



USO DE FOLATOS EN LA GESTACIÓN

Real Panisello M*, González Ponce CM*, Sanz Moreno JA**

* FIR III. H.U. Virgen de la Arrixaca. **Farmacéutico de Atención Primaria de Murcia

INTRODUCCIÓN

Los defectos del tubo neural (DTN) son un grupo de malformaciones congénitas del sistema nervioso central con un amplio rango de expresión. Tienen lugar en dos niveles, el cerebro y la columna vertebral. En el cerebro dan lugar a la anencefalia y al encefalocele, ambos incompatibles con la vida, y en la columna vertebral este defecto constituye el síndrome llamado "espinas bífidas", que agrupa a una serie de malformaciones congénitas que presentan en común y como característica fundamental una hendidura congénita de la columna vertebral, acompañado con frecuencia de un prolapso de meninges, constituyendo el meningocele o también de la médula espinal dando lugar al mielomeningocele, siendo las formas de presentación bastante heterogéneas. La espina bífida representa un trastorno compatible con la vida, que produce en muchos casos considerables costes socio-sanitarios y sufrimientos.

La frecuencia global de los DTN es de 3-4 por cada 10.000 niños nacidos, siendo la anencefalia y la espina bífida los DTN más frecuentes (90%).

Los DTN se consideran una enfermedad de naturaleza multifactorial en la que interactúan factores genéticos y ambientales. Se estima que cuando una mujer tiene el antecedente de embarazo afectado por un DTN, la tasa de recurrencia es del 2-10%. Sin embargo, el 95% de los DTN aparecen en parejas en las que no existe el antecedente. El tubo neural (a partir del cual se desarrolla el sistema nervioso central) se forma muy precozmente durante la vida embrionaria, ya que aparece entre el 18-20 día y se cierra entre el 24-27. Por esta razón, los DTN ocurren antes de que la mayoría de las mujeres sepan que están embarazadas.

Se ha demostrado mediante diversos estudios la eficacia del uso del ácido fólico en la

prevención de DTN.

El término folato, y su plural folatos, describe a un conjunto de compuestos con una estructura química y unas propiedades biológicas similares a las del ácido pteroilmonoglutámico.

El ácido fólico o pteroilglutámico es una vitamina hidrosoluble, sintetizada por diversos microorganismos y plantas, presente en una gran variedad de alimentos, especialmente en los vegetales de hoja verde, hígado, frutas, cereales, legumbres, levaduras y frutos secos. Más del 50% del ácido fólico de los alimentos se destruye durante la cocción. Las reservas corporales son escasas y si no se ingieren cantidades adecuadas, son consumidas en un período de 2-3 meses. La ingesta diaria recomendada no debe ser inferior a 200 mcg en el adulto.

ACCIÓN Y MECANISMO DE ACCIÓN

Los folatos se comportan en el tejido de mamífero como coenzimas que regulan la transferencia de unidades de 1 carbono, para lo cual sirven igualmente como aceptores y como donantes de dichas unidades. Como tales intervienen en una gran variedad de reacciones relacionadas con el metabolismo de los aminoácidos y de los nucleótidos, pero para ello los folatos tienen que estar en su forma activa, es decir como derivado tetrahidro.

Entre las principales acciones de los folatos se encuentran:

- Mantenimiento de la eritropoyesis
- Intervienen en la síntesis de las bases púricas y pirimidínicas.
- Interconversión de los aminoácidos:

- Metabolismo de la histidina a ácido glutámico.
- Interconversión de serina-glicina.
- Formación de metionina a partir de homocisteína.

FARMACOCINÉTICA

Los folatos de la dieta son preferentemente derivados poliglutamato; en el tubo digestivo sufren hidrólisis para convertirse en pteroilmonoglutamato que, en su forma reducida, es absorbido en el duodeno y el yeyuno por un sistema de transporte. Su biodisponibilidad por vía oral es del 75-95%, aunque algunos fármacos como los anticonceptivos orales, sulfadiazina, fenitoina, trimetoprim o pirimetamina inhiben la absorción de folatos de la dieta y pueden provocar un déficit del mismo.

El ácido fólico se une extensamente a las proteínas plasmáticas, siendo el hígado el principal órgano de almacenaje, en el cual es metabolizado por la enzima tetrahidrofolato-reductasa, dando lugar al ácido folínico que es su forma activa.

INDICACIONES

Las indicaciones aprobadas en España para el uso del ácido fólico son :

- Prevención y tratamiento de deficiencia de ácido fólico.
- Profilaxis de defectos del tubo neural.

Las indicaciones aprobadas en España para el uso del folinato son:

- Tratamiento de anemia megaloblástica.
- Profilaxis y tratamiento de efectos adversos de los antagonistas del ácido fólico (metrotexato).
- Modulación del metabolismo del 5 – fluorouracilo, en tumores en los que haya alta probabilidad de resistencias a dicho agente citotóxico.

Las indicaciones aprobadas para el levo – folinato son las mismas que para el folinato excepto el tratamiento de la anemia megaloblastica.

USO DE ÁCIDO FÓLICO EN LA GESTACIÓN

La deficiencia de folatos se asocia con un aumento de los niveles de homocisteína en sangre y este aminoácido tiene efectos teratógenos. La adición de folatos al medio limita el aumento de la homocisteína y disminuye la incidencia de anomalías del desarrollo.

