

ÁCIDO FÓLICO Y SU RELACIÓN CON MALFORMACIONES POR DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Folic Acid and its relationship to malformations due to neural tube closure defects

Andrea Gutiérrez, Manuel A. Zúniga, Arline I. Murillo, Rosa I. Taylor, Tania M. Bustillos, Luis F. López*

RESUMEN

En la presente revisión bibliográfica se hace referencia del ácido fólico, vitamina perteneciente al complejo B, cuya ingestión en etapa preconcepcional contribuye a la prevención de defectos congénitos y otros problemas relacionados con la salud del ser humano.

El Ácido Fólico (AF) es necesario para la formación de proteínas estructurales y hemoglobina. La deficiencia de AF es la condición en que cuerpo carece de reservas adecuadas de vitamina B9. Durante toda la gestación se debe ingerir AF, debido al continuo proceso de crecimiento y desarrollo del embrión y feto, donde el AF participa en la metilación del ADN, proceso imprescindible para la constante división y crecimiento celular.

El cierre de neuroporos del tubo neural ocurre antes que finalice el primer mes de embarazo. Cuando la mujer se da cuenta que está embarazada, las consecuencias de una dieta deficiente en AF ya habrán mostrado sus consecuencias, provocando varias deformaciones congénitas denominadas malformaciones por Defectos de cierre del Tubo Neural (DTN).

La ingesta de AF debe recomendarse en toda la vida reproductiva de la mujer (pubertad-antes de menopausia), esto evita el aumento de la homocisteína; productor importante de DTN.

Palabras clave: Ácido fólico, metabolismo, embriología, tubo neural, homocisteína.

ABSTRACT

This bibliographical review refers to folic acid, a vitamin that pertains to the B complex group; its intake during the pre-conceptual phase contributes to the prevention of congenital defects and other problems related to the health of the human being.

Folic Acid (FA) is necessary for the formation of structural proteins and hemoglobin. A deficiency of FA is a condition in which the body lacks an adequate reserve of vitamin B9. FA should be taken during the entire gestation period due to the continuous growth and development process of the embryo and fetus, in which the FA participates in the DNA methylation, which is a fundamental process for the continuous cellular division and growth.

The closure of the neuropores in the neural tube occurs before the end of the first month of pregnancy. By the time the woman becomes aware of her pregnancy, the consequences of a diet deficient in FA will be evident, causing various congenital malformations known as neural tube closure defects (NTCD).

The FA intake must be recommended during all the reproductive phase of women (puberty-menopause), this will prevent the increase in the homocysteine levels, an important factor in the formation of NTCD.

Keywords: folic acid, metabolism, embryology, neural tube, homocysteine.

INTRODUCCIÓN

El ácido fólico también conocido como folato, folacina o vitamina B9, es una vitamina perteneciente al complejo B, descubierto en 1945 por laboratorios Lederle. Folato es el término más utilizado para referirse a una familia de vitámeros de actividad biológica relacionada, toma su nombre del latín folium (hoja), debido a que por primera vez se aisló de las hojas verdes de verduras⁽¹⁾.

La función principal de este grupo de compuestos es actuar como coenzima en la transferencia de fragmentos simples de carbono. El ácido tetrahidrofólico es un portador de formil de carbón único, hidroximetilo o grupos metilo. Tiene acción importante en la síntesis de las purinas, guanina, adenina y de pirimidina timina, que son compuestos que se utilizan para la formación

*Estudiantes de II año de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias Médicas, UNAH

de ácidos nucleicos: Ácido Desoxirribonucleico (ADN) y Ácido Ribonucleico (ARN), esenciales para la división celular e indispensables para el crecimiento, multiplicación y migración celular, procesos necesarios para el cierre del tubo neural, que depende de una división celular rápida.

Los DTN afectan de 0.5 a 2 x 1000 embarazos a nivel mundial y constituyen el segundo grupo más común de defectos del nacimiento después de los defectos congénitos del corazón⁽²⁾. Se estima que la prevalencia de las formas más comunes de los DTN (anencefalia y espina bífida) es 300.000 casos al año en el mundo y, aunque las prevalencias varían entre países, se evidencia desde hace dos décadas un declive en las frecuencias de DTN, principalmente en los países desarrollados.

Etiología

En la cuarta semana de vida intrauterina se inicia el proceso de cierre del tubo neural a partir del estado de 6 a 7 somitas (estadios 9 - 10 de Carnegie). El cierre se origina entre somitas opuestos, expandiéndose caudal y rostralmente, permaneciendo abiertos los neuroporos rostral (anterior-cefálico) y caudal (dorsal-posterior). Entre los días 24 y 27 se completa el cierre de los neuroporos. Tradicionalmente, se ha expuesto que la falla en el cierre del neuroporo anterior origina la anencefalia y que la falla en el cierre del neuroporo posterior origina la espina bífida por un proceso de muerte celular en los bordes del tubo, secundario a falta de elevación de los pliegues de las crestas neurales.

