



TRABAJO FIN DE GRADO

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ, CAMPUS DE SANT JOAN D'ALACANT

**ACTUALIZACIÓN SOBRE LA IMPORTANCIA Y
SEGURIDAD DEL APORTE SUPLEMENTARIO DE
ÁCIDO FÓLICO DURANTE EL EMBARAZO**

GRADO DE FARMACIA

MODALIDAD: REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

ÁREA DE FARMACOLOGÍA

Autora:

Miriam Tormo Montesinos

Tutor:

Francisco Navarrete Rueda

—
CURSO ACADÉMICO 2017/2018

ÍNDICE

ABREVIATURAS	2
RESUMEN.....	4
INTRODUCCIÓN.....	5
1. Aporte de micronutrientes en el embarazo	5
2. Defectos del tubo neural (DTN).....	7
3. Importancia del ácido fólico en embarazo.....	11
OBJETIVOS.....	14
MATERIALES Y MÉTODOS	15
RESULTADOS.....	18
1. Recomendaciones sobre la dosificación de ácido fólico para la prevención de los DTN.	18
2. Recomendaciones sobre el momento de inicio y la duración del aporte de ácido fólico en la prevención de los DTN.....	22
3. Importancia de determinados polimorfismos genéticos en la optimización del aporte suplementario de ácido fólico para la prevención de DTN.....	23
4. Evidencias recientes sobre las posibles consecuencias negativas del aporte excesivo o inapropiado de ácido fólico durante el embarazo.....	27
DISCUSIÓN.....	34
BIBLIOGRAFÍA.....	39

ABREVIATURAS

AAP: American Academy of Pediatrics (Academia Americana de Pediatría).

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists (Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos).

ADA: American Diabetes Association (Asociación Americana de la Diabetes).

CDC: Centers for Disease Control and Prevention (Centros para el Control y Prevención de Enfermedades).

DC: Dieta control.

DHF: Dihidrofolato.

DHFR: Dihidrofolato reductasa.

DTN: Defectos del Tubo Neural.

EUROCAT: European Surveillance Of Congenital Anomalies (Vigilancia Europea de Anomalías Congénitas).

E17.5: Día 17.5 del estado embrionario.

FASD: Folic Acid-Supplemented Diet (Dieta suplementada con ácido fólico).

FDA: Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Medicamentos).

IOM: Institute of Medicine (Instituto de Medicina).

MTHFD1: Metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 1.

MTHFR: Metilentetrahidrofolato reductasa.

MSSSI: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

NICE: National Institute for Health and Care Excellence (Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia Clínica).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

SAM: S-Adenosil-Metionina.

SOGC: Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá).

THF: Tetrahidrofolato.

USPHS: U.S. Public Health Service Home (Servicio de Salud Pública de Estados Unidos).

USPSTF: U.S. Preventive Services Task Force (Grupo de trabajo de servicios preventivos de Estados Unidos).

5-MTHF: 5-metiltetrahidrofolato o 5-metilTHF.



RESUMEN

La nutrición materna durante el embarazo es crucial, ya que es la única vía para proporcionarle los nutrientes necesarios al feto durante su desarrollo. Tanto la deficiencia como el exceso de determinados nutrientes durante este período crítico, puede comprometer el crecimiento y desarrollo fetal, y condicionar el riesgo a padecer determinadas enfermedades en la vida adulta. La vitamina B9, o folato, desempeña un papel importante en la división celular y la síntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos, por lo que es esencial para el crecimiento. Una de las consecuencias más notorias del déficit de ácido fólico (forma sintética del folato) durante la gestación, es el riesgo de aparición de defectos del tubo neural (DTN), una serie de anomalías congénitas que en muchas ocasiones pueden resultar letales para el feto.

El presente trabajo aporta información actualizada sobre las recomendaciones a nivel internacional del aporte suplementario de ácido fólico respecto a su dosificación, momento de inicio y duración. Asimismo, aborda la problemática propuesta de forma reciente acerca de las consecuencias negativas en el feto del aporte inadecuado de ácido fólico durante la etapa gestacional. Para ello, se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos (Pubmed, Cochrane, UpToDate) y fuentes de información (tratados de agencias reguladoras, guías de recomendación clínica, etc.).

Los diferentes países han establecido recomendaciones sobre el aporte de este micronutriente durante el embarazo para prevenir la aparición de DTN, sin embargo, existe gran disparidad entre ellas respecto a las dosis recomendadas, los factores de riesgo a tener en cuenta, la etapa de inicio del aporte suplementario o la duración del mismo. Además, debido al aumento del consumo de alimentos fortificados con ácido fólico y al uso inadecuado de este suplemento, han surgido preocupaciones acerca de cómo un exceso de ácido fólico durante la gestación puede afectar en la salud del feto. Por ello, se han realizado varios estudios que plantean la posibilidad de aparición de consecuencias neuropsicológicas no deseadas en la descendencia, derivadas de un aporte de ácido fólico superior a los requerimientos recomendados.

INTRODUCCIÓN

1. Aporte de micronutrientes en el embarazo

El embarazo es una situación especial en la que aumentan las necesidades de energía, proteínas, vitaminas y minerales del organismo. La dieta materna tiene que aportar nutrientes energéticos y no energéticos (vitaminas y minerales) en cantidad suficiente para el desarrollo del feto y para mantener su metabolismo durante los nueve meses de gestación¹.

La alimentación de la madre durante el embarazo es uno de los factores extrínsecos que tiene mayor influencia sobre el crecimiento y desarrollo fetal. Desde el punto de vista nutricional, el feto depende totalmente de la madre ya que todos los nutrientes los recibe a través de la placenta¹. Una alimentación deficiente en micronutrientes está relacionada con preeclampsia, partos prematuros, crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas². No obstante, el exceso de calorías y determinados nutrientes durante el embarazo puede ser tan dañino como su deficiencia, especialmente en las mujeres con sobrepeso y obesidad, con un mayor riesgo de aborto espontáneo, diabetes gestacional o preeclampsia³.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda un aporte suplementario de 300 microgramos diarios de **yodo** durante todo el embarazo, ya que este micronutriente interviene en la producción de las hormonas tiroideas, las cuales juegan un papel fundamental en el metabolismo celular y en el proceso de desarrollo y funcionamiento de todos los órganos, pero especialmente del cerebro¹. Su deficiencia puede aumentar el riesgo de aborto espontáneo, mortalidad perinatal, defectos de nacimiento y trastornos neurológicos, y es considerado por la OMS como la causa prevenible más importante de daño cerebral³. Por otra parte, la anemia ferropénica es la deficiencia nutricional más frecuente entre las embarazadas, por ello, el Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (*US Centre for Disease Control and Prevention*, CDC) recomienda el aporte suplementario universal de **hierro** excepto en caso de ciertas enfermedades genéticas tales como la hemocromatosis¹. En general, en las mujeres sin antecedentes de riesgo de ferropenia, en las que se presuma o se constaten

unas reservas adecuadas, se recomiendan suplementos de dosis bajas de hierro oral durante la segunda mitad del embarazo⁴. Asimismo, en una revisión publicada en la base de datos Cochrane⁵ en 2008, el aporte de **calcio** dio lugar a una reducción a casi la mitad de la incidencia de preeclampsia en relación con el grupo placebo, pero teniendo en cuenta que su absorción está aumentada hasta un 40% en gestación, no se recomienda su aporte suplementario en madres con ingestas adecuadas (3 lácteos/día), debiéndose reservar a gestantes con ingestas de <600 mg/día, adolescentes y aquellas con alto riesgo de preeclampsia. La dosis recomendada por la OMS es de 1,5-2 g/día desde la semana 20 hasta el final de la gestación².

También es importante determinar qué vitaminas es necesario aportar adicionalmente y en qué cantidad se aconseja tomar durante el embarazo para prevenir diferentes enfermedades que puedan producirse durante el mismo. De esta forma, la deficiencia grave de **vitamina D** se asocia a retraso de crecimiento intrauterino, raquitismo e hipocalcemia neonatal, tetania y alteraciones en el esmalte dental. No obstante, dado que la vitamina D puede ser tóxica para la madre y el feto, su aporte se reservaría para situaciones de deficiencia en esta vitamina como el hipoparatiroidismo materno¹. Por otro lado, la ingesta de **vitamina A** mediante la dieta suele ser suficiente para cubrir las necesidades de la gestación, por lo que a excepción de embarazadas con valores séricos deficitarios no se recomienda la ingesta sistemática ya que altas dosis pueden tener efectos teratogénicos². Asimismo, las funciones antioxidantes de las **vitaminas C y E** son de gran importancia durante el embarazo ya que actúan como defensa contra los radicales libres presentes en plasma y tejidos^{1,6}. Sin embargo, la población gestante española muestra niveles plasmáticos superiores a los recomendados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (*Food and Drug Administration*, FDA) debido a la dieta mediterránea, por lo que no es necesario su aporte¹.

En cuanto a las vitaminas de la serie B, se conoce la implicación de la **vitamina B6** en el desarrollo del sistema nervioso central y en la regulación de la función cognitiva, además de reducir el riesgo cardiovascular¹, aunque actualmente no existe suficiente evidencia para establecer su administración regular mediante suplementos. Por otra parte, la **vitamina B9 (o folato)**

desempeña un papel crucial en la síntesis de ácidos nucleicos, eritropoyesis, metilación de lípidos, mielina, proteínas y en la producción de metionina a partir de homocisteína². Es necesaria para el desarrollo normal de la columna vertebral del feto, el cerebro y el cráneo⁷, especialmente durante las primeras cuatro semanas de gestación, que es cuando tiene lugar el cierre del tubo neural⁸. Su deficiencia ha sido asociada a malformaciones fetales (DTN, hendiduras faciales orales y malformaciones cardíacas), así como a resultados adversos del embarazo tales como aborto espontáneo, retraso en el crecimiento intrauterino y preeclampsia⁹. En la madre, la deficiencia de vitamina B9 puede causar anemia megaloblástica y trombosis relacionada con hiperhomocisteinemia¹⁰. Como el resto de las vitaminas del complejo de vitamina B, la **vitamina B12** también es importante para el metabolismo que se produce en el sistema nervioso central del feto⁷ de cara a su correcta formación durante la etapa gestante. La vitamina B12 facilita la captación del ácido fólico, ejerciendo un efecto protector para la prevención de DTN, por lo que su déficit durante el embarazo, además de con anemia megaloblástica, se ha relacionado con el aumento de riesgo de espina bífida y abortos precoces de repetición¹.

