

FOLATOS: METABOLISMO Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL*

Ricardo Adolfo Manivel Chávez

Facultad de Químicofarmacobiología, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. CP. 58030. Morelia, Michoacán. México. Autor para correspondencia: ricardo.manivel@umich.mx

RESUMEN

La vitamina B₉ o ácido fólico es un nutriente esencial obtenido a través de la dieta o bien en forma de suplemento vitamínico. En el organismo su función es actuar como cofactor de enzimas que participan en el metabolismo y síntesis de compuestos de importancia biológica como proteínas, nucleótidos, S-adenosilmetionina, entre otros. Su deficiencia está relacionada con desórdenes característicos como anemia macrocítica, enfermedad cardiovascular (ECV) así como malformaciones congénitas en el recién nacido, como los defectos del tubo neural. Se ha asociado que su ingesta antes y durante el primer trimestre del embarazo contribuye a disminuir significativamente el riesgo de presentar dichas malformaciones. El objetivo de esta revisión es presentar de forma clara y sencilla pero suficientemente profunda el metabolismo de esta vitamina y la relación de su deficiencia con los defectos del tubo neural en el recién nacido.

ABSTRACT

Vitamin B₉ or folic acid is an essential nutrient obtained from diet or vitamin supplements. In the body it acts as cofactor of many enzymes that participate in the metabolism and synthesis of several compounds of biological importance such as proteins, nucleic acids, among others. Its deficiency is associated with disorders such as macrocytic anemia, cardiovascular disease and congenital malformations in the newborn, like neural tube defects. The adequate intake of folic acid before and during the first three months of pregnancy has been shown that contributes to significantly reduce the risk to present these malformations. The aim of this review is to present clearly and simply but deep enough the metabolism of this vitamin and its relationships of its deficiency with neural tube defects in the newborn.

Introducción

La vitamina B₉ es una vitamina hidrosoluble perteneciente al complejo B, denominada genéricamente ácido fólico o folatos. Sin embargo, estos términos connotan conceptos diferentes en ciencias de la salud y nutrición. El término "ácido fólico" se refiere a la forma sintética protonada encontrada en suplementos y alimentos fortificados, mientras que el término "folatos" engloba las diferentes especies químicas presentes de forma natural en los alimentos, como el dihidrofolato (DHF), tetrahidrofolato (THF), mono y poliglutamatos de folato. El folato

natural presenta menor biodisponibilidad (\approx 50 %) con la forma sintética (100 %) (1). Las fuentes principales de esta vitamina son vegetales como frutas y verduras de hoja verde, cereales integrales, legumbres, carnes e hígado. A mayor edad, mayor la dosis recomendada (200-400 μ g/día) salvo en la etapa de embarazo y lactancia, donde se recomiendan 400-600 μ g/día (2).

Su estructura química está conformada por un anillo de pteridina unido mediante un grupo metileno a un ácido p-aminobenzoico y al cual se unen uno o más residuos de glutamato por medio de enlaces amida (Fig. 1). Los distintos folatos se

PALABRAS CLAVE:

Ácido fólico, S-adenosilmetionina, embarazo, deficiencia.

KEY WORDS:

Folic acid, S-adenosylmethionine, pregnancy, deficiency.

