

El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

El ácido fólico como citoprotector después de una revisión

Silvia Fabiola Navarro-Pérez,* Evangelina Elena Mayorquín-Galván,* Stephania Petarra-Del Río,*
Maricela Casas-Castañeda,* Belinda Michelle Romero-Robles Gil,** Olivia Torres-Bugarín,***
Cuauhtémoc Lozano-de la Rosa,*** María Guadalupe Zavala-Cerna***

RESUMEN. El ácido fólico, cuya forma farmacéutica es el ácido pteroilglutámico, es la forma monoglutámica completamente oxidada de la vitamina B9, es un compuesto sintético con estructura similar a la del folato, pero con mayor biodisponibilidad, se encuentra en suplementos vitamínicos y alimentos fortificados; no tiene actividad biológica a menos que sea convertido en folatos. El metabolismo del ácido fólico es complejo y está relacionado con diversas vías metabólicas, todas ellas confieren protección a la célula y permiten su supervivencia. El propósito de esta revisión es proporcionar información sobre lo que se conoce respecto al metabolismo del ácido fólico y cómo es que las deficiencias en este nutriente pueden desencadenar la presencia de estrés oxidativo e inestabilidad genética, lo que puede relacionarse con distintas patologías. Asimismo, se hizo una revisión sobre situaciones específicas en las que el ácido fólico se administra como suplemento y los beneficios de su administración.

Palabras clave: Ácido fólico, deficiencias nutricionales, embarazo, estrés oxidativo, genotoxicidad.

ABSTRACT. Folic acid, which pharmaceutical form is the pteroylglutamic acid, is the fully oxidized monoglutamic form of vitamin B9, it is a synthetic compound with similar folate structure but with higher bioavailability, found in vitamin supplements and fortified foods; It has no biological activity unless being converted into folates. Folic acid metabolism is complex and is associated with various metabolic pathways, all of them confer protection to the cell and allow its survival. The purpose of this review is to provide information about what is known about the metabolism of folic acid and how is it that deficiencies in this nutrient can trigger the presence of oxidative stress and genetic instability, which can be related to various diseases. Also, a review was made about specific situations where folic acid is administered as a supplement and the benefits of its administration.

Key words: Folic acid, nutritional deficiencies, pregnancy, oxidative stress, genotoxicity.

* Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

** Centro Universitario de Ciencias de la Salud, Universidad de Guadalajara.

*** Programa Internacional de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Correspondencia:

María Guadalupe Zavala Cerna

Av. Patria No. 1201, Col. Lomas del Valle, CP. 45020, Zapopan, Jal., México.

E-mail: maria.cerna@edu.uag.mx

www.medigraphic.org.mx

Conflicto de intereses:

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 15 de marzo de 2016. Aceptado con modificaciones: 12 de mayo de 2016.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: www.medigraphic.com/elresidente

INTRODUCCIÓN

Las vitaminas son compuestos orgánicos, algunas son vitales para el crecimiento y desarrollo normal del cuerpo humano.¹ Se conocen 13 tipos y se clasifican en dos grupos: las solubles en agua y las solubles en grasa. De los 13 tipos, 4 son solubles en grasa (A, D, E y K) y las 9 restantes en agua (8 vitaminas B y vitamina C). Estas últimas se disuelven fácilmente en agua y son excretadas por el cuerpo, por lo que no se almacenan por tiempos prolongados, excepto la vitamina B12.¹ De las vitaminas del complejo B, la B9 (o folacina) comprende a los folatos y al ácido fólico (ácido pteroilglutámico). De los folatos producidos naturalmente existen en muchas formas químicas; se encuentran en las espinacas, espárragos, remolacha, nabos, coles de Bruselas, hojas de mostaza, soya, habas, hortalizas de raíz, frijoles, hígado, salmón, aguacate, yemas de huevo, cereales, naranja, kiwi, fresa y leche, así como también en formas metabólicamente activas en el cuerpo humano.² La estructura química de los folatos es un conjugado que incluye un anillo de pteridina enlazado al ácido paraaminobenzoico (PABA) que está unido mediante un enlace amida a residuos de glutamato.³ Las diversas formas químicas de folatos se diferencian según el número de residuos de glutamato disponible. La mayoría de los folatos están presentes en los alimentos principalmente como poliglutamatos, que se observan en menor cantidad al compararse con los monoglutamatos.⁴ El ácido fólico, cuya forma farmacéutica es el ácido pteroilglutámico, es la forma monoglutámica completamente oxidada de la vitamina B9, es un compuesto sintético con estructura similar a la del folato, pero con mayor biodisponibilidad, se encuentra en suplementos vitamínicos y alimentos fortificados; sin embargo, no tiene actividad biológica a menos que sea convertido en folato.²

El propósito de esta revisión es proporcionar información sobre lo que se sabe respecto al metabolismo del ácido fólico y cómo las deficiencias en este nutriente pueden desencadenar la presencia de estrés oxidativo e inestabilidad genética, lo que se relaciona con distintas pato-

logías. Por otra parte se hizo una revisión sobre situaciones específicas en las que el ácido fólico se administra como suplemento y las consecuencias de su administración.