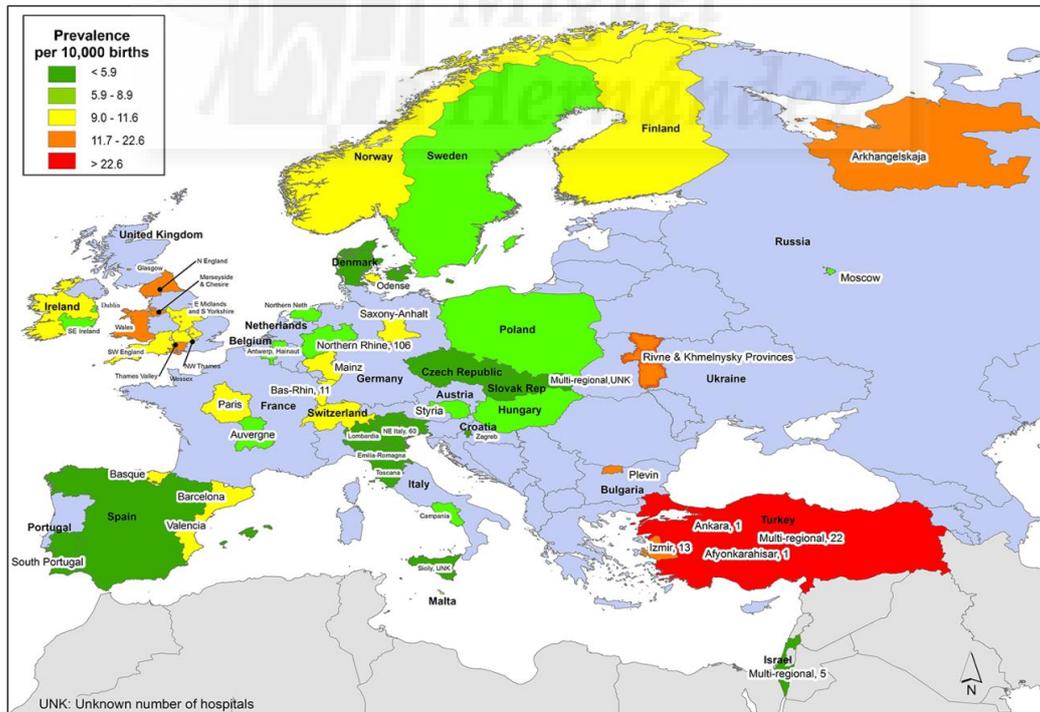
2. Defectos del tubo neural (DTN)

Los DTN son malformaciones causadas por anomalías en el cierre del tubo neural, cuya etiología es resultado de la interacción de factores genéticos y ambientales¹¹. Muy temprano en el desarrollo de un embrión, determinadas células forman un tubo (llamado tubo neural) que luego se convertirá en la médula espinal, el cerebro y las estructuras cercanas que los protegen, incluida la columna vertebral. A medida que el desarrollo avanza, la parte superior del tubo se transforma en el cerebro y el resto se convierte en la médula espinal¹².

Un fracaso de los pliegues neurales para fundirse adecuadamente en la línea media y formar el tubo neural en esta fase resulta en DTN, uno de los tipos más comunes de defectos congénitos. Estos defectos se producen en el primer mes de embarazo, entre los días 18 y 28 después de la fecundación¹³, debido a que es cuando se produce el desarrollo y el cierre del tubo neural.

Además del déficit de ácido fólico, los factores de riesgo asociados con los DTN incluyen la diabetes, la obesidad y la exposición materna a ciertos teratógenos. Dos fármacos anticonvulsivos de uso corriente, ácido valproico y carbamazepina, han demostrado ser factores de riesgo en varios estudios¹⁴.

Se estima que más de 300.000 casos de DTN ocurren en todo el mundo cada año, muchos de ellos en países con un menor nivel de desarrollo¹⁴. Un estudio epidemiológico¹⁵ publicado en 2016 mostró que la mediana de la prevalencia en Europa fue de 9 por cada 10.000 nacimientos. Cabe destacar que, a pesar de que la prevalencia en España es de las más bajas de Europa, en el País Vasco, seguido de Barcelona y la Comunidad Valenciana es donde encontramos un mayor número de casos (Figura 1). El impacto y trascendencia de los casos de DTN se refleja en los costos que se pueden cuantificar (estancia hospitalaria, medicamentos, etc.) y en los no cuantificables (trastornos emocionales, afectando al paciente y a su familia), superiores en muchas ocasiones a la capacidad de respuesta de las familias y de los servicios de salud vigentes¹⁶.



Estas malformaciones también se denominan **disrafismos**, diferenciándose entre craneal y espinal. Los primeros están originados por el fracaso de la porción craneal del tubo neural para cerrar e incluye anencefalia y encefalocele, ambos incompatibles con la vida¹; mientras que los disrafismos espinales (debido al fallo del segmento caudal del cierre del tubo neural) abarcan un grupo heterogéneo de trastornos congénitos que afectan la columna vertebral y la médula espinal. Se producen como resultado de la interrupción de los acontecimientos neuro-embriológicos específicos en diferentes fases del desarrollo embrionario (gastrulación, neurulación primaria y neurulación secundaria)¹⁷.

Existen dos amplias categorías de los disrafismos espinales, el abierto o expuesto y el cerrado u oculto. La espina bífida es el término más comúnmente utilizado para estos fracasos disráficos y los diferentes subtipos que existen se basan en el grado y el patrón de malformación asociados con la afectación neuroectodérmica, así como en la entidad de la herniación o exposición de la médula espinal o meninges¹³.

Según el grado de afectación podemos encontrar diferentes tipos de espina bífida abierta (ver Figuras 2 y 3), siendo una de ellas el **meningocele**, en la que las estructuras parecidas a sacos que contienen las meninges de la médula espinal y el fluido cerebroespinal pueden romperse hacia afuera. Este tipo puede causar discapacidades menores, ya que generalmente no hay daño en los nervios. Una forma más severa es la **mielosquisis** (raquisquisis), donde la médula se observa abierta y aplanada en la región toracolumbar. El **mielomeningocele** es un defecto más tardío donde se observa una tumoración quística cubierta por una delgada membrana meníngea que se desgarrar con facilidad, lo que conlleva un elevado riesgo de infección¹⁸.

En cuanto a la espina bífida oculta, es la forma más leve de espina bífida, en la que la médula espinal y los nervios generalmente no están dañados. El área afectada está cubierta con piel y se puede identificar por la presencia de unos hoyuelos, mancha oscura, parche peludo o hinchazón¹⁹.

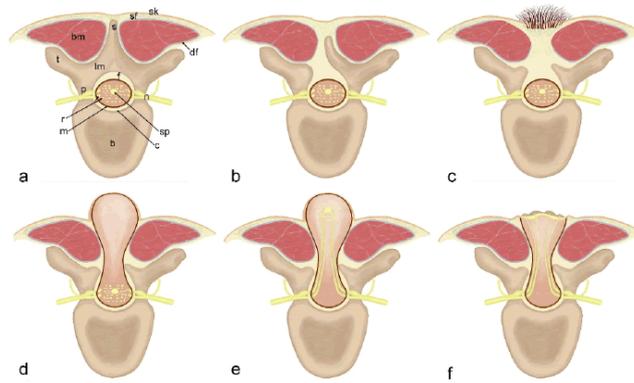


Figura 2: Anatomía normal y sección transversal de los patrones de espina bífida en la región lumbosacra. a. Anatomía lumbosacra normal en la vértebra, b. Espina bífida oculta resultado de una agnesia parcial del arco vertebral posterior y una pequeña fosa en la piel que lo cubre, c. Mechón de pelo sobre el defecto completo del arco posterior en la espina bífida oculta, d. Meningocele, e. Mielomeningocele, y f. Mielosquisis (raquisquisis). (Abreviaturas: b. cuerpo de la vértebra; bn, músculos de la espalda; c. canal vertebral; f, tejido fibroadiposo en el canal vertebral; lm: lámina de la vértebra; m, meninges; n, nervio espinal; p, pedículo de la vértebra; r, raíces del nervio espinal; ff, fascia superficial; df, fascia profunda; sp, espina; s, apófisis espinosa; sk, piel; t, proceso transverso). Imagen extraída de “Basoglu HK y cols. (2017) Spina Bífida: Morphological Features, Molecular Regulations and Signal Pathways. J Spine”¹⁹.

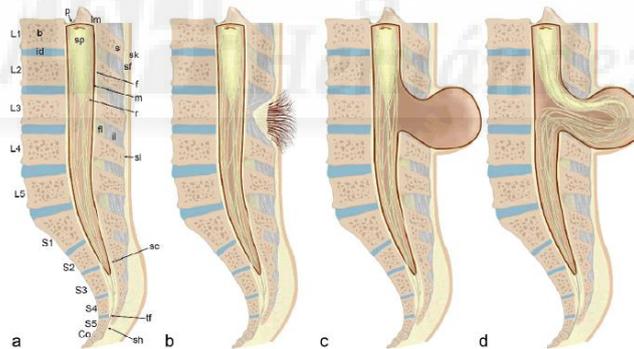


Figura 3: Vista lateral de anatomía normal y patrones de espina bífida. a. Patrón anatómico normal de la región lumbosacra, b. Mechón de cabello sobre el defecto completo del arco posterior en la espina bífida oculta, c. Meningocele y d. Mielomeningocele. (Abreviaturas: b, cuerpo de la vértebra; Co, vértebras coccígeas; f, tejido fibroadiposo en el canal vertebral; fl, ligamentum flava; id, disco intervertebral; il, ligamento interespinoso; lm, lámina de la vértebra; m, meninges; p, pedículo de vértebra; r, raíces del nervio espinal; L1, L2, L3, L4 y L5, número de vértebras lumbares; S1, S2, S3, S4 y S5, número de vértebras sacras; sc, canal sacro; sf, fascia superficial; sh, hiato sacro; sk, piel; sl, ligamento supraespinoso; sp, columna vertebral; tf, filum terminal). Imagen extraída de “Basoglu HK y cols. (2017) Spina Bífida: Morphological Features, Molecular Regulations and Signal Pathways. J Spine”¹⁹.

3. Importancia del ácido fólico en embarazo

El folato, derivado de los alimentos, y el ácido fólico, la forma sintética de folato proveniente de los suplementos vitamínicos, es una vitamina B soluble en agua²⁰ que juega un papel crucial en muchas reacciones metabólicas²¹. La principal diferencia entre ambos radica en su estructura química y en las diferentes rutas metabólicas que siguen. La forma de folato que puede entrar en el principal ciclo metabólico de éste es tetrahidrofolato (THF). A diferencia de los folatos naturales, que se metabolizan a tetrahidrofolatos en la mucosa del intestino delgado, el ácido fólico se somete a una reducción inicial y a una metilación en el hígado para ser biológicamente activo, donde la conversión a la forma THF requiere la dihidrofolato reductasa (DHFR). La baja actividad de esta enzima en el hígado humano, combinado con un alto consumo de ácido fólico, puede resultar en niveles no naturales de ácido fólico sin metabolizar que entrarían en el sistema circulatorio. Este hecho es importante, ya que varios estudios han informado de la presencia de ácido fólico sin metabolizar en la sangre tras el consumo de suplementos de ácido fólico o alimentos fortificados^{22,23}.