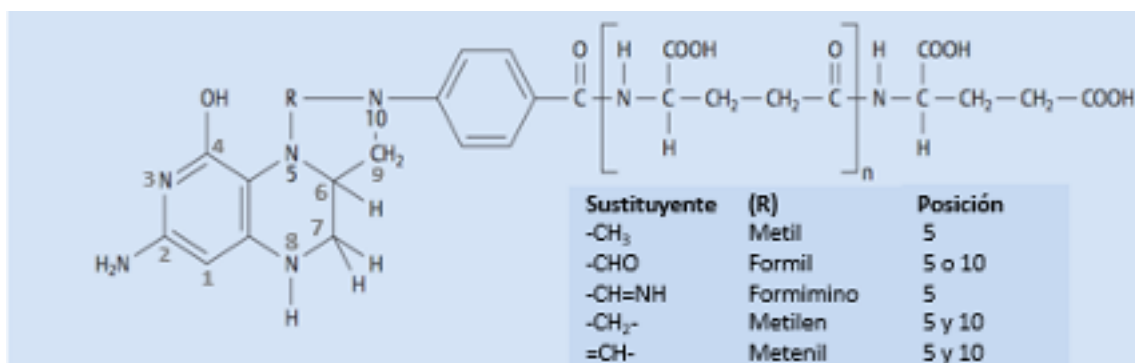


Figura 1. Estructura química del folato. Se indican las diferentes unidades de carbono que pueden ser transportadas y las posiciones de unión (N^5 ó N^{10}) para cada una. Los hidrógenos en las posiciones 5, 6, 7 y 8 permiten diferenciar entre las formas reducidas 7,8-dihidrofolato (DH2-folato) y 5,6,7,8-tetrahidrofolato (TH4-folato), respectivamente. Las diferentes especies químicas de los folatos difieren en la cantidad de residuos de glutamato unidos. Modificado de: Thaler. (6).

diferencian por el número de residuos de glutamato unidos llegando a tener hasta nueve residuos (forma poliglutámica). En alimentos naturales, los folatos se encuentran en diferentes formas químicas siendo la forma poliglutámica la más abundante (3, 4).

Absorción y función de los folatos

La absorción de los folatos ocurre a nivel intestinal, específicamente en yeyuno y duodeno. Las formas poliglutámicas son convertidas a la forma monoglutámica mediante hidrólisis previa catalizada por dos tipos de enzimas: la poliglutamylcarboxipeptidasa (de origen pancreático) y una conjugasa (dependiente de zinc), situada en la membrana apical del enterocito (4, 5). Su absorción se efectúa mediante transporte activo mediado por proteínas transportadoras (proteína de unión al folato y transportador de folato reducido), el cual es saturable y un transporte pasivo, dependiente del pH. El folato absorbido por el enterocito es reducido y transformado en N^5 -metil-tetrahidrofolato el cual pasa a circulación en sangre, libre o unido a proteínas transportadoras (albumina y proteína transportadora de folatos) para ser captado y almacenado por diversos tejidos principalmente hígado, riñones y eritrocitos (6, 7).

Los folatos actúan como coenzimas en reacciones de transferencia de grupos químicos de un átomo de carbono, con diferentes grados de oxidación, en las posiciones N^5 y N^{10} , respectivamente (Fig. 1), participando en diferentes procesos como: síntesis de nucleótidos, poliaminas, S-adenosilmetionina (SAM) y en el metabolismo de aminoácidos (histidina, serina, glicina y metionina). Por lo anterior, tienen gran importancia en tejidos de continua división celular como pared intestinal y médula ósea y en procesos como eritropoyesis, embriogénesis y lactancia (1, 8).

Su deficiencia puede originarse por diversas causas como una mala alimentación, absorción insuficiente, interacción con medicamentos (metotrexato, anticonvulsivos, barbitúricos o anticonceptivos orales) ya sea por antagonismo competitivo o inhibición enzimática, deficiencia de vitamina B_{12} , alcoholismo crónico, polimorfismos en enzimas relacionadas con su absorción y/o utilización (8). Lo anterior se ha asociado a desórdenes característicos como anemia macrocítica, enfermedad cardiovascular (ECV), disfunción cognitiva y diversas malformaciones congénitas en recién nacido, entre otros (9).

Metabolismo del folato

El metabolismo del folato es complejo ya que participa en diversas rutas metabólicas implicadas en la síntesis de compuestos de importancia biológica (Fig. 2). Dentro de la célula, el folato es convertido en sus formas activas: 7,8-dihidrofolato (DH2-folato) y 5,6,7,8-tetrahidrofolato (TH4-folato) por acción de la enzima dihidrofolato reductasa (dependiente de $NADP^+$). El TH4-folato es cofactor de la enzima serina hidroximetiltransferasa que cataliza la conversión del aminoácido serina en glicina al captar un grupo metilo ($-CH_3$) proveniente de la serina (10). El 5,10-metilen-TH4-folato resultante de la reacción anterior puede seguir diferentes rutas:

A) Síntesis de metionina—SAM

El 5,10-metilen-TH4-folato es reducido por acción de la metilentetrahidrofolato reductasa, enzima dependiente de fosfato de piridoxal (vitamina B_6) y dinucleótido de flavina y adenina (vitamina B_2) como cofactores, en 5-metil-TH4-folato. Este último es co-sustrato de la metionina sintasa (dependiente de vitamina B_{12}) donando un grupo metilo ($-CH_3$)