Hay estudios en los que se ha observado que las mujeres con niveles elevados de homocisteína tenían un riesgo de tener un nacido con DTN tres veces mayor que aquéllas con niveles bajos, y que también existía un aumento significativo

en el riesgo de labio leporino y/o paladar hendido, de abruptio placentae y de tener un nacido muerto.

Varios estudios randomizados han demostrado el efecto protector que ejerce el ácido fólico sobre el tubo neural. El 50% o más de los DTN pueden ser prevenidos si se administran suplementos de ácido fólico a las mujeres al menos 1 mes antes de la concepción y durante las 12 primeras semanas de gestación. Además, se ha demostrado una reducción del riesgo de recurrencia del 72% en mujeres con una o más gestaciones afectadas con DTN.

RECOMENDACIONES DE USO

Las recomendaciones sobre el uso de los folatos para reducir la incidencia de defectos del tubo neural que comunica la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia son las siguientes:

1.- La suplementación con folatos debe comenzar al menos un mes antes de la concepción y continuar durante las primeras 10-12 semanas de gestación. El efecto protector parece estar limitado al consumo diario durante el periodo periconcepcional; no existe una reducción apreciable del riesgo cuando el suplemento es irregular o se inicia a partir del segundo mes de la gestación.

2.- La dosis óptima de folatos que reduce el riesgo de aparición de los DTN es desconocida. Hasta que exista otra evidencia, parece prudente recomendar al menos, las dosis utilizadas en los ensayos clínicos que han demostrado la eficacia de la suplementación:

a) En la mujer con bajo riesgo de tener un feto con DTN, con el objetivo de prevenir la ocurrencia, al menos 0'8 mg/día, además de una dieta equilibrada.

b) En la mujer con alto riesgo de tener un feto con DTN, con el objetivo de prevenir la recurrencia, al menos 4 mg/día, además de una dieta equilibrada.

3.- Ante la ausencia de efectos adversos de la dosis recomendada en la población de bajo riesgo, y la existencia de otros beneficios para la salud de una dieta adecuada, todas las mujeres en edad reproductiva capaces de comenzar un embarazo, incluyendo aquellas que toman contraceptivos orales, deben ser informadas de que deben incrementar su ingreso diario de folatos hasta alcanzar los requerimientos periconcepcionales.

4.- No se recomienda la utilización de preparados multivitamínicos, ya que el aumento de la dosis necesaria para lograr el aporte recomendado de folatos tiene riesgos potenciales para la madre y el feto (exceso de vitamina A y D).

El ácido folínico y levofolinato no aporta ninguna ventaja frente al ácido fólico en la profilaxis de DTN. Por lo tanto, en ausencia de alteraciones del metabolismo de los folatos, no existe ninguna justificación para emplearlos, y además de no tener autorización en esta indicación, suponen un aumento del coste del tratamiento para el paciente.

PRESENTACIONES

Los folatos comercializados en España son ácido fólico, levofolinato y folinato cálcico, siendo el ácido fólico el único autorizado para la prevención de DTN.

La dosis recomendada para la prevención de DTN es de 4 mg/día en mujeres con riesgo. La presentaciones de ácido fólico más ajustada en España son de 5 mg.

PREPARADOS COMERCIALIZADOS CON FOLATOS

Principio activo	Nombre comercial	Presentación	P.V.P. Euros
Ácido fólico	Acfol® 5 mg	25 comp.	3,48
	Ácido fólico Aspol® 10 mg	50 cáps.	2,03
Folinato cálcico	Cromatobic folínico® 1.08 mg	30 viales B	4,84
	Lederfolin® 15 mg	10 comp.	9,79
Levo folinato cálcico	Folaxin® 7,5 mg	30 comp.	27,52
	Isovorin® 5 mg	30 comp.	19,77

BIBLIOGRAFÍA

1. Fabre E et al. Uso de folatos en la gestación. Rev Gin Obst 2000; 5(1):245-60.
2. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991; 338:131-137.
3. Anon: American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. Pediatrics 1999; 104(2):325-327.
4. Bower C & Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. Med J Aust 1989; 150:613-619.
5. CDC: Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects - 1983-1991. MMWR 1991; 40:513-516.
6. Laurence KM, James N, Miller M et al. Double blind randomized controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural-tube defects. Br Med J 1981; 282:1509-1511.
7. Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ et al. Further experience of vitamin supplementation for the prevention of neural tube defect recurrences. Lancet 1983; 1:1027-1031.
8. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. 2001.

Comité de redacción: Eduardo Salas Martín, Francisco Sánchez Rodríguez, Juan Antonio Sanz Moreno.
Edita: Gerencias de Atención Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca. Servicio Murciano de Salud.

El Boletín de Información Farmacoterapéutica es una publicación dirigida y abierta a los profesionales sanitarios de A. Primaria de la Región de Murcia cuyo objetivo es proporcionar información objetiva y contrastada sobre medicamentos, bajo la supervisión de las Comisiones de Uso Racional del Medicamento. Cualquier profesional interesado en enviar su correspondencia, trabajos y/o sugerencias, puede dirigirse a las Unidades de Farmacia de las Gerencias de A. Primaria de Murcia, Cartagena y Lorca.



Servicio
Murciano
de Salud