El ácido fólico tiene un papel importante en las transferencias de un solo carbono, que son clave en numerosas reacciones celulares como el metabolismo de aminoácidos, biosíntesis de purina y pirimidina (los bloques de construcción para síntesis de ADN y ARN)²⁴ y en la formación del agente de metilación primaria S-adenosil-metionina (SAM), que es el donante de metilo universal para ADN, histonas, proteínas y lípidos²⁵. Su déficit puede producirse bien por factores ambientales, principalmente debido a un aporte deficitario en la dieta, o bien por un polimorfismo genético que afecta al gen que codifica la enzima metilendetrahidrofolato reductasa (MTHFR), la cual cataliza la conversión de 5,10-metilendetrahidrofolato (5,10-MTHF) a 5-metiltetrahidrofolato (5-MTHF) y proporciona el grupo metilo necesario en la remetilación de homocisteína para producir metionina²⁶. Las personas que sufren esta mutación genética tienen disminuidos los niveles de folato, lo que reduce la conversión de homocisteína en metionina, pudiendo así aumentar el riesgo de DTN²⁴ (ver Figura 4).

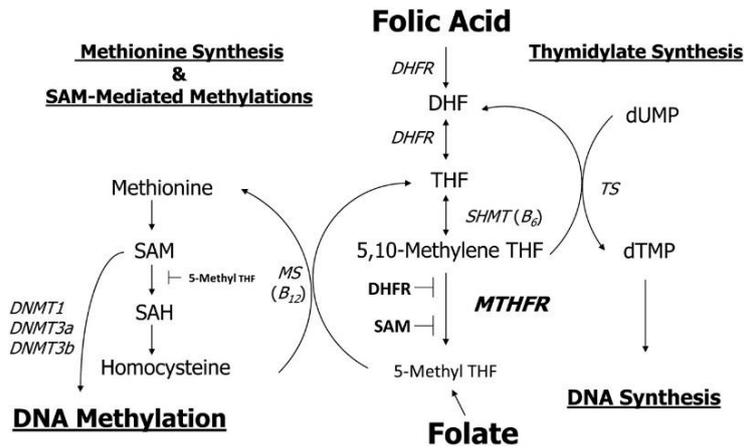


Figura 4: Metabolismo del ácido fólico. Este esquema muestra el proceso por el cual se usa folato / ácido fólico para la metilación del ADN. La variante polimórfica *MTHFR C677T* reduce la actividad enzimática y puede ayudar a desviar los grupos metilo disponibles desde la ruta de metilación del ADN hacia la ruta de síntesis de ADN. Los nombres genéticos de las enzimas están en cursiva y los cofactores entre paréntesis. DFH: dihidrofolato, DHFR dihidrofolato reductasa, DNMT: ADN metiltransferasa, dTMP: timidilato, dUMP: desoxiuridina monofosfato, MS: metionina sintasa, MTHFR: metilentetrahidrofolato reductasa, SAH: S-adenosilhomocisteína, SAM: S-adenosilmetionina, SHMT: serina hidroximetiltransferasa, THF:tetrahidrofolato, TS: timidilato sintasa. Imagen extraída de “Crider KS y cols. (2012) Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. Adv Nutr.”²⁷.

La mayoría de las directrices europeas hacen referencia al hito sobre la aparición de estudios realizados desde la década de los años 70 y principios de los 90, en los que se muestra la eficacia del aporte de ácido fólico durante el embarazo en relación a la prevención de los DTN. Los papeles protectores de ácido fólico durante el embarazo fueron informados por primera vez por Hibbard en 1964. Tras estos hallazgos, las deficiencias vitamínicas se demostraron como factores causantes de los DTN por Smithells et al. en 1976. Después de este informe, múltiples investigadores en Europa probaron los efectos de diferentes dosis de ácido fólico durante el periodo periconcepcional en relación a la prevención de DTN⁶. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) de buena calidad realizado en Hungría (1984-1992) que evaluó a 5453 mujeres, no informó de ningún caso de DTN en el grupo que tomó 0,8 mg/día de ácido fólico²⁴. La dosis que demostró ser efectiva en la prevención de la aparición de DTN bajó tras un estudio de intervención realizado en China, donde se observó que las mujeres que tomaron un suplemento de 0,4 mg/día de ácido fólico previo a la concepción y hasta el final del primer trimestre de embarazo,

redujeron en un 79% el riesgo de tener un embarazo afectado por DTN respecto a las que no lo tomaron²⁸.

Al concluir los estudios mencionados, ningún ECA adicional se consideró éticamente posible debido a los claros beneficios del aporte suplementario de ácido fólico²⁹. Aunque estos estudios proporcionaban pruebas sólidas sobre la necesidad del aporte suplementario de ácido fólico para la prevención de los DTN durante el embarazo, no determinaban la dosis óptima, así como tampoco examinaban la duración de la administración de suplementos necesarios para ello. Esta puede ser la razón por la que las directrices relativas a la duración de suplementación de ácido fólico son variables.

Actualmente, no se dispone de valores estandarizados a nivel internacional referentes a la ingesta de ácido fólico durante el embarazo, variando ampliamente entre países e incluso dentro del mismo país. En cuanto al momento de inicio y la duración de la suplementación, muchos países no incluyen ninguna recomendación explícita, simplemente declaran que los suplementos de ácido fólico deben tomarse "preconcepcionalmente" o cuando "se está planeando un embarazo"²⁷. Esto, sumado a los resultados de estudios recientes en animales, que apuntan a que un aporte excesivo de ácido fólico puede tener efectos perjudiciales en la descendencia, plantea la necesidad de determinar la dosis y duración del aporte suplementario de ácido fólico adecuada para prevenir los DTN sin tener un impacto negativo en el recién nacido. Por tanto, tras observar la controversia y la falta de consenso existente, este trabajo pretende aportar datos actualizados sobre las recomendaciones de aporte suplementario de ácido fólico.

OBJETIVOS

- Resaltar la importancia del aporte suplementario de ácido fólico antes y durante el embarazo para la prevención de defectos del tubo neural (DTN).
- Demostrar la variabilidad de las recomendaciones existentes entre los diferentes países sobre el aporte suplementario de ácido fólico en relación a la dosis, momento de inicio y duración.
- Evaluar la importancia de las alteraciones genéticas que afectan a los procesos metabólicos implicados en la síntesis de folato y sus implicaciones clínicas y terapéuticas.
- Evidenciar las preocupaciones surgidas recientemente acerca de las posibles consecuencias negativas en el bebé a causa de un aporte inadecuado (dosis y duración) de ácido fólico durante la gestación.



MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica que recoge las últimas recomendaciones sobre el aporte suplementario de ácido fólico en el embarazo, así como los datos más recientes sobre su seguridad. Esta información ha sido obtenida de la base de datos Medline, a través del buscador PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), siendo la principal base de datos que recoge la bibliografía publicada en el campo de la biomedicina. Debido a la amplia información que existe acerca de esta temática, se ha acotado la búsqueda de manera que se pueda obtener una información más selectiva, relevante y actual para el objetivo principal de la revisión. Además de este buscador, se ha recurrido a guías clínicas publicadas por UpToDate, Cochrane Library o el Instituto Nacional de la salud y la excelencia clínica (*National Institute for Health and Care Excellence*, NICE), así como a información proporcionada por agencias estatutarias como EUROCAT, o por las principales organizaciones médicas nacionales y autoridades de salud pública.

Los criterios de inclusión que se han utilizado para realizar la búsqueda en la base de datos han sido:

- Se aceptan revisiones sistemáticas o meta-análisis recientes que recojan las recomendaciones actualizadas de aporte suplementario de ácido fólico para la prevención de DTN, y además estudien los posibles efectos perjudiciales producidos por ingestas inadecuadas de ácido fólico en mujeres embarazadas sin factores de riesgo de DTN.
- Artículos originales basados en ensayos clínicos o preclínicos.
- Artículos publicados en los últimos 5 años.

Y los criterios de exclusión:

- Artículos relacionados con los efectos del suplemento de ácido fólico en otras condiciones clínicas diferentes al embarazo.
- Artículos que muestren efectos del aporte suplementario de ácido fólico durante un periodo superior al embarazo.

- Artículos que no estuviesen escritos en lengua inglesa o española, o de los que no se tuviera acceso a su versión completa.

Para reflejar el cribado de información realizado en este trabajo a través de las bases de datos Pubmed, UpToDate y Cochrane Library, tomamos como referencia los criterios que recoge la declaración PRISMA³⁰ (siglas en inglés de *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) de cara a la elaboración de un diagrama de flujo adaptado en el que se recogen los artículos que se encontraron inicialmente y los que se incluyeron finalmente en el trabajo tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

Tras la búsqueda inicial se encontraron 1881 artículos, de los cuales se aceptaron en base a los criterios de inclusión un total de 260 artículos, de entre los que se seleccionaron finalmente 27 de ellos para el trabajo (ver Figura 5).



Figura 5: Diagrama de flujo que recoge el proceso de búsqueda, cribado (criterios inclusión y exclusión) y selección final de los artículos empleados para la elaboración de esta revisión.

A continuación, se mencionan la combinación de palabras clave (cajas de búsqueda) utilizadas para la búsqueda de referencias dentro de cada apartado. Los operadores booleanos “AND” u “OR” se utilizan como conectores de dos o más palabras clave para realizar la búsqueda de forma más selectiva. Las palabras clave que se han utilizado son descriptores que se obtienen de la base de datos “Descriptores en Ciencias de la Salud, DeCS”

(<http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>). De esta manera, se obtiene el descriptor en español y también su equivalencia en inglés, llamados *Medical Subject Heading* (MeSH).

- Dosis y duración de ácido fólico durante el embarazo:
(("Folic Acid/administration and dosage"[Mesh] **OR** "Folic Acid/adverse effects"[Mesh] **OR** "Folic Acid/contraindications"[Mesh]) **AND** "Neural Tube Defects"[Mesh]) **AND** "Pregnancy"[Mesh].
- Polimorfismos genéticos:
("Folic Acid"[Mesh] **AND** "Polymorphism, Genetic"[Mesh]) **AND** "Neural Tube Defects"[Mesh].
- Consecuencias negativas del suplemento en la descendencia:
("Folic acid"[Mesh] **AND** "Pregnancy"[Mesh]) **AND** ("Growth and Development"[Mesh] **OR** "growth and development"[Subheading] **OR** "Malformations of Cortical Development, Group I"[Mesh] **OR** "Fetal Development"[Mesh] **OR** "Embryonic Development"[Mesh] **OR** "Embryonic and Fetal Development"[Mesh] **OR** "Child Development Disorders, Pervasive"[Mesh]).

RESULTADOS

A continuación, se clasifican los resultados obtenidos en este trabajo en 4 bloques diferenciados. El primer y segundo bloque recopilan las directrices emitidas por los distintos países, referentes tanto a la dosis como al momento de inicio y duración del aporte suplementario de ácido fólico durante el embarazo, respectivamente. En el tercer bloque se aborda el interés creciente sobre la implicación terapéutica que tendrían las alteraciones genéticas de enzimas implicadas en la síntesis o metabolismo de folato. Y finalmente, en el cuarto bloque, se muestran las posibles consecuencias negativas en la descendencia debido a un consumo inadecuado de este suplemento durante la gestación, según muestran los estudios realizados hasta el momento.