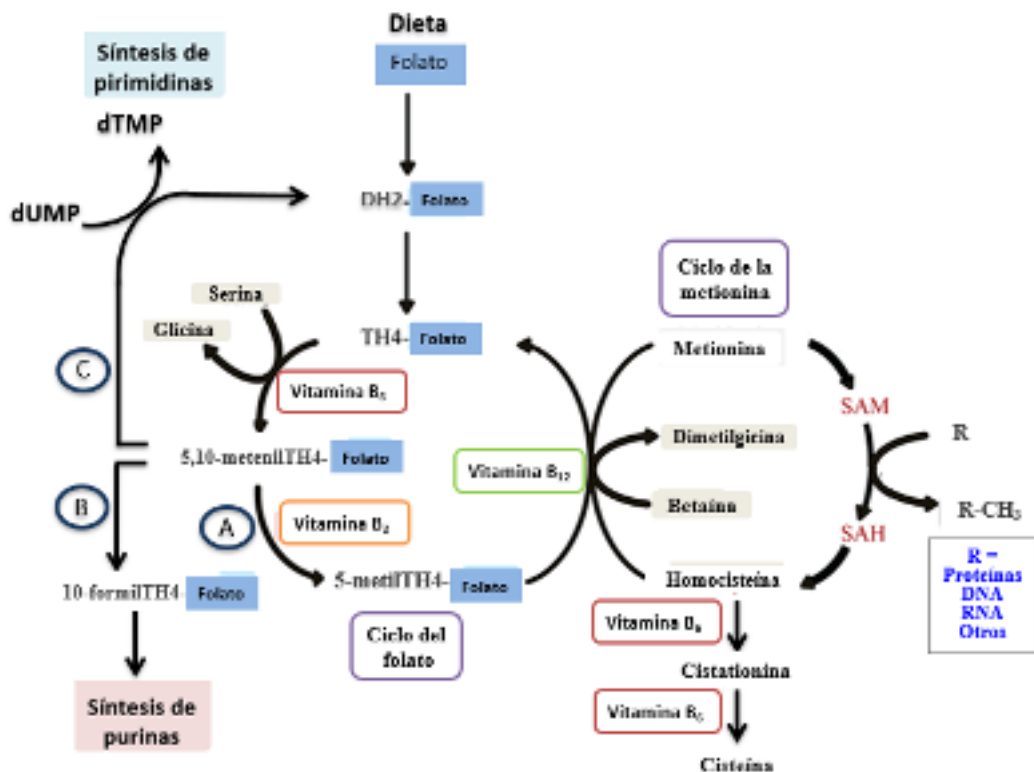


Figura 2. Esquema general del metabolismo del folato. En la parte central se muestra el ciclo del folato y su interacción con el ciclo de la metionina (A) y la síntesis de nucleótidos (B y C). DH2-folato, 7,8-dihidrofolato; TH4-folato, 5,6,7,8-tetrahidrofolato; dUMP, desoxiuridina monofosfato; dTMP, deoxitimidina monofosfato; SAM, S-adenosilmetionina; SAH, S-adenosilhomocisteína. Modificado de: [https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/folato.\(5\)](https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/folato.(5)).

en la conversión de homocisteína en metionina. Esta reacción regenera el TH4-folato iniciando el ciclo nuevamente (Fig. 2). Una reacción alterna (efectuado en hígado y riñón) es catalizada por la betaína homocisteína metiltransferasa requiere betaína como donador del grupo metilo. La metionina es convertida en S-adenosilmetionina (SAM) por acción de la metionina adenosiltransferasa, además de ser esencial en la síntesis de proteínas (10, 11).

SAM es un donador de grupos metilo en diversas reacciones que involucran compuestos como DNA, RNA, proteínas, fosfolípidos, neurotransmisores y poliaminas de forma que, una deficiencia de folatos afecta las concentraciones de SAM disponibles en el organismo alterando los patrones de metilación en estos compuestos (12, 13). Al ceder su grupo metilo, SAM se convierte en S-adenosilhomocisteína (SAH) que es hidrolizada en adenosina y homocisteína, por acción de la S-adenosilhomocisteína hidrolasa. La homocisteína puede ser remetilada entrando nuevamente al ciclo de la metionina o convertirse en cisteína mediante dos reacciones sucesivas (ruta de transulfuración) catalizadas por la cistationina β sintetasa y cistationina γ liasa, res-

pectivamente. Ambas dependientes de fosfato de piridoxal (vitamina B6) como cofactor (14).

