

## Deficiencia del ácido fólico y sus repercusiones en la formación del tubo neural

### Folic acid deficiency and its impact on neural tube formation

Janco Mamani Alvaro \* Patty Flores Henry Diego. \*\*

\* Médico Cirujano

\*\* Estudiante de Medicina - Universidad Mayor de San Andrés

#### RESUMEN

Los defectos congénitos por la deficiencia del ácido fólico, manifiestan numerosos padecimientos heterogéneos, cuya causa en ocasiones es desconocida o incierta. Actualmente, según datos de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S), representan un importante problema de salud en el mundo, por ser una de las principales causas de morbilidad y mortalidad perinatal e infantil.

Se reporta aproximadamente que del 2-5% de los recién nacidos vivos y el 15% de los recién nacidos muertos presentan uno o más defectos anatómicos mayores al nacimiento.

El diagnóstico de estos defectos se puede incrementar hasta en un 10% en los primeros cinco años de vida, debido principalmente a aquellos que de manera inicial se encuentran en forma latente y/o que no son detectados al momento de nacer, ya que sus manifestaciones son de detección tardía.

Los defectos al nacimiento más frecuentes y estudiados, en cuanto a su etiología, son los defectos del tubo neural (DTN) que incluyen la anencefalia, el encéfalocele y el mielomeningocele.

En la última década se han llevado a cabo numerosos estudios epidemiológicos, con lo que se ha logrado conocer un poco más sobre su etiología y la manera de prevenirlos; por ejemplo, la protección de los padres ante la exposición de agentes físicos, químicos o biológicos tóxicos nocivos a la mujer durante el embarazo y en etapa periconcepcional con la adecuada alimentación rica en ácido fólico, indispensable para el desarrollo satisfactorio del producto durante la gestación.

**Palabras clave.-** Ácido Fólico; Tubo Neural; Malformaciones del Sistema Nervioso.

#### SUMMARY.-

Birth defects by folic acid deficiency, manifest many heterogeneous diseases, which cause is sometimes unknown or uncertain. Currently according to the World Health Organization (WHO) it represents an important health problem in the world, being one of the leading causes of perinatal morbidity and infant mortality.

It is reported that approximately 2-5% of live births and 15% of dead births presents one or more anatomical birth defects.

Diagnosis of these defects can be increased up to 10% in the first five years of life, mainly due to those in initially found in latent form, and / or that are not detected at birth, as their manifestations are of late detection.

The most common and studied birth defects, regarding its etiology are neural tube defects (NTDs), including anencephaly, encephalocele and myelomeningocele.

In the last decade there have been numerous epidemiological studies, which has gotten to know a little more about their causes and how to prevent them, for example, the protection of parents exposure to physical, chemical or biological toxic noxious to women during pregnancy and periconceptional stage with proper diet rich in folic acid, essential to the successful development of the product during pregnancy.

**Keywords.-** Folic Acid; Neural Tube; Nervous System Malformations.

#### INTRODUCCION

Las malformaciones congénitas son un problema de salud pública que tiene grandes repercusiones en el ámbito familiar y la sociedad, la causa de la mayoría de las malformaciones es multifactorial, lo cual implica la interacción de factores genéticos, ambientales o deficiente alimentación de la mujer.

(2)

El ácido fólico administrado a mujeres embarazadas confiere protección contra defectos del tubo neural, en la actualidad se considera que toda mujer con planes de un embarazo debería tomar un suplemento de ácido fólico, especialmente

si se cataloga como perteneciente al grupo de riesgo.

Se considera grupo de riesgo a las mujeres que hayan tenido un hijo anterior con defectos del tubo neural.

La administración del ácido fólico, debe empezar al menos un mes antes de la gestación y durante los tres meses siguientes en un embarazo planificado.

Actualmente la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una dosis de 4 mg/día con la ingesta de alimentos. (4)

El ácido fólico en fechas posteriores a las referidas, ya no tiene este efecto protector aunque si posiblemente otros efectos beneficiosos, puede actuar como antianémico.

### HISTORIA

El ácido fólico fue descrito por la Dra. Lucy Willis, médica británica y su asistente M. M. Metha, quienes descubrieron en 1930 un factor que fue capaz de curar la anemia megaloblástica debida a las deficiencias dietéticas en las mujeres embarazadas de la India, este factor soluble en agua fue denominado Factor Willis o Vitamina B11. Las investigaciones del ácido fólico se relacionaron con el estudio de la anemia y con ciertos factores de crecimiento.