1. Recomendaciones sobre la dosificación de ácido fólico para la prevención de los DTN.

Las recomendaciones sobre la dosis adecuada de ácido fólico en mujeres embarazadas pueden variar en base al riesgo que presenten de tener un hijo con DTN. Entre los factores de riesgo que aumentan la probabilidad de sufrir estas anomalías congénitas se encuentran: el haber tenido un embarazo anterior afectado por DTN, antecedentes personales de DTN en cualquiera de los padres del bebé o en familiares de primer o segundo grado, diabetes mellitus y mujeres expuestas a medicamentos con acción antifolato, incluidos los fármacos antiepilépticos (carbamazepina, valproato, barbitúricos), sulfonamidas y metotrexato⁸. Otros autores añaden a los anteriores las condiciones médicas o quirúrgicas asociadas con malabsorción como enfermedad inflamatoria intestinal, enfermedad celíaca, enfermedad hepática avanzada, insuficiencia renal que requiere diálisis o abuso de alcohol³¹. Teniendo en cuenta estas consideraciones sobre factores de riesgo añadido, muchos países han establecido una serie de directrices en relación al aporte suplementario de ácido fólico para la prevención de DTN, variando ampliamente entre ellos.

Según la OMS, el nivel óptimo de folato medido en glóbulos rojos asociado con menor riesgo de DTN es de 906 nmol/L, por lo que recomienda a todas las mujeres tomar suplementos de 0,4 mg de ácido fólico al día. Para las mujeres

con un antecedente de parto de un bebé con DTN, que padezcan diabetes o que estén recibiendo un tratamiento anticonvulsivo, la dosis diaria recomendada por la OMS, así como por el Instituto de Medicina de EE.UU. (IOM), es de 5 mg de ácido fólico, además de consejos dietéticos para aumentar la ingesta de folato mediante los alimentos¹¹.

Por su parte, la mayoría de las instituciones sanitarias estadounidenses (La División de Salud y Medicina de las Academias Nacionales, Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), Academia Estadounidense de Médicos de Familia, Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (USPHS), Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Academia Americana de Pediatría (AAP), Academia Estadounidense de Neurología y el Colegio Estadounidense de Genética Médica y Genómica) recomiendan que las mujeres que son capaces de quedarse embarazadas tomen al menos 0,4 mg de ácido fólico diariamente, a excepción del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE.UU (USPSTF) que especifica un rango de dosis que oscila entre 0,4 y 0,8 mg de ácido fólico²⁴.

En Estados Unidos, el límite superior tolerable para el consumo de ácido fólico en la población general adulta es de 1 mg³². Una dosis de 4 mg, utilizada para la profilaxis en mujeres con alto riesgo de tener un hijo con DTN, es generalmente considerada sin toxicidad a corto plazo, pero la dosis debe disminuirse después del primer trimestre ya que el motivo de la terapia (prevención de DTN) ya no es relevante y la posibilidad de efectos adversos en el feto con la exposición a largo plazo puede incrementarse. Según recoge una revisión realizada por la base de datos "UpToDate"³¹ en septiembre de 2017, las entidades ACOG, CDC, AAP y USPHS recomiendan que las mujeres con un embarazo afectado anteriormente por DTN o con historia personal de estas anomalías congénitas en cualquiera de los padres, tomen 4 mg de ácido fólico diariamente. En el caso de que la embarazada tenga diabetes mellitus, la ADA y el ACOG recomiendan la dosis habitual de 0,4 mg.

La Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Canadá (SOGC) recomienda utilizar diferentes estrategias en la prevención primaria de los DTN, así como

de otras malformaciones congénitas. En mujeres sin factores de riesgo recomiendan un suplemento de 0,4 mg de ácido fólico. La dosis aumentaría a 4 mg para prevenir la recurrencia de una anomalía congénita, o a 1 mg si presenta otros factores de riesgo como historia personal o familiar de anomalías congénitas sensibles al folato diferentes a DTN, historial de DTN en parientes de 1ª o 2ª línea, diabetes, tratamiento con anticonvulsivos, malabsorción intestinal o condiciones médicas asociadas con riesgo (enfermedad hepática avanzada, diálisis, abuso de alcohol)³³.

Un informe elaborado por EUROCAT³⁴ en 2009 compara las directrices de los diferentes países europeos, los cuales recomiendan, en su mayoría, un aporte suplementario de 0,4 mg ácido fólico durante un embarazo sin riesgo de DTN, a excepción de los Países Bajos, donde la dosis aumenta hasta 0,5 mg. Otra excepción la encontramos en Malta donde la recomendación es exclusivamente dietética, aconsejando un aumento en la ingesta de alimentos ricos en ácido fólico. O también en Portugal, donde se aconseja iniciar la suplementación al menos 2 meses antes de detener los métodos anticonceptivos, pero sin hacer mención a la dosis.

Las dosis recomendadas para las madres con un nacimiento anterior afectado por DTN también varían según las directrices nacionales de Europa. Ocho de los 20 países recomiendan un suplemento de 4 mg diarios para aquellos que tienen un mayor riesgo de DTN, mientras que otros 4 países recomiendan 5 mg para estos subgrupos de población de alto riesgo. Seis países (Italia, Malta, Polonia, Hungría, Portugal y Ucrania) no hacen referencia a altas dosis de suplementos para aquellos en mayor riesgo de tener un embarazo afectado de DTN, y en el caso de Suiza y Suecia recomiendan 4-5 mg de ácido fólico diariamente para estos grupos. Según este informe, directrices de 11 países europeos no hacen ninguna referencia respecto a la dosis de ácido fólico en mujeres embarazadas con epilepsia, diabetes mellitus u obesidad. Dos países (Dinamarca y Finlandia) recomiendan explícitamente la dosis diaria habitual de 0,4 mg en estas circunstancias y otros lo hacen, pero sin mencionar que también la recetan para el resto de la población con riesgo elevado de DTN. Por ejemplo, Eslovenia recomienda 4 mg para las mujeres con diabetes, pero no cita a las personas con epilepsia u obesidad.

En lo que refiere a nuestro país, la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (MSSSI) aconseja que la mujer sin antecedentes de embarazo afectado por un DTN que planifica una gestación debe tomar 0,4 mg/día de ácido fólico. Independientemente de esto, se aconseja a todas las embarazadas la ingesta de alimentos que aporten ácido fólico, especialmente vegetales de hoja verde, frutas, cereales, legumbres, levaduras y frutos secos. Para pacientes de riesgo, el MSSSI de España recomienda dosis de al menos 4 mg/día.¹ Por otra parte, la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral² recomienda un aporte de 5 mg/día de ácido fólico a toda madre gestante con un hijo anterior nacido con espina bífida, con historia familiar de DTN, que sea diabética, o que esté en tratamiento con anticonvulsivantes y/o antagonistas del ácido fólico (metotrexato).

Las limitaciones de depender de la suplementación dirigida por el consumidor como enfoque primario de salud pública condujeron a considerar otras políticas relacionadas con el ácido fólico, a fin de lograr un estado de folato más equitativo en las mujeres en edad reproductiva. Para abordar esta cuestión, además de las recomendaciones existentes sobre folato y las campañas de salud preventiva, algunos países introdujeron fortificaciones voluntarias y/u obligatorias de alimentos. Se incluyen economías desarrolladas como Australia, Canadá, Finlandia, Irlanda, Nueva Zelanda, Noruega, Sudáfrica, Reino Unido y Estados Unidos; y economías en desarrollo como Brasil, Chile, China y Costa Rica. La fortificación voluntaria de pan y cereales de desayuno comenzó en el Reino Unido desde mediados a finales de los años ochenta³⁵. A partir de 1998, la FDA requirió la adición de ácido fólico a todos los panes enriquecidos, harinas, pasta, arroz y otros cereales vendidos en Estados Unidos, y más recientemente también ha aprobado la fortificación en anticonceptivos orales combinados con 5-MTHF, la principal forma activa a nivel celular del ácido fólico, a fin de reducir el riesgo de DTN en embarazos no planificados³⁶.

En Chile la harina se fortifica con 0,22 mg de ácido fólico en 100 g, frente a los 0,15 mg/100 g en EE.UU., o los 0,154 mg/100 g en Colombia³⁷. A raíz de estas iniciativas de fortificación obligatoria, la efectividad en la reducción de

las tasas de DTN en EE.UU. y Canadá, fue de alrededor del 50% y 54%, respectivamente. La fortificación obligatoria de alimentos con ácido fólico ya se ha introducido en 79 países de todo el mundo, a excepción de la unión europea, que aún no ha optado por instaurar dicha estrategia³⁵.

2. Recomendaciones sobre el momento de inicio y la duración del aporte de ácido fólico en la prevención de los DTN.

De la misma manera que no hay un consenso universal acerca de la dosis recomendada de ácido fólico durante el embarazo, tampoco encontramos unanimidad en cuanto al momento de inicio del aporte suplementario y la duración del mismo. En la Tabla 1 se ha realizado una recopilación en la que se recogen las recomendaciones de diferentes países junto a consideraciones específicas en cada caso, y se evidencia esta heterogeneidad de criterios.

El USPSTF recomienda, para aquellas mujeres sin factores de riesgo, tomar el suplemento de ácido fólico 1 mes antes y durante los primeros 2-3 meses después de la concepción para reducir la probabilidad de un embarazo afectado con DTN²⁴. La OMS lo aconseja desde el momento que comienzan a intentar quedarse embarazadas hasta las 12 semanas de la gestación¹¹. Por su parte, el USPHS, ACOG, AAP y NICE aconsejan que se inicie de 1 a 3 meses previos del embarazo y hasta el final del mismo, incluso durante la lactancia³¹.

En contraposición, la SOGC recomienda utilizar una dosis de 0,4 mg desde 1 a 3 meses antes de la concepción y durante todo el embarazo y lactancia. En el caso de tomar la dosis mayor (1 o 4 mg) se aconseja empezar al menos 3 meses antes de la concepción y continuar hasta las 12 semanas posteriores a ésta, a partir de las cuales se seguirá con una dosis menor durante el resto del embarazo y período posparto³³.

Si la mujer presenta diabetes mellitus, la ADA y ACOG indican que el suplemento de ácido fólico debe ser tomado 1 mes antes de la concepción y durante las 12 semanas posteriores. En el caso que la mujer haya tenido un embarazo previo con DTN o cuente con antecedentes personales, la ACOG, CDC y AAP recomiendan que comience a tomar el ácido fólico 3 meses antes y durante las siguientes 12 semanas³¹.