La metilación adecuada del DNA, RNA, histonas y algunas poliaminas (putresina, espermidina y espermina) constituye uno de los principales mecanismos de control epigenético por lo que su alteración contribuye a aumentar la inestabilidad, fragilidad y rompimiento cromosómico así como la expresión anormal de genes (mutaciones). Las mutaciones en cualquiera de los genes involucrados en el proceso del cierre del tubo neural puede ser origen a las diferentes malformaciones como los defectos del tubo neural (DTN) durante la embriogénesis (15, 16).

Una deficiencia de folatos también contribuye a incrementar los niveles de homocisteína en el organismo (hiperhomocisteinemia) debido a su acumulación en el metabolismo (Fig. 2). Aunque se desconocen los mecanismos exactos, la hiperhomocisteinemia contribuye a incrementar el estrés oxidativo así como la formación de derivados de la propia homocisteína, hecho que se ha relacionado con diversos desórdenes como afecciones neurológicas, enfermedad cardiovascular, aterosclerosis,

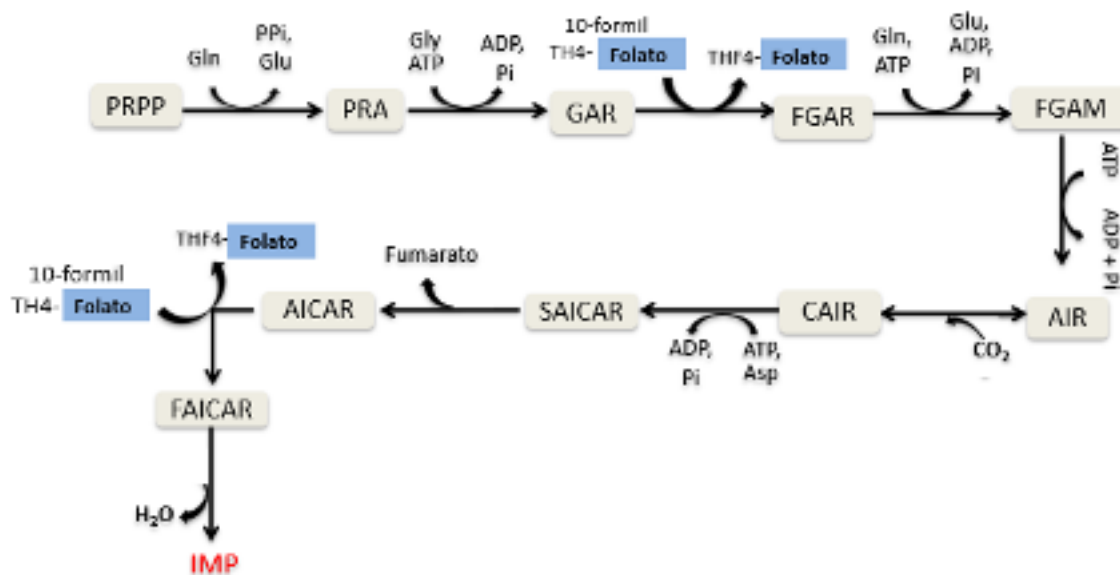


Figura 3. Participación del 10-formilTH4-folato en la síntesis de nucleótidos de purina. El IMP es convertido posteriormente en guanosina monofosfato (GMP) mediante dos reacciones sucesivas catalizadas por la IMP deshasa y xantosina monofosfato (XMP) aminasa, y en adenosina monofosfato (AMP) por la adenilosuccinato sintetasa y adenilosuccinato liasa, respectivamente. PRPP, fosforribosil pirofosfato; Gln, glutamina; Glu, ácido glutámico; PPI, pirofosfato inorgánico; PRA, 5-fosforribosilamina; Gly, glicina; ATP, adenosina trifosfato; ADP, adenosina difosfato; Pi, fosfato inorgánico; GAR, Glicinamida ribonucleótido; FGAR, formilglicinamida ribonucleótido; FGAM formilglicinamida ribonucleótido; AIR, 5-aminoimidazol ribonucleótido; CAIR, 4-carboxi-5-aminoimidazol ribonucleótido; Asp, ácido aspártico; SAICAR, N-succinilo-5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido; AICAR, 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido; FAICAR, N-formilaminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido; IMP, inosin-5-monofosfato. Modificado de: Mathews. (19).

nacimientos prematuros, preeclampsia y cáncer (14, 17). El estado de estrés oxidativo incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO) que favorecen la oxidación de componentes celulares como proteínas, lípidos y DNA, provocando daño e incluso muerte celular en tejidos (18).