Sin embargo, el análisis detallado del DTN expone una complejidad mayor que indica anomalías previas a la formación del tubo, señalando que el DTN se origina en eventos anormales en la gastrulación y neurulación⁽³⁾.

Forma activa y metabolismo

El tetrahidrofolato (**FH4** o **THF**) es la forma biológicamente activa del folato⁽⁴⁾. El metabolismo del AF y la homocisteína es esencial para entender el desarrollo del DTN, porque los polimorfismos genéticos de las enzimas involucradas en esta vía metabólica interactúan de manera diferencial con el ambiente. Esta vía convierte el AF en compuestos de tetrahidrofolato dirigidos a otras vías del metabolismo de la vitamina

B12 y a la síntesis del ADN. La enzima 5,10-metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) convierte el 5,10-metil-tetrahidrofolato en 5-metil-tetrahidrofolato, intermediario en la conversión del metabolismo de la homocisteína a metionina. Los polimorfismos en la MTHFR han sido relacionados con un incremento en el riesgo de padecer DTN y otras enfermedades, incluidas las enfermedades cardiovasculares y el cáncer de colon⁽²⁾.

Los folatos que ingresan en la célula intestinal son transferidos al plasma sin sufrir más transformaciones, a excepción de una pequeña parte que es reducido y metilado para dar lugar a 5-metilTHF.

Distribución

El 5-metilTHF, de la circulación general se difunde a los tejidos y los demás derivados monoglutámicos son metabolizados principalmente a nivel del hígado. Allí, los monoglutamatos son reducidos y metilados formándose 5-metilTHF, el cual pasa de nuevo a la circulación desde donde llegará a todos los tejidos. Las formas activas van a ser siempre las formas reducidas, por ello, en el hígado y otros tejidos existe una enzima, la dihidrofolato reductasa que cataliza la reducción a Dihidrofolato (DHF) y Tetrahidrofolato (THF). El hígado también almacena folatos como poliglutamatos, principalmente como pentaglutamatos, estas reservas (en torno a 5 ó 10 mg) son suficientes para cubrir las necesidades durante aproximadamente 4 meses.

Gracias al metabolismo hepático, la forma circulante mayoritaria es el 5-metilTHF, el cual en sangre se encuentra unido a proteínas, principalmente a albúmina y a una de alta afinidad por los folatos, llamada «proteína ligante de folatos». La tasa plasmática de folatos es de 10 a 30mmol/L mientras que en los eritrocitos se encuentra en concentración de 10 a 30 veces más alta.

Los folatos se distribuyen en el organismo a través de la circulación, principalmente hacia tejidos de rápida división celular como la médula ósea o la mucosa gastrointestinal, ya que necesitan el folato para la síntesis de ADN.

El contenido total de folatos en el organismo se encuentra entre 5 y 10 mg, siendo los órganos más

ricos en folatos el hígado (2,7-15,6 mg/g) y el cerebro. La tasa de folatos en líquido cefalorraquídeo es 3 o 4 veces superior a la tasa plasmática⁽⁵⁾.

Funciones bioquímicas y actividad biológica

En la célula, la función de los folatos reside principalmente en su capacidad para donar y captar unidades de carbono. El THF es capaz de captar el grupo metilo de la serina en una reacción reversible catalizada por la serinahidroximetiltransferasa que da lugar a 5,10-metilénTHF.

El 5-metilTHF, es el derivado que cede su grupo metilo en la síntesis de metionina a partir de homocisteína en una reacción catalizada por la metionina sintasa, enzima que además requiere la presencia de vitamina B12 como cofactor.

Esta es una de las reacciones principales del ciclo de la metilación, en el cual se sintetiza S-adenosilmetionina, molécula que actúa como donante de grupos metilo en un sinnúmero de reacciones de transmetilación implicadas en el metabolismo celular⁽⁵⁾.

Implicaciones

Existe una relación biológica inversa muy importante entre homocisteína y ácido fólico. La homocisteína, es un aminoácido no esencial cuya única fuente en el organismo humano es el catabolismo de la metionina. La deficiencia nutricional de folatos, vitamina B6 o vitamina B12 pueden aumentar los niveles de homocisteína total (tHcy) en plasma.

Las concentraciones de homocisteína en sangre están inversamente relacionadas con los niveles de folatos, vitamina B12 y en menor grado de vitamina B6 en sangre. También dependen, parcialmente, de la actividad enzimática de la metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR), ya que los portadores de la variante homocigota anormal (T/T) de la mutación C677T en el gen que codifica esta enzima, que conduce a una variante termolábil con menor actividad funcional, parecen requerir un aporte continuado de folatos para evitar la acumulación de homocisteína en sangre.

