

MANUAL VITAMINAS EN EL EMBARAZO (MATERVIT)



LABORATORIOS ALFA

LAB. ALFA

MATERVIT

**MULTIVITAMINICO
PRE-NATAL**

LAB. ALFA

INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE LAS VITAMINAS

1. Concepto, funciones y clasificación de las vitaminas.
2. Vitaminas:
 - Fuentes de aporte alimenticio.
 - C.D.R.
 - Funciones.
 - Estados carenciales.
3. Vitaminas B₆, B₉ y B₁₂:
 - Descripción,
 - Fuentes alimenticias y CDR.
 - Funciones.
 - Estados carenciales.

Contenido:

- **Clasificación de las diferentes vitaminas.**
- **Vitamina B₆:**
 - *¿Qué es? ¿Cuánto se necesita?*
 - *¿Cuáles son sus funciones?*
 - *Consecuencias de su déficit.*
- **Vitamina B₉:**
 - *¿Qué es? ¿Cuánto se necesita?*
 - *¿Cuáles son sus funciones?*
 - *Consecuencias de su déficit.*
- **Vitamina B₁₂:**
 - *¿Qué es? ¿Cuánto se necesita?*
 - *¿Cuáles son sus funciones?*
 - *Consecuencias de su déficit.*

LAB. ALFA

CONCEPTO, FUNCIÓN y CLASIFICACIÓN DE LAS VITAMINAS.

CONCEPTO

El concepto de vitamina surgió a comienzos de este siglo para definir **unas sustancias indispensables para la vida**.

Son micronutrientes orgánicos de estructura variada, sin valor energético, es decir, sin capacidad de aportar calorías, y **necesarias para el hombre en muy pequeñas cantidades**, debiéndose aportar por la dieta, por la alimentación, **para mantener la salud**.

Micronutrientes:
sustancias que se necesitan ingerir en cantidades pequeñas, como las vitaminas y los minerales, por ser fundamentales para la vida.

Su gran importancia en el mantenimiento de la salud, al que hace honor su nombre, "**vita**" que **significa vida**, queda demostrado por la aparición de las enfermedades deficitarias que provoca su falta en la dieta:

- la deficiencia de vitamina A puede producir ceguera,
- la falta de vitamina D puede retardar el crecimiento de los huesos,
- ...

Además, hoy se sabe que su papel nutricional va más allá de la prevención de las enfermedades deficitarias o carenciales. Pueden también ayudar a prevenir algunas de las enfermedades crónicas más prevalentes en las sociedades desarrolladas.

- La vitamina C, por ejemplo, previene la enfermedad deficitaria conocida como escorbuto.
- La vitamina E es un factor de protección en la enfermedad cardiovascular.
- El ácido fólico y la vitamina B₁₂ ayudan a prevenir defectos del tubo neural en el feto.

Prevalencia:
número total de casos de una enfermedad concreta existentes en una población y en un momento dado.

Una de las características más determinantes de las vitaminas es que **la mayoría son imposibles de sintetizar por el organismo, lo que implica la necesidad de la administración exógena de las mismas**.

Muy pocas son las que pueden formarse, en cantidades variables, en el organismo. Se sintetizan endógenamente:

- la vitamina D.
- la niacina.
- las vitaminas B₁, B₂ y biotina.

Sin embargo, generalmente esta síntesis no es suficiente para cubrir las necesidades.

La forma correcta de obtener las vitaminas que precisa nuestro organismo, es a través de una alimentación equilibrada y variada.

Basta con que su aporte sea mínimo, o insuficiente o ausente, para determinar el fracaso en los procesos básicos y fundamentales del metabolismo celular.

FUNCIÓN

No aportan energía, no se utilizan como combustible, pero sin ellas el organismo no es capaz de aprovechar los elementos constructivos (proteínas) y energéticos (grasas e hidratos de carbono) suministrados por la alimentación.

CLASIFICACIÓN

El mejor método para clasificar las vitaminas **se basa en su capacidad de disolverse en agua o en grasa**, conociéndose por ello, **como vitaminas hidrosolubles y liposolubles respectivamente.**

Hoy día conocemos **13 vitaminas, cuatro son liposolubles y nueve hidrosolubles.**

VITAMINAS LIPOSOLUBLES

Las vitaminas liposolubles son:

- a.- Vitamina A (Retinol)
- b.- Vitamina D (Calcitriol)
- c.- Vitamina E (Tocoferol)
- d.- Vitamina K (Antihemorrágica)

Estas vitaminas se caracterizan por disolverse en grasas y aceites. Al no poder disolverse en el agua, siempre hay que ingerirlas con la grasa de ciertos alimentos.

Se almacenan en el hígado y en los tejidos grasos y, por ello, cuando se toman excesivas cantidades de estas vitaminas, pueden alcanzar niveles tóxicos al cabo del tiempo, **hipervitaminosis**.

Por eso, la sobredosificación de vitaminas A y D puede resultar peligrosa.

2.2.1. VITAMINA A o RETINOL

La vitamina A también se conoce como *Antixeroftálmica*.

En los alimentos se presenta en dos formas:

- *Como retinol* (vitamina A ya preformada) en los de origen animal (hígado, leche entera y mantequilla),
- *Como carotenos* de origen vegetal y que pueden ser convertidos en retinol.

Se almacena en el hígado en grandes cantidades y también en el tejido graso de la piel (palmas de las manos y pies principalmente), por lo que podemos subsistir largos períodos sin su consumo.

Función: es esencial para:

**- Prevenir la ceguera nocturna y preservar la visión:
la rodopsina es una proteína pigmentada esencial para
la visión nocturna y sintetizada a partir del retinol.**

Otras acciones:

- *Interviene en el funcionamiento del sistema inmunitario,*
- *En el mantenimiento de piel y mucosas sanas y*
- *Está tipificada como sustancia antioxidante.*

Déficit: *Su falta en la dieta provoca una enfermedad denominada xeroftalmia, principal causa de ceguera en los niños y todavía frecuente en muchas partes del mundo, en la que los ojos desarrollan úlceras y la córnea se vuelve opaca, produciendo ceguera. Su falta también disminuye la resistencia a las infecciones y produce alteraciones digestivas, nerviosas, musculares y en la piel.*

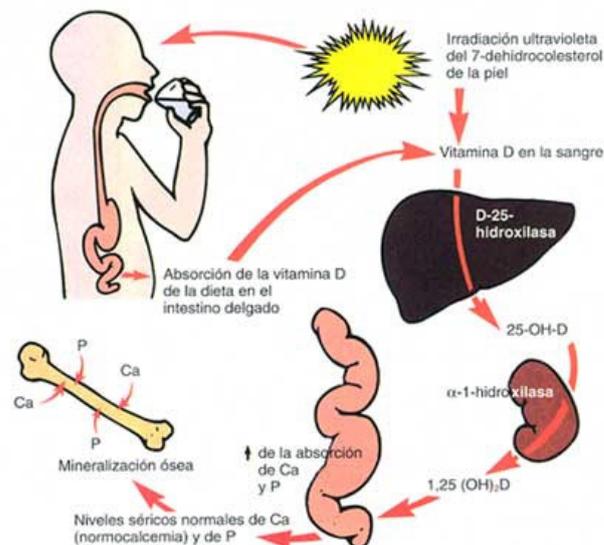
VITAMINA D o CALCITRIOL

También conocida como *Antirraquítica*.

Se obtiene:

- de la *dieta* (pescados grasos, yema del huevo, hígado, lácteos, mantequilla) y
- de la *síntesis cutánea* mediada por la radiación ultravioleta del sol a partir de un precursor que se encuentra en la piel: el 7-dehidrocolesterol (sintetizado en el hígado a partir de colesterol).

METABOLISMO NORMAL DE LA VITAMINA D



Tanto el colecalciferol ingerido como el formado endógenamente necesita ser metabolizado a sus formas activas. Esta activación necesita de:

- una primera hidroxilación hepática que da lugar a la forma 25-(OH)colecalciferol, todavía inactiva;
- una segunda hidroxilación renal de la anterior, dando 1-25-(OH)₂colecalciferol o calcitriol o forma activa natural.

Función: papel destacado en:

- La homeostasis del calcio al favorecer la absorción intestinal de calcio y fósforo y aumenta su reabsorción renal
- La mineralización correcta de los huesos.

Homeostasis:
 Término griego que alude a la tendencia de tu cuerpo a mantener el equilibrio fisiológico. Tendencia a la estabilidad de los estados fisiológicos normales del organismo.

Déficit: La carencia de vitamina D produce en los niños **malformaciones óseas, caries dental y hasta Raquitismo**, una enfermedad que produce malformación de los huesos.

En los adultos puede presentarse **osteoporosis, reblandecimiento óseo u osteomalacia.**

Para evitar tanto los balances por exceso o por defecto se establece una C.D.R. de 5 µg o 200 U.I.
BOE 246 Real Decreto 1275/2003, de 10 de octubre.

VITAMINA E

La vitamina E también se denomina **Tocoferol**.

Se encuentra en alimentos tales como los *aceites* (girasol fundamentalmente, aunque también en otros como oliva), *frutos secos* y *huevos*. En la dieta media de los españoles los aceites vegetales suministran el 79% de la vitamina E.



Vitamin E

Función: Entre éstas destaca:

- **Tiene como función principal participar como antioxidante.**

Es como un escudo **protector de las membranas de las células** que hace que no envejeczan prematuramente o se deterioren por los radicales libres que contienen oxígeno y que pueden resultar tóxicas y cancerígenas.

- *Participa en la formación de glóbulos rojos, músculos y otros tejidos.*

- *Es necesaria para la formación de las células sexuales masculinas.*

Déficit: La deficiencia de la vitamina E produce:

- *distrofia muscular, pérdida de la fertilidad y anemia.*

El balance equilibrado de vitamina E se consigue con la administración de 10 mg/día.

BOE 246 Real Decreto 1275/2003, de 10 de octubre

VITAMINA K

La vitamina K es conocida como la **Antihemorrágica**.

Las fuentes alimenticias se encuentran en: *verduras de hoja verde, hígado de pescado, aceite de soja, yema de huevo.*

Función: La vitamina K participa en diferentes reacciones en el metabolismo, como **coenzima**:

- **Es necesaria para la síntesis de los numerosos e importantes factores de la coagulación.**

Déficit: La deficiencia de vitamina K en una persona normal es muy rara, solo puede ocurrir por una mala absorción de grasas. Da lugar a **alteraciones en la coagulación de la sangre y hemorragias difíciles de detener.**

VITAMINAS HIDROSOLUBLES Las

vitaminas hidrosolubles son:

- Vitamina C.

- Vitaminas B:
 - a. Vitamina B₁ o Tiamina.
 - b. Vitamina B₂ o Riboflavina.
 - c. Vitamina B₃ o Niacina.
 - d. Vitamina B₅ o Ácido Pantoténico
 - e. Vitamina B₆ o Piridoxina
 - f. Vitamina B₈ o Biotina
 - g. Vitamina B₉ o Ácido fólico
 - h. Vitamina B₁₂ o Cianocobalamina

Estas vitaminas se caracterizan por ser incapacidad de disolverse en grasas y aceites y hacerlo en agua, por lo que **pueden pasar al agua del lavado o de la cocción de los alimentos**. Algunas otras también se destruyen con el calor.

Muchos alimentos ricos en este tipo de vitaminas no nos aportan al final de prepararlos la misma cantidad que contenían inicialmente. **Para recuperar parte de estas vitaminas se puede aprovechar el agua de cocción de las verduras para caldos o sopas.**

A diferencia de las vitaminas liposolubles:

- **no se almacenan durante tan largo tiempo,**

- **deben aportarse regularmente** y sólo puede prescindirse de ellas durante algunos días.

El exceso de vitaminas hidrosolubles se excreta por la orina, por lo que no tienen efecto tóxico por elevada que sea su ingesta, aunque se podría sufrir anomalías en el riñón por no poder evacuar la totalidad de líquido.

VITAMINA C o ÁCIDO ASCORBICO

Se trata de una vitamina hidrosoluble necesaria para el crecimiento y desarrollo normales

Las fuentes alimenticias son:

- *frutas*: cítricos en general, fresas
- *hortalizas*: tomates, pimientos y patatas.

Vitamina C
Las frutas cítricas, los pimientos verdes, las fresas, los tomates, el brócoli, las patatas blancas y la patata dulce son excelentes fuentes de vitamina C (ácido ascórbico)



El contenido de vitamina C en éstas, varía dependiendo de:

- **grado de madurez**, es menor cuando están verdes.
- la vitamina C en **contacto con el aire se oxida**.
- La otra forma de destrucción de la vitamina C, es al tener **contacto con alcohol etílico**.

Función: esta vitamina es necesaria para:

- **Producir colágeno** que es una proteína necesaria para los procesos de **cicatrización**.
- **Crecimiento normal y reparación** celular.
- **Facilitar la absorción del hierro**.
- Se cree que puede **fortalecer el sistema inmunológico**.

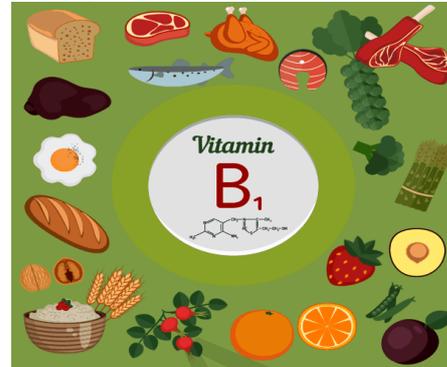
El déficit de vitamina C se relaciona con problemas tales como:

- **Dificultades en los procesos y tiempos de cicatrización**.
- Pudiera relacionarse con mayor *tendencia a presentar infecciones*.
- En deficiencias importantes de vitamina C produce una enfermedad denominada **Escorbuto**.

VITAMINA B₁ o TIAMINA

La tiamina se encuentra presente en una gran cantidad de alimentos, aunque en pequeñas cantidades.

- Los **cereales** son, sin duda ninguna, la mayor fuente de vitamina B₁.
- Alimentos de origen animal:
 - pescado,
 - carne de cerdo,
 - ...



La tiamina es una de las vitaminas **más inestables**. Se mantiene bien en alimentos congelados. Se **destruye** por:

- **calor**, la luz, las radiaciones ionizantes y la oxidación,
- La cocción destruye esta vitamina en mayor o menor proporción dependiendo del tiempo, temperatura y naturaleza del agua.

Las acciones de la Vitamina B₁:

- **Es un coenzima que interviene en el metabolismo energético, produciendo energía a partir de hidratos de carbono a nivel de los tejidos nerviosos y cerebro:**
- - Interviene, por tanto, en **la función y transmisión nerviosa a nivel del S. nervioso, muscular y cardíaco.**

Una deficiencia de tiamina puede causar:

- **debilidad, fatiga, psicosis y daño a los nervios.**
- La deficiencia de tiamina en los países del primer mundo se observa con más frecuencia **en alcohólicos**. El consumo excesivo de licor limita la capacidad del organismo para absorber esta vitamina. Por ello, pueden presentar esta deficiencia y desarrollar la enfermedad conocida como **Beriberi**.



Antineurítico:

Dícese del producto o sustancia que cura o alivia la inflamación de los nervios.

VITAMINA B₂ o RIBOFLAVINA

Los primeros trabajos sobre las vitaminas en alimentos demostraron que los factores antineuríticos se destruían por el calor, pero que un **factor promotor del crecimiento** no se perdía de esta manera. Éste era la *riboflavina* o *vitamina B₂*.

Se encuentra principalmente en:

- **lácteos** (antiguamente se llamaba lactoflavina),
- *carnes* (sobre todo el hígado), huevos y frutos secos.

Es una vitamina muy sensible a la radiación ultravioleta y la irradiación, Sin embargo, es estable al calor, por lo que no se destruye durante el cocinado.

Función: la riboflavina funciona juntamente con otras vitaminas del complejo B y es importante en:

- el crecimiento corporal,
- **el metabolismo de proteínas para el transporte de oxígeno** en los glóbulos rojos,
- **la liberación de energía de los carbohidratos**. Por ello, sus necesidades dependen también del contenido calórico de la dieta (0.6 mg/1000 kcal).
- Otras funciones están relacionadas con el mantenimiento de una adecuada salud ocular y la piel.

Su deficiencia es rara, se manifiesta por síntomas:

- *cutáneo-mucosos:*
 - **úlceras en las comisuras de los labios, ...**
 - **dermatitis,**
- *nerviosos y*
- *oculares: fotofobia.*



VITAMINA B₃ o NIACINA

También es conocida como ácido nicotínico o vitamina PP.

Puede obtenerse:

- directamente de la *dieta* (*carnes, pescados, patatas, pan, cereales, frutos secos*) o
- a partir del aminoácido *triptófano* (*leche y huevos, principalmente*). Para obtener 1 mg. de niacina se requieren teóricamente 60 mg. de triptófano.

Función:

- **Los dos coenzimas en los que participa la niacina son fundamentales en el metabolismo energético, especialmente en el metabolismo de la glucosa, de la grasa y del alcohol.**

Las ingestas recomendadas se estiman igualmente en función de la energía: 6.6 mg/1000 kcal.

- Otras funciones están relacionadas con el sistema nervioso, el aparato digestivo y la piel.

La deficiencia de niacina causa **pelagra** cuyos síntomas típicos están definidos por la triple D:

- Dermatitis.
- Diarrea.
- Demencia.



Las altas dosis de niacina pueden causar daño hepático, úlcera péptica, e incluso dosis normales pueden estar asociadas con el enrojecimiento de la piel.

VITAMINA B₅ o ÁCIDO PANTOTÉNICO

El ácido pantoténico también denominado vitamina W se encuentra muy distribuída por los alimentos (de ahí su denominación en griego “panthoten” que quiere decir en todas partes).

La vitamina, que se destruye fácilmente con el calor durante el cocinado, se encuentra en:

- *hígado, riñones, pescados como salmón, o huevos.*
- En vegetales, verduras, lácteos, y frutas se encuentra en cantidades bajas.

Función:

- ***El ácido pantoténico forma parte de la Coenzima A lo que lo hace esencial para el metabolismo de los alimentos, tanto el de las grasas, carbohidratos y proteínas.***
- ***Es esencial para la síntesis del colesterol (y a partir de él de otras sustancias como hormonas).***
El cuerpo necesita el colesterol para el funcionamiento apropiado de sus membranas celulares, particularmente en el cerebro.
- ***Interviene en la síntesis de neurotransmisores: acetilcolina***

Su carencia es bastante rara, apareciendo fundamentalmente en vegetarianos estrictos.

Una condición neurológica descrita como el *Síndrome de quemazón en los pies*, se informó en los prisioneros de guerra capturados por los japoneses entre 1942 y 1945, y se asoció con una carencia de esta vitamina.

La mayoría de la gente no necesita usar suplementos de ácido pantoténico ya que se encuentra en cantidades adecuadas en la mayoría de las dietas humanas.