B) Síntesis de purinas

El 5,10-metilen-TH4-folato es transformado en 10-formil-TH4-folato mediante dos reacciones sucesivas catalizadas por la metilentetrahidrofolato deshidrogenasa y metilentetrahidrofolato ciclohidrolasa, respectivamente. El 10-formil-TH4-folato es cofactor para las enzimas glicinamida ribonucleótido transformilasa (GAR-transformilasa) y 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleótido transformilasa (AICAR-transformilasa) durante la síntesis de inosin-5'-monofosfato (IMP), en ambos casos donando un grupo formilo (-CHO) al anillo en formación (Fig. 3). El IMP es precursor a su vez de los nucleótidos adenina y guanina, respectivamente, elementos fundamentales en la composición de los ácidos nucleicos (20). Por lo que una deficiencia de folatos contribuye a disminuir las concentraciones disponibles de estos nucleótidos afectando los procesos

de síntesis y/o reparación de los ácidos nucleicos, esenciales en los procesos de división celular (21).

C) Síntesis de pirimidinas

El 5,10-metilen-TH4-folato es cofactor de la enzima timidilato sintasa donando su grupo metileno (-CH₂-) y reduciéndolo a grupo metilo (-CH₃) durante la conversión de deoxiuridina monofosfato (dUMP) en deoxitimidina monofosfato (dTMP), precursor del nucleótido timina (22). Concentraciones bajas de timina implican una incorporación excesiva de uracilo durante la síntesis y/o reparación del DNA por lo que su remoción produce fracturas y una reparación deficiente del mismo, generando alteraciones en su estructura, centrómeros y en los procesos de división celular, posible apoptosis y cáncer (23, 24).

Defectos del tubo neural por deficiencia de folatos

Durante las primeras etapas del embarazo la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas es elevada, por lo que los requerimientos de folato durante este periodo aumentan significativamente (400-600 µg/día). Su deficiencia durante esta etapa tiene

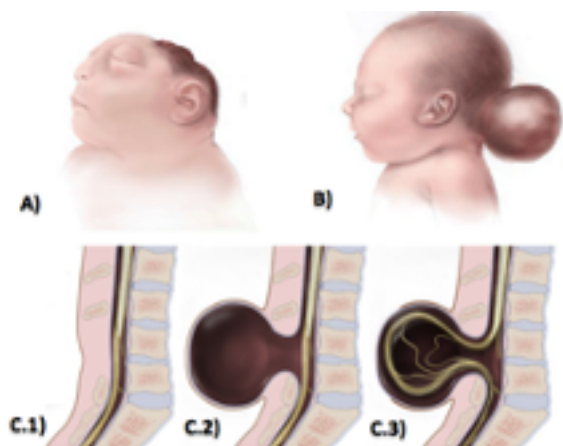


Figura 4. Malformaciones asociadas al recién nacido por DTN. A) Anencefalia: ausencia total o parcial de cerebro. B) Encefalocele: protuberancia del cerebro y/o meninges en la región occipital o frontal de la cabeza; C) Espina bífida: cierre incompleto de los arcos vertebrales en la columna vertebral con lo que la médula espinal y/o meninges quedan expuestos. Tipos: occulta (C.1), meningocele (C.2), mielomeningocele (C.3). Modificado de: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/spinabifida/>. (26).


implicaciones tanto en la madre como en el recién nacido debido a los cambios fisiológicos que ocurren en ambos (25). En la madre se ha asociado con anemia macrocítica, desprendimiento de placenta, partos prematuros y preeclampsia, mientras que en el recién nacido está relacionada con diferentes alteraciones como bajo peso, trastornos del neurodesarrollo y malformaciones congénitas como los DTN, malformaciones en el área auricular y urogenital, cardiopatías congénitas, labio y paladar hendido (2, 12).