Metabolismo extracelular del ácido fólico

Los folatos se absorben en la mucosa del duodeno y yeyuno una vez que se hidrolizan a monoglutamatos por medio de la enzima glutamato-carboxipeptidasa II, esta enzima se expresa en la superficie de la chapa estriada de las células de la mucosa intestinal. El ácido fólico es una molécula monoglutámica, que comparte varias características de su metabolismo con otros folatos, las cuales incluyen la vía absorptiva (mecanismo de transporte activo, saturable y pH dependiente). Su absorción está mediada por dos proteínas expresadas en la membrana apical del enterocito: el transportador de folatos reducido (RFC) con funcionamiento a pH neutro; y el transportador de folatos acoplado a protones (PCFT) dependiente de pH ácido y de proteínas receptoras del folato, FR α y FR β . El PCFT desempeña un papel importante en el transporte del folato intestinal debido a que las mutaciones que afectan el gen que codifica el PCFT causan malabsorción hereditaria del folato. La presencia de mutaciones en los genes que codifican para la proteína transportadora RFC y el receptor de folato FR α se han asociado a una pobre migración del folato al cerebro, ya que ambos son necesarios para el cruce del folato a través de la membrana hematoencefálica.^{3,5}

Dentro del enterocito el monoglutamato es poliglutamado, de esta manera se retiene dentro de la célula y está disponible para las reacciones dependientes de folato.⁶ Posteriormente, para ser liberado a la circulación, se convierte de nuevo en monoglutamato y sin requerimientos de ningún cofactor.

Metabolismo intracelular del ácido fólico

Dentro de la célula el ácido fólico se reduce a tetrahidrofolato (THF) en una reacción realizada

por la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR), la cual es dependiente de NADPH; el hígado representa el principal sitio de almacenaje del THF.

El THF se metila y reduce en las células y se convierte en 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF), esta forma de folato circula en el plasma libre o unido a la albumina en particular para posteriormente ser transportado hacia otros tejidos.¹⁻³

Los folatos son aceptores y donadores de unidades de carbono, las cuales están adheridas al THF, ya sea en la posición N5 o en la N10. Debido a esta característica los folatos participan en diversas reacciones bioquímicas dentro de la célula como son: la vía de recuperación de metionina, síntesis de purinas, síntesis de monofosfato de deoxitimidina (dTMP), catabolismo de la histidina, interconversión entre serina y glicina principalmente.

En el citoplasma celular el 5-MTHF es donador de un grupo metilo para la conversión de homocisteína a metionina (Figura 1). En esta transformación participa la enzima metionina-sintetasa que utiliza vitamina B12 como cofactor. Por lo tanto, una deficiencia de folato y/o vitamina B12 puede resultar en una disminución de la síntesis de metionina y acumulación de homocisteína. Posteriormente, la metionina se convierte en S-adenosilmetionina (SAM) mediante la acción de la enzima metionina adenosil transferasa (esta reacción requiere ATP, vitamina B12).¹ SAM es un compuesto fuente de grupos de metilo requerido para mantener los patrones de metilación en el ADN que determinan la expresión génica y la conformación cromosómica.⁷ El compuesto SAM también se utiliza para muchas reacciones biológicas de metilación como para la sín-