Inicialmente recibió varios nombres, entre los cuales: factor de fermentación de *Lactobacillus casei*, factor de eluato de norita, vitamina M, vitamina Bc, Vitamina B9, Vitamina B10, Vitamina B11, factores R, S y U, factor SLR, para finalmente llamarlo ácido fólico.

Originalmente, la obtención del ácido fólico se llevó a cabo a partir de su extracción del hígado crudo, aunque posteriormente se aisló en la hojas de espinacas, de ahí su denominación actual del latín folio = hoja.

### EL ÁCIDO FÓLICO Y LA EMBRIOLOGÍA HUMANA

La placa neural, se forma el día 18 de la gestación, en el dorso del disco germinativo trilaminar, donde se forma un engrosamiento del ectodermo, a nivel de la línea media en posición cefálica del nudo primitivo o sea en el sector ectodérmico ubicado en el dorso de la notocorda. (1)

Rápidamente se extiende en sentido caudal, ocupando los lugares que abandona la línea primitiva, al mismo tiempo que dicho nódulo retrocede, este retroceso indica un alargamiento equivalente por parte de la notocorda, su acción inductora sobre el ectodermo suprayacente es la causa que desencadena los procesos biológicos responsables de la conversión de dicho ectodermo en neuroectodermo.(1)

Las células cilíndricas que integran la placa neural sufren un estiramiento de sus extremos apicales adquiriendo un aspecto cuneiforme, como consecuencia la placa se transforma en un surco neural, cuyos bordes laterales elevados se denominan pliegues neurales.(1) La aproximación progresiva de los pliegues neurales determina la formación del tubo neural por fusión de los mismos. La unión se inicia a nivel del cuarto somito y continúa simultáneamente en sentido cefalocaudal. El cierre del tubo neural no es completo, permanece abierto en sus extremos cefálico y

caudal constituyendo los llamados neurópodos cefálico y caudal respectivamente, que comunican en forma transitoria la luz del conducto con la cavidad amniótica; el neurópodo cefálico se oblitera en el periodo de 18 a 20 somitos (día 25) y el neurópodo caudal lo hace en el periodo de 25 somitos (día 27). (1)

Las células que constituyen los pliegues neurales no están incluidas en las paredes del tubo, sino que forman una cresta neural a cada lado entre el neuroectodermo y el ectodermo de la superficie, estas células forman en principio acúmulos situados dorsolateralmente en relación con el tubo, y originan a los ganglios sensitivos o de la raíz aferente de los nervios raquídeos y craneales de esta manera estas crestas participan en la formación del sistema nervioso periférico.(1)

Conforme avanza el desarrollo en la región craneal, las paredes del tubo neural crecen a una velocidad mayor, dando origen a dilataciones y pliegues encefálicos, este segmento dilatado origina el encéfalo y la porción caudal que permanece con un diámetro menor o más o menos uniforme constituye la médula espinal.

Las dilataciones craneales reciben el nombre de vesículas encefálicas primitivas, al final de la cuarta semana se diferencian en tres:

- a) Procencéfalo o cerebro anterior.
- b) Mesencéfalo o cerebro medio.
- c) Rombencéfalo o cerebro posterior.

Los pliegues encefálicos se forman por el crecimiento acelerado y por la aparición de las vesículas se presentan como dos curvaturas de concavidad ventral denominadas pliegue cervical y pliegue encefálico.

El pliegue cervical corresponde al mesencéfalo.

El pliegue cefálico corresponde al metencéfalo.

Más tarde entre los pliegues citados y por el crecimiento desigual del rombencéfalo se forma el pliegue pontino cuya concavidad es dorsal.(1)

Las vesículas encefálicas definitivas se forman en la quinta semana, tanto el procencéfalo como el rombencéfalo sufren divisiones, originándose así cinco vesículas encefálicas definitivas que en orden cefalocaudal, estas son:

- Telencéfalo.  
De sus paredes laterales emergen las dilataciones correspondientes a los hemisferios cerebrales.
- Diencefalo.  
Da origen a varias estructuras importantes entre las que se destacan el tálamo y el hipotálamo. Además, de sus paredes emergen

las vesículas ópticas y esbozos de las glándulas endocrinas, epífisis y neurohipófisis.