Los DTN son anomalías congénitas del sistema nervioso central y columna vertebral resultado de la ausencia o cierre parcial del tubo neural en desarrollo. Estos defectos pueden manifestarse en forma de encefalocele, anencefalia, incefalia o exencefalia cuando el defecto es a nivel de cerebro y, espina bífida (en cualquiera de sus variantes) o raquisquis cuando es la ausencia total de cierre del tubo neural siendo la forma más grave de espina bífida (Fig. 4) (26, 27). Lo anterior deriva en muerte o invalidez permanente siendo un problema

de salud pública con implicaciones familiares y sociales. Aunque se desconocen los mecanismos exactos estas anomalías pueden presentarse por diversos factores como una deficiencia de vitamina B₁₂, niveles altos en homocisteína, obesidad, factores genéticos y ambientales, así como por deficiencia de folatos (15, 28).

El consumo de esta vitamina contribuye a disminuir significativamente el riesgo de presentar dichas anomalías durante el embarazo (50-60 %), cuando se toma antes y durante el primer trimestre, tiempo en que ocurre el cierre del tubo neural (29). A pesar de existir campañas que promueven el consumo de ácido fólico en mujeres en edad fértil, especialmente en aquellas que se consideran como grupo de alto riesgo (mujeres con antecedentes de DTN en embarazos previos) y que los índices de mortalidad infantil han disminuido significativamente (1-2/1000 nacimientos), estas anomalías ocupan el segundo puesto en defunción infantil solo después de las malformaciones cardiacas (30, 31).

Conclusión

El folato es un nutriente esencial para un buen funcionamiento del organismo cobrando mayor relevancia durante el embarazo. Su metabolismo es complejo ya que tiene participación en diversas rutas metabólicas relacionadas en la síntesis de compuestos de importancia biológica. Aunque se desconocen los mecanismos exactos, su deficiencia genera implicaciones graves que afectan tanto a la madre como al recién nacido al alterar procesos claves en esta etapa como es la síntesis y reparación del DNA así como la estabilidad y funcionalidad (expresión génica y mutaciones) del mismo, afectando también la síntesis de proteínas y otros compuestos e incrementando el estrés oxidativo. Lo anterior provoca que las células no puedan replicarse de forma adecuada y tejidos en constante división celular como médula ósea, pared intestinal y tubo neural se vean seriamente afectados originando desórdenes característicos como anemia macrocítica, enfermedad cardiovascular (ECV) y malformaciones congénitas en el recién nacido, como los DTN. Su consumo en las etapas previas e iniciales del embarazo contribuye a disminuir el riesgo de presentar dichas malformaciones. 