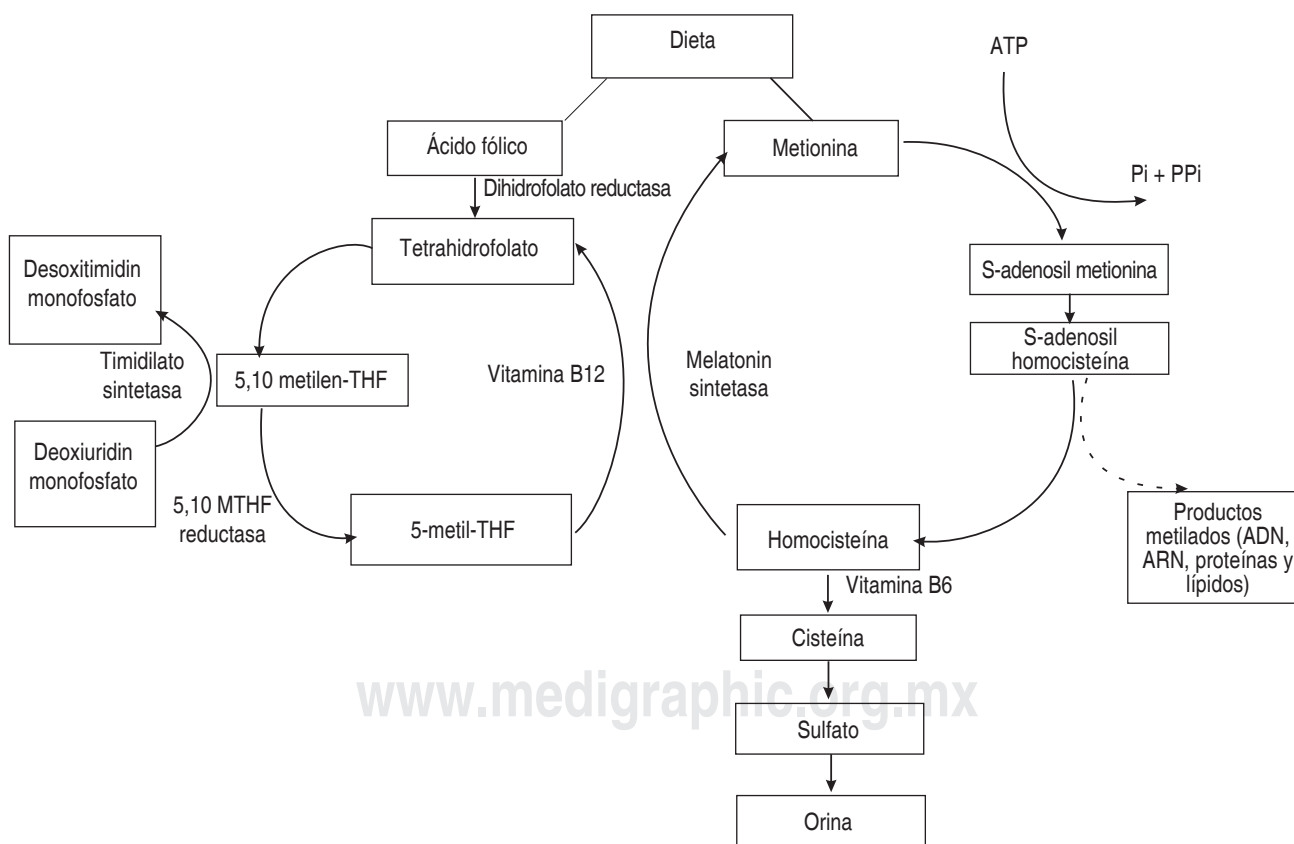


Figura 1. Aspectos del metabolismo intracelular del ácido fólico y de la homocisteína. ATP adenosín trifosfato; Pi ortofosfato; PPI pirofosfato; 5,10-metilen-THF 5,10-metilen-tetrahidrofolato; 5,10-metilen-THFR 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa; 5-metil-THF 5-metil-tetrahidrofolato.

tesis de creatina, fosfolípidos, proteínas y neurotransmisores.⁸

Asimismo la utilización bioquímica de folatos implica la participación de la enzima metiltetrahidrofolato-reductasa (MTHFR) y la producción del metabolito intermediario 5,10-metil-tetrahidrofolato, necesario para sintetizar dTMP durante los eventos de replicación y reparación del ADN (*Figura 1*).^{1,2}

Deficiencia de ácido fólico

La deficiencia de ácido fólico se presenta cuando las necesidades del nutriente se incrementan como consecuencia de algún evento fisiológico, por ejemplo: la ingesta diaria de folato es inadecuada, hay deficiencia de vitamina B12, existen mutaciones genéticas en los genes que codifican para proteínas que intervienen en el metabolismo del ácido fólico o cuando se administran medicamentos que interfieren con el metabolismo del ácido fólico.

Dentro de las principales causas de la deficiencia de ácido fólico se considera: ingesta insuficiente, condición que afecta en mayor porcentaje a personas ancianas, jóvenes sometidos a dietas rigurosas, condiciones precarias, enfermedades hematológicas, alcohólicos crónicos o que tengan necesidad de un aumento por requerimiento fisiológico (embarazo, lactancia, infancia, adolescencia).⁹

Entre los medicamentos que pueden afectar el metabolismo del ácido fólico están el metotrexate, aspirina, aminopterín, sulfas, barbitúricos y anticonceptivos orales.⁶

El ácido fólico como neuroprotector durante el embarazo

Durante el embarazo aumentan de forma fisiológica los requerimientos de folatos de 5-10 veces por el incremento en la eritropoyesis materna, considerando que el volumen total eritrocitario aumenta entre 20 y 30%, una deficiencia de ácido fólico genera anemia durante el embarazo.⁹ Por otra parte, durante la tercera semana de gestación se inicia la tubulación tanto neural

como corporal, este evento es crítico y la deficiencia de ácido fólico está asociada a una alta susceptibilidad de propiciar defectos congénitos.