- Mesencéfalo. Permanece indiviso y sufre escasas modificaciones, da lugar a la formación de los pedículos cerebrales y los tubérculos cuadrigéminos. Es la vesícula encefálica más primitiva desde el punto de vista filogénico.
- Metencéfalo. Origina el cerebelo y protuberancia.
- Mielencéfalo. Constituye el bulbo raquídeo.

El defecto a nivel del cerebro da lugar a la anencefalia y al encefalocele, y a nivel de la columna vertebral constituye la espina bífida. (6)

La anencefalia se caracteriza por la ausencia total o parcial del cerebro, incluida la bóveda craneal y la piel que la recubre, y el espacio encefalocele supone la herniación del cerebro y/o las espacio meninges a través de un defecto en el cráneo. (8)

Tanto espacio la anencefalia como el espacio encefalocele son incompatibles espacio con la vida. La espina bífida agrupa una serie de espacio malformaciones cuya característica común es una hendidura a nivel de la columna vertebral que puede espacio ir acompañada de un prolapso de las meninges, espacio que se denomina meningocele o incluso de la médula, espacio espinal, originando el mielomeningocele. (12)

Éste se considera la forma más incapacitante de espina bífida, y se caracteriza por la exposición de tejido nervioso recubierto por meninges a través de un defecto de la columna vertebral; ello origina una lesión permanente de la médula espinal y los nervios espinales produciendo diversos grados de parálisis así como pérdida del control de los esfínteres vesical e intestinal.

Alrededor de la mitad de los casos de DTN corresponden a una espina bífida aislada, y aproximadamente la otra mitad a una anencefalia con o sin espina bífida. Las consecuencias clínicas son muy serias, los fetos anencéfalos mueren antes o poco después del parto, y una parte de los nacidos con espina bífida llegan a la edad adulta pero con parálisis de miembros inferiores y un grado variable de incontinencia urinaria y fecal. (2)

Las causas de los defectos del tubo neural (DTN) aislados no se conocen con exactitud, pero se piensa que la mayoría de estos defectos presentan un origen multifactorial, de forma que podrían influir factores genéticos y ambientales. El componente genético es complejo y no bien conocido. En cuanto a los factores ambientales, según múltiples investigaciones epidemiológicas, constituyen una de las causas más importantes de los DTN, siendo el déficit de folatos la circunstancia más relacionada.

La incidencia mundial de los DTN oscila entre 1-8 casos por cada 10.000 nacidos vivos, con un aumento de dicha incidencia en individuos caucásicos y en los niveles socioeconómicos bajos, existiendo variaciones geográficas. (7)

El riesgo de presentar un DTN aumenta cuando existen antecedentes familiares, de forma que mujeres con un embarazo previo afectado presentan un riesgo de recurrencia del 2-3% (10 veces más que la población general) y con dos embarazos previos de un 10-15%. Este riesgo también está aumentado en las mujeres con diabetes tipo 1 y en las que reciben tratamiento con algunos anticóncitos como ser (fenitoína, valproico y carbamacepina). (2)

### **ABSORCIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO**

La mayoría de los folatos en los alimentos están presentes principalmente como poliglutamatos, que son menos absorbidos que los monoglutamatos.

El monoglutamato se obtiene mediante la hidrólisis del poliglutamato de la dieta por el folato de la hidrolasa, en la superficie del borde ciliado de las células de la mucosa yeyunal.

Una proteína de membrana interactúa con el folato en la internalización del complejo receptor-monoglutamato, dentro del complejo receptor – monoglutamato dentro del enterocitos poliglutamado, con lo cual se retiene dentro de la célula, se mantiene un gradiente de concentración para la toma de más folato y está disponible en las reacciones dependientes de éste. Subsecuentemente para ser liberado en la circulación portal es convertido de nuevo a monoglutamato, se metila y reduce dando metiltetrahidrofolato.

En el plasma la mitad del folato está libre y el resto está unido inespecíficamente a la albúmina su toma intracelular puede estar mediada por receptores específicos tisulares.

Este mecanismo explica la absorción del folato libre de la dieta, sin embargo en la leche está fundamentalmente unido a una proteína y éste complejo proteína folato es absorbido intacto en gran parte en el yeyuno íleon por un mecanismo diferente al sistema de transporte activo de absorción del folato libre. (8)

La disponibilidad biológica del folato en la leche o del folato de las dietas a las cuales se les ha añadido leche es considerablemente mayor que el folato libre.