-

VITAMINA B₆ o PIRIDOXINA

La vitamina B₆ se encuentra en distintas formas en los alimentos: piridoxina o piridoxal y piridoxamina. Todas estas formas son metabólicamente interconvertibles y constituyen la vitamina B₆ en cualquiera de ellas.

Esta vitamina se halla en *casi todos los alimentos tanto de origen animal como vegetal*.

Pese a estar ampliamente distribuida en carnes, pescados, huevos y cereales cuando estos alimentos se cocinan puede perderse parte y es muy inestable a la luz.

Sus pérdidas durante la congelación varían entre 36 – 55%.

El músculo es el principal reservorio de vitamina B₆ en el cuerpo, contiene un 50%.

Principales fuentes alimenticias de B₆ son:

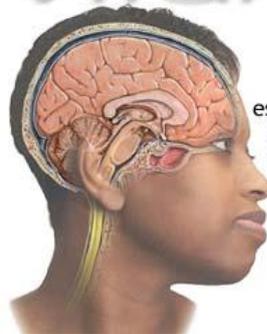
- *los vegetales, abunda especialmente en los:*
 - *cereales integrales,*
 - *nueces y*
 - *en todos los frutos secos grasos (almendras, cacahuetes, avellanas...),*
- *en menor cantidad, en ciertas frutas como el plátano,*
- *en los tejidos animales predominan las formas fosforiladas del piridoxal y de la piridoxamina, y es muy abundante en vísceras como:*
 - *hígado*
 - *riñones.*
- *La levadura de cerveza también constituye una buena fuente.*



Función: La forma activa de esta vitamina hidrosoluble denominada piridoxina, es el **piridoxal fosfato**, el que:

- **Es esencial para el crecimiento, ya que ayuda a asimilar adecuadamente las proteínas, carbohidratos y las grasas.**
- Interviene en la **formación de mielina**: capa que recubre los nervios
- Desempeña un papel importante en la **síntesis de los anticuerpos** y en la **formación de glóbulos rojos** (hemoglobina).
- Junto con otras vitaminas B **regula los niveles de colesterol** e implicada en la **transformación del glucógeno**.
- **Participa en la producción de varios neurotransmisores**, fundamentalmente **la serotonina** y en la **formación de prostaglandinas**.
- **Ayuda a convertir triptófano en niacina.**
- **Interviene en el metabolismo de las proteínas y en el de los aminoácidos:**
 - o **Transaminaciones.** Es indispensable para que la homocisteína se transforme en cisteína o taurina.

Aminoácidos:
componentes básicos
de las proteínas.



La vitamina B6 (piridoxina) es importante para mantener la salud del funcionamiento cerebral, para la formación de glóbulos rojos, la conversión de proteínas y la síntesis de anticuerpos, lo cual le sirve de apoyo al sistema inmunológico

No obstante, las recomendaciones dependen de muchos factores, sobre todo de la ingesta de proteínas y del uso de determinados medicamentos que interfieren con su utilización como la isoniacida utilizada en el tratamiento de la tuberculosis.

La carencia primaria en la dieta es muy rara y no suele aparecer aislada, en la mayoría de las ocasiones se asocia con déficits de varias vitaminas hidrosolubles.

*Los cuadros de hipovitaminosis son más frecuentes por **aumento de las necesidades orgánicas** derivadas de situaciones tales como:*

- **embarazo,**
- *dietas hiperproteínas,*
- *alcoholismo crónico,*
- *enfermedad hepática y*
- *anticonceptivos orales.*

Los suplementos de vitamina B₆ están contraindicados en pacientes de Parkinson en tratamiento con levodopa.

Déficit: *Los síntomas que ocasiona su carencia de esta vitamina son inespecíficos como ocurre con otras vitaminas de su mismo grupo.*

- Aparecen signos cutáneos y mucosos tales como:
 - dermatitis seborreica,
 - glositis y
 - queilitis.

- También son característicos los signos neurológicos tales como:
 - cefaleas,
 - parestesias y
 - convulsiones.

- Puede aparecer anemia microcítica.

- Descensos significativos en la síntesis de niacina y leves **incrementos de homocisteína.**

BIOTINA o VITAMINA B₈.

Denominada también Vitamina H. Se trata de una vitamina hidrosoluble termoestable pero sensible a las radiaciones ultravioletas.

Se encuentra en:

- alimentos: *hígado, riñones, huevos, lácteos, carnes, pescados, cereales, leguminosas, verduras y frutas.*
- también es *sintetizada por las bacterias del tracto gastrointestinal*, aunque realmente no se sabe qué cantidad de la sintetizada se absorbe.

Por ello, la carencia en el ser humano es rara.



Función:

Es una coenzima que participa en la transferencia de grupos carboxilo (-COOH):

- Es necesaria para el crecimiento ***al intervenir en la consecución de energía desde carbohidratos y las grasas.***

Déficit:

Se ha visto déficit de Biotina en pacientes que reciben alimentación parenteral total durante varios años o en el caso de tratamientos de larga duración con antibióticos.

Los síntomas afectan en mayor grado a sistemas de crecimiento celular muy rápido o "turn over" importante, presentando:

- eczema, dermatitis seca y descamativa,
- palidez,
- náuseas, vómitos, anorexia,
- gran fatiga y depresión.

VITAMINA B₉ O ÁCIDO FÓLICO

INTRODUCCIÓN

Su descubrimiento data del año 1941 y se trata de un micronutriente clasificado entre las vitaminas hidrosolubles del complejo B que cumple numerosas funciones en el organismo. En muchas acciones trabaja conjuntamente con la vitamina B₁₂.

Como vamos a ir desarrollando en este capítulo, **el papel del ácido fólico es el de un nutriente esencial para la formación de proteínas. Sin el ácido fólico la división celular no puede llevarse a cabo.**

El ácido fólico es también esencial para el desarrollo del sistema nervioso del feto, siendo de vital importancia que las embarazadas ingieran cantidades adecuadas de éste. Su deficiencia durante el embarazo pueden provocar en el bebé daños tales como espina bífida y otras malformaciones.

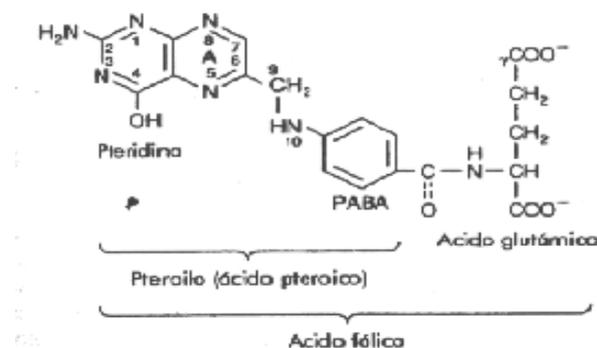
En los adultos la deficiencia de ácido fólico ha sido asociada con problemas tales como ciertos tipos de anemia, aterosclerosis, habiendo estudios que la relacionan con múltiples patologías como neurológicas, ...

DEFINICIÓN Y ESTRUCTURA

El **ácido fólico** es una *vitamina hidrosoluble* del grupo B también se le conoce como **poliglutamato o Vit B₉**.

Con el término de **folatos se conoce a las diferentes formas del ácido fólico en el organismo.**

Su estructura, un ácido pteróico unido a un ácido glutámico, determina la capacidad de donar y captar unidades de carbono lo que le confiere su funcionalidad.



FUENTES DE ÁCIDO FÓLICO

El ser humano precisa el aporte exógeno de ácido fólico, ya que, si bien es sintetizado por bacterias intestinales, éste se pierde con las heces.

a.- Ácido fólico natural, en alimentos:

- *vegetales, en especial en los de hojas verdes*, (espinacas, acelgas, ...) y *legumbres*.
- *Animales*, en hígado, es escaso en el resto de carnes.
- Tanto la *leche de vaca como la humana* aportan algo de ácido fólico a la dieta.
- Otras fuentes de ácido fólico son:
 - Levadura de cerveza y frutos secos.
 - Zumo de naranja y otras frutas, ...

FUENTE	CANTIDAD	CONTENIDO
ZUMO DE NARANJA	1 TAZA	0.10 mgrs
LENTEJAS	1/2 TAZA	0.17 mgrs
ESPINACAS	1/2 TAZA	0.13 mgrs
JUDIAS BLANCAS	1/2 TAZA	0.12 mgrs
ESPARRAGOS	1/2 TAZA	0.12 mgrs
CACAHUETES	1/3 TAZA	0.12 mgrs
PIPAS GIRASOL	1/3 TAZA	0.11 mgrs
HIGADO DE TERNERA	100 grs.	0.16 mgrs
CERVEZA	1 LITRO !!!!!	0.4 mgrs

Del ácido fólico en los alimentos es necesario destacar:

- **Es muy lábil, y se degrada muy fácilmente por el calor y el oxígeno. Por su carácter hidrosoluble, se destruye alrededor de un 90% durante la cocción y de forma semejante durante la fritura.**

Las formas naturales son muy susceptibles a la oxidación durante el almacenamiento y cocción.

Gregory JF. "The bioavailability of folate". In: Bailey LB. Folate in health disease. NY. Mark Dekker, 1995: 195-235

- La mayoría del **ácido fólico que se ingiere con los alimentos están en forma de poliglutamatos.** Estos poliglutamatos ingeridos **deben ser convertidos, a monoglutamatos para ser absorbidos**, lo que ocurre gracias a una enzima presente en la mucosa intestinal.

Este proceso de paso de poliglutamato a monoglutamato puede ser alterado por diferentes sustancias como anticonceptivos orales y otros muchos medicamentos.



La recomendación mínima diaria o CDR es de unos 200 µg.

Fuente : RD 1275/2003 de 10 de Octubre, relativo a los complementos alimentarios.

En ciertas circunstancias, las necesidades son mucho mayores, como en épocas de crecimiento y embarazo, situación ésta última que incrementa las recomendaciones a 400 µg.

Con estas recomendaciones de ingesta y debido a la trascendencia del ácido fólico y sus problemas de aporte a través de alimentos, se desarrollaron las formas sintéticas.

b.- Ácido fólico sintético, o artificial:

El ácido fólico sintético se desarrolló en la **forma monoglutamato**, sin problemas de labilidad ni alteraciones en su absorción intestinal.

Éste se utiliza en:

- fármacos o,
- suplementos dietéticos y multivitamínicos o,
- enriqueciendo alimentos: "alimentos fortificados".

La suplementación con ácido fólico condujo a aumentos superiores de los niveles de folatos séricos que la ingesta de folato de dieta por:

- ***Desnaturalización por preparación del alimento.***
- ***Biodisponibilidad menor. La biodisponibilidad de las formas naturales, poliglutamatos, es un 50% menor que la de los monoglutamato". Gregory et al, 1990.***

"Folic acid supplements are more effective than increased dietary folate intake in elevating serum folate levels" Higham et al. BJOG 2000, 107 (2), pp. 285-289.

FARMACOCINÉTICA

Los poliglutamatos ingeridos deben ser convertidos, mediante un proceso de hidrólisis, en monoglutamatos para ser absorbidos, lo que ocurre gracias a una enzima presente en la mucosa intestinal.

Los monoglutamatos se absorben fundamentalmente en duodeno y en las porciones proximales del yeyuno.

Se unen a proteínas plasmáticas o a los análogos no metilados, y ***son transportados en forma de metiltetrahydrofolato.***

Aunque una parte de estos monoglutamatos se transforma en la forma 5-metil-tetrahydrofolato en la propia pared intestinal pasando a sangre para ser funcionante, es sobre todo el ***hígado, el lugar donde se produce esta 5-metilación.***

Este derivado penetra por transporte activo a las células de los diferentes tejidos para desarrollar su funcionalidad.

La ingestión oral y el ciclo enterohepático de la vitamina mantienen una provisión, con pérdidas, de metiltetrahydrofolato.

Como los niveles en sangre están muy determinados por la ingesta inmediata, la mejor forma de conocer el estado de la diferentes formas de ácido fólico en el organismo humano es la cantidad del mismo que se encuentra en las glóbulos rojos, conocida como ***reservorio de folato eritrocitario*** y cuyos valores normales están entre 160 a 640 milimicrogramos/ml. ***Es un indicador más seguro de estado de folato en los tejidos.***

Por todo ello, para garantizar lo que se metaboliza por su funcionalidad, junto a lo que se pierde vías digestiva y renal la:

FUNCIONES

El ácido fólico, como hemos visto con anterioridad, está compuesto de una ***base nitrogenada pteridina*** unida a un ***ácido glutámico = PteGlu.***

En la naturaleza el ácido pteroilglutamico o pteroilglutamato o ácido fólico está el poder presentar de uno a nueve residuos de glutamato (n) = **PteGlu_n**.

La forma en la que se absorbe y la farmacológica o sintética es siempre monoglutamato, es decir, **PteGlu₁ o PteGlu**.

La funcionalidad viene dada por su acción como coenzimas que regulan la transferencia de unidades de un carbono, es decir, **en su forma activa pueden tanto aceptar o donar esas unidades monocarbonadas.**

Estas unidades de carbono que se unen a los nitrógenos en posición 5 o 10 (N⁵ o N¹⁰) determinan todas las formas en las que el ácido fólico se presenta en el organismo.

Algunas de estas formas son fundamentales en las reacciones relacionadas con:

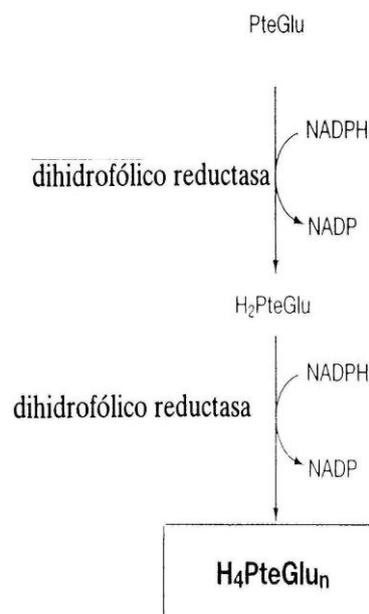
- **el metabolismo de determinados aminoácidos, y**
- **el metabolismo de las bases púricas y pirimidínicas de los nucleótidos.**

Para ello todas estas formas tienen que estar en su forma activa, es decir, como derivados tetrahidrofolato (THF) = H₄PteGlu

El ácido fólico monoglutamato o **PteGlu** que ha sido absorbido necesita pasar a la forma activa **tetrahidrofolato (THF) o H₄PteGlu**, para lo que necesita de la actividad de un enzima la **DIHIDROFÓLICO REDUCTASA**, que actúa en dos veces:

1º reduce el ácido fólico monoglutamato o PteGlu a **dihidrofolato, H₂PteGlu**.

2º vuelve a reducir esta vez el dihidrofolato a **tetrahidrofolato (THF) o H₄PteGlu**.



Los derivados tetrahidrofólico activos, aunque se describen como coenzimas, como veremos a continuación, **actúan más bien como sustratos dadores y captadores de grupos monocarbonados.**

Las diversas formas activas de los tetrahidrofolatos actúan en las siguientes reacciones metabólicas:

- a. SÍNTESIS DE TIMINA BASE PIRIMÍDINICA DEL ADN.
- b. SÍNTESIS DE BASES PURICAS DEL ADN.
- c. SÍNTESIS DE METIONINA
- d. CONVERSIÓN DE SERINA EN GLICINA

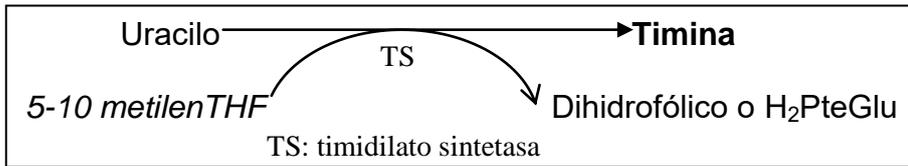
EL ÁCIDO FOLICO INTERVIENE EN LA SÍNTESIS DE TRES BASES NITROGENADAS:



a.SÍNTESIS DE TIMINA

La Timina, base esencial en la formación del ADN en todos los procesos de división y reproducción celular, se forma a partir del Uracilo, otra pirimidina presente en el ARN.

Una de las formas activas del ácido fólico, el 5-10 metilenTHF o 5-10 metilen H₄PteGlu dona sus grupos metil al Uracilo dando lugar a la síntesis de Timina.



Esta metilación precisa de la acción del enzima la **timidilato sintetasa**. La timina es pues un uracilo metilado.

La síntesis de timina es el paso limitante en la velocidad de síntesis de ADN. La ausencia de ácido fólico puede llegar a parar este proceso de síntesis de ADN, y por tanto, el proceso de división celular.

b-SÍNTESIS DE PURINAS: ADENINA Y GUANINA

Para la formación de purina se necesita:

- Glicina: elemento determinante puesto que entera forma las purinas)
- **10 – formilTHF** o **10 - formil H₄PteGlu**
- Glutamina, ácido aspártico y CO₂.

Tanto la guanina como la adenina se sintetizan a partir de un compuesto como es el ácido inosínico o inosinato.

Para la formación de este *ácido inosínico* es fundamental la formilación mediante el 10-formil THF de los precursores previamente metabolizados.

c. SÍNTESIS DE METIONINA

La metonina es uno de los 20 aminoácidos que constituyen las proteínas, por tanto, se trata de uno de los **aminoácido esencial**.

Aporta azufre y otros compuestos como **la S-adenosil metionina** que necesita el organismo para un metabolismo y un crecimiento normales.

Las maneras por las que nuestro organismo puede obtener metionina son:

- **Catabolismo proteico**: de exógenas y endógenas.
- **Síntesis endógena de metionina**: por acción del ácido fólico y de la vitamina B₁₂ sobre otro aminoácido, en este caso no esencial, como es la homocisteína.

En este proceso es el **5-metil THF** el encargado de donar el grupo metil para la formación de metionina. :

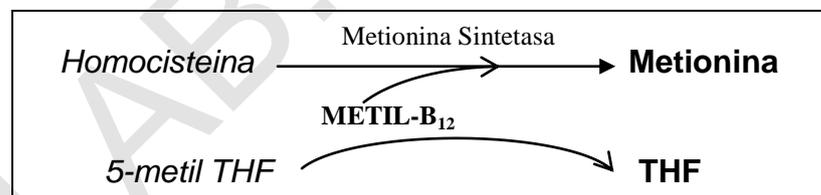
- El **5-metil THF** o **5-metil H₄PteGlu**, que es la principal forma del ácido fólico en plasma y la que penetra en las células.

Este **5-metil THF** o **5-metil H₄PteGlu** **don**a el radical **metilo a la vitamina B₁₂** o cobalamina para formar la metilcobalamina.