REFERENCIAS

1. Barco TB, Neves FA, Lima JC, Tozo GC. (2015). Knowledge of folic acid supplementation during pregnancy. *Invest. Educ. Enf.* 33(3): 456-464.
2. Organización Mundial de la Salud (O.M.S). 2019. Administración diaria de suplementos de hierro y ácido fólico durante el embarazo. Disponible en: https://www.who.int/elena/titles/daily_iron_pregnancy/es/. Consultado el 10/04/20.
3. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen L, Uauy R. (2010). Folatos y vitamina B₁₂ en la salud humana. *Rev. Med. Chil.* 140: 1464-1475.
4. Reyes BJ, Díaz de la Garza RI, Dubrovsky GJ. (2015). Folatos: su síntesis, metabolismo, transporte y papel en el desarrollo de plantas. *REB.* 32(2):39-48.
5. Folato. Instituto Linus Pauling. Oregon State University. Disponible en: <https://lpi.oregonstate.edu/es/mic/vitaminas/folato>. Consultado en 19/04/20.
6. Thaler CJ. (2014). Folate metabolism and human reproduction. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 74(9): 845-851.
7. Herrera MJ, Muñoz MA, Parras SB. (2016). Factores determinantes del estado nutricional del folato y el rol de la variante genética C677T de la enzima metilen tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). *Rev. Chil. Nut.* 43(4):336-345.
8. Hodgetts VA, Morris RK, Francis A, Gardosi J, Ismail KM. (2015). Effectiveness of folic acid supplementation in pregnancy on reducing the risk of small for gestational age neonates: a population study systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 122(4): 478-490.
9. Bioquímica del ácido fólico y las pterinas. Disponible en: http://seduci.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/2215/3_-_Bioqu%C3%ADmica_del_%C3%A1cido_f%C3%B3lico_y_las_pterinas.pdf?sequence=6&isAllowed=y. Consultado el 26 de mayo de 2020.
10. Carrillo GC, Molina NL, Torres BO. (2017). Ácido fólico económico modulador de la estabilidad genómica epigenética y cáncer, deficiencia, fuentes, efectos adversos y recomendaciones gubernamentales. *El Residente.* 12(3): 89-103.
11. Navarro PS, Mayorquín GE, Petarra Del Río S, Casas CM, Romero RB, Torres BO, Lozano de la Rosa C, Zavala CM. (2016). El ácido fólico como crioprotector después de una revisión. *El Residente.* 11(2): 51-59.
12. Iglesias VL, Abajo S, Serrat ON, Arija VV. (2015). Estado periconcepcional del ácido fólico: Revisión sobre su relevancia para la salud de la madre y de la descendencia. Revisión del estado periconcepcional del ácido fólico sobre el neurodesarrollo. *Rev. Esp. Nut. Com.* 21(3): 38-44.
13. Shane B. (2008). Folate and vitamin B₁₂ metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B₆ and polymorphisms. *Food Nutr. Bull.* 29(2, suppl): S5-S16.
14. González DJ, Mendieta ZH. (2013). Hiperhomocisteinemia/homocisteinuria como factor de riesgo cardiovascular en niños y adolescentes. *Rev. Costarr. Cardiol.* 15(2): 15-22.
15. Flores SG. (2019). Defectos del tubo neural: factores de riesgo etiológico. *Rev. Clin. Esc. Med.* 9(1): 65-71.
16. Guasco HC, Chávez JL, Ferriz MR, De la Torre K, Elton PE., García GT. (2014). Poliaminas: pequeños gigantes de la regulación metabólica. *REB.* 33(2): 51-57.
17. Cosar A, Ipcioglu OM, Özcan Ö, Gültepe M. (2014). Folate and homocysteine metabolisms and their roles in the biochemical basis of neuropsychiatry. *Turk. J Med. Sci.* 44:1-9
18. Vizcaíno G, Vizcaíno J. (2017). Homocisteína: bases genéticas y sus implicaciones cardiovasculares y cognitivas como factor de riesgo. *Invest. Clin.* 58(4): 406-436.
19. Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG. (2003) *Bioquímica.* Addison-Wesley, Madrid España, p. 893-897.
20. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. (2019). Vitamin B₁₂, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J. Inherit. Metab. Dis.* 42(4): 673-685.
21. Castellanos SH, Ramos PC, Santoyo SA, Collazo JJ, Martínez MC, Montañón FE, Sinco AA. (2015). Megaloblastic anaemia: folic acid and vitamin B₁₂ metabolism. *Rev. Med. Hosp. Gral. Mex.* 78(3): 135-143.
22. Warzyszynska JE, Young-In JK. (2014). Folate in human health and disease. eLS. John Wiley and Sons, Ltd. DOI 10.1002/9780470015902.a0002268.pub2.

23. Fakhira H, Nazki NF, Syed SA, Ganai B. (2014). Folate: metabolism, genes, polymorphism and associated diseases. *Gene*. 533(1): 11-20.
24. Suárez OF, Ordoñez VA, Ignacio ZM. (2010). Defectos del tubo neural y ácido fólico: patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico. *Revisión de la literatura. Rev. Colomb. Obstet. Ginecol.* 61(1): 49-60.
25. Hernández UF, Martínez LG, Rodríguez AY, Hernández SD, Pérez GA, Almeida CS. (2019). Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo? *Rev. Med. Electrón.* 41(1): 142-155.
26. Centro para el control y la prevención de enfermedades. Espina bífida. Disponible en: <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/spinabifida/>. Consultado el 22 de mayo de 2020.
27. Moradi B, Shakki KF, Gity M, Ali Kazemy M, Shakiba M, Fatthai MF. (2017). Neural Tube Defects: Distribution and associated anomalies diagnosed by prenatal ultrasonography in Iranian fetuses. *J. Obstet. Gynecol. Cancer Res.* 2(4):1-8.
28. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, Ronco AM. (2017). Folatos y embarazo, conceptos actuales, ¿es necesaria una suplementación con ácido fólico? *Rev. Chil. Pediatr.* 88(2): 199-206
29. Ordoñez VA, Suárez OF. (2015). Defectos del tubo neural y del ácido fólico. *História, Ciências, Saúde-Manguinhos.* 22(4): 1157-1172.
30. López CA, Romero PI, Leyva LA, Zamorano AA. (2018). Consumo de suplementos, hierro y ácido fólico en la etapa pre-gestacional y durante el embarazo en mujeres mexicanas. *Arch. Med. Fam.* 20(1): 23-33.
31. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J. (2013). Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutrition.* 17(3): 537-550.