El hígado almacena el folato en forma reducida y conjugada o lo convierte en metil FH que es secretado en la bilis y reabsorbido en la mucosa intestinal, estando disponible para los tejidos extrahepáticos acumulan folato a concentraciones

por encima del plasma por desmetilación y formación de poliglutamatos. (10)

Se estima que sólo la mitad del folato total de la dieta está disponible para ser absorbido, la cocción de los alimentos en grandes volúmenes de líquido destruye el folato de los vegetales verdes y de la carne, hasta el 90 % del folato se puede destruir por esa vía, también se pueden perder así cantidades significativas. (13)

### **METABOLISMO DEL ÁCIDO FÓLICO**

El ácido fólico o ácido pteroilglutámico es una vitamina hidrosoluble del grupo B sintetizada por las bacterias de la flora intestinal y presente en pequeña cantidad en algunos alimentos.

Los folatos tienen dos efectos biológicos conocidos:

- a) Actúan como cofactores de enzimas que son esenciales para síntesis del ADN y ARN.
- b) Son necesarios para la transferencia de grupos metilo en el ciclo de metilación de los aminoácidos, un paso fundamental en la reconversión de homocisteína en metionina. (6)

### **MECANISMOS DE ABSORCIÓN DEL ÁCIDO FÓLICO.-**

#### **DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO**

La deficiencia de ácido fólico en el ser humano se manifiesta con malformaciones congénitas a nivel del sistema nervioso; durante el desarrollo embrionario se produce el cierre del tubo neural en torno a las 6 semanas tras la concepción. (15)

Los llamados defectos del tubo neural (DTN) se producen como consecuencia de alteraciones en el cierre del mismo, y pueden tener lugar a dos niveles: cerebro y columna vertebral. Este defecto a nivel del cerebro da lugar a la anencefalia y alencefalocele, y a nivel de la columna vertebral constituye la espina bífida.

La anencefalia se caracteriza por la ausencia total o parcial del cerebro incluida la bóveda craneal y la piel que la recubre, y elencefalocele supone la herniación del cerebro y/o las meninges a través de un defecto en el cráneo.

Tanto la anencefalia como el encefalocele son incompatibles con la vida. La espina bífida agrupa una serie de malformaciones, cuya característica común es una hendidura a nivel de la columna vertebral que puede ir acompañada de un prolapso de las meninges, lo que se denomina meningocele; o incluso de la médula espinal originando el mielomeningocele. (8)

Éste se considera la forma más incapacitante de espina bífida, y se caracteriza por la exposición de tejido nervioso recubierto por meninges a través de un defecto de la columna vertebral; ello origina una lesión permanente de la médula espinal y los nervios espinales produciendo diversos grados de

parálisis así como pérdida del control de los esfínteres vesical e intestinal.

Alrededor de la mitad de los casos de defectos del tubo neural (DTN) corresponden a una espina bífida aislada, y aproximadamente la otra mitad a una anencefalia con o sin espina bífida.

Las causas de los DTN aislados no se conocen con exactitud, pero se piensa que la mayoría de estos defectos presentan un origen multifactorial, de forma que podrían influir factores genéticos y ambientales.

El componente genético es complejo y no es bien conocido. En cuanto a los factores ambientales, según múltiples investigaciones epidemiológicas, constituyen una de las causas más importantes de los DTN, siendo el déficit de folatos la circunstancia más firmemente relacionada. (8)

### **PROFILAXIS DE LOS DTN CON FOLATOS DURANTE EL EMBARAZO**

La suplementación periconcepcional con folatos tiene como objetivo disminuir el riesgo de recurrencia y de la primera ocurrencia de los DTN. El efecto protector demostrado de la suplementación con folatos durante el periodo periconcepcional sobre los DTN, hace que quede claramente indicada la necesidad de aumentar el ingreso de folatos tanto en las mujeres con alto riesgo de DTN como en la población general.

A partir del estudio del British Medical Research Council Vitamin Study (MRC) en 1991, American Centers for Disease Control (CDC), publicaron las recomendaciones sobre la suplementación con folatos en mujeres con alto riesgo de recurrencia de DTN y posteriormente en la población general. (10)

Estas recomendaciones se resumen en:

- Toda mujer con el antecedente de un embarazo con un feto o recién nacido con un DTN debe recibir información sobre el aumento de riesgo en un embarazo posterior y que dicho riesgo se puede reducir con la toma de suplementos de folatos.
- Toda mujer con el antecedente de un embarazo con un feto o recién nacido con un DTN debe ser advertida de la necesidad de consultar con su médico tan pronto como planifique un nuevo embarazo.
- Si no existen contraindicaciones, deberá tomar suplementos de folatos tan pronto decida quedarse embarazada (al menos 4 semanas antes) y durante el primer trimestre de embarazo.
- Los suplementos de folatos deben tomarse bajo prescripción médica, en forma de monofármacos, ya que los multivitamínicos de prescripción libre, para alcanzar las dosis adecuadas de ácido fólico, pueden aportar dosis peligrosas de vitaminas A y D.