El aumento de la concentración de homocisteína total (tHcy) en plasma puede ser factor de riesgo para tener hijos con DTN. Cabe pensar que la eficacia de la su-

plementación periconcepcional con folatos en la prevención de DTN es debida a su efecto hipohomocisteinémico, evitando la exposición del embrión a un agente potencialmente teratogénico.

Los folatos son la forma de suplementación más eficaz para disminuir la concentración de homocisteína en personas con una hiperhomocisteinemia moderada. Los niveles elevados de homocisteína en plasma pueden explicarse por carencia de folatos, por mutación en los genes de la enzima 5,10-metiléntetrahidrofolato reductasa (MTHFR, 677 C → T y 1298 A → C) o por ambas situaciones. Se desconoce el mecanismo por el cual la hiperhomocisteinemia produce efecto teratogénico en el ser humano⁽⁶⁾.

La reparación del ADN parte de la síntesis de metionina, usando cobalamina y folato. La metionina sintasa-metilcobalamina dependiente cataliza la metilación de la homocisteína a metionina y la reducción del nucleótido pirimidílico desoxiuridinmonofosfato (DUMP) a desoxitimidilmonofosfato (DTMP).

El DUMP es el precursor del Uracilo (U) y el DTMP es el precursor de la Timina. El ARN incorpora en su síntesis únicamente al uracilo, además de los nucleótidos esenciales; Adenina (A), Guanina (G), y Citosina (C), mientras que el ADN incorpora, en vez del Uracilo (U), a la Timina (T). No obstante, en ausencia de B12 o de AF, la reducción del U y T se ve truncada, generando únicamente la producción de uracilo. Por tanto, sin sustrato de Timina no se puede sintetizar el ADN, aumentando la concentración de ARN celular y la síntesis de proteínas, acrecentando, a su vez, su volumen sin dividirse para completar el ciclo celular⁽²⁾.

La variante termolábil de la metiléntetrahidrofolato reductasa

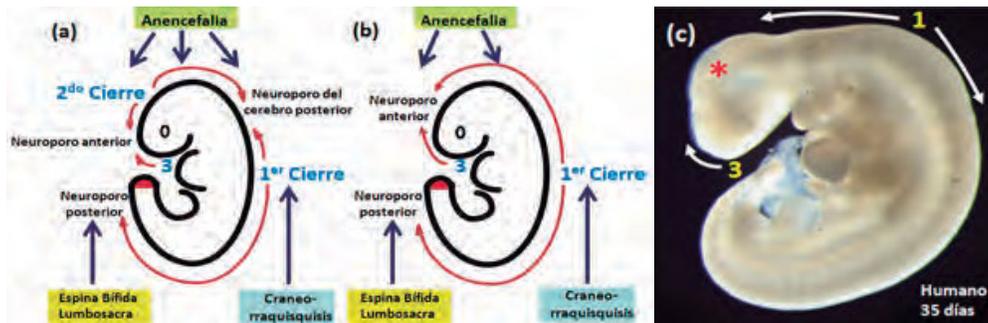
Recientemente se ha identificado la presencia de una variante de la enzima metiléntetrahidrofolato reductasa que presenta menor actividad, es más termolábil y se produce por una mutación genética. La presencia de la variante termolábil da lugar a una serie de alteraciones en el metabolismo de los folatos, ha sido implicada en la etiología de enfermedad cardiovascular y malformaciones congénitas conocidas como DTN. Los individuos que presentan esta mutación pueden tener un mayor requerimiento de folatos⁽⁵⁾.

El factor genético

En humanos, la fusión del tubo neural se describe en términos de primer y tercer cierre, mientras que en ratones (organismo en el que se ha estudiado el tema de manera más intensa, con el propósito de extrapolar a casos humanos) se documenta en primer, segundo y tercer cierre. Por ende el tubo neural comienza a fusionarse rostralmente desde el primer cierre, iniciándose en el límite cervical y del rombencéfalo y caudalmente desde el tercer cierre, que inicia en la extremidad rostral del prosencéfalo, para cerrar en un solo neuroporo anterior (rostral o craneal)⁽⁷⁾. (Figura N° 1). Las variaciones en el cierre de las dos regiones activas involucran la interacción entre vías del desarrollo

reguladas por la proteína Sonic Hedgehog (ShhV), las BMPs (proteínas morfogenéticas del hueso) y la vía Wnts.VI Por su lado, la Shh determina el destino de las células de las capas embrionarias primitivas, expresándose a lo largo del neuroectodermo, desde la notocorda hacia el piso de la placa neural, inhibiendo la diferenciación de las células neuronales dorsales y la cresta neural. Su acción es antagonizada por las BMPs y las Wnts del ectodermo dorsal que promueven la diferenciación de las crestas. Un desequilibrio entre agonistas y antagonistas de la diferenciación desestabiliza el desarrollo neuroectodérmico impidiendo el cierre completo del tubo.

