

El ácido fólico

en la prevención de los defectos del tubo neural

Mauricio Fidel Mendoza González*



En el campo de la salud pública, las estrategias de prevención primaria constituyen la mejor alternativa de promover la salud, máxime cuando éstas son oportunidades de gran impacto y bajo costo para la población. Hoy sabemos que el empleo de ácido fólico en el periodo previo al embarazo y durante el primer trimestre de gestación reduce hasta en 70% las probabilidades de desarrollo de defectos del tubo neural, es decir, del cerebro y la médula espinal, y existen evidencias que perfilan la posibilidad de que también intervenga como preventivo de malformaciones cardíacas, urogenitales, de los brazos y piernas y de labio y paladar hendido, amén de que su consumo previene ciertos tipos de cánceres en la edad adulta, así como el riesgo de ciertas enfermedades cardiovasculares.

Antecedentes históricos

El ácido fólico fue descrito en 1930 como un factor capaz de curar la anemia megaloblástica debida a deficiencias dietéticas en las mujeres embarazadas de la India. Dicho compuesto, que es soluble en agua, fue denominado Factor Willis o vitamina B11. En ese tiempo, las investigaciones alrededor del ácido fólico se relacionaron con el estudio de la anemia y con ciertos factores de crecimiento en los animales. En esos trabajos se comprobó que en el hígado, en la levadura y en algunos vegetales de hojas verdes exis-

ten sustancias necesarias para el crecimiento y la nutrición de determinados microorganismos y especies animales. A estas sustancias se les dieron varios nombres: 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 y factor SLR, entre otros.

Originalmente, la extracción del ácido fólico se llevó a cabo a partir de extractos de hígado crudo, aunque posteriormente se aisló en las hojas de espinacas; de ahí su denominación actual (del latín *folio*, hoja). Una nota de la doctora Willis da cuenta de los esfuerzos que se hicieron para obtenerlo: "Usando el *Streptococcus lactis* como organismo de prueba, hemos obtenido un ácido con propiedades fisiológicas muy interesantes. Se han necesitado cuatro toneladas de espinacas para realizar las primeras fases de concentración".

¿Qué es el ácido fólico?

El ácido fólico es un compuesto esencial de la dieta que interviene principalmente en la prevención de ciertos tipos de anemia. Considerado también como vitamina B9, es sintetizado por bacterias y mohos, por lo que puede obtenerse también como un subproducto en la elaboración de antibióticos.

Un aspecto fundamental para la comprensión y aplicación práctica del ácido fólico

* Instituto de Salud Pública de la Universidad Veracruzana, Ernesto Ortiz Medina 3, col. Obrero-Campesina. 91030 Xalapa, Ver., tel. (228)815-74-04, correo electrónico: mmendoza@uv.mx.

parte del conocimiento de que los humanos no pueden sintetizarlo y son totalmente dependientes de las fuentes alimentarias, y que los folatos presentes en los alimentos se encuentran en forma no sintetizada, de modo que no es posible su absorción, mientras que los folatos sintéticos contienen una forma sintetizada que facilita su absorción intestinal; así, los folatos de los alimentos tienen que ser convertidos en monoglutamatos por una enzima intestinal llamada conjugasa; por el contrario, el ácido fólico sintético de los complementos vitamínicos no requiere de esta conversión.

Es de suma importancia señalar que, en su forma natural, los folatos pueden ser desintegrados por el calor durante la cocción o por la luz ultravioleta durante el almacenaje, así como por fármacos como el etanol, la difenilhidantoina, el fenobarbital, el metotrexate, la pirimetamina o la aspirina.

El papel fundamental que tiene el ácido fólico en el organismo humano es el de funcionar como un catalizador en la formación de ciertos compuestos clave, como las nucleoproteínas, que son necesarias en la división celular y en la transmisión de rasgos hereditarios; participa también en la síntesis de la tiamina, una vitamina indispensable en la formación de la nucleoproteína del DNA, y asimismo como transporte básico del grupo C, necesario para la formación del grupo hemo, una proteína de la hemoglobina.

Una vez que el sistema gastrointestinal absorbe el ácido fólico, es llevado por vía sanguínea hacia los tejidos; se almacena principalmente en el hígado, y su excreción se realiza a través de la orina y las heces fecales. La excreción diaria de esta vitamina se hace en un promedio de 40 microgramos por la orina y de 400 por las heces, aunque esta última fracción es fundamentalmente de origen bacteriano intestinal.