Las directrices de 7 países europeos citados en el informe de EUROCAT³⁴ solo informan que el ácido fólico debe ser tomado por mujeres que estén planeando un embarazo, y en concreto Polonia lo aconseja en mujeres en edad de procrear. Respecto al inicio del aporte suplementario, la mayoría indican que se debe comenzar 4 semanas o un mes previo a la concepción, a excepción de Portugal y Ucrania que señalan que debe comenzar al menos 2 o 3 meses antes, respectivamente. Asimismo, la duración recomendada por los diferentes países varía desde las 8 semanas (Austria) hasta los 3 meses de embarazo (Bélgica o Italia), a excepción de 5 países, los cuales no la especifican²⁸.

En nuestro país, el MSSSI aconseja que el aporte suplementario deberá empezar al menos un mes antes de la concepción, y mantenerse hasta el final del primer trimestre³⁴. Por su parte, la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral² informa que se debe comenzar el aporte de ácido fólico al menos 1 mes antes de la concepción y durante las primeras 12 semanas de gestación, y prolongarla durante todo el embarazo en situaciones de gemelaridad, enfermedades crónicas, vómitos de repetición o malabsorción. Independientemente de las pautas de suplementación, se aconseja a todas las embarazadas la ingesta de alimentos que aporten ácido fólico.

3. Importancia de determinados polimorfismos genéticos en la optimización del aporte suplementario de ácido fólico para la prevención de DTN.

El ácido fólico es un compuesto sintético que no tiene funciones biológicas a menos que se reduzca a dihidrofolato (DH) y tetrahidrofolato (THF), por lo que cualquier alteración en alguna de las enzimas que intervienen en su metabolismo puede modificar la concentración final alcanzada en el organismo. En contraste con las formas naturales de folato en la dieta, el ácido fólico es más estable tras la exposición al calor, característica que ha facilitado su uso en suplementos y alimentos fortificados. Sin embargo, el ácido fólico presenta un nivel de consumo superior tolerable de 1 mg/día, debido a que la actividad de la enzima DHFR se satura cuando se supera dicho valor. De hecho, parece que dosis mayores de 0,4 mg/día provocan la aparición de ácido fólico no metabolizado, el cual se ha relacionado con una posible reducción de la citotoxicidad de las células natural killer (NK)^{36,38}.

Dosis (diaria)	Comienzo	Duración	Entidad/País	Consideraciones
Recomendaciones en mujeres SIN factores de riesgo asociados				
0,4 mg	Planeando un embarazo	12 semanas	OMS	Mujeres sin factores de riesgo de tener un hijo con DTN.
0,4 mg	1 a 3 meses previos	Todo embarazo (y lactancia)	ACOG, CDC, AAP, NICE, SOGC, USPHS	
0,4 - 0,8 mg	1 mes antes	2 o 3 meses	USPSTF	
0,4 mg	Planea embarazo	12 semanas	Reino Unido, Irlanda	
0,4 mg	4 semanas previas	8 semanas y 12 semanas (Croacia y Suiza)	Austria, Francia, Eslovenia, Croacia, Suiza	
0,4 mg	2 - 3 semanas previas	3 meses	Bélgica	
0,4 mg	Antes del primer mes	2-3 meses	Noruega	
0,4 mg	1 mes antes	3 meses y 2-3 meses (Suecia)	España, Italia, Suecia	
0,4 mg	4 semanas	12 semanas	Suiza	
0,4 mg	3 meses	16 semanas	Ucrania	
0,5 mg	-	-	Países Bajos	
-	2 meses antes	-	Portugal	
Aumento alimentos ricos en AF	-	-	Malta	
0,4 mg	Planea embarazo	2 meses y en Hungría no se especifica	Dinamarca, Hungría	
0,4 mg (dieta o suplemento)	Planea embarazo	Primeras etapas	Finlandia	
Recomendaciones en mujeres CON factores de riesgo asociados				
5 mg	Planeando un embarazo	12 semanas	OMS	Con antecedentes de DTN, DM o tratamiento anticonvulsivo.
4 mg	1 mes previo	12 semanas	ACOG, CDC, AAP	Embarazo previo con DTN.
0,4 mg	1 mes previo	12 semanas	ADA, ACOG	DM.
4 mg (A), 1 mg (B) y después 0,4-1 mg.	3 meses previos	12 semanas y continuar con 0,4-1 mg hasta postparto (o lactancia)	SOGC	DTN o antecedentes en cualquiera de los cónyuges (A). Otros factores de riesgo (B).
5 mg	Mismo inicio que en mujeres sin factores de riesgo	Misma duración que la dosis sin factores de riesgo, excepto Dinamarca que cambia a 2 meses.	Dinamarca, Francia, Países Bajos, Reino Unido	Francia no hace referencia a DM Países Bajos y Reino Unido ni a DM ni a los fármacos teratogénos.
-	-	-	Italia, Malta, Polonia, Hungría, Portugal y Ucrania	No hacen referencia a la dosis en mujeres con factores de riesgo.
4-5 mg	Igual que en mujeres sin factores de riesgo	4 semanas (Suiza) y 2-3 meses (Suecia)	Suecia y Suiza	Suiza sólo hace referencia a un embarazo previo con DTN. Suecia tanto a lo anterior como a epilepsia.
4 mg	Igual que en mujeres sin factores de riesgo.	Igual que en mujeres sin factores de riesgo	Austria, Croacia, Finlandia, Alemania	Sólo en embarazo anterior con DTN.
4 mg	Antes del primer mes	2-3 meses	Noruega	Embarazo anterior afectado o DTN en ella o su pareja.
4 mg	4 semanas previas	8 semanas	Eslovenia	Malabsorción, ciertos medicamentos, DM o historia familiar de DTN.
4 mg	1 mes antes	3 meses	España	Embarazo anterior o historia familiar de DTN, tratamiento con anticonvulsivos o metotrexato.

Tabla 1: Tabla resumen de las recomendaciones sobre la dosis y duración del ácido fólico durante el embarazo, en mujeres con y sin factores de riesgo de tener descendencia con DTN (Abreviaturas: DM, Diabetes Mellitus; AF, ácido fólico).

La evidencia sugiere que, además de los factores de riesgo citados anteriormente, existen varios polimorfismos genéticos implicados en el metabolismo del folato que también aumentan la probabilidad de presentar DTN. Algunas de las mutaciones más estudiadas son las del gen que codifica la enzima MTHFR, que afectan del 8% al 35% de la población dependiendo de la etnia; y las del transportador de folato reducido (RFC1). En ausencia de una dieta con suficiente aporte de folato, estas mutaciones se asocian con un mayor riesgo de DTN y defectos conotruncales en la descendencia¹¹.

Se ha identificado que un polimorfismo de un solo nucleótido en el gen de la metilentetrahidrofolato deshidrogenasa 1 (MTHFD1), G1958A, confiere un mayor riesgo de tener un niño con un DTN. Esta enzima proporciona 10-formil-THF, que es esencial para la síntesis de purinas, por lo que la disponibilidad inadecuada de ácido fólico para las purinas puede provocar roturas del ADN y daño cromosómico. Una delección de pares de bases en el gen de la DHFR, enzima que metaboliza el DHF a THF, se ha demostrado que aumenta el riesgo de tener un hijo con espina bífida¹³. De hecho, los datos de un estudio realizado en EE.UU., donde un 20% de la población es homocigota para esta mutación, sugieren que la delección en el gen de esta enzima es un polimorfismo funcional, ya que limita la asimilación del ácido fólico en los depósitos de folato celular a altas y bajas dosis de ácido fólico³².

El polimorfismo de un solo nucleótido en el gen de la MTHFR (C667T) ha sido ampliamente estudiado por su asociación con DTN. Esta enzima genera 5-MTHF para la remetilación de homocisteína a metionina³⁹ y la subsiguiente generación de SAM, un importante donante de metilo⁴⁰. Esta mutación está presente en el estado homocigótico en el 10-22% de la población Europea¹³ y codifica una enzima termolábil con actividad residual de un 30% aproximadamente³⁹. Los individuos que son homocigotos para este polimorfismo tienen mayores concentraciones de homocisteína y menor presencia de folato en sangre, por lo que las mujeres tienen un mayor riesgo de tener descendencia que padezca algún DTN¹³. Un meta-análisis realizado por Botto y Yang⁴¹, encontró que en las madres con este polimorfismo se duplicaba el riesgo de tener un hijo con DTN, mientras que los bebés con este polimorfismo aumentaban en un 80% el riesgo de padecer estas anomalías

congénitas. Un segundo polimorfismo en este gen, A1298C, se ha asociado igualmente con un mayor riesgo de DTN, ya que también da como resultado una actividad reducida de la enzima, aunque no en la misma medida que el C667T¹³. A pesar de ello, no se aconseja una dosis más alta de ácido fólico en mujeres con polimorfismos de la MTHFR. En su lugar se propone una dosis de 0,4 mg/día, ya que varios estudios indican que con esta dosis se obtendrá la concentración adecuada de ácido fólico en glóbulos rojos y suero para la prevención de DTN, tenga o no la mujer dicha mutación³¹.

Debido a las limitaciones que puede suponer la presencia de los polimorfismos detallados en el gen MTHFR, se está planteando el uso de 5-MTHF como alternativa al ácido fólico. El fundamento es que el compuesto activo (5-MTHF) está directamente disponible y no necesita ser metabolizado³⁶, a diferencia del folato y el ácido fólico que necesitan someterse a diferentes reacciones enzimáticas para poder realizar sus funciones biológicas. Cuatro ensayos controlados utilizando diferentes dosis, han demostrado que la suplementación con 5-MTHF es al menos tan eficaz como el ácido fólico en la mejora del nivel de folato en las mujeres en edad fértil¹¹. Entre sus beneficios, encontramos que puede reducir el potencial para enmascarar los síntomas hematológicos de la deficiencia de vitamina B12 en comparación con el ácido fólico. Esto es debido a que altas dosis de éste último pueden corregir los signos hematológicos de la deficiencia de vitamina B12 y con ello retrasar su diagnóstico, aumentando así el riesgo de desarrollar complicaciones neurológicas⁸.

Por tanto, podemos decir que el aporte de 5-MTHF ofrece varias ventajas en comparación con el de ácido fólico: 1) reduce la posibilidad de enmascarar la deficiencia de vitamina B12, 2) consigue una mayor biodisponibilidad de folato en mujeres con un polimorfismo genético en las enzimas que participan en el ciclo de síntesis del folato, 3) no da lugar a ácido fólico no metabolizado en la sangre, ya que no tiene un nivel de consumo superior tolerable, y 4) se absorbe y ejerce sus efectos en un grado equiparable al del ácido fólico. Aunque no existen estudios clínicos sobre la eficacia de la 5-MTHF en la prevención de DTN, estudios metabólicos han demostrado que este compuesto es una forma biológicamente activa de la vitamina B9, y parece

ser al menos tan eficaz como el ácido fólico en el mantenimiento o aumento de las concentraciones séricas o plasmáticas de folato.³⁶

4. Evidencias recientes sobre las posibles consecuencias negativas del aporte excesivo o inapropiado de ácido fólico durante el embarazo.