Figura N° 1
Formación patológica del tubo neural



Tomado con autorización de: Copp AJG, Nicholas D. E. Neural tube defects—disorders of neurulation related embryonic processes. WileyInterdisciplinaryReviews:Developmental Biology.2013;2(2):15.3

Figura 1. Representación de los eventos principales en el cierre del tubo neural en embriones de ratón (a) y humanos (b). Se indican los tipos principales de DTN que resultan de un fallo de cierre a diferentes niveles del eje del cuerpo. El sombreado rojo de la cola indica el sitio de neurulación secundaria en ambas especies. Alteración de este proceso conlleva a una espina bífida oculta. En ambas especies, el primer cierre ocurre en el límite del cerebro posterior (rombencéfalo)/cervical, y el cierre se extiende bidireccionalmente de este sitio. En el ratón, un segundo cierre ocurre en el límite del cerebro anterior (prosencéfalo)/cerebro medio (mesencéfalo) extendiéndose también de forma rostral y caudal. El segundo cierre no parece ocurrir en embriones humanos (b). Un tercer cierre ocurre en ambas especies en el extremo rostral de la placa neural, extendiéndose caudalmente. Por lo tanto, en ratones, el cierre se completa secuencialmente en el neuroporo anterior, neuroporo del cerebro posterior, y el neuroporo posterior. En humanos, debido a la falta de un segundo cierre, es más probable que solo existan dos neuroporos: anterior y posterior. (c) Embrión humano 35 días después de fertilización del Human Developmental Biology Resource (www.hdbr.org). La neurulación se ha completado recientemente en la región espinal inferior. Las posiciones del primer y tercer cierre, y las direcciones de cierre se han marcado. El mesencéfalo de este embrión humano (asterisco rojo) es relativamente pequeño comparado con el estado correspondiente de desarrollo en un ratón. Esto podría indicar que el segundo cierre es un paso intermedio innecesario para lograr un cierre de la parte craneal del tubo neural en humanos.

Este desequilibrio entre la gastrulación y el inicio de la neurulación explica las manifestaciones óseas y neurológicas de los DTN.

Igualmente, un aumento en la acción de las BMPs, por ausencia de su antagonista, incrementaría la diferenciación desordenada de células dorsales y de la cresta,

induciendo una diferenciación anormal del mesénquima óseo y de la neurulación espinal⁽²⁾.

El gen de la enzima 5,10 metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) ha sido ubicado en el cromosoma 1 (región 1p36.3). El error molecular que produce el de-

fecto es el polimorfismo del gen que codifica para la enzima MTHFR, en la cual existe una sustitución de citosina por timina en el nucleótido 677 (677 C-T) trayendo consigo la sustitución de alanina por valina en la proteína. Una de cada 7 personas de la población presenta este polimorfismo que provoca una enzima con menor estabilidad y nivel de actividad, lo cual es responsable del déficit de folatos por lo que se requiere de un incremento en la administración. Las mutaciones de la MTHFR no sólo se asocian a la no disyunción productora de aneuploidías sino a otros defectos congénitos como los cardiovasculares y del Sistema Nervioso Central⁽¹⁾.

Los polimorfismos de un sólo nucleótido (SNPs) representan variaciones de un sólo par de bases del ADN y se estima que alrededor de 60.000 SNPs relacionados con genes del metabolismo tienen consecuencias funcionales en la proteína codificada. Dos SNPs, el 677C T y el 1298^a C tienen un efecto dosis-dependiente sobre la cinética enzimática. La homocigocidad, fenómeno en que una célula o un individuo tienen alelos idénticos en uno o más loci de cromosomas homólogos, para el SNP 677C T (genotipo TT) se asocia con una disminución de 70% de la actividad enzimática de la MTHFR. La heterocigocidad, o la medida de variabilidad genética de una población que viene determinada por el número de alelos y la abundancia de estos en esa población, (genotipo CT) se asocia con un decremento de 30%. Estudios de casos y controles establecieron que la distribución de polimorfismos funcionales de la MTHFR que alteran el balance folato/homocisteína están involucrados en la etiología del DTN.

De otra parte, el riesgo relativo de desarrollar DTN de un portador de uno de los SNPs funcionales varía en razón al poseedor del polimorfismo. Los niños con espina bífida, así como sus padres, son portadores del genotipo TT de forma más frecuente que la población general. Si el padre es el portador del genotipo TT se estima un riesgo relativo (RR) de 2,2 para desarrollar espina bífida en la descendencia. Si la madre es la portadora, el RR para su descendencia es de 3,7 y si un individuo es portador de TT (embrión en desarrollo) el riesgo de desarrollar espina bífida es de 2,9. De lo anterior se concluye que el SNP 677C T en el embrión

y en los padres está asociado con un riesgo mayor de desarrollo de los DTN de forma dosis dependiente.