- Es la **vitamina B₁₂ metilada** o metilcobalamina o (**metil B₁₂**) la encargada de **donar su grupo metil a la homocistina** para formar metionina

El 5-metil THF no es capaz de donar el grupo metil a la homocisteína de forma directa necesita la presencia de:

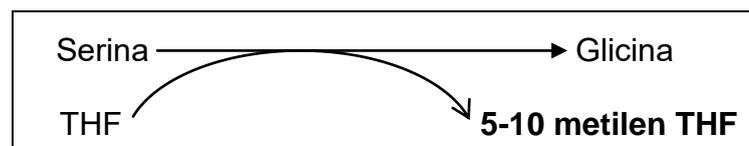
- la acción enzimática de la **Metionina sintetasa**;
- la acción de coenzima de la **Vitamina B₁₂**, siendo esencial para la reacción puesto que es **un coenzima limitante**, es decir, es necesario y obligatorio, sin su presencia la reacción no se lleva a cabo.



En el proceso de síntesis de metionina además de la forma activa del ácido fólico el 5-metil THF, la **vitamina B₁₂**

2.3.8.5.d.- CONVERSIÓN DE SERINA EN GLICINA

En esta reacción la serina (aminoácido no esencial) al convertirse en *glicina*, cede unidades monocarbonadas al THF o H₄PteGlu, para formar **5-10 metilen THF**, el cual ocupa un papel trascendental en la funcionalidad del ácido fólico.



2.3.8.6. SITUACIONES Y CONSECUENCIAS DEL DÉFICIT.

Situaciones que conllevan un déficit de folatos pueden ser por:

1. ***aumento de necesidades***
2. ***aporte deficitario***

1. - **Aumento de necesidades:**
 - **embarazo y lactancia;**
 - **infancia y adolescencia;**
 - estados hemolíticos;
 - algunas dermatitis;
 - neoplasias; ...

2. - **Aporte deficitario:**
 - **Síndromes de malabsorción:**
 - Colitis ulcerosa,
 - Enfermedad de Crohn, ...

 - **Ancianos:**
 - **Déficit nutricional** (falta de piezas dentales, pérdida de sentido del gusto, abandono, ...)
 - **Malabsorción,** ...

 - **Alcoholismo:**
 - **Malnutrición** es muy frecuente, todo el aporte calórico lo cubren con alcohol y
 - **Malabsorción:** alteraciones de pared intestinal.
 - Además el alcohol tiene efecto directo sobre el metabolismo del ácido fólico ***interfiriendo los depósitos de folatos en hígado.***

 - **Interacciones medicamentosas:**
 - **Metotrexato** es el inhibidor más potente de la dihidrofolato reductasa impidiendo el paso de ácido fólico a tetrahydrofolato.
 - **Anticonvulsivantes** (ácido valproico, ...) también inhiben menos fuertemente este enzima.
 - **Fluorouracilo** inhibidor de la timidilato sintetasa.
 - **Los anticonceptivos** orales parece ser que alteran la absorción del ácido fólico.
 - Otros: cotrimoxazol, pirimetamina,...

 - **Errores congénitos del metabolismo del ácido fólico:**
 - **Alteraciones genéticas enzimáticas** que afectan a :
 - Metionina sintetasa,
 - Metiltetrahydrofolato reductasa, ...

El ácido fólico, como hemos estudiado anteriormente, se utiliza fundamentalmente en:

- A. Tejidos u órganos que necesiten de una gran repoblación celular para mantener la funcionalidad.
- B. Procesos con multiplicación importante.
- C. Síntesis de metionina a partir de homocisteína.

En el caso de no cubrirse los incrementos en las necesidades o de un bajo aporte mantenido **se repercutirán:**

A.- Todos los tejidos que necesiten de una gran reproducción celular.

Este intercambio celular conocido como “turn over” celular es particularmente intenso en:

- **Sangre:** el número total de glóbulos rojos de un adulto resultaría de multiplicar los 4 - 6 millones que tiene en cada microlitro por los 5 litros de sangre total. Los aproximadamente 20×10^{15} eritrocitos tiene una vida de aproximadamente 120 días, por lo cual es de suponer que un número muy importante de ellos mueren a diario y necesita ser repuesto.
El déficit de ácido fólico tiene como consecuencia la aparición de un tipo específico de anemia denominada **ANEMIA MEGALOBLÁSTICA.**
- **Piel y anejos cutáneos:** tanto la piel como las uñas y el pelo también tienen intercambio celular importante y que se pueden ver afectados por el déficit de ácido fólico apareciendo:
 - **PIEL SECA y SIN ELASTICIDAD**
 - **MANCHAS HIPO o HIPERCROMÁTICAS y**
 - **ENCANECIMIENTO** precoz.
- **Mucosas** de diferentes localizaciones sometidas a múltiples pérdidas celulares que necesitan repoblarse. El déficit de ácido fólico produce:
 - En lengua: **GLOSITIS**
 - En aparato digestivo:
 - **DOLOR ABDOMINAL**
 - **DIARREA**
 - ...
 - Otros: - endometrio
 - ...

B.- Procesos con multiplicación importante

El proceso que conceptualmente conlleva una desorbitada reproducción celular es **LA GESTACIÓN**.

De la fusión de los dos gametos, óvulo y espermatozoide, acaba apareciendo a las 40 semanas un individuo de alrededor de 3.000 gramos y 50 centímetros.

Parece demostrada (Hernández Díaz. *New England*, 2000) **la relación entre ingesta baja de folatos y:**

- **DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL o DTN:**
Aún no se conoce el mecanismo biológico que produce los DTN.
Se relacionan tanto con niveles bajos de ácido fólico en sangre materna como con altos de homocisteína, producidos por fallos en el metabolismo de la metionina secundarios al déficit de folatos.
- **LABIO LEPORINO.**
- **FALLOS CARDÍACOS CONGÉNITOS.**
- **MALFORMACIONES URINARIAS FETALES.**

También existen publicados estudios que lo relacionan con: **hendidura palatina e incluso Síndrome de Down.**

Existe una amplia bibliografía que asocia el déficit de ácido fólico de manera directa, o indirecta por incremento de homocisteína que este déficit supone con patología obstétrica:

- **ABORTO DE REPETICIÓN.**
- **DPPNI:** Desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta.
- **CIR:** Crecimiento intrauterino retardado
- **RNBP:** Recién nacido de bajo peso
- **PREECLAMPSIA**
- ...

Las razones de esta relación están desarrolladas en los siguientes capítulos.

C.- Disminución de síntesis de metionina a partir de homocisteína.

El ácido fólico dona grupos metil a la vitamina B₁₂ con el fin de que cediéndoselos a la homocisteína forma metionina.

El déficit ácido fólico hace imposible la remetilación de la homocisteína con lo que esta se acumula en sangre produciendo HIPERHOMOCISTEINEMIA.

D.- Otras alteraciones que se relacionan con el déficit de ácido fólico son:

- ***Defectos neurológicos:***

Si bien el déficit de la vitamina B₁₂ produce una alteración en la correcta producción de SAM, necesaria para la correcta mielinización de los cordones neurales existe cada vez más bibliografía que correlaciona el déficit de ácido fólico con:

- demencias en el anciano
- cuadros depresivos en gente mayor, ...

- ***Neoplasias:***

Una síntesis anómala de DNA produce “zonas débiles” en los cromosomas siendo éstos más susceptibles a que se desencadenen neoplasias (fundamentalmente por actuación de un virus sobre esta zona).

Se ha correlacionado la deficiencia de ácido fólico con el incremento del riesgo de aparición del carcinoma de cérvix uterino y sus lesiones precursoras, denominadas CIN. Probablemente se deba a que favorece la acción de otros factores de riesgo como la infección por el Virus Herpes – 16 (VPH-16) y el papilomavirus.

Los suplementos de ácido fólico no parecen alterar el curso de las lesiones ya establecidas.

Con el objetivo de disminuir los déficit de ácido fólico la C.D.R. en un adulto en ausencia de patología está estipulada en 200 µg.

Fuente : RD 1275/2003 de 10 de Octubre.

Las recomendaciones se elevan a 400 µg/día cuando se trata de mujer que está embarazada o que está planeando quedarse embarazada.

2.3.9. VITAMINA B₁₂ o CIANOCOBALAMINA

2.3.9.1. DEFINICIÓN Y ESTRUCTURA

La vitamina B₁₂ es una vitamina hidrosoluble.

Las formas activas de esta vitamina, con actividad como coenzima son:

- **adenosilcobalamina**
- **metilcobalamina.**

Farmacológicamente, tanto por su absorción como por su estabilidad se utilizan:

- **cianocobalamina,**
- **hidroxicobalamina.**

La estructura base de las cobalaminas es muy compleja.

2.3.9.2. FUENTES ALIMENTICIAS

Se encuentra **exclusivamente en los alimentos de origen animal** (hígado, carnes, pescados, huevos y leche), por lo que puede existir riesgo a largo plazo de deficiencia en los vegetarianos estrictos.

Como consecuencia del alto consumo de alimentos de origen animal en las sociedades desarrolladas, la ingesta de vitamina B₁₂ es alta, superando ampliamente las ingestas recomendadas.

****La cantidad recomendada de ingesta en un adulto en ausencia de patología está estipulada en 1 µg/ día según RD 1275/2003 de 10 de Octubre .**

La nueva CDR según la directiva europea de 2008 que sustituye a la 90/496/CE es de 2,5 µg/día.

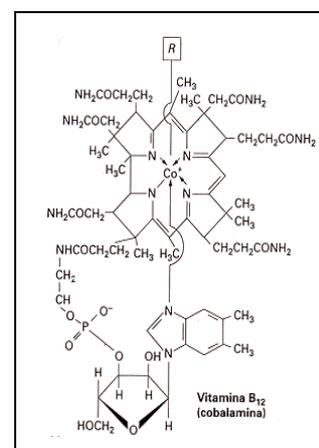
Directiva de la Comisión Europea, 2008/100/CE de 28 de octubre de 2008

En España es de 8.3 µg/día, suministrada por carnes (53%), pescados (25%), lácteos (15%) y huevos (6.4%).

2.3.9.3. FARMACOCINÉTICA

La vitamina B₁₂ de la dieta, de los alimentos fortificados o de fármacos comienza su proceso de digestión en el estomago.

Es aquí donde cualquiera de las formas, es separada por los ácidos gástricos y las enzimas proteolíticas liberando la parte **cobalamina que se debe de fijar al denominado Factor Intrínseco (FI) para su absorción.**



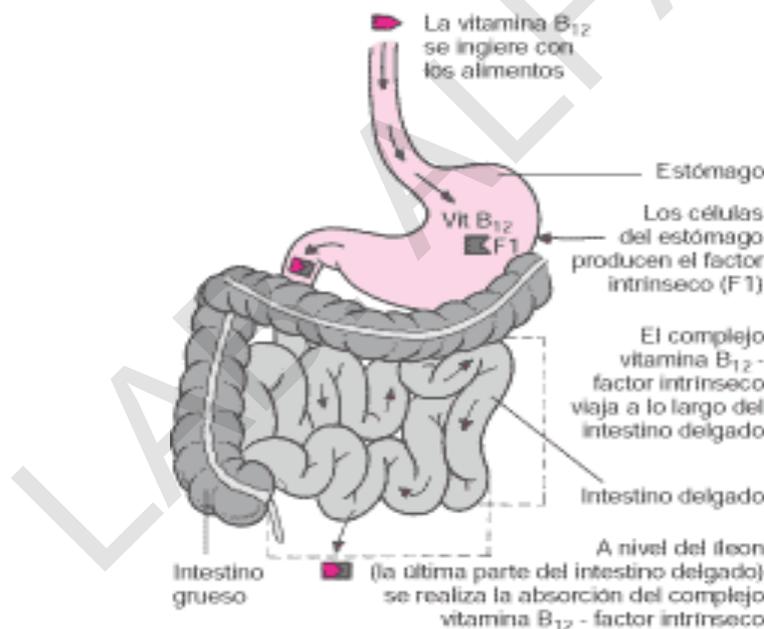
Este FI es una glucoproteína segregada por las células parietales de las paredes del estómago.

La formación del complejo cobalamina-FI indispensable para la absorción:

- al **producir protección frente a enzimas digestivas** que pudieran alterar la cobalamina,
- al **determinar un sitio de unión a la mucosa del íleon para absorberse** por transporte activo.

Este tipo de absorción activa dependiente del Factor Intrínseco es decisiva en la consecución de las dosis fisiológicas para el ser humano.

Existe un segundo sistema de absorción (1%) mucho menos importante, por *difusión* sólo de utilidad ante la administración o ingesta de grandes cantidades de vitamina B₁₂.



Durante el proceso de absorción, la vitamina B₁₂ se separa del complejo cobalamina-FI y pasa a sangre. En sangre necesita obligatoriamente unirse a otras proteínas específicas denominadas **transcobalaminas (TC)**.

Estas TC son las que de manera inexorable movilizan la vitamina B₁₂ por sangre para distribuirla donde se necesita.

La cobalamina absorbida se une a la TC que la lleva por sangre a *hígado* y *otros tejidos*, fundamentalmente *médula ósea* donde se utiliza para la hematopoyesis.

El hígado es el principal órgano de depósito, conteniendo el 50% del total de vitamina B₁₂ del organismo. Sus depósitos son de entre 2 y 5 mg.

Las pérdidas, fundamentalmente por bilis, existiendo también urinarias, representan entre 2-8 µg/día.

Por todo ello, cesando la ingesta de vitamina B₁₂, los efectos de la carencia se manifestarían al cabo de 3-4 años.

2.3.9.4. FUNCIONES

Las funciones en las que interviene la Vitamina B₁₂ son:

- SÍNTESIS DE METIONINA.
- CONVERSIÓN DE METILMALONIL-COENZIMA A EN SUCCINIL-COENZIMA A.

2.3.9.4.a.- SÍNTESIS DE METIONINA

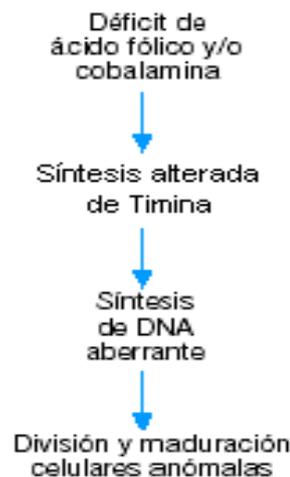
Esta reacción en la que también interviene el ácido fólico, como hemos visto anteriormente, es la encargada de convertir el 5-metiltetrahidrofolato en THF.

Para la formación de metionina es preciso que la enzima metionina-sintetasa transfiera un grupo metilo del 5-metiltetrahidrofolato a la homocisteína, con lo que se obtienen metionina y THF, el cual constituye un importante cofactor en la síntesis de DNA.

La cobalamina es una coenzima de la metionina-sintetasa, por lo que la reacción señalada no puede realizarse en ausencia de ésta.

La consecuencia, por tanto, de la ausencia de vitamina B₁₂ es la acumulación de 5-metiltetrahidrofolato ("trampa del 5-metiltetrahidrofolato") que **no resulta bien utilizado para la síntesis de nucleótidos, fundamentalmente la TIMINA**, presentando una clara repercusión sobre los procesos de división celular.

Su repercusión será mayor en los tejidos o funciones que requieran mucha multiplicación celular.



Otra consecuencia que acarrea el déficit de la vitamina B₁₂, sobre el metabolismo de la metionina, **es la disminución de SAM**. Esta disminución del donador universal de grupos metilo y la no metilación de la vaina de mielina de los nervios se ha propuesto como causa del **síndrome neurológico propio del déficit de vitamina B₁₂**.

2.3.9.4.b.- CONVERSIÓN DE METILMALONIL-COENZIMA A EN SUCCINIL-COENZIMA A.

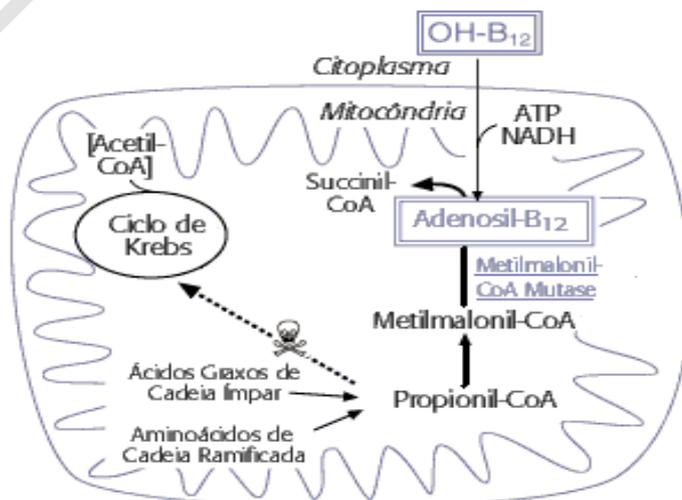
En el metabolismo de los ácidos grasos, el D-metilmalonil-CoA pasa, por medio de una racemasa, a L-metilmalonil-CoA, y éste, mediante **una mutasa y la adenosilcobalamina (vitamina B₁₂) como coenzima**, forma el succinil-CoA.

El succinil-CoA está directamente implicado en dos procesos:

- **Degradación de ácidos grasos (los de cadena impar)**
- **Degradación de aminoácidos** tales como:
 - Treonina.
 - Isoleucina.
 - Valina.

El déficit de esta vitamina determinará la acumulación de:

- **Metilmalonil-CoA** y Propionil-CoA
- **Ácidos grasos de cadena impar.**
- **Aminoácidos** como:
 - Treonina.
 - Isoleucina.
 - Valina.



2.3.9.5. SITUACIONES Y CONSECUENCIAS DE SU DÉFICIT

Situaciones que conllevan el déficit de vitamina B₁₂ pueden ser:

- *Aumento de necesidades coincidentes con déficit alimentario.*
- *Aporte deficitario mantenido en el tiempo.*

1. - **Aumento de necesidades asociando déficit alimentario:**

- **embarazo y lactancia,**

2. - **Aporte deficitario:**

- **Vegetarianos estrictos:** no ingesta de lácteos y huevos.
- **Malabsorción:**
 - **Déficit de Factor Intrínseco: *más frecuente***
 - Cirugía gástrica, Afectación del íleon terminal, Esprue tropical, Sd. de asa ciega, ...
 - Medicamentos que compitan por la vitamina B₁₂,
 - Sobrecrecimiento bacteriano,
 - Insuficiencia pancreática exocrina,...
- **Trastornos hereditarios del metabolismo de la B₁₂:**
 - Déficit congénito de Transcobalaminas: TC
 - Déficit congénito de FI, ...

Déficit de Factor Intrínseco.

El factor intrínseco es una proteína ligadora que es necesaria para la absorción de la vitamina B₁₂ y **cuando las secreciones gástricas no tienen suficiente factor intrínseco (FI), esta vitamina no se absorbe de manera adecuada**, siendo la **primera causa de su déficit** y presentando las consecuencias típicas del déficit de la vitamina B₁₂.

La razón por la cual la secreción gástrica no tienen suficiente factor intrínseco es por la presencia de una patología denominada **Gastritis atrófica** o **Autoinmune** o **Tipo A**:

Se trata de una inflamación y destrucción de la pared del estómago con la consiguiente pérdida de células parietales.