A pesar de que la suplementación de ácido fólico ha tenido un gran éxito en la reducción de la incidencia de DTN, las consecuencias a largo plazo de la alta ingesta de folatos no son conocidos. Esto es especialmente importante a la luz de los nuevos estudios que pueden vincular el elevado aporte de folatos (ya sea en términos de dosis y/o duración) y el consiguiente aumento de sus concentraciones plasmáticas con determinados efectos adversos.

Aunque la mayoría de los estudios que han valorado las posibles consecuencias negativas del aporte excesivo de ácido fólico se han realizado a nivel preclínico, recientemente se ha publicado un estudio prospectivo realizado en mujeres embarazadas de 4 áreas de España⁴². En éste se examinó la asociación entre el uso de altas dosis de suplementos de ácido fólico durante el embarazo y el desarrollo neuropsicológico infantil después del primer año de vida. Las mujeres embarazadas completaron un cuestionario administrado por el entrevistador sobre el consumo habitual de folato en la dieta y suplementos de ácido fólico a las 10 a 13 semanas y a las 28 a 32 semanas de gestación. Por otra parte, el desarrollo cognitivo se evaluó mediante una escala mental (capacidad de rendimiento, memoria y primer aprendizaje verbal) y el desarrollo psicomotor mediante una escala psicomotriz.

El uso del suplemento de ácido fólico se calculó desde 3 meses antes de la concepción hasta el séptimo mes de embarazo como la media de la ingesta, clasificando a las mujeres en las categorías con el uso de menos de 0,4 mg/día, 0,4 a 1 mg/día, 1 a 5 mg/día, y más de 5 mg/día. Teniendo en cuenta el embarazo completo, más de la mitad de las mujeres no alcanzaron las dosis mínimas recomendadas de 0,4 mg/día (57,3%) y el 25,2% de las mujeres tomaron más de 1 mg/día, incluido el 3,5% que consumieron más de 5 mg/día. Los porcentajes de mujeres que tomaron suplementos de ácido fólico en una dosis superior a 5 mg/día fueron 7,0% en Asturias y menor en las otras cohortes (4,0% en Valencia, 2,7% en Guipúzcoa y 1,1% en Sabadell). Estos

datos nos vuelven a dar idea de la heterogeneidad que a día de hoy sigue produciéndose en cuanto a la cantidad de ácido fólico suplementada en mujeres embarazadas.

En el análisis de regresión múltiple para todas las cohortes combinadas, se encontró una puntuación media en la escala mental significativamente más alta para los bebés cuyas madres usaron suplementos de ácido fólico en una dosis inferior a 0,4 mg/día y un menor riesgo de retraso en el desarrollo mental en comparación con aquellos cuyas madres tomaban 0,4-1 mg/día. En comparación con un consumo de suplementos de ácido fólico de 0,4 a 1 mg/día, el consumo de más de 5 mg/día durante el embarazo se asoció con una disminución significativa de las puntuaciones de escala psicomotriz en la muestra general. De la misma manera, se exploró la asociación de usar una dosis superior a 5 mg/día en los diferentes períodos del embarazo con la puntuación obtenida en la escala psicomotriz, y la principal asociación significativa encontrada en el estudio se basó en mujeres que usaron altas dosis durante todo el embarazo.

Un estudio previamente informado en la cohorte de Valencia⁴³ encontró que altas dosis de suplementos de ácido fólico se asociaron significativamente con un crecimiento fetal reducido. Dado que ya hay disponible alguna evidencia sobre el vínculo entre el crecimiento fetal y el desarrollo psicomotor infantil⁴⁴, el crecimiento fetal puede considerarse un buen factor predictivo del desarrollo psicomotor infantil, aunque puede haber otros factores relevantes. Cuando los niños que eran pequeños para la edad gestacional fueron excluidos del análisis, la asociación negativa entre las dosis altas de ácido fólico y la puntuación del desarrollo psicomotor se fortaleció, lo que puede sugerir que otros factores que no sean el crecimiento fetal más bajo (por ejemplo, dosis altas de suplementos de ácido fólico) pueden tener algún rol en el desarrollo psicomotor infantil.

Hasta la fecha, el número de estudios epidemiológicos que exploran la asociación entre el uso de ácido fólico durante el embarazo y el desarrollo neuropsicológico es bajo. No obstante, se están llevando a cabo numerosos ensayos en animales para ayudar a esclarecer dicha relación. Un ejemplo de

éstos trató de determinar si la alta ingesta materna de ácido fólico en ratones afecta a la función cerebral o el metabolismo en sus crías³⁹. Para poder abordar este objetivo, se alimentó a ratones hembra con una dieta control (DC) o una dieta suplementada con ácido fólico (FASD, folic acid supplemented diet) durante 5 semanas antes del apareamiento, manteniéndola durante el embarazo y la lactancia. Las crías de tres semanas de edad nacidas de madres expuestas a FASD se caracterizaron por un deterioro de la memoria a corto plazo y una reducción del área del hipocampo. Esto se observó en el índice de discriminación negativo obtenido por dichas crías en la prueba de reconocimiento de objetos, el cual evalúa la memoria de tipo espacial. Brevemente, primero se expone al animal a dos objetos idénticos (familiares) y posteriormente, a diferentes tiempos según el tipo de memoria que se quiera evaluar (corto, medio o largo plazo), se intercambia uno de esos objetos por otro (nuevo). Las crías de madres expuestas a altas cantidades de ácido fólico pasaron mucho menos tiempo explorando el objeto novedoso en relación al objeto familiar, evidenciando problemas cognitivos asociados con procesos de memoria.

Además, el aporte de cantidades elevadas de ácido fólico durante el embarazo y la lactancia condujo a una deficiencia de pseudo-MTHFR en el hígado de las crías, encontrando una disminución de hasta 3 veces en la proteína MTHFR total, y un aumento de 4 veces en la proporción de la isoforma fosforilada de la enzima (menos activa) frente a la no fosforilada. Se alteró el metabolismo de folato y colina en madres lactantes, al igual que en el hígado y el cerebro de las crías de madres expuestas a FASD: hubo una disminución significativa de 30% en fosfocolina, la forma primaria de almacenamiento de colina, siendo esta última precursora de la acetilcolina, neurotransmisor con un importante papel en los procesos de consolidación de la memoria. La reducción de la disponibilidad de colina también puede modular la expresión del ADN y las histonas metiltransferasas. De hecho, en E17.5 (día 17,5 del estado embrionario), el hipocampo y las capas superiores de la corteza se desarrollan rápidamente, por lo que la reducción de la disponibilidad de colina puede tener consecuencias adversas en el desarrollo embrionario del cerebro.

Otro de los hallazgos que se evidenciaron en las crías de madres expuestas a dieta FASD fue la reducción en la expresión de la metiltransferasa *Dnmt3a*, tanto en la corteza como en el hipocampo, enzima que juega un papel importante en el desarrollo del cerebro y la maduración neuronal. Por otro lado, los embriones expuestos a elevadas cantidades de ácido fólico mostraron una reducción de la expresión de las enzimas de un solo carbono en el hígado y de los metabolitos de la colina hepática. También se observó un desarrollo cerebral alterado, ya que hubo una reducción del área del hipocampo en general y del espesor de la circunvolución dentada, en particular en las crías expuestas a dieta FASD, lo que es consistente con el deterioro de la memoria. De la misma manera, los embriones y las placentas de las madres alimentadas con dieta FASD tenían un menor tamaño en E17.5.

Adicionalmente a las alteraciones cognitivas que se pueden manifestar en edades tempranas como consecuencia del aporte excesivo de ácido fólico durante el embarazo, también se ha pensado exista la posibilidad de que se produzca algún tipo de modificación epigenética que pueda tener un carácter imprevisible en cuanto a la aparición de alteraciones cognitivas a lo largo de la vida. En este sentido, un estudio más o menos reciente⁴⁵ sugirió que el aporte moderadamente elevado de ácido fólico durante la etapa gestacional resultó en alteraciones sustanciales en el patrón de metilación de varios genes de desarrollo. En lo referente a este estudio, se encontró la expresión alterada de varios factores transcripcionales en el cerebro de ambos sexos debido a la exposición a altos niveles de ácido fólico. La expresión de *Nfix*, *Runx1* y *Vgll2*, genes que desempeñan papeles importantes en el desarrollo del cerebro, se alteró significativamente de una manera específica del sexo en crías del grupo con altas dosis de ácido fólico. Otros genes que también sufrieron estos cambios epigenéticos fueron los implicados en el trastorno del desarrollo neurológico autista (*Auts2* y *Shank3*), así como en proteínas relacionadas con el estrés oxidativo y los procesos degenerativos (*Hsp90*).

Otro estudio realizado en roedores⁴⁶ evidenció que un suplemento de ácido fólico materno de 5 mg/kg (2,5 veces superior al requerimiento dietético basal)

influye significativamente en las concentraciones de folato tisular, la metilación del ADN global y la expresión de determinados genes en las crías recién nacidas de una manera dependiente del órgano y del período gestacional. Aquí la administración materna de ácido fólico durante la primera semana de gestación no tuvo efectos, pero a partir de la segunda semana, la metilación global del ADN disminuyó gradualmente en el cerebro (una disminución del 18%).

Para probar la hipótesis de que el exceso de suplementos de ácido fólico podría alterar la metilación en los cerebros de la descendencia, un grupo de ratones hembra se alimentó con una dieta con 0,4 mg/kg de ácido fólico o 4 mg/kg y se realizó un perfil de metilación de ADN⁴⁷. Esta dieta se administró una semana antes del apareamiento y continuó durante todo el período de gestación. Se encontró que las altas dosis de ácido fólico durante la gestación dieron lugar a cambios sustanciales en el perfil de metilación de los hemisferios cerebrales de la descendencia, siendo dependiente del factor sexo. Se observó hiper e hipometilación tanto en las regiones promotoras del ADN como en la región codificante del gen. Algunos de los genes que sufrieron estos cambios transcripcionales están asociados con trastornos del espectro autista y otras enfermedades neurológicas (*Auts2* y *Shank3*); o cuentan con un papel importante durante la neurogénesis de la neocorteza (*Ror2*).

Otro estudio⁴⁸ apuntó a que sólo el uso de ácido fólico después de 12 semanas de gestación se asocia con cambios en la metilación del ADN en la descendencia. El uso de ácido fólico en gestación tardía tuvo como consecuencia un aumento en el nivel de metilación de *IGF2* (factor de crecimiento insulínico tipo 2) y una reducción de la metilación de LINE-1 (elementos nucleares largos intercalados) y *PEG3* (gen 3 expresado paternalmente). Estos elementos transponibles tienen la capacidad de moverse alrededor del genoma y causar una función y enfermedad anormales si se insertan en una secuencia importante conservada. El alto nivel de metilación típicamente observado en LINE-1 inhibe la transposición, lo cual es un mecanismo de defensa importante, particularmente durante períodos críticos del desarrollo temprano. Se piensa que la inserción de elementos transponibles

representa más de 65 casos documentados de enfermedad, especialmente en neurogénesis y algunas formas de cáncer.