Ahora bien, las alteraciones genotípicas en la MTHFR explican las variaciones epidemiológicas de DTN. Por ejemplo, Finlandia y México representan dos extremos en la prevalencia de DTN y en las frecuencias alélicas de 677C T. La prevalencia en México de los DTN es de 16,5 por 10.000 y en Finlandia es de 3,5 por 10.000 nacimientos, mientras que la frecuencia del genotipo TT en México es de 32,2% y de 4% en Finlandia. Al estandarizar las dos poblaciones con respecto a la prevalencia del DTN, se predicen los RR estandarizados de padecer DTN así: 1,76 (TT vs. CC) y 1,26 (CT vs. CC) en México y Finlandia, respectivamente. Es decir que en México la población presenta un riesgo poblacional mayor de padecer DTN frente a Finlandia.

Los riesgos estiman una prevalencia de DTN de 13,7 afectados por 10.000 nacidos vivos para México y de 3,7 afectados por 10.000 nacimientos en Finlandia, indicando que los polimorfismos en la MTHFR explican una variación del 18% en las tasas entre ambos países⁽⁵⁾.

Ácido fólico y salud en mujeres en edad reproductiva

Diferentes estudios han llevado a evidencias epidemiológicas sobre la asociación de los bajos niveles de ingestión y bajos niveles séricos de AF con los defectos congénitos antes mencionados, además de que se han relacionado con la aparición de paladar hendido y labio leporino.

La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos de América (FDA), ha recomendado al servicio de salud pública de ese país la implementación de programas educacionales. También ha sido recomendada la fortificación de alimentos para el uso de embarazadas (100 µg/d como máximo), consejos de suplementación mantenida a las mujeres en edad fértil (0,4 mg/d) con vistas a que en el embarazo tengan niveles adecuados de ácido fólico y que se mantengan hasta la semana 12 de embarazo.

Las dosis recomendadas no deben ser superadas ya que un incremento en las cantidades de AF no acompañada

de vitamina B12 pudiera llevar a un desbalance entre las concentraciones de ambas vitaminas y desarrollarse una deficiencia de cobalamina con anemia megaloblástica y afectación del sistema nervioso, produciéndose daño neurológico irreversible. Incluso el daño neurológico puede ocurrir en ausencia de signos hematológicos de deficiencia.

Como resultado de todos estos estudios, los Departamentos de Salud de Estados Unidos (US Department of Health and Human Services) y Holanda (Health Council/Food and Nutrition Council) ampliaron la recomendación a todas las mujeres:

«Todas las mujeres en edad de procrear que puedan quedarse embarazadas deben consumir 0,4 mg de ácido fólico diarios (naturales, de alimentos fortificados o de suplementos) con el fin de reducir el riesgo de un embarazo afectado por espina bífida u otro tipo de DTN».

En la recomendación holandesa, se especificaron también como mujeres con un mayor riesgo de embarazo afectado por DTN aquellas en tratamiento antiepiléptico, pacientes con diabetes mellitus o mujeres bajo tratamiento hormonal para inducir la ovulación. En estos casos, recomendaban la ingesta de suplementos farmacológicos con 0,4 mg/día además de la dieta normal. Para obtener la cantidad de ácido fólico necesaria, se propusieron tres medidas:

- 1.El cambio de los hábitos alimentarios hacia el consumo de alimentos ricos en folatos,
- 2.La fortificación de alimentos con ácido fólico,
- 3.El uso de suplementos vitamínicos farmacológicos⁽⁵⁾.

Epidemiología y prevención en Honduras

En un estudio de 8,576 partos ocurridos en el Bloque Materno Infantil del Hospital Escuela del 1 de mayo al 31 de octubre de 1997, mostro que 23 niños nacieron con DTN, el 52,3% de los casos perteneció al sexo masculino y la mayoría provenían del Distrito Central de Tegucigalpa. En uno de los casos se encontró antecedente de meningocele en la madre. Aunque el 91.3% de las madres de los niños, tuvo control de embarazo y acceso a vitaminas (de composición desconocida) durante el período gestacional, el 100% no tuvo ingesta de vitaminas o minerales previo al embarazo.

El DTN más frecuente fue mielomeningocele en 86.7% y en primer lugar la hidrocefalia⁽⁸⁾, como patología asociada con 56.5%. Siete niños recibieron tratamiento quirúrgico, cuatro fallecieron y doce pendientes de cirugía. La incidencia fue de 2.6 x 1000 nacidos vivos.

Se realizó otro estudio descriptivo (2005-2008); se utilizaron historias clínicas de 57 casos del Bloque Materno Infantil del Hospital Escuela e Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS). Los resultados indicaron que el sexo femenino presentó mayor frecuencia de disrafias cráneo- espinales con 66.1%.