Como consecuencia de la pérdida de células parietales productoras de ácido clorhídrico y de factor intrínseco padecen:

1. **hipoclorhidria o aclorhidria:**

Presenta una sintomatología de dispepsia con pesadez tras las comidas, ardor, distensión abdominal y a veces dolor.

2. **déficit de absorción de vitamina B₁₂.**

Sean cuales sean las causas, las consecuencias vienen determinadas por las funciones en las que interviene, según hemos visto anteriormente y extraído literalmente del libro de Medicina Interna Ferreras-Rozman:

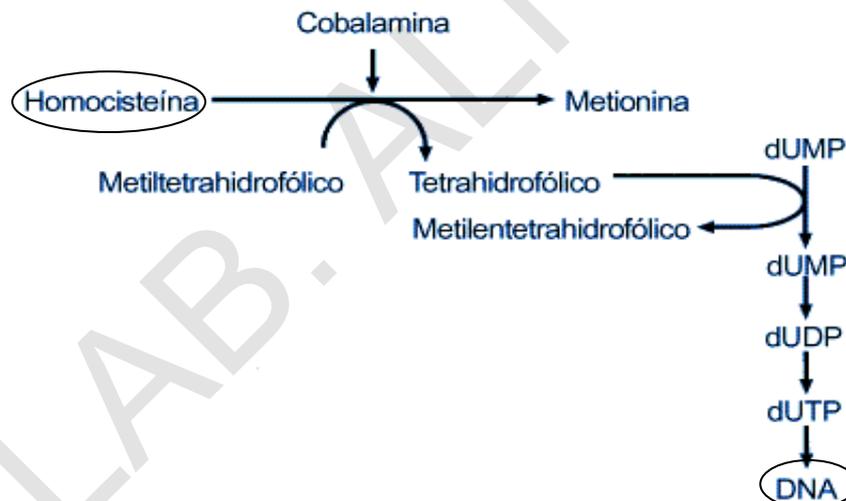
“En contraste con las profundas anomalías que su déficit provoca, en los mamíferos la cobalamina interviene sólo en dos reacciones bioquímicas:

- *la transformación de metilmalonil-CoA en succinil-CoA, y*
- *la de homocisteína en metionina.*

Esta última reacción está estrechamente relacionada con el metabolismo de los folatos, ya que permite que el ácido metiltetrahidrofólico se transforme en su forma activa, ácido tetrahidrofólico.”

Ferreras-Rozman..Medicina Interna, 14ª ed Madrid: Ed. Harcourt;2000.Vol:II: pag:1872.

A.- Síntesis de metionina desde homocisteína:



Reacción que tiene dos implicaciones determinantes:

- *garantizar cantidades de THF para la síntesis de ADN.*
- *disminuir los niveles en sangre de un aminoácido, tóxico en cantidades elevadas, como es la homocisteína.*

Su déficit repercutirá sobre:

- **Tejidos o funciones que necesiten de una gran síntesis de DNA por una importante celularidad:**
 - *la sangre: ANEMIA.*
 - *la gestación: DEFECTOS DEL DESARROLLO.*
- **Aumento de los niveles de HOMOCISTEINA.**

B.- Transformación de metilmalonil-CoA a succinil-CoA.

El déficit de succinil-CoA afecta a:

- *Metabolismo de ácidos grasos.*
- *Degradación de ciertos aminoácidos.*

Se produce, por tanto, un acúmulo de todo aquello que debería de ser metabolizado por el succinil-CoA y que ante la ausencia de la vitamina B₁₂ no ocurre. Estos son:

- **metilmalonil-CoA**
- *ácidos grasos de cadena impar*
- *aminoácidos: Treonina, Isoleucina, Valina.*

Algunos autores han sugerido que la acumulación de metilmalonil-CoA podría explicar las alteraciones neurológicas en el déficit de cobalamina, al producir **ácidos grasos de cadena impar que serían incorporados a los lípidos mielínicos de manera anómala.**

El déficit de vitamina B₁₂ repercutirá sobre la funcionalidad de las células nerviosas por alteración en la formación de la vaina de mielina al alterarse el metabolismo de los ácidos grasos que la forman.

• **ALTERACIONES NEUROLÓGICAS a nivel de:**

- *Sistema nervioso periférico.*
- *Sistema nervioso central: Degeneración de los cordones posteriores de médula: - **Mielosis funicular o degeneración combinada subaguda.***

PROBLEMAS POR DÉFICIT B12



La **anemia megaloblástica** que asocia **alteraciones neurológicas** típicas del déficit de vitamina B₁₂ recibe el nombre de **ANEMIA PERNICIOSA.**

MATERVIT

**MULTIVITAMINICO
PRE-NATAL**

LAB. ALFA

INFORMACIÓN BÁSICA SOBRE LOS DÉFICIT DE LAS VITAMINAS MAS IMPORTANTES EN EL EMBARAZO

Alteraciones determinadas por el déficit de vitaminas del grupo B:

1. Nivel hematológico: ANEMIA MEGALOBLÁSTICA:
 - Por déficit de ácido fólico.
 - Por déficit de vitamina B₁₂
 - Anemia megaloblástica en el embarazo.
2. Nivel gestacional:
 - DTN.
 - Otras malformaciones.
3. Hiperhomocisteinemia:
 - Hiperhomocisteinemia en el embrión y feto.
 - Hiperhomocisteinemia en la gestante.
 - Otras alteraciones.

Objetivos:

Al finalizar este capítulo has de ser capaz de manejar con agilidad conceptos como:

- **Anemias megaloblásticas.**
- **DTN :**
 - **Implicación del ácido fólico**
 - **Implicación de la vitamina B₁₂**
 - **Prevención recomendada**
- **Hiperhomocisteinemia:**
 - **¿Qué es y cómo se produce?**
 - **¿Qué alteraciones produce?**
 - **¿Consecuencias durante el embarazo?**

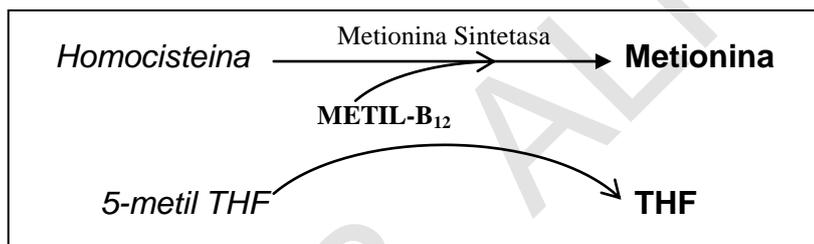
LAB. ALFA

ALTERACIONES DETERMINADAS POR EL DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO Y DE VITAMINA B₁₂

INTRODUCCIÓN

Como hemos visto anteriormente, las consecuencias sobre el organismo que se derivan del déficit de estas vitaminas pertenecientes al grupo B, se encuentran claramente determinadas por la funcionalidad de las mismas.

En los apartados anteriores en los que describen las funciones tanto del ácido fólico, vitamina B₉, como de la vitamina B₁₂ hemos podido estudiar como existen determinadas reacciones metabólicas para las cuales **la presencia de ambas se hace imprescindible: SÍNTESIS ENDÓGENA DE METIONINA.** Por la acción del ácido fólico y de la vitamina B₁₂ sobre otro aminoácido como es la homocisteína.



El 5-metil THF no es capaz de donar el grupo metil a la homocisteína de forma directa, más al contrario, necesita obligatoriamente de la presencia de:

- la acción enzimática de la *Metionina sintetasa*
- la acción de coenzima de la *Vitamina B₁₂*
- **suficiente cantidad de donador de metil: 5-metil THF**

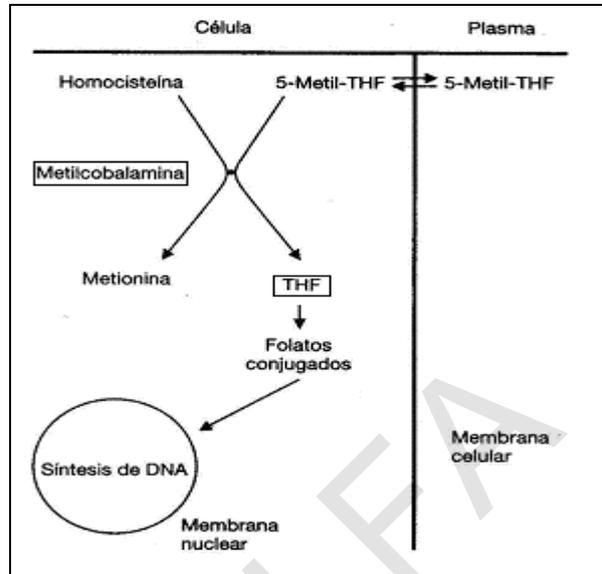
Esta reacción metabólica presenta una relación importantísima con el metabolismo de los folatos:

Al metilar el 5-metil THF a la vitamina B₁₂ se convierte en THF o H₄ PteGlu que como hemos estudiado es el origen de todas las formas activas del ácido fólico.

En ausencia de vitamina B₁₂, el folato queda retenido en su forma metilada, como 5-metil THF.

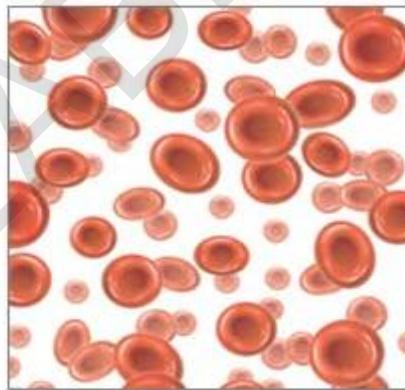
No aparece el **THF** o **H₄ PteGlu** que da lugar a las otras formas activas necesarias para las reacciones que intervienen en la síntesis de purinas del DNA: Timina, Adenina y Guanina.

El déficit de vitamina B₁₂ tendría similares consecuencias que el propio déficit de ácido fólico.



Interrelaciones ácido fólico-cobalamina en la síntesis de metionina y de DNA. El tetrahidrofolato (THF) es necesario para la síntesis de DNA; en el déficit de cobalamina, queda bloqueado el paso de 5-metiltetrahidrofolato (5-metil-THF) («trampa» del 5-metil-THF); la metionina tampoco se sintetiza adecuadamente.

ácido fólico, vitamina B12 necesarios para la producción de glóbulos rojos y la formación del tubo neural



Tubo neural



ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

De todas las posibles clasificaciones de la anemia dos son las más útiles desde el punto de vista clínico:

- a) la que tiene en cuenta *la morfología del hematíes* y
- b) la que considera los *mecanismos fisiopatológicos*.

Siendo complementarias, nos ceñiremos a la morfología que clasifica las anemias según **tamaño o volumen de los hematíes, medido por el Volumen corpuscular medio, VCM:**

- *Normocíticas*: 83-99 fentolitros.
- *Microcíticas*: <83 fentolitros.
- ***Macrocíticas o megaloblásticas*: >100 fl.**

Las causas más comunes son:

- Déficit de ácido fólico
- Déficit de vitamina B₁₂
- Otras: fármacos, ...

La base fisiopatológica de la megaloblastosis es la disminución en la síntesis de DNA, ya sea por una alteración en el metabolismo de la vitamina B₁₂ o del ácido fólico. Como es fácilmente deducible, las células más afectadas por la alteración del DNA son aquellas que tienen una elevada actividad mitótica, entre ellas las células hemopoyéticas.

La hemopoyesis megaloblástica, anómala, acaba por producir anemia debido a **hemopoyesis ineficaz**, fundamentalmente por **aborto intramedular**.

Como característica, *las células medulares presentan un núcleo grande*, con cromatina laxa, ya que una buena parte de ellas *están en fase S* (en vez de estar en fase de reposo, como suele estar la mayoría de las células medulares). Sin embargo, el RNA y la síntesis de proteínas citoplasmáticas no están alterados.

Esto produce células grandes con la característica disociación núcleo-citoplasmática o asincronismo madurativo; es decir, el núcleo aparece más grande e inmaduro, mientras que el citoplasma corresponde al estadio madurativo.

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO.

El déficit de ácido fólico viene diagnosticado, no sólo por la determinación del ácido fólico sérico, sino además el ácido fólico eritrocitario, que da idea del folato de reserva y varía mucho menos ante un cambio repentino en la dieta:

- *ácido fólico sérico*: Los valores séricos oscilan entre 4 y 21 ng/ml.
- *ácido fólico eritrocitario*: valores normales, 225-640 ng/ml de sangre total.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es típico el *curso insidioso de la enfermedad*. Desde que el paciente presenta los primeros síntomas hasta que acude al médico, suele pasar mucho tiempo, 1 año y a veces más.

Otra característica es que en el momento del diagnóstico la *anemia frecuentemente es grave*, en torno a 5 g/dl de hemoglobina, contrastando con el aparente buen estado general.

Las manifestaciones son:

- propias del **síndrome anémico**:
 - *Palidez de piel y mucosas*
 - *Astenia, mareo, cefalea, perdida de concentración.*
 - *Cansancio precoz a nivel muscular*
 - *Taquicardia y palpitaciones.*
 - *Taquipnea y disnea.*
- **las manifestaciones cutáneo-mucosas, muy frecuentes**
 - **piel**:
 - **seca y carece de elasticidad**, en casos graves un **color pálido amarillento**.
 - puede haber **manchas hipercrómicas**, a veces hiperchromía generalizada o, por el contrario, las manchas **hipocrómicas** de un vitíligo concomitante.
 - El pelo refleja a veces **encanecimiento precoz**.

- **Mucosas:**
 - Molestias en lengua y en boca, generalmente ardor.
 - **Glositis** que como otras alteraciones de epitelios, son comunes al fenómeno megaloblástico.
 - No es infrecuente que existan **molestias abdominales** que hagan sospechar úlcera péptica, digestiones pesadas con cierta frecuencia **diarrea**, aunque algunos pacientes refieren estreñimiento.

DIAGNOSTICO El

mismo se basa en:

- **Manifestaciones clínicas**, más o menos aparentes:
 - **Síndrome anémico**
 - **Manifestaciones cutáneo-mucosas**
 - **Manifestaciones digestivas:** diarrea.
- **Hb, Hematocrito y hematíes** disminuidos y además:
 - **Folato sérico bajo:** el valor normal es 5-15 mcg/L. El valor de 3-5 límite inferior de lo normal.
 - **Folato eritrocitario bajo:** no se afecta por la dieta reciente. Valor en límite inferior: 160 mcg/L
- **Hematopoyesis megaloblástica** por aspirado medular.

TRATAMIENTO

Administración de **ácido fólico**, aunque la pautas varían según autores, la más habitual es la de consiste en **5-10 mg/día durante 3 meses**, pudiendo prolongarse si persiste la causa.

Como ya se ha mencionado, casi siempre se utilizará ácido fólico por vía oral, y rara vez por vía parenteral.

“El ácido folínico, que es más caro, suele reservarse para el déficit producido por fármacos inhibidores de la dihidrofolato-reductasa o si es necesaria la administración parenteral”

ANEMIA MEGALOBLÁSTICA POR DÉFICIT DE VITAMINA B₁₂

El déficit de cobalamina o vitamina B₁₂ viene determinado mediante su determinación en suero. Las cifras de normalidad: 200-800 pg/ml.

La disminución de la absorción de vitamina B₁₂ es el principal mecanismo fisiopatológico y puede deberse a varios factores, siendo el más importante el déficit de Factor Intrínseco.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Como hemos visto ya, el término **anemia perniciosa** expresa la deficiencia de B₁₂ producida por pérdida de la secreción de factor intrínseco y presenta clínicamente manifestaciones de **anemia megaloblástica asociando un cuadro neurológico**. Alrededor del 45 % de los casos tienen síntomas neurológico.

a.- Anemia megaloblástica:

Síndrome anémico:

- Palidez de piel, mucosas y anejos.
- Astenia, mareo, cefalea, pérdida de concentración.
- Cansancio precoz a nivel muscular.
- Taquicardia y palpitaciones.
- Taquipnea y disnea, ...

Manifestaciones cutaneomucosas:

- Piel seca y carece de elasticidad.
- Alteraciones de color de piel y pelo (encanecimiento)
- Alteraciones epiteliales:
 - Glositis, descrita generalmente como una quemazón sobre la lengua, puede ser un síntoma temprano,
 - Diarrea, aunque algunos pacientes refieren estreñimiento, ...

b.- Alteraciones neurológicas, conocidas como **mielosis funicular**, es decir, alteración de las vainas de mielina.

Los síntomas neurológicos preceden algunas veces a las alteraciones hematológicas, incluso puede haber afectación neurológica en ausencia de anemia. Este hecho se comprueba sobre todo en pacientes mayores de 60 años.

Los nervios periféricos son los que se afectan con mayor frecuencia, seguidos de la médula espinal y posteriormente incluso corteza.

Las lesiones anatómicas iniciales se producen en los cordones posteriores y laterales de la médula espinal con **sintomatología predominante en extremidades inferiores**. Las superiores se afectan más tarde y con menos regularidad.

En estas fases iniciales se detecta:

En *EEII*:

- **Pérdida periférica de la sensibilidad posicional y vibratoria** en las extremidades inferiores,
- **Debilidad leve o moderada y pérdida de reflejos.**

En fases posteriores aparecen:

En las *EEII*:

- **espasticidad y signo de Babinski +,**
- **mayor pérdida de la sensibilidad posicional y vibratoria** en las extremidades inferiores y
- **ataxia**, es decir, deterioro en la coordinación en los movimientos musculares.
- La sensibilidad táctil, algica y térmica se alteran con menos frecuencia.

En fases avanzadas:

Algunos pacientes también pueden llegar a mostrar por afectación de corteza:

- **irritabilidad y depresión moderada,**
- **ceguera para los colores azul y amarillo,**
- en los casos muy avanzados puede surgir:
 - o **demencia megaloblástica,**
 - cuadro psicótico: psicoanemia de Weil.
 - delirio, confusión, ...

Es necesario destacar que toda esta sintomatología neurológica debida al déficit de B₁₂, no sólo no se corrige si no que se agrava, **pudiendo hacerse irreversible**, en el caso de tratar la anemia megaloblástica con ácido fólico en vez de B₁₂.

DIAGNOSTICO

La irreversibilidad de las lesiones neurológicas, en el caso de no ser tratadas a tiempo, determina la importancia de diagnosticar correctamente y diferenciar:

- la anemia megaloblástica por déficit de B₁₂ que sí asocia sintomatología neurológica,
- de la producida por déficit de ácido fólico sin lesiones ni síntomas neurológicos.

El diagnóstico de anemia perniciosa se necesita al menos:

- ***megaloblastosis: VCM >100 fl.,***
- ***mayor o menor sintomatología,***
- ***déficit de vitamina B₁₂,***
- ***déficit de absorción de vitamina B₁₂, que se corrige con factor intrínseco.***

TRATAMIENTO DE LA ANEMIA PERNICIOSA

Con frecuencia la sospecha clínica, e incluso, el resultado del aspirado medular se conocerá antes que los niveles séricos de ácido fólico y vitamina B₁₂. En estos casos se iniciará el tratamiento con vitamina B₁₂ más ácido fólico hasta que se tenga el resultado de estas vitaminas (previa toma de muestra y aspirado medular).