Fuentes de ácido fólico

Las principales fuentes de folatos son los vegetales de hojas verdes, el hígado, las frutas y los jugos cítricos, el pan de trigo integral y la levadura de cerveza; sin embargo, el contenido de folatos en los alimentos es bastante variable (véase Tabla 1).

Tabla 1. Principales fuentes de ácido fólico en alimentos consumidos en México.

ALIMENTO (100 gramos)	ÁCIDO FÓLICO (mcg)
Hígado de pollo	738.0
Hígado de res	248.0
Hígado de carnero	220.0
Berros	200.0
Perejil	183.0
Yema de huevo	152.0
Cacahuete	145.0
Lechuga	136.0
Espinaca	140.0
Almendras	96.0
Acelga	90.0
Quelite	85.0
Brócoli	71.0
Coliflor	67.0
Chicharo	65.0
Aguacate	62.0
Pan integral (trigo)	39.0
Plátano	22.0

FUENTE: Valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en México. México: Instituto Nacional de la Nutrición y Ciencias de la Salud "Salvador Zubirán".

Un aspecto fundamental acerca de las fuentes naturales de ácido fólico es que estas cantidades no llegan en su totalidad hasta el espacio orgánico donde puedan utilizarse, por lo que habrá que suponer que cuando hay una necesidad extraordinaria de este compuesto (por ejemplo, en el embarazo), debe aportarse artificialmente mediante una dieta apropiada.

El ácido fólico y la prevención de defectos al nacimiento

Actualmente, en el ámbito mundial, los defectos congénitos o durante el nacimiento representan una de las principales causas de muerte infantil. Son un grupo numeroso de padecimientos muy heterogéneos cuya causa en ocasiones es desconocida o incierta. Se estima que aproximadamente de 3 a 4% de todos los nacidos vivos y hasta 15% de los muertos son afectados por un defecto en el nacimiento. Los defectos más frecuentes y estudiados en cuanto a la causa que los provoca son los del tubo neural (DTN) que incluyen la anencefalia, el encefalocele y el mielomeningocele. Diferentes estudios observacionales, de intervención y ensayos clínicos controlados han demostrado que el consumo de ácido fólico en el periodo preconcepcional reduce el riesgo de embarazos afectados por DTN.

Desde 1992, apoyándose en los resultados de dos grandes estudios realizados en Inglaterra y Hungría, el Departamento de Salud Pública de Estados Unidos estableció que había suficientes evidencias que apoyaban este hecho. El estudio inglés, llevado a cabo en 1983 en 33 centros de atención de siete países, evaluó el rol del ácido fólico en la prevención terciaria. En este trabajo se incluyeron mujeres con el antecedente de tener hijos con DTN, y el resultado permitió estimar un porcentaje de prevención de 72%. El estudio húngaro, a su vez, se hizo para conocer el efecto del ácido fólico en la prevención primaria. En este trabajo, los participantes fueron colocados al azar en dos grupos; al primero se le administró diariamente un multivitamínico en forma de tabletas que contenían ácido fólico, y al segundo un placebo o sustancia carente de efectos. A ambos grupos se les administró la sustancia correspondiente desde un mes previo al embarazo. El estudio, que concluyó en 1991,

incluyó a 4,156 participantes sin historia previa de DTN. De las 2,104 participantes que recibieron ácido fólico, ninguna tuvo un embarazo con DTN, y de las 2,052 participantes que no tomaron ácido fólico en el periodo periconcepcional, seis de ellas tuvieron un embarazo con DTN.

Los datos que han aportado estos estudios y otros más son alentadores, pues ahora sabemos que la deficiencia de ácido fólico en la etapa periconcepcional puede ocasionar defectos en el desarrollo durante las primeras semanas del embarazo, cuyo periodo crítico (de la segunda a la octava semana) genera los defectos de cierre o de reapertura en la formación del tubo neural, la columna vertebral y/o el cráneo.

Se estima que alrededor de 8% de los defectos al momento del nacimiento dependen de factores ambientales, 33% de factores genéticos y cromosómicos, y el resto por la interacción de factores genéticos y ambientales u otros desconocidos. La categoría y gravedad de los defectos congénitos estructurales depende del gen o genes involucrados en el desarrollo embrionario, así como de factores ambientales a los que se vea expuesto dicho desarrollo y desencadene un riesgo en la formación.