También se planteó la hipótesis de que niveles altos de ácido fólico durante la gestación pueden producir alteraciones en determinadas redes neuronales del tejido cerebral de las crías, siendo más susceptibles hacia el desarrollo de convulsiones⁴⁹. En base a ello, las crías que recibieron ácido fólico (4 mg) antes y durante la gestación, tuvieron una disminución del 42% en el umbral de aparición de convulsiones. Para investigar más este fenómeno, se estableció un sistema de ensayo de cultivo neuronal *in vitro* y se demostró que los cultivos crecidos en presencia de metabolito funcional de ácido fólico (THF) tienen una capacidad reducida para volver a regular los patrones de actividad de la red después de una perturbación, un resultado similar al obtenido *in vivo*. Estos experimentos demostraron que el ácido fólico y sus derivados pueden alterar la conectividad y la dinámica de manera que produce una falta de estabilidad de la red o hiperexcitabilidad de las neuronas individuales.

Del mismo modo, han surgido preocupaciones acerca de si la ingesta de ácido fólico inadecuada durante el embarazo puede conducir a una función inmune alterada, y como consecuencia de ello aumentar el riesgo de enfermedades atópicas y de enfermedad reactiva de la vía aérea en la infancia. Sin embargo, estudios epidemiológicos han reportado resultados inconsistentes sobre la asociación entre la exposición al ácido fólico materno o los niveles de folato y el aumento de la incidencia o severidad de los resultados respiratorios y enfermedades atópicas en la infancia³¹.

Por último, se sabe que una de las principales consecuencias del exceso de ácido fólico es el enmascaramiento del déficit de vitamina B12, lo cual puede conllevar a un deterioro de la función cognitiva, principalmente en la población de mayor edad³². No obstante, este déficit también puede tener efectos negativos en otros grupos de población, como las embarazadas. Para evaluar esta relación, se llevó a cabo un estudio observacional en la India⁵⁰, donde un alto estado de folato materno junto con niveles bajos de vitamina B12 se asoció con un mayor estado de la adiposidad y resistencia a la

insulina en los bebés, lo que probablemente pueda tener un efecto a largo plazo en el feto en etapas posteriores de la vida.



DISCUSIÓN

A pesar de que la participación del ácido fólico en el desarrollo neural y su papel en la prevención del riesgo de DTN ha sido avalada en numerosos estudios, todavía no existe un consenso universal acerca de la dosis y la duración adecuada durante el embarazo para minimizar la posibilidad de desarrollar estas anomalías congénitas. Si bien muchos países e instituciones coinciden en que una dosis de 0,4 mg de ácido fólico al día durante el embarazo es suficiente para prevenir los DTN, todavía existen algunos que no recomiendan un aporte suplementario durante este periodo. En su lugar, aconsejan aumentar la ingesta de alimentos ricos en ácido fólico sin especificar la dosis, como sería el caso de Malta.

La disparidad en las directrices se hace más evidente cuando van dirigidas a mujeres que presentan factores de riesgo para tener un bebé con DTN, como aquellas con antecedentes personales o familiares de DTN, las que estén en tratamiento con ciertos fármacos (ácido valproico, carbamacepina, metotrexato) o sufran diabetes mellitus, entre otros. En este sentido, aunque la mayoría de países aconsejan una dosis más alta de ácido fólico en mujeres con un embarazo previo afectado con DTN, muchos de ellos no mencionan otros factores de riesgo, es más, algunos recomiendan la dosis habitual en estos casos o simplemente una “dosis mayor”.

Cabe resaltar que hay un importante número de la población que sufre polimorfismos genéticos en las enzimas que intervienen en el metabolismo del ácido fólico, los cuales están asociados con el riesgo de no lograr concentraciones sistémicas protectoras de ácido fólico. Debido a que los polimorfismos en estos genes no se prueban rutinariamente en mujeres embarazadas, un enfoque razonable es aumentar la ingesta del ácido fólico antes de la concepción y durante la organogénesis⁸. Otra solución que se ha planteado es la sustitución del ácido fólico por el 5-MTHF. La razón de esto es que el 5-MTHF está directamente disponible y no necesita ser metabolizado para ejercer su función, así dichos polimorfismos no afectarían a su biodisponibilidad. Además, esta formulación puede ofrecer otras ventajas como una reducción en el potencial de enmascaramiento de la deficiencia de

vitamina B12 o el hecho de no presentar un nivel de consumo superior tolerable, evitando así, la aparición de ácido fólico no metabolizado.

En cuanto a la temporalidad, y haciendo referencia al momento de inicio y duración del aporte suplementario, se pueden encontrar recomendaciones que indiquen iniciar la administración desde 2-3 semanas (Bélgica) hasta 3 meses previos a la concepción (Ucrania) y continuarlo hasta las primeras etapas (Finlandia) o hasta los 3 meses posteriores (España). Gran parte de las directrices europeas³⁴ no recomienda ningún plazo explícito para el inicio de la ácido fólico preconcepcional, en lugar de ello, aconsejan que lo deben tomar aquellas mujeres que estén planeando un embarazo. El inconveniente de esta recomendación es que aproximadamente un tercio de los embarazos de todo el mundo no son planificados²⁸, por lo que en estos casos, el momento de inicio de la toma del suplemento de ácido fólico podría ser inadecuado para la prevención de DTN.

La discrepancia entre países también se observa con la política de fortificación de alimentos con ácido fólico. Esta medida ha sido implantada como obligatoria en algunos países como EE.UU o Canadá, y aunque la Unión Europea no ha decidido instaurarla, países como Austria o Francia han empleado la fortificación voluntaria en algunos productos como cereales para el desayuno³⁴. El propósito de los programas de fortificación de alimentos es aumentar su ingesta en mujeres jóvenes, pero el consumo ha aumentado en el conjunto de la población, lo que ha conllevado a un aumento de la preocupación sobre la seguridad del ácido fólico a altos niveles. Con respecto a lo anterior, se han publicado estudios que apuntan a que un exceso de este micronutriente puede resultar en efectos perjudiciales tanto en la población adulta como en los recién nacidos.

Centrándonos en el último grupo de población, encontramos que recientemente se ha publicado un estudio epidemiológico para explorar la asociación entre el uso de ácido fólico durante el embarazo y el desarrollo neuropsicológico. Esto precisamente se investigó en un estudio de cohortes realizado en diferentes regiones de España⁴², dónde se evaluó la asociación entre la alta ingesta de ácido fólico durante el embarazo con el desarrollo

neuropsicológico infantil mediante las puntuaciones obtenidas en la escala mental y psicomotriz. Los resultados mostraron que los niños cuyas madres usaron dosis suplementarias de ácido fólico mayores a 5 mg/día durante el embarazo, tuvieron una puntuación de escala psicomotriz promedio significativamente menor que los niños cuyas madres utilizaron una dosis recomendada de ácido fólico (0,4-1 mg/día). Cabe destacar que la principal asociación significativa encontrada en el estudio se basó en mujeres que usaron altas dosis durante todo el embarazo, lo que sugiere que además de una dosis elevada, la toma de ácido fólico más allá de los primeros meses puede acarrear consecuencias negativas.

Debido a la escasez de estudios a nivel clínico, se están llevando a cabo muchos a nivel preclínico en roedores. Uno de ellos demostró que las crías nacidas de madres alimentadas con una dieta alta en ácido fólico, presentaron retraso del crecimiento intrauterino, alteración del desarrollo cerebral y deterioro de la memoria en la descendencia. Además, sugiere que un alto consumo de folato puede tener efectos negativos similares a los observados con folato bajo, particularmente porque el alto folato inhibe la MTHFR³⁹, una enzima crítica en su metabolismo.

Por otra parte, debido a que el estilo de vida y el nivel de nutrición disponible durante la gestación juegan un papel importante en la regulación génica de los descendientes, el ácido fólico consumido por la madre podría dictar el establecimiento de patrones epigenéticos de la descendencia. En un estudio⁴⁵ se encontró que un aumento de diez veces en el consumo de ácido fólico materno durante la gestación alteró significativamente la expresión de varios genes impresos en el cerebro de la descendencia y muchos de estos efectos son específicos del sexo. Este hecho es importante, ya que algunos de ellos (*Auts2*, *Shank3*) han sido implicados en trastornos del espectro autista y otras enfermedades neurológicas. Debido a que altas dosis de ácido fólico durante el período crítico de desarrollo puede tener un impacto diferente sobre la regulación epigenética, dependiendo del sexo del feto, es recomendable una moderación en la dosificación de ácido fólico durante la gestación. No obstante, aunque la metilación aberrante en las regiones promotoras del gen se sabe que está relacionada con la expresión génica

alterada, el efecto de la hipermetilación en la región codificante del gen no está claro y no es concluyente. De igual manera, a pesar de que está bien establecido que la hipometilación del ADN en las regiones promotoras del genoma se asocia con inestabilidad cromosómica, la magnitud observada de la hipometilación del ADN fue modesta, aunque significativa, y su significado funcional debe ser dilucidado.

Otro efecto observado como posible consecuencia de la alta ingesta de ácido fólico durante la gestación es una disminución en el umbral de las convulsiones de la descendencia⁴⁹. Sin embargo, no se plantea la hipótesis de que los altos niveles de ácido fólico por sí solos sean suficientes para producir en la descendencia un trastorno convulsivo, sino que podrían contribuir a esta posibilidad cuando se combinen con mutaciones u otros factores desestabilizadores.

Dado que el tubo neural se cierra antes del día 28 tras la fecundación¹³, altos niveles de ácido fólico después de este punto puede no ofrecer ningún beneficio, e incluso podría ser perjudicial según apuntan los estudios que se han incluido en el presente trabajo. En concordancia con esto, se debe recalcar a todas las mujeres la importancia de esta vitamina durante el periodo preconcepcional, ya que es cuando el ácido fólico ejerce su acción preventiva sobre el desarrollo de los DTN. Asimismo, podemos establecer que una mayor dosis de ácido fólico sólo es recomendable en aquellas mujeres que presenten determinados factores de riesgo asociados a tener un hijo con DTN. En definitiva, debería lograrse un mayor consenso respecto a las recomendaciones del uso del ácido fólico entre todas las instituciones oficiales, tanto en la dosis como en la duración de la toma del suplemento, y conseguir una adaptación óptima conforme a los factores de riesgo que presente la mujer de tener un embarazo afectado con DTN.