Es bien sabido que el ácido fólico funge como protector importante para impedir el desarrollo de defectos en el tubo neural (DTN) durante el desarrollo fetal, éstos se producen como consecuencia de un fallo en la fusión del tubo neural durante la embriogénesis precoz, entre los días 21 y 27. Los DTN incluyen el encefalocele y la anencefalia, además de la espina bífida que abarca un conjunto de defectos que van desde la hendidura aislada de la columna vertebral, al meningocele y mielomeningocele. En 90% de los casos aparecen como malformaciones aisladas y en el restante 10% forman parte de un síndrome. Estudios previos han demostrado que la ingesta de ácido fólico disminuye también malformaciones cardíacas y reduce la tasa de labio leporino.¹⁰ Smithells y cols. en 1976 documentaron por primera vez la asociación entre el déficit de vitaminas y los DTN, posteriormente Lawrence y cols. mostraron que las gestantes que tomaban un suplemento de 500 µg/día de ácido fólico disminuían la incidencia de DTN respecto al grupo sin suplemento.¹⁰ Actualmente se dio a conocer a través de un estudio reciente realizado en muestras de embriones que la ingesta de folato antes del embarazo disminuye la metilación H3K27 y remodela la cromatina de los genes promotores Hes1 y Neurog2, los cuales son esenciales para el desarrollo del tubo neural, por lo que está claro que el ácido fólico desempeña un papel determinante en la regulación epigenética de la programación del desarrollo fetal.¹¹

La homocisteína es un aminoácido no esencial que posee efectos teratógenos y éste podría ser el mecanismo de actuación en los DTN. Por otra parte, también podría ser responsable de algunas situaciones mediadas por una vasculopatía placentaria, como el aborto espontáneo, el cual podría ser provocado por el efecto embriotóxico directo de la homocisteína y por otro lado, por la lesión vascular en la decidua con alteración en las vellosidades coriales. También se ha observado que podría verse implicada en

el desprendimiento prematuro de placenta y la preeclampsia. En este último, la hiperhomocisteinemia puede provocar lesiones endoteliales y cambios metabólicos que contribuyen a que la enfermedad se manifieste. Por lo tanto, si la elevación de homocisteína es una causa de hipertensión gestacional o preeclampsia, el suplemento de ácido fólico durante el embarazo podría reducir significativamente el riesgo de estas patologías o bien cambiar su inicio temprano durante el embarazo.¹⁰ Sin embargo, en un estudio realizado con mujeres chinas, las cuales ingirieron 400 µg/día de ácido fólico durante el embarazo, no encontraron ningún efecto protector del ácido fólico como suplemento en hipertensión gestacional o preeclampsia, por lo que surge la hipótesis de que los niveles elevados de homocisteína en la sangre durante el embarazo podrían ser una consecuencia concomitante en lugar de una causa de hipertensión gestacional,¹² por lo que no se excluye la relación del ácido fólico y preeclampsia por completo. Un estudio de cohorte prospectivo basado en la población materna reveló que la hiperhomocisteinemia estaba vinculada con un elevado riesgo de aumento en los adipocitos y de diabetes mellitus tipo 2 en madres y su descendencia, además de que niveles bajos de folato y aumento de niveles de homocisteína en la sangre, en el último trimestre, están asociados a nacimientos pretérmino. Por esto, resulta claro que el ácido fólico desempeña una función clave en el desarrollo placentario y en el crecimiento fetal, aparte de contribuir en la síntesis de proteínas, lípidos y ADN.¹³

Por lo tanto, toda mujer que desea embarazarse necesita prestar atención a su dieta, a sus hábitos de estilo de vida y acudir a su seguimiento prenatal.¹⁴

La absorción del folato natural no es tan eficaz como la del ácido fólico y no todos los casos de DTN son prevenibles al incrementar el consumo de ácido fólico. La dosis recomendada de ingesta de ácido fólico durante el embarazo es de 400 µg/día, sin exceder los 1,000 µg/día, comenzando su ingesta de preferencia cuatro semanas antes del embarazo, haciendo una ex-

cepción en aquellas mujeres con diabetes o epilepsia y con antecedentes de DTN, en ellas se recomienda una dosis de 5,000 µg/día, aunque la ingesta de ácido fólico es segura y casi libre de toxicidad, algunos estudios han prestado atención a un posible efecto adverso en el uso de altas dosis durante el embarazo y en otras etapas de la vida.¹⁵ Por otro lado, la ingesta de más de 5 mg/día podría enmascarar anemia perniciosa y anemia por deficiencia de vitamina B12, por lo que no se recomienda este tipo de dosis en personas estrictamente vegetarianas. Se ha visto que el exceso de ácido fólico podría desestabilizar la relación de vitamina B12 y aumentar el rompimiento cromosómico con desórdenes mitóticos que podrían participar en la incidencia de cáncer de colon y de recto. Incluso cambios en las glándulas mamarias de los neonatos de las madres expuestas a altas dosis de ácido fólico.¹⁴