- Todas las mujeres en edad fértil deben tener en cuenta a la hora de planificar su embarazo la necesidad de consumir cantidades suficientes de folatos, bien a través de la dieta o bien con suplementos farmacológicos.
- Actualmente existe consenso en las recomendaciones emitidas por la mayoría de las sociedades científicas y organismos internacionales para la prevención primaria de los defectos del tubo neural.

En situaciones de bajo riesgo (mujeres sin antecedentes de DTN): dosis inferiores a 1 mg/día. Fuerza de recomendación A para 0,8 mg/día y B para 0,4 mg/día desde 4 semanas antes de la concepción y hasta 12 semanas después de la concepción con niveles de evidencia I y II-2. (6)

En situaciones de alto riesgo:

- Mujeres con un embarazo previo afectado de DTN: suplementos de 4 mg/día desde 4 semanas antes de la concepción hasta 12 semanas después de la concepción. Fuerza de recomendación A, nivel de evidencia. (6)

## DISCUSIÓN

Los estilos de vida femenina han originado actualmente que se produzca un cambio significativo en la forma de alimentación y por consiguiente se produzca una mala nutrición.

Como consecuencia de esa mala nutrición y deficiencia del ácido fólico, se puede generar la

## BIBLIOGRAFIA

- (1) Dávalos Crespo F. Embriología y Genética. 3ra. Ed. La Paz Bolivia.
- (2) A. I. González González, M. M<sup>a</sup> García Carballo. Deficiencia del Acido fólico y origen de malformaciones en el Sistema Nervioso. Barcelona España 2011.
- (3) Moore Persaud. Embriología Clínica. Sexta Edición. Mexico 2003. Pp. 73 – 486.
- (4) Sadler – Lagman. Embriología médica. 11ed. Barcelona España. 2010. Pp. 73 – 74- 294 – 297.
- (5) Pita Rodríguez G. Acido fólico y vitamina b12 en la nutrición humana.
- (6) Casanueva E, Carsolio A, Garza-Chazaro Ma.G. Deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12 en mujeres mexicanas urbanas en edad reproductiva.
- (7) Secretaría de Salud México. Acido Fólico y la prevención de defectos al nacimiento. Mexico D.F. 2010.

presentación de malformaciones a nivel del tubo neural.

Debería realizarse orientación alimentaria y eventualmente programas de suplementación dependiendo de los factores causales identificados.

En nuestro país no existe información respecto a la prevalencia de este tipo de malformaciones, debemos incrementar las investigaciones acerca de este tema.

Así mismo, la deficiencia de los otros factores de riesgo modificables, como la deficiencia de ácido fólico (al igual que la de hierro), es fácil de corregir a corto plazo, se basa en la decisión de fortificar ciertos alimentos, de consumo masivo, con concentraciones adecuadas de ácido fólico sintético; los alimentos susceptibles de fortificación son fundamentalmente los granos de arroz, cereales, las harinas de maíz y de trigo, por lo que desde el gobierno central se deberían generar estrategias que fortalezcan a que se lleve a cabo esta acción.

## AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a la biblioteca del Instituto de Biología de la Altura y a la Biblioteca de la Facultad de Medicina de la Universidad Mayor de San Andrés, por facilitarnos la bibliografía para la redacción del presente artículo de revisión.

- (8) López Merino Josefina, Nutrición y Salud para Todos, editorial Trillas, segunda edición, México DF. 1999.
- (9) Yudkin John, Enciclopedia de la Nutrición, Editorial Trillas, primera edición, México, DF. 1993.
- (10) Tablas de uso Práctico del valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en México, Edición 1992, Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.
- (11) López Rodríguez MJ., Sánchez Méndez JI., Sánchez Martínez M.C., y col. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones.
- (12) Calvo E., Biglieri A., Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. México DF.
- (13) Gomis Hernández I., Gautier du Défaix G., Salazar Anturez M. Instituto de Hematología e Inmunología. Deficiencia de hierro y ácido fólico en mujeres en edad fértil. Madrid España.