Con respecto al diagnóstico en los recién nacidos, el mielomeningocele lumbosacro se presentó en 43.9% de los casos estudiados en ambos hospitales⁽¹⁰⁾.

Recomendaciones

Una dieta rica en folatos es esencial para cualquier hombre o mujer y es vital para todas las mujeres en edad reproductiva. La siguiente tabla ilustra el contenido de AF y vitamina B12 que poseen algunos alimentos de consumo. (Tabla No 1).

En mujeres que se preparan para un embarazo se recomienda el consumo mínimo de 400 microgramos (µg) al día de la forma sintética del ácido fólico. Si todas las mujeres consumieran la cantidad recomendada de ácido fólico antes y durante la primera etapa de la gestación, se podría prevenir hasta un 70 por ciento de todos los DTN.

En Cuba, país con condiciones ambientales parecidas a Honduras, una dosis ideal diaria sería una tableta de 1000 µg (1 miligramo). Si se ha tenido un hijo anterior con un defecto congénito abierto, la dosis que se recomienda es de 5 miligramos al día, que de hecho es la indicación más frecuente de los médicos cubanos⁽⁴⁾.

Administrar el ácido fólico junto a la Vitamina B12 (1000 microgramos de vitamina B12 junto a 400 microgramos de ácido fólico), de no ser así, pudiera llevar a un desbalance entre las concentraciones de ambas vitaminas, y desarrollar una deficiencia de cobalamina con anemia megaloblástica y afectación del sistema nervioso, produciéndose daño neurológico⁽¹⁾.

Tabla N° 1
Composición de alimentos y cantidades necesarias para el cumplimiento de las recomendaciones de ingestión de ácido fólico y vitamina B12

Alimento	Unidad de medida	Contenido de ácido fólico	Cantidad de alimentos a ingerir para cubrir las recomendaciones (1)	Unidad de medida	Contenido de Vitamina B12	Cantidad de alimentos a ingerir para cubrir las recomendaciones (2)
Leche fluida de vaca	1 vaso	9.60	26 vasos	1 vaso	0.86	3.5 vasos
Leche en polvo entera reconstituida	1 vaso	5.20	48 vasos	1 vaso	0.65	vasos
Leche evaporada reconstituida al 50%	1 vaso	7.20	35 vasos	1 vaso	0.19	16 vasos
Yogur	1 vaso	26.95	9 vasos	1 vaso	1.34	2.2 vasos
Huevo de gallina	1 U	17.50	14 huevos	1 U	0.65	5 huevos
Carne de res	1 libra	23.00	10.8 libras	1 libra	8.28	1/3 libra
Carne de ave	1 libra	27.60	9 libras	1 libra	1.38	2 1/5 libras
Carne de carnero	1 libra	13.80	18 libras	1 libra	10.17	1/3 libra
Carne de cerdo	1 libra	13.80	18 libras	1 libra	3.68	1 libra
Hígado de cerdo	¼ libra	218.5	¼ libra	¼ libra	21.51	1/16 libra
Hígado de res	¼ libra	328.9	¼ libra	¼ libra	60.95	1/64 libra
Hígado de pollo	¼ libra	762.45	1/8 libra	¼ libra	22.31	1/16 libra
Corazón de cerdo	1 libra	4.60	54 libras	¼ libra	4.37	¼ libra
Corazón de res	1 libra	4.60	54 libras	¼ libra	14.95	1/16 libra
Corazón de pollo	--	--	--	¼ libra	8.40	1/8 libra
Riñón de res	1 libra	501.4	½ libra	¼ libra	21.85	1/16 libra
Riñón de cerdo	1 libra	377.20	2/3 libra	¼ libra	8.05	1/8 libra
Molleja de pollo	1 libra	211.6	1 libra	¼ libra	2.19	1/3 libra
Pescado	1 U	3.00	83	1 U	0.96	3
Picadillo de res extendido	1 libra	285.20	1 libra	1 libra	2.48	1 1/5 libras
Picadillo de pescado	1 libra	285.20	1 libra	1 libra	2.21	1 2/5 libras
Masa cárnica	1 libra	147.20	1.7 libra	1 libra	0.69	4 1/3 libras
Leguminosas	1 taza	44.4	5.6 taza	--	--	--
Calabaza	1 taza	48	5.2 taza	-	-	-
Berro	1 taza	83.60	3 tazas	-	-	-
Pimiento	1 mediano	19.55	13 pimientos	-	-	-
Tomate	1 mediano	24.00	10 tomates	-	-	-
Plátano fruta	1 grande	19.00	13 plátanos	-	-	-
Naranja	1 mediana	60.00	4 naranjas	-	-	-
Toronja	1 mediana	40.00	6.5 toronjas	-	-	-
Mandarina	1 mediana	20.00	12.5 mandarinas	-	-	-