Es importante que las mujeres que desean embarazarse tengan conocimiento del uso del ácido fólico, ya que actualmente muchas mujeres cursan un embarazo sin los cuidados necesarios y sin la ingesta de ácido fólico, lo que puede resultar en diversas anomalías fetales por DTN. Entre mujeres hispanas residentes de Carolina del Norte en EUA se promovieron programas de salud para aumentar el conocimiento y la concientización sobre la ingesta de ácido fólico previo y durante el embarazo,¹⁶ este tipo de iniciativas son importantes para mejorar la educación respecto a la toma del ácido fólico durante el embarazo y será de extrema importancia en la población mexicana, en especial en las minorías.

El ácido fólico como suplemento en otras patologías

La terapia con metotrexate (MTX) continúa siendo la piedra angular en el tratamiento de patologías como la artritis reumatoide (AR); sin embargo, la respuesta a este fármaco es variable e impredecible, además de su inicio de acción retardada, tiene efectos tóxicos potenciales a nivel gastrointestinal, hepático y hematológico, por lo que se ha considerado relevante

la existencia de marcadores bioquímicos para guiar la terapia con este fármaco. La exposición a metotrexate da como resultado numerosos cambios a nivel bioquímico, ya que al ser un potente inhibidor de la dihidrofolato reductasa, provoca disminución en las especies de folato biológicamente activas, con la consiguiente acumulación de especies inactivas tanto en suero como en eritrocitos que se han asociado a toxicidad y falla en la terapia para AR; estos cambios incluso podrían usarse como marcadores para guiar la terapia con este fármaco.

En un estudio realizado en 98 pacientes con artritis juvenil idiopática se evaluó la relación entre el tratamiento con este fármaco y la homeostasis del folato, se observó el comportamiento de éste en eritrocitos y en suero mediante análisis *in vivo* e *in vitro*, se comprobó que las concentraciones totales de folato como de 5-MTHF eran significativamente menores en pacientes tratados con MTX a pesar del suplemento con folatos en la dieta en 47% de los pacientes, en contraste con estudios similares que revelaron que los suplementos prevenían esta reducción. Adicionalmente se observó que los aumentos en las dosis de MTX se relacionan con la reducción en la concentración de 5-MTHF (forma biodisponible).¹⁷ Tanto la dosis como el tiempo de exposición al MTX influyen en su toxicidad, otros factores predisponentes para la generación de toxicidad son la edad y la presencia de enfermedad renal.

Diversos estudios aleatorizados se han llevado a cabo para determinar si el suplemento de ácido fólico tiene efectos benéficos en la reducción de la toxicidad con efectos mínimos o nulos en el beneficio terapéutico del MTX. Se analizaron 12 estudios en una revisión sistemática publicada en 2009 en la base de datos COCHRANE con la finalidad de determinar la eficacia del uso del ácido fólico y folínico para reducir estos efectos secundarios, los resultados claramente apoyaron el uso de suplementos con folatos, al observar que en pacientes que recibían ácido folínico a dosis de 5 mg/semana había una reducción significativa en cuanto a los efectos secundarios gastrointestinales en 79%. Por otra

parte, los efectos hematológicos no pudieron analizarse de forma concluyente y se mencionó que en cinco estudios no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el uso de este suplemento y el placebo.¹⁸ Además, se llegó a la conclusión de que no existe ninguna evidencia hasta el momento de que el ácido fólico altere la eficacia del tratamiento con MTX o que altere la actividad de la enfermedad, información que apoya también su uso.¹⁸

El tratamiento con MTX puede complicarse con la elevación de transaminasas hepáticas hasta en 58% de los pacientes, así como con molestias abdominales en 60%. Con base en múltiples estudios, la coadministración de ácido fólico a dosis de 1 a 5 mg al día durante 5 a 7 días a la semana se recomienda para minimizar estos efectos adversos. Van Dem Bemt comparó la recurrencia de molestias abdominales en pacientes que recibían ácido fólico 1 mg/día versus 10 mg/semana y observó que en los que recibían dosis diarias, éstas ocurrieron en menor porcentaje; sin embargo, en cuanto a las enzimas hepáticas no se encontraron diferencias significativas al comparar las distintas dosis administradas.¹⁹