El desarrollo de los individuos empieza con la fertilización, fenómeno por virtud del cual dos células especializadas (óvulo y espermatozoide) se unen y dan origen a los procesos que forman integralmente al ser humano. En la segunda semana comienzan los procesos fundamentales: los movimientos celulares que determinan la diferenciación sexual y los primeros cambios en la forma del embrión. En la tercera semana (21 días) se inicia la formación del tubo neural; este evento es crítico y se asocia a una alta susceptibilidad para generar defectos congénitos. En la cuarta semana la formación de órganos es el suceso más importante del embrión en desarrollo, la cual concluye hacia la octava semana.

Durante las primeras semanas de la vida aparecen las primeras etapas de la maduración de los tejidos y órganos, así como el crecimiento rápido que da lugar al plan básico corporal. Por esta serie de eventos, tal periodo resulta muy importante ya que la mujer puede no estar consciente de estar embarazada, lo que genera que no tenga control prenatal y se exponga a múltiples factores que alteren el curso de la gestación y que generen como consecuencia malformaciones que ponen en riesgo la salud y la calidad de vida futura del individuo y del núcleo familiar.

El mecanismo bioquímico preciso por medio del cual la carencia del ácido fólico afecta el desarrollo fetal no está bien entendido; pero se sabe bien que los defectos genéticos que alteran los procesos involucrados en la absorción de ácido fólico, o aquellos implicados en las actividades intercelulares del ácido fólico, tienen que ver con la ocurrencia de DTN.

Hasta este momento es clara la importancia del consumo de ácido fólico en la dieta diaria, fundamentalmente por el rol que desempeña en las diferentes vías metabólicas del organismo, así como el hecho de que su necesidad aumenta en diferentes épocas de la vida, especialmente durante el periodo embrionario.

La política sanitaria internacional ha dejado en claro la dosificación exacta de 400 microgramos (0.4 mg), la que debe administrarse diariamente a todas las mujeres en edad reproductiva desde tres meses antes de la gestación y por lo menos durante los tres primeros meses del embarazo. En aquellas mujeres que tienen antecedentes de un producto previo con DTN, la dosificación es de 4 miligramos (4.0 mg) diariamente, de uno a tres meses previos al embarazo y durante los tres primeros meses de éste. Habrá que tener en consideración el metabolismo de esta vitamina y las dificultades que su absorción intestinal puede presentar a partir de fuentes naturales, o

bien la ocurrencia de factores que alteren dicha absorción o su utilización intracelular.

En México, después de lo que se ha observado en los países desarrollados respecto de la fortificación de ciertos alimentos con ácido fólico, se ha iniciado una política de complementar ciertos alimentos, pero no ha sido en las cantidades suficientes, por lo que los servicios de salud habrán de trabajar en otras alternativas de acción que consideren la administración de ácido fólico a través de los periodos preconcepcional y prenatal y durante las medidas de control. Asimismo, se tendrá que trabajar para difundir este conocimiento, ya que se desconoce exactamente qué es lo que sabe el personal de salud y la población misma acerca de estas alternativas de prevención primaria y terciaria, y a partir de este juicio, instrumentar ciertas medidas integrales de acción. Sólo a manera de ejemplo, en los primeros años en que se establecieron estas medidas en Estados Unidos el conocimiento que el personal de salud tenía sobre los DTN era mínimo; igual fenómeno se observó en ciertos estratos de la población, en donde la transferencia no ha ocurrido con la rapidez esperada, principalmente en aquellos grupos poblacionales de menor escolaridad o en los menos favorecidos económicamente.

Estamos, pues, ante una estrategia de intervención poblacional de alto impacto y probada eficacia para prevenir DTN hasta en 70% de los embarazos. Pero también se ha involucrado al ácido fólico en la reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular y del cáncer de colon, el cervicouterino y el pulmonar; es también una posibilidad potencial para reducir el riesgo de enfermedades crónicas, lo cual tendría enormes implicaciones en la salud pública.

El conocimiento futuro de las bondades del ácido fólico representará una mejora indiscutible de las estrategias de intervención poblacional en la salud, y sin lugar a dudas será una alternativa que habrá de explorarse en los próximos años en el trabajo académico y de investigación.

Para el lector interesado

Secretaría de Salud (2003). *El ácido fólico y la prevención de defectos al nacimiento*. México: Dirección Adjunta de Salud Materna y Perinatal de la Secretaría de Salud.