-No contiene

-- No hay datos

(1)Requerimiento diario de ácido fólico para un hombre adulto 250 ug

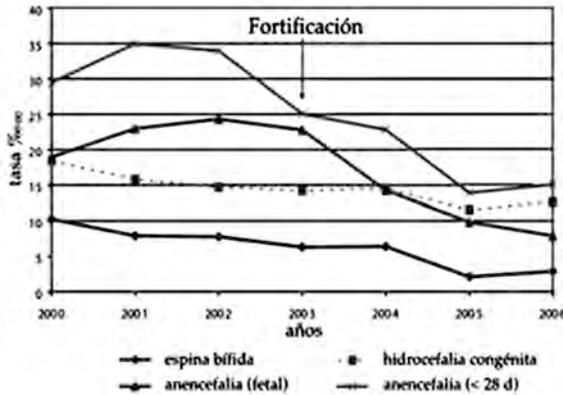
(2)Requerimiento diario de vitamina B12 para un hombre adulto 3 ug

Tomado con autorización de: Rodríguez, G. (1998). "Ácido Fólico y vitamina B12 en la nutrición humana". Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. [Internet]

Gestionar a través de la Unidad Técnica de Seguridad Alimentaria y Nutricional (UTSAN) y la Secretaría de Salud de Honduras, una implementación nacional de enriquecimiento con AF y vitamina B12 a los alimen-

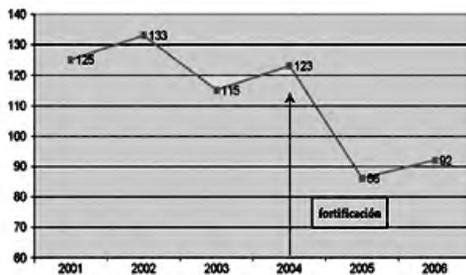
tos de la canasta básica, con dosis adecuadas para reducir la cantidad de casos de niños que nacen con disrafias cráneo espinales debido a DTN y consecuentemente disminuir la mortalidad infantil por estas causas. (Gráfico No. 1 y 2).

Gráfico N° 1
Mortalidad fetal e infantil por causas seleccionadas 2000-2006



Tomado con autorización de Calvo, Elvira B y Biglieri, Ana. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. Arch. argent. pediatr. [online]. 2008, 106(6).13

Gráfico N°2
Mortalidad infantil por hidrocefalo congénito y espina bífida (valores absolutos)



Tomado con autorización de: Calvo, Elvira B. Fortificación con ácido fólico y defectos del tubo neural. Arch. argent. pediatr. [online]. 2008, 106(4): 291-292. 12

Conclusiones:

La síntesis y reparación del ADN son dependientes de la concentración del ácido fólico; por tanto, una disminución de los niveles plasmáticos de AF disminuye la disponibilidad del nutriente intracelular, llevando a un déficit en la reparación y síntesis del ADN que disminuye el índice mitótico en los momentos críticos de la gastrulación y la neurulación.

Las concentraciones de homocisteína en sangre están inversamente relacionadas con los niveles de folatos, vitamina B12 y en menor grado de vitamina B6 en sangre. El aumento de la concentración de homocisteína total (tHcy) en plasma puede ser un factor de riesgo para tener un hijo con un DTN. La deficiencia nutritiva de folatos, vitamina B6 o vitamina B12 pueden aumentar la tHcy en plasma.

Por lo tanto la eficacia de la suplementación periconcepcional con folatos en la prevención de los DTN es debida a su efecto hipohomocisteinémico, evitando la exposición del embrión a un agente potencialmente teratogéno.

Los portadores de una mutación para la enzima MTHFR, que conduce a una variante termolábil con menor actividad funcional, parecen requerir un aporte continuado de folatos para evitar la acumulación de homocisteína en sangre⁽⁶⁾.

Un desequilibrio entre las proteínas Shh, BMPs y las Wnts, desestabiliza el desarrollo neuroectodérmico impidiendo el cierre completo del tubo neural. Este desequilibrio entre la gastrulación y el inicio de la neurulación explica las manifestaciones óseas y neurológicas de los DTN. Ya que el aumento en actividad de las BMPs, por ausencia de su antagonista Shh, incrementa la diferenciación desordenada de células dorsales y de la cresta, induciendo la diferenciación anormal del mesénquima óseo y de la neurulación espinal⁽²⁾.

La ingesta de AF durante la edad reproductiva de las mujeres, el embarazo y la menopausia es baja y la mayoría de la población no es consciente de los beneficios de este. Teniendo en cuenta la alta incidencia de embarazos no planificados, es recomendable la suplementación con ácido fólico a toda fémina en edad fértil, desde la menarquía hasta su menopausia⁽¹⁴⁾.

Tal como Marie Von Ebner dijo: “Cuando llega el tiempo en que se podría, ha pasado el tiempo en que se pudo”⁽²⁾.