El ácido fólico como protector durante el estrés oxidativo

El ser humano tiene un mecanismo de producción de energía aerobio, el cual al ser utilizado por las células genera metabolitos tóxicos, mejor conocidos como especies reactivas de oxígeno (ERO). Asimismo, las células de nuestros organismos cuentan con un mecanismo antioxidante (AOX), su función consiste en equilibrar las reacciones de reducción del oxígeno y mantener la supervivencia celular. Cuando la capacidad del AOX se ve superada por las ERO, se entra en un estado de descompensación a nivel celular, mejor conocido como estrés oxidativo, el cual se ve implicado en diversas patologías.²⁰ Dentro de las ERO se incluyen el peróxido de hidrógeno y los radicales libres. Se conoce como radical libre a cualquier molécula que cuenta con uno o más electrones no apareados, éstos además de

ser producto del metabolismo celular, pueden derivar de factores exógenos (por ej. humo de tabaco, polución, radiación).²⁰

La homocisteína es un aminoácido sulfurado, se caracteriza por su función en el metabolismo celular para la formación de metionina.²¹ Considerando que los folatos reducen los niveles de homocisteína en 25%, una deficiencia de ellos se relaciona con un aumento en la concentración plasmática de este aminoácido y se conoce como hiperhomocisteinemia, la cual se ha asociado con enfermedad coronaria isquémica, vascular y aterosclerosis, cuyos cambios actúan principalmente en el fibrinógeno y la lipoproteína A, al disminuir la capacidad vasomotora y producir rigidez arterial; niveles mayores de 10 μM de homocisteína son factor de riesgo para esta patología.⁶

Existen muchas razones por las que puede desarrollarse una hiperhomocisteinemia, algunas de ellas son como consecuencia de mutaciones en los genes que codifican para las enzimas: cistationina β -sintetasa (CS), metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) y la homocisteína-metiltransferasa (HMT), conocida también como metionina sintetasa; déficits nutricios, patologías sistémicas, toxicidad ambiental y farmacológica.²²

Como ya se mencionó previamente el dihidrofolato es el metabolito activo del ácido fólico en el organismo, éste requiere la dihidrofolato reductasa para producir tetrahidrofolato, que es un precursor del 5,10-metilentetrahidrofolato (5,10-MTHF), el cual es necesario para degradar la homocisteína en metionina (*Figura 1*).²³ Por lo que un déficit de dihidrofolato o tetrahidrofolato altera la reducción de la homocisteína, causando por ende, un aumento del nivel sérico de homocisteína, dicho aumento se ve implicado en la génesis de estrés oxidativo.

Existen diversas hipótesis que tratan de explicar la toxicidad celular de la homocisteína, la mayoría de los estudios se han realizado en tejido neuronal, en el que es más que evidente que la homocisteína en concentraciones elevadas induce a una neurotoxicidad y muerte celular.²⁴ Hasta el momento se han descrito cinco mecanismos diferentes por medio de los cuales la homocisteína es inductora de estrés oxidati-

vo: 1) inhibición de la actividad de las enzimas celulares antioxidantes, 2) autooxidación de homocisteína, 3) generación del anión superóxido dependiente de óxido nítrico sintetasa endotelial (eONS), 4) disrupción de la superóxido dismutasa extracelular (superficie endotelial) y 5) activación de la NADPH oxidasa.

La forma en la que la homocisteína puede afectar todas estas vías está relacionada con la capacidad de este aminoácido de oxidarse, ya que posee tres grupos tiol libres que pueden oxidarse. Aparte del aumento en la producción de ERO, puede inducir una subsecuente oxidación de otras proteínas, lípidos y ácidos nucleicos,²⁵ lo que puede propiciar una disfunción endotelial y daño a las paredes vasculares, seguido de activación de plaquetas y formación de trombos.²⁶

El ácido fólico y su impacto en la estabilidad del ADN nuclear y mitocondrial

El código genético y su adecuado funcionamiento desempeñan un papel central en la salud, por ello las afectaciones en el ADN o en su funcionamiento pueden causar distintas patologías. Tanto el metabolismo del ADN como su reparación pueden verse afectados por diversos factores, entre ellos los productos derivados de la dieta que actúan como cofactores y sustratos en estas vías metabólicas. El ácido fólico, ácido pteroilglutámico o folato en particular desempeña un papel fundamental en el mantenimiento de la integridad del ADN.