CONCLUSIONES

- Se determina la necesidad de establecer unas recomendaciones comunes entre todos los países acerca de la dosis y duración del aporte suplementario de ácido fólico para prevenir los DTN durante la gestación, en base a los factores de riesgo que presente o no la mujer embarazada.
- Se aconseja a las mujeres embarazadas o que lo estén planeando, que no excedan el consumo de ácido fólico más allá de lo recomendado durante la etapa gestacional, dado que no ofrece ningún beneficio adicional y estudios recientes han sugerido sus posibles consecuencias negativas. Además, las pautas actuales de suplementación han evidenciado que son suficientes y seguras para la prevención de los DTN.
- Paralelamente, sería beneficioso el hecho de transmitir un claro mensaje a las mujeres que deseen quedarse embarazadas sobre la importancia de empezar a tomar ácido fólico en la etapa preconcepcional, momento en el que realmente es efectivo para la prevención de DTN, así como informarles de las posibles consecuencias sobre el feto en caso de no hacerlo.
- A pesar de que algunos de los estudios recopilados en este trabajo muestran diferentes consecuencias negativas en el feto debido a un exceso de aporte de ácido fólico durante el embarazo, hay que ser prudentes con la interpretación de los datos ya que se necesitan más estudios que permitan extraer conclusiones concluyentes.
- Se ha planteado el uso de 5-MTHF como una alternativa al ácido fólico, ya que puede ofrecer algunas ventajas sobre éste, especialmente en mujeres que presenten una mutación en las enzimas implicadas en el metabolismo del folato. Sin embargo, actualmente no se puede sustituir una formulación por otra, dado que no existen suficientes estudios clínicos que demuestren la eficacia del 5-MTHF en la prevención de los DTN.

BIBLIOGRAFÍA

1. López MJ, Sánchez JI, Sánchez MC, Calderay M. Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones. *Inf Ter Sist Nac Salud* 2010;34:117-28.
2. Martínez RM, Jiménez AI, Navia B. Supplements in pregnancy: the latest recommendations. *Nutr Hosp*. 2016;33(Suppl 4):3-7.
3. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, et al. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*. 2016;8(10).
4. Protocolos SEGO "Anemia y embarazo". Disponible en: www.Prosego.com
5. Hofmeyr GJ, Atallah AN, Duley L. Suplementos de calcio durante el embarazo para la prevención de los trastornos hipertensivos y problemas relacionados. (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford: Update Software.
6. Sarmah S, Muralidharan P, Marrs JA. Common congenital anomalies: Environmental causes and prevention with folic acid containing multivitamins. *Birth defects research Part C, Embryo today: reviews*. 2016;108(3):274-86.
7. Gonzalez HF, Visentin S. Micronutrients and neurodevelopment: An update. *Archivos argentinos de pediatría*. 2016;114(6):570-5.
8. Chitayat D, Matsui D, Amitai Y, Kennedy D, Vohra S, Rieder M, et al. Folic acid supplementation for pregnant women and those planning pregnancy: 2015 update. *Journal of clinical pharmacology*. 2016;56(2):170-5.
9. Fekete K, Berti C, Trovato M, Lohner S, Dullemeijer C, Souverein OW, et al. Effect of folate intake on health outcomes in pregnancy: a systematic review and meta-analysis on birth weight, placental weight and length of gestation. *Nutrition journal*. 2012;11:75.
10. Hovdenak N, Haram K. Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2012;164(2):127-32.
11. De-Regil LM, Pena-Rosas JP, Fernandez-Gaxiola AC, Rayco-Solon P. Effects and safety of periconceptional oral folate supplementation for preventing birth defects. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015(12):CD007950.
12. NICHD. Defectos del tubo neural (NTD por sus siglas en inglés): Información sobre la enfermedad.; Disponible en: <https://www.nichd.nih.gov/espanol/salud/temas/ntds/informacion/Pages/default.aspx>.
13. Fischer M, Stronati M, Lanari M. Mediterranean diet, folic acid, and neural tube defects. *Italian journal of pediatrics*. 2017;43(1):74.
14. Salih MA, Murshid WR, Seidahmed MZ. Epidemiology, prenatal management, and prevention of neural tube defects. *Saudi medical journal*. 2014;35 Suppl 1:S15-28.
15. Zaganjor I, Sekkari A, Tsang BL, Williams J, Razzaghi H, Mulinare J, et al. Describing the Prevalence of Neural Tube Defects Worldwide: A Systematic Literature Review. *PloS one*. 2016;11(4):e0151586.
16. Mancebo A, González A, Díaz L, López M, Domínguez W, Serrano A. Defectos del tubo neural. Panorama epidemiológico en México. *Acta Pediatr Mex* 2008;29(1):41-47.
17. Sáez ME, Sánchez RM, Santa-Olalla M, Doménech E, Serrano C, A. Gilabert A; Murcia/ES. Disrafismo espinal. Revisión de su clasificación y técnicas de imagen. *SERAM*. 2014;56.
18. Aparicio JM. Espina bífida. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neurología Pediátrica* 2008.
19. Basoglu HK, Celik S, Kilic KD, Cavusoglu T, Yigitturk G, et al. Spina Bífida: Morphological Features, Molecular Regulations and Signal Pathways. *J Spine* 2017;6:352.
20. Lowensohn RI, Stadler DD, Naze C. Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstetrical & gynecological survey*. 2016;71(7):413-26.
21. Marangoni F, Cetin I, Verduci E, Canzone G, Giovannini M, Scollo P, et al. Maternal Diet and Nutrient Requirements in Pregnancy and Breastfeeding. An Italian Consensus Document. *Nutrients*. 2016;8(10).
22. Kresser C. The little known (but crucial) difference between folate and folic acid. 2012; Disponible en: <https://chriskresser.com/folate-vs-folic-acid/>.
23. Powers HJ. Folic acid under scrutiny. *The British journal of nutrition*. 2007;98(4):665-6.
24. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Davidson KW, Epling JW, Jr., Garcia FA, et al. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2017;317(2):183-9.
25. Barua S, Kuizon S, Junaid MA. Folic acid supplementation in pregnancy and implications in health and disease. *Journal of biomedical science*. 2014;21:77.
26. NIH. Mutaciones del gen MTHFR. Disponible en: <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/12968/mutaciones-del-gen-mthfr/cases/55889>
27. Crider KS, Yang TP, Berry RJ, Bailey LB. Folate and DNA methylation: a review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr*. 2012;3(1):21-38.
28. Cawley S, Mullaney L, McKeating A, Farren M, McCartney D, Turner MJ. A review of European guidelines on periconceptional folic acid supplementation. *European journal of clinical nutrition*. 2016;70(2):143-54.

29. Viswanathan M, Treiman KA, Kish-Doto J, Middleton JC, Coker-Schwimmer EJ, Nicholson WK. Folic Acid Supplementation for the Prevention of Neural Tube Defects: An Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *Jama*. 2017;317(2):190-203.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). *Elementos de informes preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis: la declaración de PRISMA*. PLoS Med 6 (7): e1000097. doi: 10.1371 / journal.pmed1000097.
31. Goetzi LM. Folic acid supplementation in pregnancy. UpToDate. 2017.
32. Selhub J, Rosenberg IH. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie*. 2016;126:71-8.
33. Wilson RD, Genetics Committee, Audibert F, et al. Preconceptional folic acid and multivitamin supplementation for the primary and secondary prevention of neural tube defects and other folic acid sensitive congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2015; 37:534.
34. De Walle H, Abramsky L, Addor MC, Amar E, Baguette A, Barisic I. Special Report: Prevention of Neural Tube Defects by Periconceptional Folic Acid Supplementation in Europe. EUROCAT. 2009.
35. McStay CL, Prescott SL, Bower C, Palmer DJ. Maternal Folic Acid Supplementation during Pregnancy and Childhood Allergic Disease Outcome: A Question of Timing? *Nutrients*. 2017;9(2).
36. Obeid R, Holzgreve W, Pietrzik K. Is 5-methyltetrahydrofolate an alternative to folic acid for the prevention of neural tube defects? *Journal of perinatal medicine*. 2013;41(5):469-83.
37. Paul L, Selhub J. Interaction between excess folate and low vitamin B12 status. *Molecular aspects of medicine*. 2017;53:43-7.
38. Pentieva K, Selhub J, Paul L, Molloy AM, McNulty B, Ward M, et al. Evidence from a Randomized Trial That Exposure to Supplemental Folic Acid at Recommended Levels during Pregnancy Does Not Lead to Increased Unmetabolized Folic Acid Concentrations in Maternal or Cord Blood. *The Journal of nutrition*. 2016;146(3):494-500.
39. Bahous RH, Jadavji NM, Deng L, Cosin-Tomas M, Lu J, Malysheva O, et al. High dietary folate in pregnant mice leads to pseudo-MTHFR deficiency and altered methyl metabolism, with embryonic growth delay and short-term memory impairment in offspring. *Human molecular genetics*. 2017;26(5):888-900.
40. Pickell L, Brown K, Li D, Wang XL, Deng L, Wu Q, et al. High intake of folic acid disrupts embryonic development in mice. *Birth defects research Part A, Clinical and molecular teratology*. 2011;91(1):8-19.
41. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *American journal of epidemiology*. 2000;151(9):862-77.
42. Valera-Gran D, Garcia de la Hera M, Navarrete-Munoz EM, Fernandez-Somoano A, Tardon A, Julvez J, et al. Folic acid supplements during pregnancy and child psychomotor development after the first year of life. *JAMA pediatrics*. 2014;168(11):e142611.
43. Pastor-Valero M, Navarrete-Munoz EM, Rebagliato M, Iniguez C, Murcia M, Marco A, et al. Periconceptional folic acid supplementation and anthropometric measures at birth in a cohort of pregnant women in Valencia, Spain. *The British journal of nutrition*. 2011;105(9):1352-60.
44. Van Batenburg-Eddes T, de Groot L, Steegers EAP, et al. Fetal programming of infant neuromotor development: the Generation R Study. *Pediatr Res*. 2010;67(2):132-137.
45. Barua S, Kuizon S, Brown WT, Junaid MA. High Gestational Folic Acid Supplementation Alters Expression of Imprinted and Candidate Autism Susceptibility Genes in a sex-Specific Manner in Mouse Offspring. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2016;58(2):277-86. Epub 2015/11/09.
46. Ly A, Ishiguro L, Kim D, Im D, Kim SE, Sohn KJ, et al. Maternal folic acid supplementation modulates DNA methylation and gene expression in the rat offspring in a gestation period-dependent and organ-specific manner. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2016;33:103-10.
47. Barua S, Kuizon S, Chadman KK, Flory MJ, Brown WT, Junaid MA. Single-base resolution of mouse offspring brain methylome reveals epigenome modifications caused by gestational folic acid. *Epigenetics & chromatin*. 2014;7(1):3.
48. Haggarty P, Hoad G, Campbell DM, Horgan GW, Piyathilake C, McNeill G. Folate in pregnancy and imprinted gene and repeat element methylation in the offspring. *The American journal of clinical nutrition*. 2013;97(1):94-9.
49. Giroto F, Scott L, Avchalumov Y, Harris J, Iannattone S, Drummond-Main C, et al. High dose folic acid supplementation of rats alters synaptic transmission and seizure susceptibility in offspring. *Scientific reports*. 2013;3:1465.
50. Yajnik CS, Deshpande SS, Jackson AA, et al. 2008. Vitamin B12 and folate concentrations during pregnancy and insulin resistance in the offspring: the Pune Maternal Nutrition Study. *Diabetologia* 51:2938.