No se debe administrar ácido fólico sólo, porque puede agravar las lesiones neurológicas propias del déficit de vitamina B₁₂.

Las pautas de tratamiento más estandarizadas son dos:

- La primera utiliza inyecciones de 1.000 mg., muy extendida en España. Viales de 1.000 mg.: la primera semana, 1 vial diario; luego un vial semanal hasta 3 dosis (en total 1 mes de tratamiento de ataque); luego 1 vial cada 2 meses durante toda la vida.
- La segunda, preconizada por la mayoría de los autores extranjeros, utiliza inyecciones de 100 mg.: la primera semana, 1 vial diario; luego 1 vial en días alternos durante 2 semanas; posteriormente 1 vial 2 veces por semana durante 3 semanas; por último, 1 vial mensual durante toda la vida.

ANEMIA EN EL EMBARAZO

El embarazo es una de las situaciones fisiológicas humanas que comporta una mayor necesidad de ingesta de nutrientes, al objeto de garantizar la **energía y los principios esenciales** tanto de la gestante como del hijo.

Es evidente que la alimentación y la gestación están muy ligadas en el curso de un embarazo normal.

- Un buen estado nutricional previo y en las primeras semanas garantizará la organogénesis que tiene lugar durante el primer trimestre.
- Un correcto aporte de nutrientes en los dos siguientes trimestres garantizará el correcto desarrollo y crecimiento de los órganos y tejidos fetales.

Existen múltiples repercusiones de un déficit de nutrientes, aunque en este capítulo sólo nos vamos a centrar en los que tienen como consecuencia **anemia gestacional**.

Es muy importante tener en cuenta que, uno de los parámetros fundamentales en la definición de anemia como es el **hematocrito**, en mujeres no gestantes presenta unos valores de entre 38 y 45%, mientras que mujeres embarazadas son mucho más bajas:

- **34% en el embarazo único, y**
- **30% en el múltiple.**

Estas cifras de hematocrito las presenta incluso con depósitos de hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂ sean adecuados.

Este hematocrito bajo gestacional representa la hidremia o **hemodilución fisiológica del embarazo** y no es indicativo de disminución en la capacidad de transporte de O₂ o anemia verdadera.

La anemia durante el embarazo se define como un nivel de Hemoglobina de 10 g/dl.

Sin embargo, cualquier *embarazada con una Hb 11 a 11,5 g/dl al inicio de la gestación debe tratarse como anémica*, ya que la hemodilución fisiológica reducirá la Hb hasta niveles de anemia. Ésta aparece en hasta un 80% en algunas poblaciones de mujeres grávidas.

Por ello, la anemia gestacional es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo.

CLASIFICACIÓN

Las anemias del embarazo presentan una gran división:

- *Microcíticas*: - **Ferropénicas: las más frecuentes.**
- Talasemia.
NO DEBIDAS A DÉFICIT VITAMÍNICOS.
- *Megaloblásticas*: **DEBIDAS A DÉFICIT VITAMÍNICOS.**

ANEMIA MEGALOBLASTICA DEL EMBARAZO En la gestante, este tipo de anemia se produce por el incremento **demanda aumentada materno-fetal asociado a un ingreso dietético inadecuado**, fundamentalmente de **ácido fólico** y en menor número de veces de **vitamina B₁₂**.

La sintomatología que presenta la gestante a partir del segundo trimestre suele ser inespecífica, sin presentar síntomas claros.

Cuando la cantidad de glóbulos rojos sea muy baja aparecerá el típico **síndrome anémico** (síntomas más comunes de la anemia). Cada mujer puede experimentarlos de una forma diferente. Estos síntomas pueden incluir:

- *Palidez de piel* (palmas de las manos) y *anejos* (uñas).
- *Palidez de mucosas* (labios, parte inferior de párpados).
- *Fatiga, astenia y cansancio muscular precoz.*
- *Vértigo o mareo o cefaleas.*
- *Dificultad al respirar* o disnea y taquipnea.
- *Latidos cardíacos acelerados*, palpitaciones, taquicardia.
- **Excepcional es el compromiso del feto a pesar de la severidad del déficit materno.**

Diagnóstico

- El *diagnóstico de sospecha* viene dado por la *sintomatología*.
- El **diagnóstico de la anemia** propiamente dicha viene determinado por:
 - **Hb, Hematocrito y hematíes disminuidos.**

La tipificación de la anemia como megaloblástica se debe a la **megalocitosis de los glóbulos rojos:**

- **VCM aumentado >100 fl.**

La anemia clasificada como megaloblástica podrá ser	
<ul style="list-style-type: none"> • Folato sérico bajo: < 4 ng/ml. • Folato eritrocitario bajo: < 225 ng/ml 	<ul style="list-style-type: none"> • Determinación en suero con cifras < 200-800 pg/ml.

Puede darse la situación de presentar ambos déficit combinados.

Profilaxis del déficit de ácido fólico y vitamina B₁₂:

La alimentación equilibrada se plantea como determinante fundamental **para evitar balances negativos** que puedan afectar a la salud materno-fetal.

- *Dietas rica en frutas cítricas, vegetales de hoja verde y preparados de cereales enriquecidos en ácido fólico.*
El objetivo será alcanzar las recomendaciones ministeriales (MSC) de **0,4 mg/día o 400 µg/día.**
- Alimentos ricos en vitamina B₁₂ como *huevos, la carne (con las precauciones de consumo necesarias durante el embarazo), las aves y en la leche y sus derivados* deben de ser consumidos por las gestantes con la finalidad de aportar más de **2 µg/día** que se recomiendan para el embarazo. (Anexo III)

En el caso de no alcanzar las recomendaciones diarias se debe valorar la administración de **complementos alimenticios.**

Tratamiento de anemias por ácido fólico y vitamina B₁₂:

Nos remitimos a los capítulos anteriores donde hemos explicado detenidamente ambos tratamientos.

ALTERACIONES DETERMINADAS POR EL DÉFICIT DE ÁCIDO FÓLICO Y DE VITAMINA B₁₂ A NIVEL GESTACIONAL.

Introducción

Se hace necesario recordar que tanto el ácido fólico como la vitamina B₁₂ son sustancias fundamentales en todos los procesos de división y multiplicación celular, por ser absolutamente necesarios en la síntesis de ADN.

En la gestación hay un aumento de los requerimientos de estas vitaminas debido al incremento en replicación celular, que involucra a:

- **crecimiento del útero,**
- **la formación de la placenta,**
- **la expansión del volumen de glóbulos rojos y**
- **el crecimiento del fetal.**

La falta en la disponibilidad de estos micronutrientes puede alterar gravemente estos procesos, dando como resultado:

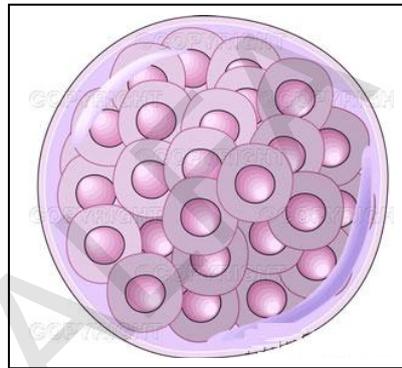
- **Malformaciones fetales:**
 - **Defectos del cierre del tubo neural: DTN:**
 - *Anencefalia.*
 - *Espina Bífida.*
 - **Malformaciones de la línea media ventral:**
 - *Labio leporino.*
 - *Hendidura palatina.*
 - *Malformaciones cardiacas, urinarias, ...*
 - *Otras: -¿Sd, de Down?, ...*
- **Alteraciones en la unidad feto-placentaria y la madre:**
 - **Unidad feto-placenta:**
 - *Aborto de repetición.*
 - *C.I.R.*
 - *D.P.P.N.I.*
 - *...*
 - **Madre:**
 - *Hiperhomocisteinemia.*
 - *Pre-eclampsia.*
 - *...*

VITAMINAS B y DEFECTOS DEL CIERRE DEL TUBO NEURAL (DTN)

Previo: Cierre del tubo normal y sus alteraciones.

Al momento de fecundación, al huevo (unión óvulo y de espermatozoide) se le forma un engrosamiento. Empieza el proceso de división en tercio externo de la trompa de Falopio.

- 1ª división: longitudinal.
2 blastomeros.
- 2ª división: longitudinal.
4 blastomeros.
- 3ª división: ecuatorial.
8 blastomeros.
- 3^{er} día: 16 blastómeras
Se origina la mórula.



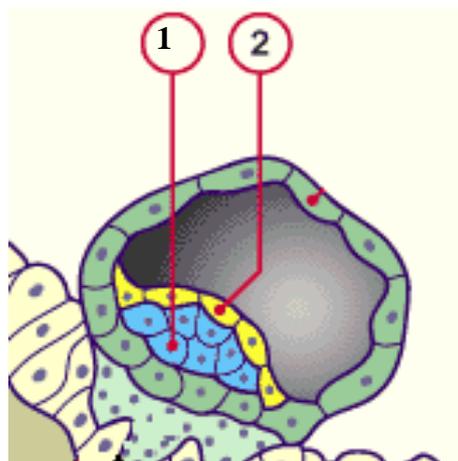
Mórula: gran acúmulo de células contenidas en un espacio que no ha crecido.

Cuando la mórula entra en la cavidad uterina, entra líquido en ella, desplazando la masa celular interna a un polo del embrión formando una *cavidad*: **el blastocele.**

En el día 7 u 8 posterior a la gestación, el blastocito se adhiere al endometrio uterino: **implantación.**

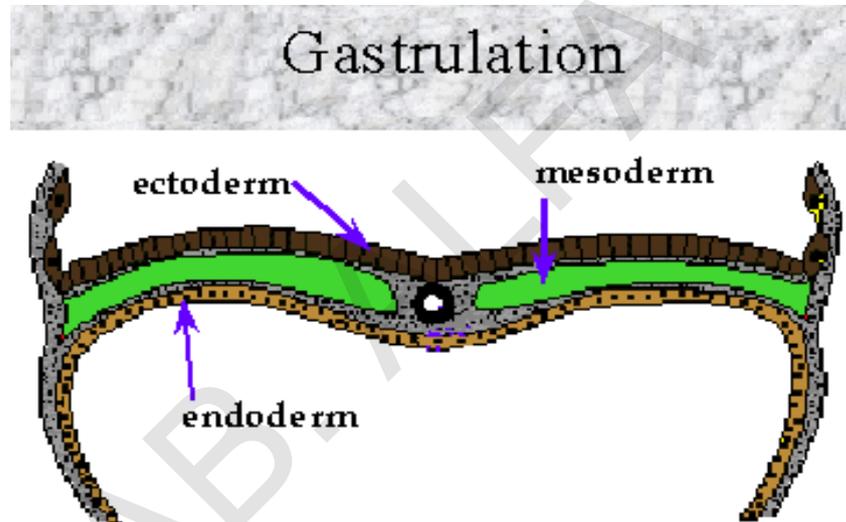
En ese momento el embrioblasto se diferencia en dos capas de células denominándose también *disco bilaminar*.

- *Epiblasto*: 1
- *Hipoblasto*: 2



Posterior a esta etapa y ya en la 3ª semana de gestación se desarrolla el proceso denominado, **gastrulación**; mediante el cual el embrión adquiere tres capas germinales dando lugar a la **gástrula o disco embrionario trilaminar**:

- el epiblasto da lugar a:
 - **capa ectodérmica**: S. Nervioso, piel y anejos,...
 - **capa mesodérmica**: hueso, cartílago, corazón y otros órganos, sangre,...
- el hipoblasto produce:
 - **capa endodérmica**: revestimientos epiteliales de múltiples órganos y cavidades, vasos, ...



y

Es también la 3ª semana cuando comienza la diferenciación inicial a tejidos y órganos.

La primera de las diferenciaciones es la que va a dar lugar al futuro Sistema Nervioso: **NEURULACION**.

Se define por tanto la neurulación como el conjunto de procesos que dan lugar a la formación de la placa neural, pliegues neurales, y desarrollo del tubo neural.

La descripción del proceso puede dividirse en varias etapas.

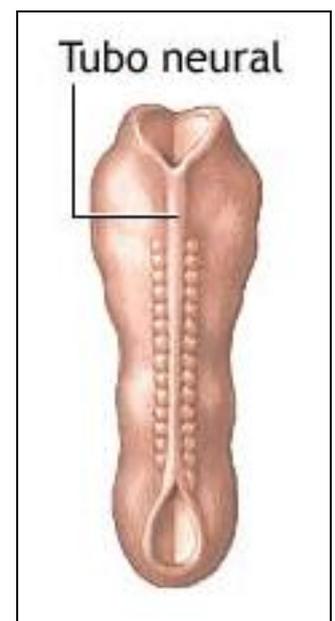
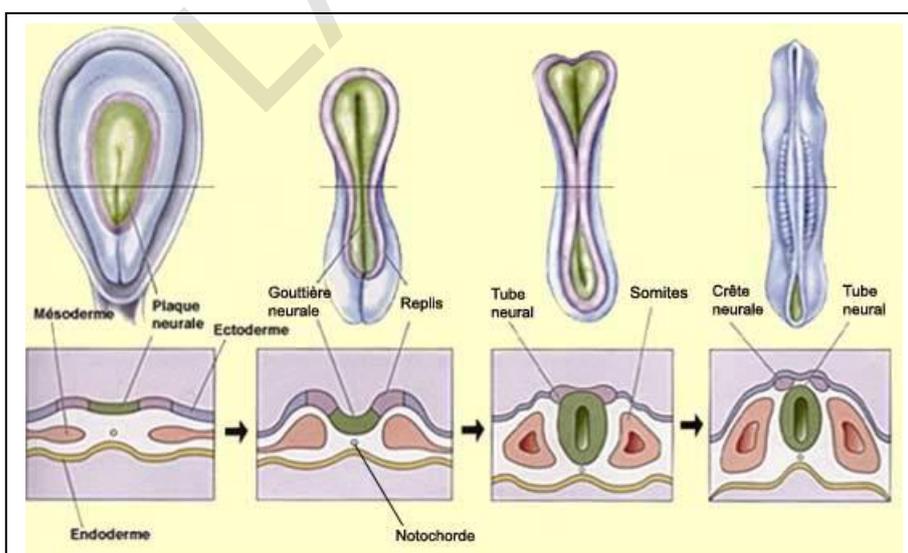
- Al comenzar la tercera semana, el tejido subadyacente estimula al ectodermo que está encima de ellos. Este complejo proceso de inducción hace que tejido ectodérmico (neuroectodermo) se engruese, formándose así la **placa neural**.

Existen una *serie de moléculas* que inducen la diferenciación del ectodermo al primer esbozo del Sistema Nervioso y al posterior desarrollo de éste.

Estas moléculas parecen estar relacionadas con diferentes factores de crecimiento o transformación:

- TGF- β .
 - Factor de crecimiento de fibroblastos.
 - Actina.
- Alrededor del 18^o día del desarrollo los bordes laterales de la placa neural se elevan y forman los **pliegues neurales**; la porción media entre los pliegues neurales forma el **surco neural**.
 - Hacia el final de la tercera semana los pliegues neurales se elevan aún más, se acercan y se fusionan irregularmente en la línea media formando el **tubo neural**.
 - Debido a que la fusión de los pliegues neurales no ocurre simultáneamente a lo largo de ellos, la luz del tubo neural comunica con la cavidad amniótica en sus extremos cefálico y caudal a través de dos agujeros, denominados **neuroporos**: - *neuroporo craneal*.
- *neuroporo caudal*.

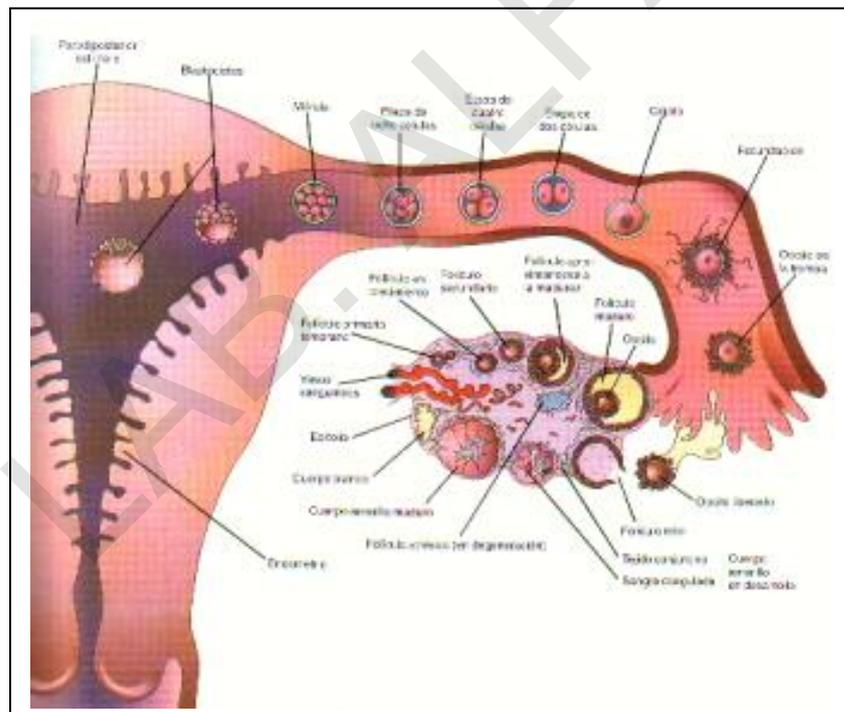
El cierre del neuroporo craneal ocurre al 25^o día y el neuroporo caudal se cierra el 27^o día, aproximadamente.



Todo el sistema nervioso del nuevo ser viene determinado por lo que ha acontecido en estos 28 primeros días de gestación, 14º día de la amenorrea.

Los procesos de multiplicación celular desde el cigoto o huevo, formado por espermatozoide (23 cromosomas) y el óvulo (23 cromosomas) hasta este momento del desarrollo en la cuarta semana son extremadamente importantes.

TODAS AQUELLAS SITUACIONES O SUCESOS QUE IMPIDAN LOS NORMALES PROCESOS DE MULTIPLICACIÓN CELULAR PODRÁN DETERMINAR MALFORMACIONES FETALES A DIFERENTES NIVELES



ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DE LOS DTN La

etiología de los DTN es desconocida. Sin embargo se ha detectado un gran número de factores de riesgo relacionados con este tipo de padecimiento.

- **Determinantes genéticos:**

Existe predisposición genética, con un **patrón multifactorial** (que incluye factores ambientales) **y un alto riesgo de recurrencia**, es decir, las madres que ya han tenido un hijo con DTN tienen más riesgo de que también aparezca en los siguientes hijos.