Ya se ha mencionado que aun cuando los folatos incluyen una amplia gama de moléculas, el metiltetrahidrofolato es el que se encuentra presente en mayor medida. El ácido pteroilglutámico se convierte en ácido tetrahidrofolico (FH4), el cual adquiere propiedades enzimáticas con actividades en diversas reacciones metabólicas al transferir o intercambiar grupos monocarbonados hidroximetilo, metilo o formilo. Algunos de los procesos en los que esta molécula es fundamental es la conversión de serina a glicina, catabolismo de histidina y la síntesis de timidilato y metionina.¹⁶

Una deficiencia de ácido fólico puede afectar la estabilidad del ADN y originar sitios cromosómicos frágiles o rompimiento cromosómico. Este suceso puede ocurrir secundario a dos situaciones, ambas desencadenadas por la deficiencia de ácido fólico; éstas son la hipometilación del ADN y la incorporación excesiva de uracilo en el ADN.²⁷

En el primer caso, el 5-MTHF sirve como donante de metilos en la remetilación de la homocisteína para transformarse en metionina, que a su vez se convierte en S-adenosilmetionina (SAM) (*Figura 1*). SAM provee grupos metilo para mantener la metilación de las islas de dinucleótidos citosina-fosfato-guanocina. Por tanto al existir deficiencia de ácido fólico habrá hipometilación, lo que afecta la conformación cromosómica y la expresión génica. La deficiencia de folatos provoca una disminución en la metilación de la heterocromatina causando daño estructural a los centrómeros, lo cual induce a una distribución anormal de los cromosomas replicados durante la división celular, esto último podría ser la base de diferentes aneuploidías como la trisomía 21.²⁸ Por otro lado, también se ha comprobado que debido a estos mecanismos, una deficiencia de folatos puede inducir a apoptosis y es probable que este mecanismo condicione, especialmente a nivel neuronal, la presencia de enfermedades neurodegenerativas como Alzheimer.²⁹

En el segundo caso el ADN también puede ser inestable secundario a la incorporación de uracilos, puesto que el 5,10-MTHF suministra grupos metilo en la síntesis de deoxitimidina monofosfato (dTMP) a partir de oxitimidina monofosfato (dUMP), procesos a cargo de la 5,10-metilen-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR), cuya actividad puede estar determinada por la presencia de polimorfismos genéticos. Esta reacción es necesaria para la síntesis y reparación del ADN; sin embargo, si hay bajas concentraciones o ausencia de folato, el uracilo se incorpora al ADN de manera errónea y excesiva. Dicho proceso no sólo altera la estructura del ADN al incluir mutaciones, sino que además provoca inestabilidad, ya que durante la reparación mediada a través de 4 a 8 distintas

glucosilasas (remueven uracilos mal incorporados) puede inducirse un rompimiento de cadena doble o de cadena sencilla del ADN. Lo anterior tendrá distintas consecuencias desde la afectación cromosómica, formación de micronúcleos (formación pequeños núcleos adicionales) y disminución de la proliferación celular secundaria hasta el arresto del ciclo celular.³⁰

Existe un tercer mecanismo por el cual la deficiencia de ácido fólico induce a alteración del ADN; no obstante, este mecanismo no está directamente relacionado con su estructura, sino con la función del ácido fólico durante el metabolismo de la metionina para producir homocisteína. La homocisteína en concentraciones elevadas puede causar estrés oxidativo como ya se mencionó en la sección anterior y el estrés oxidativo es capaz de generar ERO que son tóxicas para el material genético.