Agradecimientos

A los Doctores Jorge Pineda y María del Carmen Montoya por incentivarnos a desarrollar esta revisión en su asignatura de Embriología Médica, en el primer período académico del 2013.

A los instructores de Laboratorio de Embriología Médica "Enma Deifilia Dextre Fuertes": Javier Eduardo Escobar Torres, Carmen Juliet Baca Pego, Geovanna Michele Moya y a los miembros del consejo editorial de la Revista FCM/UNAH: Licda. Lissette Borjas, Dr. German L. Zavala y Lic. Luis Edgardo Aranda.

BIBLIOGRAFÍA

1. Menéndez García R. El valor del ácido fólico en la prevención primaria de defectos congénitos y otras enfermedades del ser humano. [en Internet]. Cuba: Centro Provincial de Genética Médica Pinar del Río – Cuba 2008. [Consultado el 12 de noviembre del 2012]. Disponible en: <http://www.bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v2n1/rcgc01108.htm>
2. Suárez-Obando F, Ordóñez-Vásquez A, Zarante I. Defectos del tubo neural y ácido fólico: patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. Revisión de la literatura. I.G.H. Rev Colomb Obstet Ginecol. [en Internet]. 2010[Consultado el 12 de noviembre del 2012];61(1):49-60. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v61n1/v61n1a07.pdf>
3. Copp AJ, Green NDE. Neural tube defects—disorders of neurulation and related embryonic processes. WIREs: Dev Biol. [en Internet]. 2013[Consultado el 12 de noviembre del 2012];2(2):213-227. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/wdev.71>
4. Forrellat Barrios M, du Defaix Gomez HG. Papel del ácido fólico en la etiología de las anemias megaloblásticas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. [en Internet]. 1997[Consultado el 26 de abril del 2013];13(2):77-89. Disponible en: http://www.fmv-uba.org.ar/grado/medicina/ciclo_biomedico/segundo_a%F1o/fisiologia/CESacfolico.pdf
5. Varela-Morieras G, Alonso Aperte E. Ácido fólico y salud. [en Internet]. Madrid: FEN; 1999. [Consultado el 27 de abril del 2013]. Disponible en: <http://www.fen.org.es/imgPublicaciones/15220074224.pdf>
6. Casimiro-Soriguer Escofet FJ, Arena Ansotegui JE, Orera Clemente M, Rodríguez Rozalén MA, Bailón Muñoz E, Gallo Vallejo M. Guía para la prevención de defectos congénitos. [en Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2006. [Consultado el 27 de abril del 2013]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/docs/GuiaPrevencionDDCC.pdf>
7. Copp AJ, Greene NDE. Genetics and development of neural tube defects. J Pathol[en Internet]. 2010[Consultado el 27 de abril del 2013];220:217-30. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.2643/pdf>
8. Rodríguez-Caballero C, Alvarenga Calidonio R. Defectos de cierre del tubo neural. Rev Med Postgrados Med UNAH. [en Internet]. 1999. [Consultado el 27 de abril del 2013];4(2):169-173. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMP/pdf/1999/pdf/Vol4-2-1999-15.pdf>
9. Ropper AH, Brown RH. Principios de Neurología de Adams y Víctor. 8ªed. México D.F.: McGraw-Hill Interamericana : 2007. p533 y p860
10. Barrientos LB, Moya GM, Barahona TH, Méndez J A. Disrafías cráneo-espinales en el bloque materno infantil del Hospital Escuela y el Instituto Hondureño de Seguridad Social (IHSS) en el Período 2005-2008. Rev Fac Cienc Méd. [en Internet]. 2009. [Consultado el 27 de abril del 2013];6(2): 40-45. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2009/pdf/RFCM-Vol6-2-2009-7.pdf>
11. Rodríguez G P. Ácido Fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. Revista Cubana Aliment Nutr. [en Internet]. 1998. [consultado 26 de junio de 2009];12(2):107-19. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol12_2_98/ali07298.pdf
12. Calvo EB. Fortificación con ácido fólico y defectos del tubo neural. Arch argent pediatr. [en Internet]. 2008. [Consultado 10 de septiembre de 2012];106(4):291-292. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v106n4/v106n4a02.pdf>
13. Calvo EB, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. Arch. Argent. Pediatr. [en Internet]. 2008. [Consultado 6 de septiembre de 2012];106(6):492-498. Disponible en: <http://www.scielo.org.ar/pdf/aap/v106n6/v106n6a04.pdf>

14. Rodríguez Domínguez PL, Collazo Cantero I. Embarazo y uso del ácido fólico como prevención de los defectos del tubo neural. Rev Med Electrón. [en Internet]. 2013. [Acceso 6 de septiembre de 2012];35(2). Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202013/-vol2%202013/tema02.htm>