- Entre estas **causas ambientales** podemos señalar:

- El **95% de los** factores ambientales **se relacionan con un déficit de ácido fólico** en la madre en los momentos previos o inmediatamente posteriores a producirse el embarazo.

- **Déficit de otras vitaminas en la madre: vitamina B₁₂**

- Tratamiento materno con ciertos **fármacos:**

- *Anticonvulsiantes* (ácido valproico): al inhibir el enzima encargado de transformar al ácido fólico en tetrahidrofolato, THF. La nombrada en capítulos anteriores: Folato reductasa.
- Carbamazepina: similar a la anterior.
- *Tratamientos de la psoriasis y acné,*
- Medicamentos hormonales: parece, según algunos estudios, que la ingestión mantenida durante cierto tiempo de *anticonceptivos orales* disminuye los niveles plasmáticos de ácido fólico.

- **Gripe materna en el primer trimestre del embarazo.**

Se consideran factores de riesgo adicionales:

- Edad materna más frecuente en madres adolescentes.
- Antecedentes de aborto anterior.
- Orden del nacimiento (los primogénitos tienen un riesgo más alto).
- Clase socioeconómica baja, ...

TIPOS DE DEFECTOS DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

La alteración en la normal neurulación origina anomalías graves localizadas a nivel de:

- Encéfalo: alteraciones en el cierre del neuroporo craneal
- Médula espinal: alteraciones en el cierre del neuroporo caudal.

Casi todas estas anomalías tienen lugar durante la cuarta semana de gestación y se incluyen en los conocidos como defectos en el cierre del tubo neural (DTN) .

Estos DTN afectan también al tejido que recubre tanto al encéfalo como a la médula espinal (hueso, piel, anejos, ...).

- **Alteraciones del cierre del neuroporo craneal o rostral.
DTN a nivel encefálico: ANENCEFALIA.**

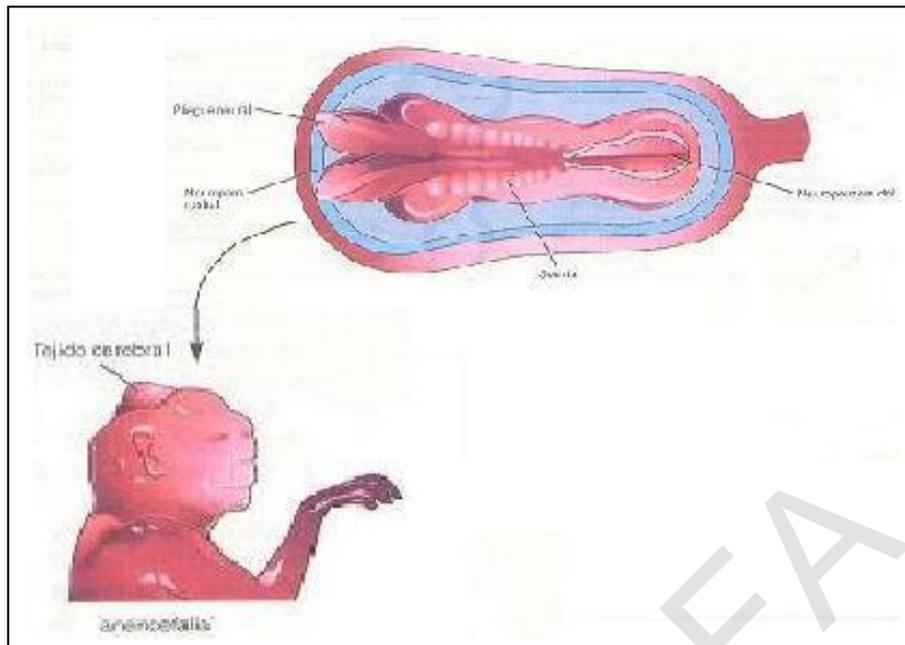
La falta de cierre del tubo neural a este nivel produce el desarrollo anormal del cerebro, acompañado de una bóveda craneal defectuosa. Así la anencefalia queda definida como ***la ausencia de una gran parte del cerebro y el cráneo.***

Los síntomas en la madre están ausentes o son tan inespecíficos como es la presencia antes del nacimiento de grandes cantidades de líquido amniótico: polihidramnios.

La enfermedad generalmente la descubre el médico mediante la valoración médica prenatal de rutina y con imágenes de ultrasonido. De lo contrario, el defecto se reconoce en el momento del nacimiento.

El bebé por ecografía o a la exploración postparto puede presentar:

- Ausencia de cráneo (hueso) con ausencia de cerebro (los hemisferios cerebrales y el cerebelo).
- Puede que parte del cerebro embrionario está expuesta o sobresalga del cráneo, por ello también se denomina: exencefalia.
- Las anomalías en los rasgos faciales son usuales.
- Puede asociar defectos cardíacos.



- **Alteraciones del cierre del neuroporo caudal.**

DTN a nivel medular: ESPINA BIFIDA.

Con este concepto determinamos la falta de fusión de las mitades embrionarias de los arcos vertebrales. En los casos más severos se acompañan de la falta de fusión de los arcos neurales.

Existen varios tipos diferentes de espina bífida:

I.- Seno dérmico raquídeo:

El grado más leve de espina bífida. Ligera falta de cierre de los arcos vertebrales a nivel del neuroporo caudal.

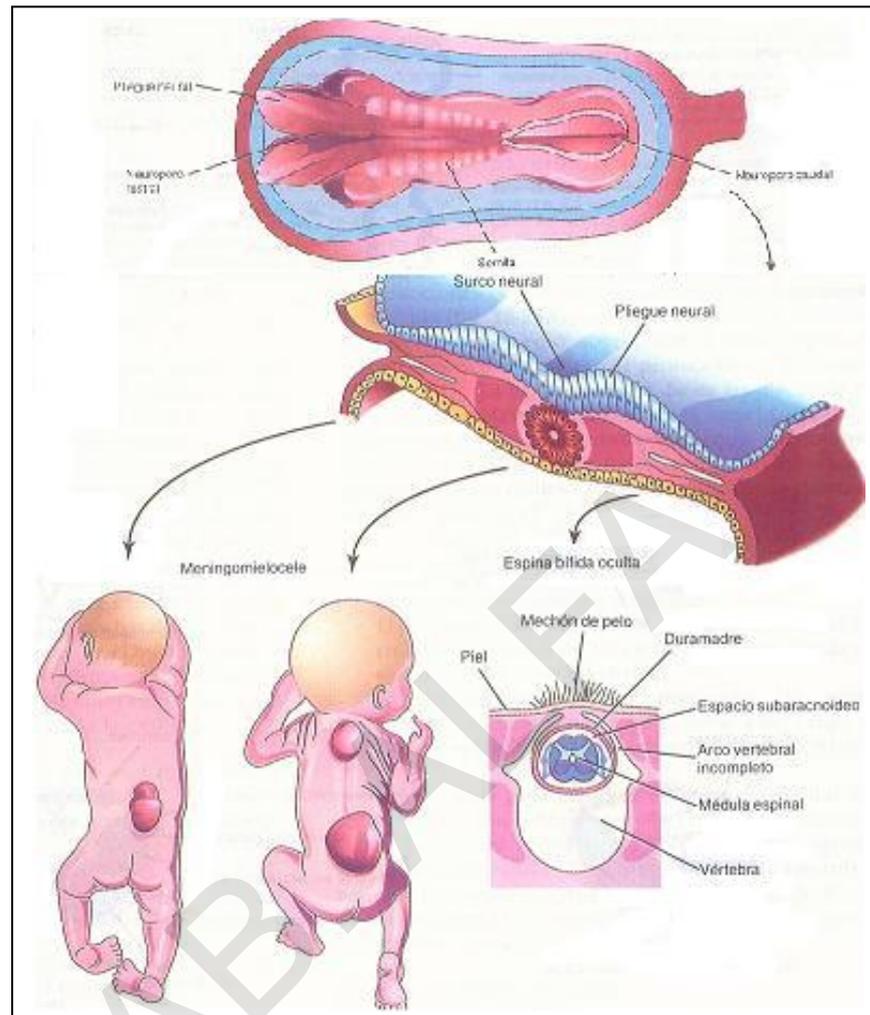
El estigma cutáneo que acompaña al seno dérmico es un pequeño orificio u hoyuelo, a veces casi imperceptible, con supuración o sin ella.

Todos estos hallazgos están presentes desde el nacimiento.

No suele asociar sintomatología neurológica.

II.- Espina bífida oculta.

Es el 15% de los casos. Tampoco suele presentar sintomatología. Los arcos vertebrales no fusionan y la lesión está cubierta de piel en toda su extensión. En la zona puede aparecer un mechón de vello, piel pigmentada o un lipoma subcutáneo, junto con un orificio u hoyuelo. Suele descubrirse posteriormente, en exámenes radiográficos, ya que no presenta trastornos neurológicos o musculoesqueléticos.



III.- Espina bífida quística.

Este tipo es más grave que los anteriores. La lesión suele apreciarse claramente como un abultamiento, en forma de quiste, en la zona de la espalda afectada en la que puede encontrarse médula espinal, meninges o ambas además de líquido céfalo raquídeo. Se distinguen varios tipos:

- **Meningocele:** Se genera una bolsa meníngea que contiene líquido cefalorraquídeo (LCR). Implica secuelas menos graves, tanto en las funciones locomotoras como urinarias.
- **Mielomeningocele.** En este caso, además de LCR, el abultamiento contiene médula espinal y raíces raquídeas. Es la afectación más grave y comporta múltiples secuelas en los aparatos locomotor, urinario y

digestivo. Cuanto más cerca de la cabeza se encuentra la lesión, más graves son sus efectos. Requiere intervención quirúrgica en los primeros días de vida, con el fin de evitar la infección y el deterioro de la médula y el tejido nervioso.

IV.- Espina bífida con mielosquisis.

Es el tipo más grave de espina bífida.

En estos casos la médula espinal del área afecta se abre a la luz debido a que no se fusionan los pliegues neurales no existiendo ningún tipo de recubrimiento apareciendo como una masa aplanada de tejido nervioso. Se trata, pues, de la ausencia total de cierre del neuroporo caudal.

LAB. ALFA

PREVENCIÓN

Uno de los mayores problemas de salud es la prevención de las malformaciones congénitas. Dentro de éstas, los Defectos de Cierre del Tubo Neural, que son la segunda causa de estas malformaciones tras los defectos cardiacos congénitos.

Hoy por hoy, los DTN representan uno de los capítulos de máxima relevancia por las repercusiones de tipo médico, social e incluso económicas que su aparición ocasiona.

Por todos los estudios que existen sobre los DTN, pero sobre todo por los más representativos, estudiados el con anterioridad (ver apartado 2.1.2), se llega a la conclusión:

“De acuerdo a las evidencias, todas las mujeres en edad fértil deberían consumir 400 µg diariamente de ácido fólico con el fin de reducir el riesgo de DTN”
CDC Atlanta. Septiembre, 1992

Como también hemos estudiado, existen cada vez más evidencias de la implicación de los déficits de vitamina B₁₂ en los DTN.

Por ello, son cada vez más los artículos que hablan de que la correcta profilaxis asociaría otras vitaminas del grupo B.

“Un prodotto multivitaminico, con altre vitamine del complesso B (in particolare B₆ y B₁₂) è preferibile: la maggior parte delle prove di efficacia si basa infatti sull'utilizzo di prodotti multivitaminici, anche se un paio di studi hanno dimostrato che è l'acido folico l'elemento chiave di maggiore importanza”.

Acido folico: Prove di efficacia e considerazione utili per la riduzione del rischio di malformación congenite.. Ministero della Salute. AIFA .Anno XI N.2 2004. pag. 66 – 75.

LAB. ALFA

VITAMINAS B y OTRAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS.

Además de la infinidad de estudios que relacionan los déficits de vitaminas del grupo B con la aparición de defectos de cierre del tubo neural, existen múltiples indicios de su implicación en la aparición de otras malformaciones a diferentes niveles.

Resulta interesante señalar que los mecanismos implicados en estas malformaciones no se conocen en la actualidad.

Cada vez parece resultar más evidente el papel de la homocisteína elevada en la sangre de la gestante, resultante de los bajos niveles hemáticos de ácido fólico y de vitamina B₁₂, como uno de los factores embriotóxicos relacionado con la aparición de determinadas malformaciones.

La hiperhomocisteinemia además de tratarse de un marcador plasmático que señala niveles bajos de ácido fólico y/o vitamina B₁₂ puede que sea un tóxico embrionario importante.

Es este posible papel de tóxico durante las primeras semanas de vida uno de los grandes interrogantes que la ciencia intentará desentrañar en las próximas décadas.

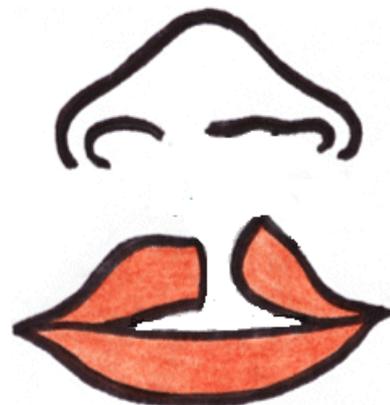
Las malformaciones que los diferentes estudios han relacionado con los déficits vitamínicos, sobre todo de ácido fólico son:

Labio leporino:

Malformación congénita del labio superior.

Es una alteración del desarrollo del eje central del embrión o feto.

Durante el período fetal no se produce el cierre o fusión normal de la parte central del labio superior, apareciendo así una abertura que divide al labio en dos partes y que se prolonga hasta el orificio nasal.



Puede o no acompañarse de paladar hendido.

Hendidura palatina o paladar hendido: Malformación congénita que consiste en una hendidura o cierre defectuoso del paladar por falta de fusión de las dos mitades a nivel de la línea media.

Ambos tienen un tratamiento quirúrgico que se suele realizar antes del primer año de vida.

Malformaciones cardíacas:

Existen multitud de estudios que correlacionan los niveles bajos de estas vitaminas, más concretamente del ácido fólico con alteraciones en el desarrollo cardíaco.

De hecho, la toma de medicamentos antagonistas del ácido fólico fue estudiada por la Dr. Sonia Hernández-Díaz y colaboradores, de las Escuelas de Salud Pública de Boston y Harvard, y los resultados publicados en la revista *New England Journal of Medicine* (N Engl J Med 2000;343:1608-14).

De la evaluación en la relación entre la utilización de fármacos antagonistas del ácido fólico y riesgo de malformaciones

“La probabilidad de sufrir defectos cardiovasculares ... en hijos de mujeres que recibieron medicamentos antagonistas del ácido fólico durante el segundo o tercer mes de gestación, fue 3,4 % ...”

Recientemente, un grupo de investigadores del CDC de Atlanta, analizaron el efecto que tiene el uso de multivitaminas durante el período cercano a la concepción en la incidencia de malformaciones severas del corazón de los niños, y encontraron que este tipo de malformaciones pueden reducirse entre el 40 y el 66 % cuando la madre toma multivitaminas por lo menos tres veces por semana durante las semanas antes de la concepción o durante los primeros dos meses de gestación.

Malformaciones urinarias:

Existen estudio epidemiológicos que también las relacionan con este déficit.

El mismo estudio anterior de la Dr. Sonia Hernández-Díaz (N Engl J Med 2000;343:1608-14) establece la siguiente relación:

“La probabilidad de sufrir ... y defectos de las vías urinarias en hijos de mujeres que recibieron medicamentos anticonvulsivantes fue ... 2,5%, ...”.

Otras: **Síndrome de Down.**

Existen cada vez más estudios que relacionan los déficits de las vitaminas B₉ y B₁₂ y, por tanto, los incrementos de los niveles de homocisteína con la aparición del **Síndrome de Down o Trisomía 21.**

La trisomía 21 se origina preponderantemente por la no disyunción en la meiosis.

“Durante un proceso meiótico que se desarrolla de forma anómala es cuando el par cromosómico 21 del óvulo o del espermatozoide *no se separan como de costumbre - se dice que no hay disyunción-* y el óvulo o el espermatozoide contiene 24 cromosomas en lugar de 23.

Cuando uno de estos gametos anormales se combina con otro del sexo contrario, resulta una célula con 47 cromosomas.

Este niño no es la consecuencia de un material genético malo o en cierto modo defectuoso. Sencillamente, por un accidente en el complejo proceso meiótico, ha recibido un exceso de cromosomas normales”.

No se conoce en la actualidad la relación real entre esta alteración en el proceso meiótico y las vitaminas del grupo B pero están apareciendo cada vez más artículos que encuentran cierta relación estadística.

HIPERHOMOCISTEINEMIA

CONCEPTO

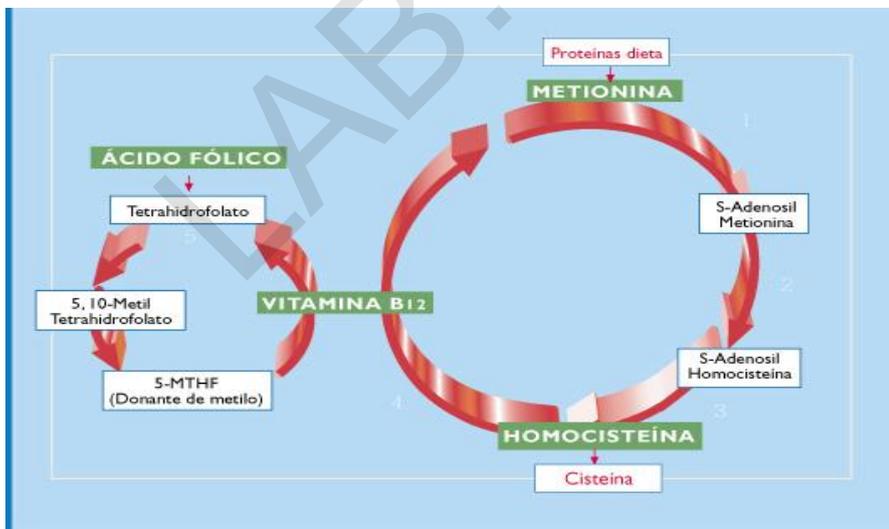
La homocisteína es un aminoácido no esencial presente en el cuerpo.

Este aminoácido azufrado originado metabólicamente de la metionina, (aminoácido esencial), aparte de ser precursor y componente de péptidos y proteínas, desempeña una importante función metabólica al participar en un sistema de transferencia de grupos metilos.

Cuando hay deficiencia de alguna de estas vitaminas del grupo B, los niveles de homocisteína en sangre aumentan.

METABOLISMO

La homocisteína es un producto intermedio del metabolismo que lleva desde la metionina a la cisteína.



La única fuente de homocisteína en los humanos es desmetilación de la metionina, esta metionina procede de:

- dieta (proteínas animales), y;
- catabolismo o destrucción de proteínas endógenas.