CONCLUSIÓN

El ácido fólico es un micronutriente esencial para el buen funcionamiento de diversas vías metabólicas en las células, existen condiciones en las que su aprovechamiento puede estar disminuido, ya sea por una reducción en la biodisponibilidad o por un incremento en las demandas, en cualquiera de los casos está claro que tanto el ácido fólico como la metionina son necesarios para mantener los patrones de metilación de diversas moléculas, que incluye el material genético, regulando así la expresión génica; por otra parte la disminución en la concentración de ácido fólico está relacionada con hiperhomocisteinemia, fenómeno desencadenante de estrés oxidativo. Para concluir, tanto un descontrol en la metilación del ADN como la presencia de estrés oxidativo son factores que pueden predisponer el surgimiento de condiciones patológicas, desde alteraciones en el endotelio vascular, enfermedad coronaria isquémica y aterosclerosis, afectación al SNC e inclusive desarrollo de cáncer. Se necesitan futuras investigaciones que evalúen el posible efecto protector del ácido fólico para minimizar la metilación del material genético, hiperhomocisteinemia y estrés oxidativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mahmood L. The metabolic processes of folic acid and Vitamin B12 deficiency. *J Health Res Rev.* 2014; 1: 5-9.
2. Coppédè F. The genetics of folate metabolism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome and associated congenital heart defects. *Front Genet.* 2015; 6: 223.
3. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH et al. Folate, vitamin B12 and human health. *Rev Med Chil.* 2012; 140 (11): 1464-1475.
4. Pita-Rodríguez G, Pineda D, Martín I, Monterrey-Gutiérrez P, Serrano-Sintes G, Macías-Matos C. Ingesta de macronutrientes y vitaminas en embarazadas durante un año. *Rev Cubana Salud Pública.* 2003; 29: 220-227.
5. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline.* Washington, D.C.: National Academy Press; 1998. pp. 196-305.
6. Suárez de Ronderos M. Ácido fólico: nutriente redescubierto. *Acta Médica Costarricense.* 2003; 45 (1): 5-9.
7. Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res.* 2012; 733 (1-2): 21-33.
8. Kandi V, Vadakedath S. Effect of DNA methylation in various diseases and the probable protective role of nutrition: a mini-review. *Cureus.* 2015; 7 (8): e309.
9. de Paz R, Hernandez-Navarro F. Management, prevention and control of megaloblastic anemia, secondary to folic acid deficiency. *Nutr Hosp.* 2006; 21 (1): 113-119.
10. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (3): CD001056.
11. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *J Biomed Sci.* 2014; 21: 77.
12. Li Z, Ye R, Zhang L, Li H, Liu J, Ren A. Folic acid supplementation during early pregnancy and the risk of gestational hypertension and preeclampsia. *Hypertension.* 2013; 61 (4): 873-879.
13. Kim MW, Ahn KH, Ryu KJ, Hong SC, Lee JS, Nava-Ocampo AA et al. Preventive effects of folic acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes. *PLoS One.* 2014; 9 (5): e97273.
14. Barco-Tavares B, Neves-Finochio Sabino AM, Lima JC, Tozzo-Garcia C. Knowledge of folic acid supplementation during pregnancy. *Invest Educ Enferm.* 2015; 33 (3): 456-464.
15. Navarrete-Muñoz EM, Valera-Gran D, García de la Hera M, Gimenez-Monzo D, Morales E, Julvez J et al. Use of high doses of folic acid supplements in pregnant women in Spain: an INMA cohort study. *BMJ Open.* 2015; 5 (11): e009202.
16. deRosset L, Mullenix A, Flores A, Mattia-Dewey D, Mai CT. Promotora de salud: promoting folic acid use among Hispanic women. *J Womens Health (Larchmt).* 2014; 23 (6): 525-531.
17. Funk RS, van Haandel L, Leeder JS, Becker ML. Folate depletion and increased glutamatergic in juvenile idiopathic arthritis patients treated with methotrexate. *Arthritis Rheumatol.* 2014; 66 (12): 3476-3485.
18. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor M, Moher D, Wells G, Tugwell P. Folic acid and folinic acid for reducing side effects in patients receiving methotrexate for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD000951.
19. van den Bemt BJ, den Broeder AA, Van der Burgt M, Fransen J, van Ede AE, van den Hoogen FH. (Bi)Weekly folic acid supplementation might be inferior to a daily folic acid dosing schedule in the prevention of methotrexate-related toxicity in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2015; 33 (5): 767-768.
20. Sánchez-Valle V, Méndez-Sánchez N. Estrés oxidativo, antioxidantes y enfermedad. *Rev Invest Med Sur Mex.* 2013; 20 (3): 161-168.
21. Perozo-Romero J, Guerra-Velásquez M, Reyna-Villasmil E, Mejia-Montilla J, Reyna-Villasmil N, Torres-Cepeda D et al. Homocisteína sérica en neonatos de preeclámpticas y de embarazadas normotensas. *Prog Obstet Ginecol.* 2011; 54 (8): 408-412.
22. Sánchez-Cuevas M, Jiménez-Reséndiz S, Morgado-Vázquez J. La homocisteína: un aminoácido neurotóxico. *REB.* 2009; 28 (1): 3-8.
23. Brenner G, Stevens C. *Pharmacology.* 4th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
24. Petras M, Tatarikova Z, Kovalska M, Mokra D, Dobrota D, Lehotsky J et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for the neuronal system disorders. *J Physiol Pharmacol.* 2014; 65 (1): 15-23.
25. Zou CG, Banerjee R. Homocysteine and redox signaling. *Antioxid Redox Signal.* 2005; 7 (5-6): 547-559.
26. Faraci FM, Lentz SR. Hyperhomocysteinemia, oxidative stress, and cerebral vascular dysfunction. *Stroke.* 2004; 35 (2): 345-347.
27. Fenech M. Micronutrients and genomic stability: a new paradigm for recommended dietary allowances (RDAs). *Food Chem Toxicol.* 2002; 40 (8): 1113-1117.
28. Kimura M, Umegaki K, Higuchi M, Thomas P, Fenech M. Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, folic acid and riboflavin are important determinants of genome stability in cultured human lymphocytes. *J Nutr.* 2004; 134 (1): 48-56.
29. Wang Y, Xu S, Cao Y, Xie Z, Lai C, Ji X et al. Folate deficiency exacerbates apoptosis by inducing hypomethylation and resultant overexpression of DR4 together with altering DNMTs in Alzheimer's disease. *Int J Clin Exp Med.* 2014; 7 (8): 1945-1957.
30. Duthie SJ, Narayanan S, Brand GM, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability. *J Nutr.* 2002; 132 (8 Suppl): 2444S-2449S.