss. *Obstet Gynecol* 2000; 95: 519-24.
 24. De Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 10: CD007950.
 25. Coppede F. The complex relationship between folate/homocysteine metabolism and risk of Down syndrome. *Mutat Res* 2009; 682: 54-70.
 26. Frelut ML, de Courcy GP, Christidès JP, Blot P, Navarro J. Relationship between maternal folate status and foetal hypotrophy in a population with a good socio-economical level. *Int J Vitam Nutr Res* 1995; 65: 267-71.
 27. Roza SJ, van Batenburg-Eddes T, Steegers EAP, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Hofman A et al. Maternal folic acid supplement use in early pregnancy and child behavioural problems: The Generation R Study. *Br J Nutr* 2010; 103: 445-52.
 28. Fekete K, Berti C, Trovato M, Lohner S, Dullemeijer C, Souverein O et al. Effect of folate intake on health outcome in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutr J* 2012; 11: 75-83.
 29. Le Clair C, Abbi T, Sandhu H, Tappia PS. Impact of maternal undernutrition on diabetes and cardiovascular disease risk in adult offspring. *Can J Physiol Pharmacol* 2009; 87: 161-79.
 30. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71 (5): 1295S-303.
 31. Forges T, Monnier-Barbarino P, Alberto JM, Guéant-Rodríguez RM, Daval J, Guéant JL. Impact of folate and homocysteine metabolism on human reproductive health. *Hum Reprod Update* 2007; 13: 225-38.
 32. Kałuzna-Czaplińska J, Zurawicz E, Michalska M, Rynkowski J. A focus on homocysteine in autism. *Acta Biochim Pol* 2013; 60: 137-42.
 33. Oncel MY, Calisici E, Ozdemir R, Yurttutan S, Erdeve O, Karahan S et al. Is folic Acid supplementation really necessary in preterm infants ≤ 32 weeks of gestation? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014; 58: 188-92.
 34. CDC. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep* 1992; 41 (RR-14): 1-7.
 35. WHO. *Prevention of neural tube defects* 2010; 1-4.
 36. Rogers EJ. Has enhanced folate status during pregnancy altered natural selection and possibly Autism prevalence? A closer look at a possible link. *Med Hypotheses* 2008; 71: 406-10.
 37. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee et al. Maternal periconceptional folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr* 2012; 96: 80-9.
 38. Hodgetts V, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail K. Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small-for-gestational age neonates: a population study, systematic review and meta-analysis. *BJOG* 2015; 122: 478-90.
 39. Czeizel AE, Puhó EH, Langmar Z, Acs N, Bánhidy F. Possible association of folic acid supplementation during pregnancy with reduction of preterm birth: a population-based study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 148: 135-40.
 40. Timmermans S, Jaddoe VW, Hofman A, Steegers-Theunissen RP, Steegers EA. Periconception folic acid supplementation, fetal growth and the risks of low birth weight and preterm birth: the Generation R Study. *Br J Nutr* 2009; 102: 777-85.
 41. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, Law M, Hennessy E, Weir D et al. Randomized trial of folic acid supplementation and serum homocysteine levels. *Arch Intern Med* 2001; 161: 695-700.
 42. Morris MS. The role of B vitamins in preventing and treating cognitive impairment and decline. *Adv Nutr* 2012; 3: 801-12.
 43. Scott JM. Folate and vitamin B12. *Proc Nutr Soc* 1999; 58: 441-8.
 44. Rodríguez de Santiago E, Ferre Aracil C, García García de Paredes A, Moreira Vicente VF. Anemia perniciosa. Del pasado al presente. *Rev Clínica Española* 2015; 5: 276-84.
 45. Sengpiel V, Bacelis J, Myhre R, Myking S, Pay AD, Haugen M et al. Folic acid supplementation, dietary folate intake during pregnancy and risk for spontaneous preterm delivery: a prospective observational cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13: 160.
 46. Yang L, Jiang L, Bi M, Jia X, Wang Y, He C et al. High dose of maternal folic acid supplementation is associated to infant asthma. *Food Chem Toxicol* 2015; 75: 88-93.
 47. Choi JH, Yates Z, Veysey M, Heo YR, Lucock M. Contemporary issues surrounding folic Acid fortification initiatives. *Prev Nutr Food Sci* 2014; 19: 247-60.
 48. Mavrogenis S, Urban R, Czeizel AE, Ács N. Possible preventive effect of high doses of folic acid for isolated hypospadias: a national population-based case-control study. *Am J Med Genet A* 2014; 164A: 3108-14.