Pasos metabólicos:

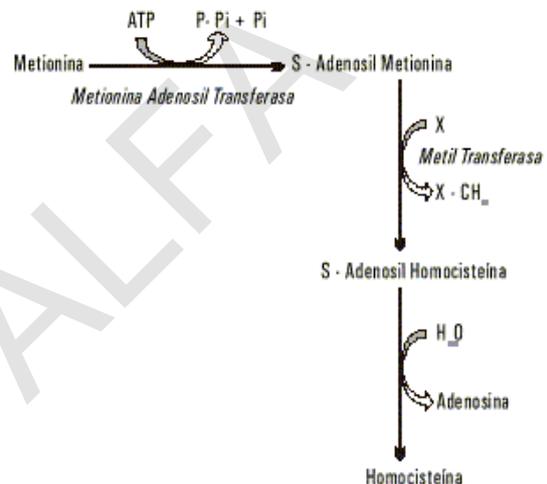
1.- La metionina pasa a **S- adenosil-metionina, SAM**, por desmetilación.

Esta SAM es un donador de grupos metilo de más de un centenar de reacciones bioquímicas fundamentales:

- síntesis de **mielina**
- síntesis de **neurotransmisores cerebrales**;
- liberación de mediadores celulares;
- DNA, ...

2.- La desmetilación de la SAM da lugar a **S-adenosil- homocisteína**.

3.- La pérdida final de este grupo adenosil da lugar a la **homocisteína**.



Esta homocisteína, formada por desmetilación de la metionina es metabolizada fundamentalmente a través de 2 posibles vías:

- la remetilación,
- la transulfuración.

a. Vía de la remetilación:

La **vía de remetilación** permite la **recuperación de metionina desde la homocisteína**. Esta vía garantiza unos niveles plasmáticos de metionina en la normalidad.

Este hecho es fundamental para mantener las concentraciones suficientes de metionina que garantizan los niveles adecuados de **SAM: S- adenosil-metionina, donador universal de grupos metil para más de 100 reacciones endógenas**.

Se trata de una reacción catalizada por el enzima **metionina sintasa** y representa un punto metabólico con peculiaridades que le confieren singular importancia.

La más interesante es la interrelación entre cofactores derivados de vitaminas del complejo B:

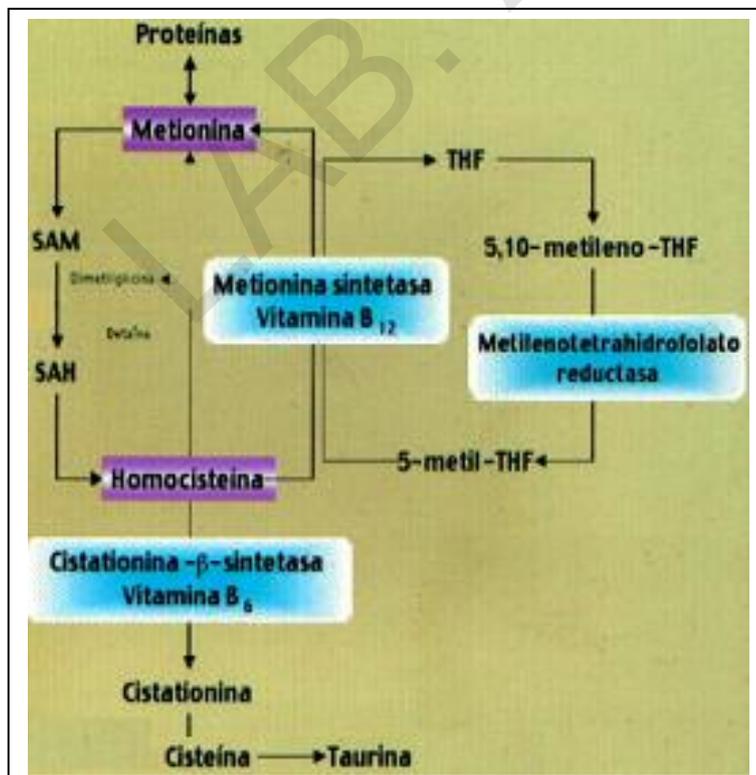
- La vitamina B₁₂, que en forma de metilcobalamina es el donante directo del grupo metilo a la homocisteína. Actúa como cofactor necesario e imprescindible de esta reacción.
- El ácido fólico que en forma de N⁵-metiltetrahidrofolato sirve de fuente del grupo metilo para la formación de la metilcobalamina;

b. Vía de la transulfuración:

La vía de transulfuración representa la alternativa en el caso de que la metionina esté en relativo exceso en el organismo y no requiera su recuperación desde la homocisteína por la vía de la remetilación.

Permite la eliminación de homocisteína vía renal por la síntesis del aminoácido cisteína.

La reacción clave de esta vía es la catalizada por la **cistationina β-sintetasa**, que **necesita de un derivado de la vitamina B₆** (un grupo piridoxal).



NIVELES PLASMÁTICOS DE HOMOCISTEÍNA Y SU DETERMINACIÓN.

La homocisteína es por tanto un producto normal del metabolismo de la metionina que no circula en grandes cantidades, pues puede ser convertida de nuevo a metionina, a través de la **vía de remetilación**, o eliminada por orina a través de la formación de cisteína, **vía de la transulfuración**.

Los métodos de estimación de los niveles plasmáticos o séricos de homocisteína total comienzan a desarrollarse a mediados de la década de los años 80 mediante técnicas relativamente complejas y costosas.

Estas técnicas de medición de la homocisteína son numerosas:

- **cromatografía con espectrometría en masa (C-EM)**: la más sensible y específica.
- **cromatografía líquida de alta resolución (CLAR)** que incluye la detección por fluorescencia, detección electrónica, y colorimetría puede cuantificar metabolitos de la homocisteína.
- La medición de los niveles mediante **test Abbott (Imx)**, completamente automatizado y con capacidad para determinar kits de 480 muestras con imprecisión de menos del 3%.

Aunque aún no puede hablarse de valores de referencia estandarizados sí hay consenso en aceptar, según los estudios realizados en países desarrollados, **una media para adultos de concentración plasmática de homocisteína total en ayunas de casi 10 mmol/L, con un rango de 5 a 15 mmol/L**.

Los valores tienden a ser mayores en el sexo masculino y se elevan con la edad en ambos sexos

No existe consenso sobre los niveles de normalidad puesto que dependen del sexo, raza, zona geográfica, etc. Según Asociación Americana del Corazón:

- **normalidad: 5-15 $\mu\text{mol/L}$**
- **hiperhomocisteinemia moderada: 15-30 $\mu\text{mol/L}$**
- **hiperhomocisteinemia intermedia: 30-100 $\mu\text{mol/L}$**
- **hiperhomocisteinemia severa: > 100 $\mu\text{mol/L}$**

CAUSAS DE HIPERHOMOCISTEINEMIA

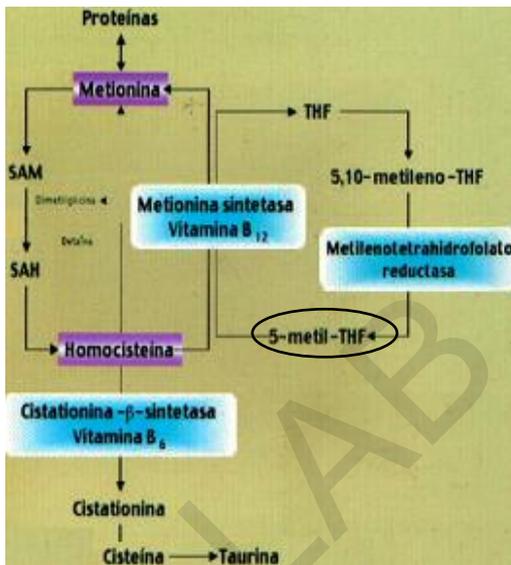
En la actualidad se sabe que las causas reales del incremento de homocisteína plasmática se debe fundamentalmente a:

- Defectos congénitos metabólicos.
- Déficits nutritivos, concretamente, vitamínicos.
- Otros: factores que influyen en sus niveles en sangre.

• DEFECTOS CONGÉNITOS METABÓLICOS.

Estos defectos que presenta un individuo al nacer afectan fundamentalmente a la síntesis de determinados enzimas que están implicados, de manera directa o indirecta, en los ciclos metabólicos de la homocisteína.

I.- Deficiencia de 5-10 metilentetrahidrofolato reductasa o MTHFR.



Enzima encargada de garantizar la forma metilada de ácido fólico : 5-metiltetrahidrofolato o 5-metil-THF.

Éste es a su vez el donante del grupo metil a la homocisteína para reconvertirla a metionina: vía de la remetilación.

Este déficit demuestra claramente la relación inversa entre la homocisteína y el ácido fólico.

Se trata de una de las deficiencias enzimáticas de peor pronóstico. Presenta hiperhomocisteinemias severas.

II.- Deficiencia de cistionina β-sintetasa.

Enzima encargada de eliminar la homocisteína por la vía de la transulfuración. Presenta hiperhomocisteinemias severas y de mal pronóstico. Se acompaña de homocistinuria congénita.

III.- Otras:

Deficiencia metionina-sintetasa (vitamina B₁₂ es su cofactor).

Deficiencia del metabolismo B₁₂. (trascobalaminas alteradas por problemas de su síntesis, ...)

- **DÉFICITS VITAMÍNICOS.**

Al hacer un repaso de las vías metabólicas de la homocisteína, resulta fácil comprobar la implicación que determinados nutrientes y más concretamente de determinadas vitaminas en el buen funcionamiento de éstas. Las vitaminas a las que nos estamos refiriendo son:

- Vitamina B₉ o ácido fólico.
- Vitamina B₁₂ o cobalamina.
- Vitamina B₆.

I.- Déficit de vitamina B₉ o ácido fólico.

El ácido fólico interviene en regularización de la vía metabólica catalizada por la enzima MTHFR 5-10 metilentetrahidrofolato reductasa.

Niveles plasmáticos bajos de ácido fólico determinan escasez de donadores metilo para la homocisteína en la vía de la remetilación. Se va enlenteciendo progresivamente el paso de homocisteína a metionina.

Existe una relación inversa entre los niveles plasmáticos de ácido fólico y los de homocisteína:

Toda disminución de los valores en sangre de ácido fólico implica un aumento de los de homocisteína.

Los niveles sanguíneos de ácido fólico, en ausencia de alteraciones enzimáticas tienen relación directa con las ingestas diarias de alimentos ricos en esta vitamina. Por ello, se concluye que:

Cuanto mayores son las ingestas diarias de ácido fólico menores son los niveles de homocisteína plasmática.

Al contrario, a menores ingestas diarias de ácido fólico mayores son los valores de homocisteína en sangre.

Ello es lo que determina que la CDR para la mayoría de la población sean de 200 µg/día y en gestantes se eleven a 400.

Debemos de recordar que, si bien ha quedado claro el papel de la homocisteína como marcador de niveles bajos de ácido fólico en sangre, en la actualidad, se conoce la existencia de otros nutrientes relacionados con incrementos en sus valores.

II.- Déficit de vitamina B₁₂ o cobalamina

La vitamina B₁₂ regula como cofactor la vía metabólica catalizada la metionina sintetasa (MS).

Se trata de un cofactor limitante, es decir es **necesaria y obligatoria su presencia par la correcta actividad enzimática.**

Hemos estudiado en capítulos anteriores cuales pueden ser las causas del déficit de esta vitamina. Pero sean éstas de tipo congénito o nutricional (más frecuentes las últimas) el resultado es:

Los niveles plasmáticos de homocisteína también se encuentran relacionados con los niveles en sangre de la vitamina B₁₂.

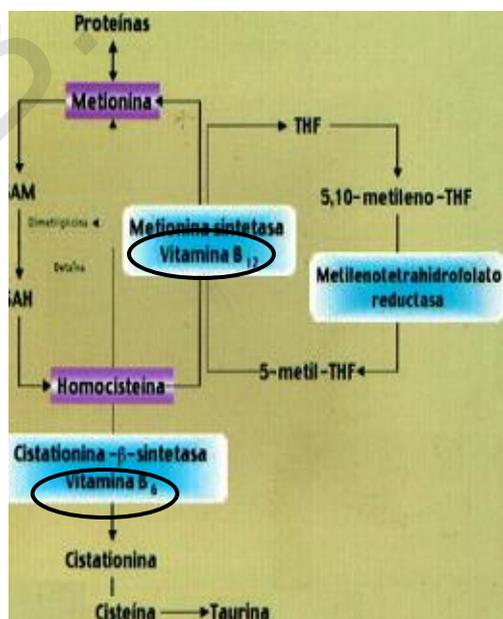
Las causas que determinan valores disminuidos de esta vitamina, fundamentalmente las nutricionales, contribuyen a la hiperhomocisteinemia.

Las CDR, para evitar desbalances entre consumo y gastos, para la mayoría de la población son de 1 µg/día. En gestantes se elevan por encima de 2 µg/día.

III.- Déficit de vitamina B₆

Esta vitamina interviene como **cofactor de la enzima cistationina β sintetasa**, encargada de metabolizar la **homocisteína** a cisteína con el objeto de ser **eliminada por orina.**

A pesar de esta relación clara y evidente entre niveles de B₆ y homocisteína, en experimentación, con animales su disminución en dieta parece no determinar cambios tan significativos como los observados por las otras deficiencias vitaminas.



Las CDR para la mayoría de la población son de 2 mg/día. En gestantes está establecida en valores algo superiores.

- **FACTORES QUE INFLUYEN EN LOS NIVELES PLASMÁTICOS DE HOMOCISTEÍNA.**

Existen circunstancias que rara vez, o sólo en situaciones extremas, se convierten en causa de hiperhomocisteinemia, pero que si influyen de alguna manera en sus niveles sanguíneos.

I.- Estilo de vida, edad, sexo y estado hormonal.

- *Estilo de vida:*
Incrementan los niveles de homocisteína:
 - dietas ricas en proteínas animales;
 - dietas pobres en vitaminas;
 - ¿consumo de alcohol, café y tabaco?
- *Edad:* Los niveles de homocisteína se incrementan con la edad.
- *Sexo:* Los niveles son menores en mujeres que en hombres hasta la menopausia.
- *Estado hormonal:*
 - Hipotiroidismo: Déficit de hormonas tiroideas aumentan los niveles.
 - Las premenopáusicas, por la influencia estrogénica, presentan niveles menores de homocisteína que las postmenopáusicas.
 - La homocisteína disminuye alrededor de un 50 % en el embarazo recuperando sus valores pocos días postparto.

II- Patologías previas:

Asociadas frecuentemente a determinadas enfermedades crónicas. Se han observado niveles altos de homocisteína en:

- *Insuficiencia Renal:* como se elimina por el riñón, en caso de fracaso renal se produce acumulación.
- *Diabetes.*
- *Otras:*
 - Hipotiroidismo
 - Psoriasis y lupus;
 - Carcinomas
 - ...

III- Yatrogenia.

- *Metotrexato:*

Fármaco desarrollado inicialmente como un antineoplásico. El mecanismo descrito clásicamente es *la inhibición de la dihidrofolato reductasa (DHFR) que reduce el ácido fólico a las formas tetrahidrofolato.*

El metotrexato lleva a la depleción de éstos últimos compuestos, necesarios para la síntesis de purinas y pirimidinas, y principalmente la timidina necesaria para la síntesis del DNA y RNA; lo anterior inhibe la proliferación celular, actuando en la fase S del ciclo celular.

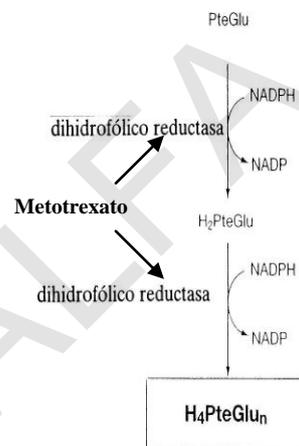
Yatrogenia:

Cualquier situación adversa producida en un paciente por un medicamento o tratamiento quirúrgico.

El ácido fólico monoglutamato o *PteGlu* absorbido debe pasar a la forma activa *tetrahidrofolato (THF)* o *H₄PteGlu*.

Para ello necesita la acción de un enzima la **DIHIDROFOLATO REDUCTASA**, que actúa dos veces:
1º reduce el ácido fólico monoglutamato o *PteGlu* a dihidrofolato, *H₂PteGlu*.

2º vuelve a reducir esta vez el dihidrofolato a *tetrahidrofolato (THF)* o *H₄PteGlu*.



- *Anticonvulsivantes:* inhibir menos fuertemente del mismo enzima: fenobarbital, carbamacepina, ácido valproico, ...
- *Los contraceptivos orales.*
- Fármacos *tuberculostáticos* como el trimetoprim.

IV.- Déficit de ácido fólico, vitamina B₁₂ y B₆.

Como hemos razonado anteriormente el aporte dietético insuficiente y los defectos congénitos enzimáticos son las causas reales más frecuentes de hiperhomocisteinemia. Otras:

- *Patología relacionada con malabsorción:*
 - o Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Enfermedad de Crohn. Colitis Ulcerosa. Cirugía intestinal.
- *Hiperconsumo de ácido fólico, vitamina B₁₂ y B₆.*
 - o Enfermedades con gran producción celular: carcinomas, anemias importantes (hemolíticas), psoriasis, lupus, ...

3.3.5. MECANISMOS DE PRODUCCIÓN DE ENFERMEDAD.

Introducción

La homocisteína y su metabolismo han sido objeto de especial interés a partir de los años 60, cuando se describió que un grupo de pacientes con defectos genéticos cursaban con un aumento de la excreción urinaria de homocistina proveniente de homocisteína.

Estos pacientes presentaban frecuentemente ectopia del cristalino, signos y síntomas derivados de afectación ósea y neurológica, así como trombosis arteriales y venosas. Las oclusiones vasculares que se producen en esta enfermedad son graves y cursan con la muerte de aproximadamente el 50% de los individuos afectados antes de los treinta años de edad.

La base bioquímica de la forma más frecuente de homocistinuria, denominada clásica, es la deficiencia congénita de la enzima cistationina beta-sintasa.

En 1969, McCully hizo la observación clínica de que los niveles elevados de homocisteína en plasma se asociaban con enfermedad vascular.

Desde entonces un número creciente de estudios clínicos y epidemiológicos demuestran **que la elevación moderada de la concentración de homocisteína plasmática constituye un factor de riesgo independiente de padecer enfermedad vascular con afectación del sistema nervioso central, el sistema vascular periférico, el coronario y el cerebral.**

En la actualidad es conocido que alteraciones genéticas en la expresión de los genes que sintetizan determinadas enzimas relacionados con la homocisteína, como la metiltetrahidofolato reductasa, produce elevaciones menos marcadas de la homocisteína en plasma, que ocurren en el 5 a 7% de la población, y constituye un factor de riesgo independiente para enfermedad vascular aterosclerótica y tromboembolismo recurrente.

A continuación describiremos los mecanismos conocidos en la actualidad que explican la acción dañina de la homocisteína.

Fisiopatología.

Aunque debemos de insistir en la idea de que la homocisteína es un aminoácido necesario en el organismo al proveer de metionina cuando ésta es necesaria, los niveles elevados por encima de las cifras normales se han relacionado con alteraciones importantes.

Se conoce en la actualidad como la autoxidación de homocisteína genera potentes radicales libres, como son el *anión superóxido*, el *peróxido de hidrógeno* y el *anión hidroxilo*. Estos son responsables de:

- I.- Lesión directa del endotelio.**
- II.- Disfunción endotelial.**
- III.- Formación de placas de ateroma.**

I.- LESIÓN DIRECTA DEL ENDOTELIO.

Es posible, tras un exhaustivo análisis del endotelio sometido a una carga alta de homocisteína, observar lesiones de este tapizado interno de los vasos.

La homocisteína es un **tóxico endotelial** al producir un importante **incremento de los radicales libres a su nivel**.

Esto produce:

- **Laceración de la lámina elástica interna** por acción de la elastasa.
- **Hiperplasia de las células musculares lisas.**
- **Aumento de la síntesis del tejido conectivo extracelular.**

Se produce una pérdida de continuidad del endotelio junto a un engrosamiento de la pared.

II.- DISFUNCIÓN DEL ENDOTELIO.

El endotelio tiende a mejorar todo lo que pueda la circulación de la sangre en su interior. Es por ello, que en situaciones de normalidad tiende a:

- Dilatarse,
- Evitar que se le adhieran plaquetas,
- Evitar trombos,
- Evitar que se depositen sustancias, ...

La hiperhomocisteinemia altera completamente la función endotelial.

Además de la aparición de un gran cantidad de radicales libres del tipo superóxido y peróxido de hidrógeno, responsables de las lesiones existentes a nivel endotelial; el incremento de la homocisteína imposibilita, por parte de las células endoteliales, la capacidad de mantener la producción adecuada de las diferentes sustancias capaces de garantizar su correcta funcionalidad

a.- Disminución de la síntesis endotelial de óxido nítrico y prostaciclina.

El endotelio es capaz de producir vasodilatadores muy eficaces como son la prostaciclina, pero sobre todo el óxido nítrico.

Ambos, además son capaces de impedir la agregación de las plaquetas, hecho que puede llegar a desencadenar toda la cascada de la coagulación.

La hiperhomocisteinemia altera la producción endotelial de ambas sustancias.

La disminución del óxido nítrico y prostaciclina:

- facilita la adhesión de las plaquetas **favoreciendo la actividad proagregante plaquetaria: TENDENCIA A LOS FENÓMENOS TROMBÓTICOS.**
- altera la vasodilatación dependiente del endotelio mediada por ambas sustancias **favoreciendo la vasoconstricción: TENDENCIA A LA HIPERTENSIÓN.**

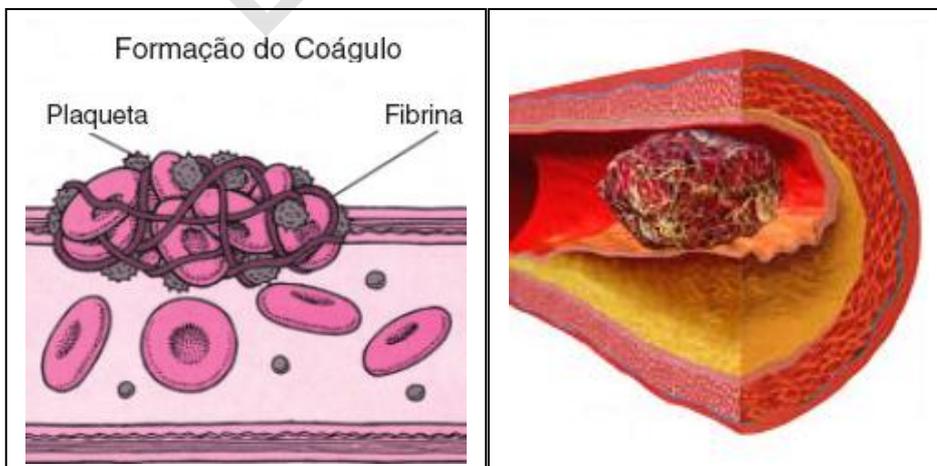
b.- Alteraciones endoteliales que afectan a factores endoteliales de la coagulación.

El endotelio es capaz de producir sustancias con actividad:

- Procoagulante: favorecedoras de la formación del coágulo de fibrina.
- Inhibitoria de la coagulación: tendente a impedir la formación del coágulo de fibrina.
- Fibrinolítica; promueve la lisis o ruptura del coágulo una vez formado.
- Antifibrinolítica: actividad que impide la destrucción del coágulo previamente formado.

Las alteraciones más importantes inducidas por hiperhomocisteinemia acaban por favorecer la actividad procoagulante y disminuir la acción fibrinolítica:
TENDENCIA A LOS FENÓMENOS TROMBÓTICOS.

- **Actividad procoagulante** favorecida por:
 - **Incremento de la actividad del Factor V endotelial;**
 - **Disminuye la activación de la Proteína C.** Sustancia encargada de prevenir la coagulación y la trombosis.
 - **Disminuye síntesis y actividad de la Antitrombina III.** Ésta es un inhibidor natural potente de la trombina y de factores de coagulación IXa, Xa, XIa, XIIa.
 - **Disminuye la síntesis de heparán sulfato endotelial.**
- **Acción fibrinolítica** disminuida por:
 - **Disminución del Activador Tisular del Plasminógeno.** La función de éste es la de convertir el plasminógeno en plasmina e impedir la progresión del coágulo, su disminución favorecería el crecimiento del coágulo.

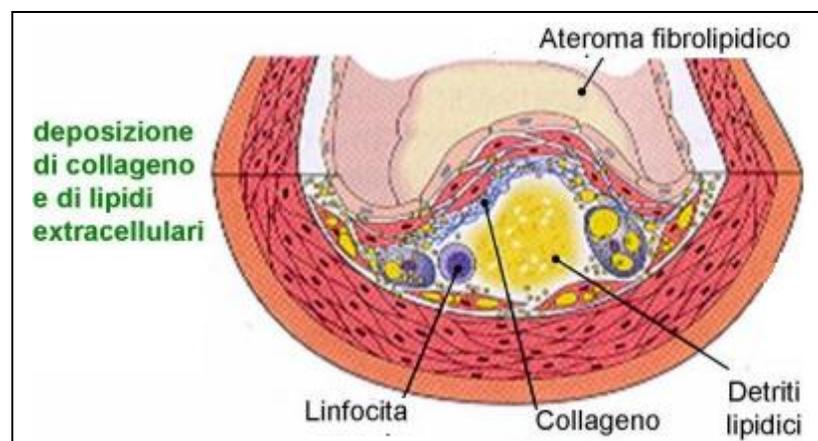


III.- FORMACIÓN DE PLACAS DE ATEROMA.

La gran tendencia a la autoxidación y a la formación de un número ingente de radicales libre afecta a algo más que al endotelio.

La tendencia a la aterogénesis se debe fundamentalmente:

- La **peroxidación de los lípidos de las lipoproteínas plasmáticas, fundamentalmente de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)**, con la formación de hidroxicolesteroles altamente aterogénicos.
- En la actualidad se conoce un metabolito de la homocisteína que en normalidad se produce en cantidades mínimas, pero al aumentar significativamente la concentración del aminoácido circulante puede incrementarse su formación: **tiolactona de homocisteína**. Este metabolito:
 - Es capaz de **combinarse también con las partículas de LDL**, lo que trae como consecuencia su agregación y captación por los macrófagos de la íntima arterial y las células espumosas de las placas de ateroma en formación.
 - Puede incrementar el daño oxidativo a nivel endotelial.
- La degradación de ácidos grasos polinsaturados y la formación de lisolecitina son factores menos importantes.



CONSECUENCIAS DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA La vasoconstricción, el aumento de fibras musculares y el desarrollo de las placas de ateroma producen el endurecimiento del vaso y son la base en la que asientan posteriores alteraciones. La lesión endotelial directa o la placa de ateroma rota desencadenan la adhesión y agregación plaquetaria sobre la que se va desarrollando el trombo.

Todo ello es la base que acaba dando lugar a las manifestaciones clínicas de la hiperhomocisteinemia debido a:
FENÓMENOS VASCULARES ANÓMALOS:

- ***De tipo atero-trombótico.***
- ***De tipo vasoconstrictivo.***

Implicaciones clínicas de la hiperhomocisteinemia.
<p>a.- Cardiopatía isquémica:</p> <p>a.1: Infarto agudo al miocardio.</p> <p>a.2: Progresión de enfermedad coronaria conocida</p> <p>a.3: Estenosis carotídea.</p> <p>b.- Tromboembolismo venoso.</p> <p>b.1: Trombosis venosa profunda.</p> <p>b.2: Trombosis venosa cerebral.</p> <p>b.3: Tromboembolismo pulmonar.</p> <p>b.4: Isquemia mesentérica.</p> <p>b.5: Budd-Chiari.</p> <p>b.6: Enfermedad cerebrovascular.</p>
<p>c.- Obstétricas:</p> <p>c.1: Preclampsia severa.</p> <p>c.2: Desprendimiento de placenta.</p> <p>c.3: Retardo en crecimiento fetal.</p> <p>c.4: Parto pretérmino.</p>

Todas estas alteraciones vasculares tienen lugar en los territorios coronarios, cerebrales, venosos y en el lecho vascular periférico.

Dentro de este territorio periférico está incluido y tiene especial importancia:

- ***Unidad feto-placentaria***
- ***Lecho vascular materno.***

HIPERHOMOCISTEINEMIA EN LA GESTACIÓN.

Los DTN como consecuencia de la mala división celular y el resto de la patología vascular obstétrica se debe, no ser sólo a una deficiencia nutritiva de ácido fólico, si no también a defectos metabólicos que impliquen otras vitaminas del grupo B.

El metabolismo de la homocisteína es el punto crítico sobre el que actúan las vitaminas del grupo B (ácido fólico, B₁₂ y B₆) y su alteración determina la función anormal de alguno de los enzimas implicados en los ciclos del mantenimiento de los niveles normales de homocisteína.

Esta hipótesis se apoya en múltiples estudios que relacionan los incrementos anómalos de homocisteína con múltiple patología gestacional. Existen estudios que muestran:

- **Mujeres con antecedentes de DTN presentan niveles más altos de homocisteína que madres con embarazos normales.**
- **Personas afectas con espina bífida tiene niveles elevados de homocisteína.**
- **Mutaciones en el gen que codifica la MTHFR en los progenitores: hijos con frecuencia de DTN más alta que en la población general.**
- **Mujeres de nacidos con labio leporino y/o hendidura palatina presentan niveles más altos de homocisteína que madres con embarazos normales.**
- **Durante el 2º y 3º trimestre del embarazo se han observado niveles más altos de homocisteína en gestantes con preeclampsia que en gestantes con embarazos normales.**
- **Existen D.P.P.N.I. y abortos de repetición se han observado niveles más altos de homocisteína que en los embarazo a término normales.**

Observando la implicación de las vitaminas B, a través de los incrementos de homocisteína, en la patología gestacional, vamos estudiar más detenidamente algunas de las estas.

Según la Dr. M. De la Calle, en su trabajo "Homocisteína, ácido fólico y vitaminas del grupo B en Ginecología y Obstetricia" (Anexo IV).

Los niveles séricos elevados de homocisteína se correlacionan con defectos del tubo neural y varias patologías tocoginecológicas.

Los niveles de HCN son generalmente menores durante el embarazo debido a:

- *aumento de los estrógenos,*
- *la hemodilución o*
- *la mayor demanda de metionina por parte de la madre y el feto.*

Los niveles de homocisteína son un 60% inferiores en mujeres con más de 3 meses de gestación que en las no gestantes, independientemente de la ingesta de folatos.

Los niveles promedio de homocisteína en el último trimestre son de 6.1 $\mu\text{mol/l}$, en tanto que durante el posparto son de 9.5 $\mu\text{mol/l}$; de esta manera, las concentraciones séricas resultan significativamente menores durante

los 9 meses de la gestación, con los niveles más bajos en el segundo trimestre.

La hiperhomocisteinemia es un factor de daño vascular que favorece la trombogénesis de los vasos placentarios (arterias y venas), lo cual reduce la perfusión sanguínea, interrumpiendo el embarazo o produciendo defectos en la implantación del huevo.

También se ha sugerido un efecto tóxico directo de la hiperhomocisteinemia sobre el feto.

- Crecimiento Intrauterino Retardado (C.I.R. ó R.C.I.U.) y Recién Nacido de Bajo Peso (R.N.B.P.).

El RCIU y el bajo peso neonatal suelen asociarse con lesiones del lecho placentario, lo cual ocasiona una transferencia insuficiente de nutrientes de la madre hacia el feto.

Se ha descrito una prevalencia del 17.7% al 24% de HHCN en embarazos con RCIU. Leeda y colaboradores han observado niveles 7 veces mayores de HCN en sangre de embarazadas con RCIU respecto de gestaciones normales.

- **Preeclampsia.**

Numerosos estudios demostraron la existencia de una relación directa entre la hiperhomocisteinemia y la preeclampsia, dado que esta última produce un aumento del estrés oxidativo por un aumento de la concentración de fibronectina, peróxidos lipídicos y triglicéridos plasmáticos; estos cambios convierten el fenotipo anticoagulante del endotelio en uno procoagulante, lo que favorece la trombogénesis.

El 30% de las preeclampsias son recurrentes en los siguientes embarazos, de modo que es recomendable identificar la hiperhomocisteinemia en embarazadas para administrarles un tratamiento apropiado con ácido fólico en embarazos siguientes.

- **Desprendimiento previo de placenta normalmente inserta (D.P.P.N.I.)**

*Entendiendo por desprendimiento previo de placenta normalmente inserta como la separación de la placenta (órgano que alimenta el feto) del sitio de implantación uterina antes de dar a luz.

*El desprendimiento de la placenta normoinserta o abruptio placentae ha sido vinculado con **mecanismos trombóticos arteriales de los vasos sanguíneos placentarios**. Se ha descrito hiperhomocisteinemia en las pacientes que padecen esta patología, la cual podría producir daño vascular placentario.*

- **Abortos de repetición.**

*También se ha señalado la asociación entre muerte fetal intrauterina y hiperhomocisteinemia por **mecanismos arteriales trombóticos**".*

Para concluir este apartado hacer dos referencias importantes:

- Parafrasear a la Dra. de la Calle, en las líneas en las que recuerda la importancia del grupo de vitaminas B. ***“La homocisteína está íntimamente ligada al ácido fólico y las vitaminas del grupo B (B₆ y B₁₂), que contribuyen a su metabolismo y a una disminución de sus niveles plasmáticos. La ingestión de ácido fólico y vitamina B₁₂ de forma preventiva, ayuda a disminuir la aparición de muchas de las complicaciones tocoginecológicas donde la etiopatogenia pueda deberse a un exceso de homocisteína”.***

- Acido folico: Prove di efficacia e considerazioni utili per la riduzione del rischio di malformazione congenite.. Ministero della Salute. AIFA .Anno XI N.2 2004. pag. 66 – 75.

“Un prodotto multivitaminico, con altre vitamine del complesso B (in particolare B₆ y B₁₂) è preferibile: la maggior parte delle prove di efficacia si basa infatti sull'utilizzo di prodotti multivitaminici, anche se un paio di studi hanno dimostrato che è l'acido folico l'elemento chiave di maggiore importanza”.

LAB. ALFA

|

MATERVIT

**MULTIVITAMINICO
PRE-NATAL**

LAB. ALFA

Matervit

Que es MATERVIT:

Matervit es un complemento alimenticio formulado para cubrir los requerimientos nutricionales de la mujer desde el momento en que planifica un embarazo y durante el transcurso del mismo.

COMPOSICIÓN

A continuación se detallan los principales componentes e ingredientes de **Matervit**:

Vitamina A Acetato	4000UI
Vitamina D3 (coleciferol).....	400UI
Vitamina B1(Tiamina).....	1.5mg
Vitamina B6(Piridoxina).....	2.2mg
Vitamina B2(Riboflavina).....	1.6mg
Vitamina B12(Cianocobaliamina).....	4mcg
Vitamina C.....	70mg
Ácido Fólico.....	0.4mg
Nicotinamida.....	17mg
Pantotenato de Calcio.....	5.5mg
Fumarato Ferroso.....	91.26mg
equivalente a 30mg de hierro	
Calcio extra.....	88.38mg
Fósforo.....	68.3mg
equivalente a 30mg de fosfato de calcio básico	
Zinc(Oxido de Zinc).....	25mg
Excipientes c.s.p.....	1comprido

FUNCIÓN DE LOS PRINCIPALES COMPONENTES DE MATERVIT

Ácido Fólico (Vitamina B₉):

Es esencial para la multiplicación y división celular. El Ácido Fólico puede prevenir defectos del tubo neural en el feto, por lo que se recomienda una suplementación con esta vitamina en la mujer embarazada.

Vitamina B₁₂:

Interviene en la división celular junto con el ácido fólico (vitamina B₉). La vitamina B₁₂ es necesaria para el normal funcionamiento del sistema nervioso. Recientes estudios relacionan su carencia con un aumento del riesgo de tener un hijo con espina bífida.

Complejo de Vitaminas B:

Este grupo de vitaminas B está implicado en el mantenimiento en integridad de la piel y las mucosas y en la correcta funcionalidad de los nervios. El incremento de necesidades durante la gestación es más evidente con algunas de ellas y es necesario garantizar su ingesta.

Vitamina C:

La participación de esta vitamina, entre otros, en la síntesis de colágeno para los huesos o en la absorción de hierro, hace que se presente durante el embarazo un incremento de sus necesidades que debiera ser cubierto.

Hierro:

La carencia de hierro es la causa más frecuente de anemia en gestación. Sus requerimientos durante este periodo se ven incrementados de manera muy importante por lo que se hace necesario cubrir dicho incremento.

Zinc:

El zinc, como hemos visto con anterioridad, es importante en el mantenimiento de los estados de salud al formar parte de más de 100 enzimas de nuestro organismo.

Fósforo.

El fósforo es un mineral importante, de hecho se encuentra en los dientes y el 85% del esqueleto, siendo un mineral indispensable precisamente para el desarrollo de los huesos, la coagulación e incluso las contracciones musculares, siendo también necesario para tener un ritmo cardíaco normal.

PRESENTACIÓN

Cajas X 100 capletas Frascos x 60 capletas

POSOLOGÍA

La dosis recomendada de MATERVIT es *una capleta al día*

SEGURIDAD

Se aconseja:

- Consumir preferentemente antes de la fecha indicada en el envase.
- Mantener el producto fuera del alcance de los niños.
- No superar la dosis diaria recomendada.
- No utilizar como sustituto de una dieta equilibrada.
- Conservar en lugar seco y fresco.

LAB. ALFA

LAB. ALFA