

EPISODIO 07

La metilación: cómo interpretarla y usarla en consulta, sin errores



Pódcast de **Academia SoyPro**

La metilación

La metilación es un proceso bioquímico en el que distintas enzimas utilizan grupos metilo (-CH₃) para modificar, inactivar, eliminar o, incluso, modificar la expresión genética de determinadas moléculas.

Forma parte de las vías enzimáticas de detoxificación de fase II.

FASE I Y FASE II DE DETOXIFICACIÓN

→ Fase 1

Conjunto de reacciones que transforman las moléculas y las hacen más reactivas, lo que facilita su posterior eliminación.

Principales reacciones

- Oxidación
- Reducción
- Hidroxilación
- Desalquilación

→ Fase 2

Conjunto de vías de conjugación que permiten inactivar las moléculas y facilitar su eliminación.

Principales vías:

- **Metilación**
- Sulfatación
- Glucuronidación
- Conjugación con glutatión
- Acetilación
- Conjugación de aminoácidos

“La metilación es una vía dentro del sistema de detoxificación, no la totalidad del proceso.”

MOLÉCULAS IMPLICADAS EN LA METILACIÓN

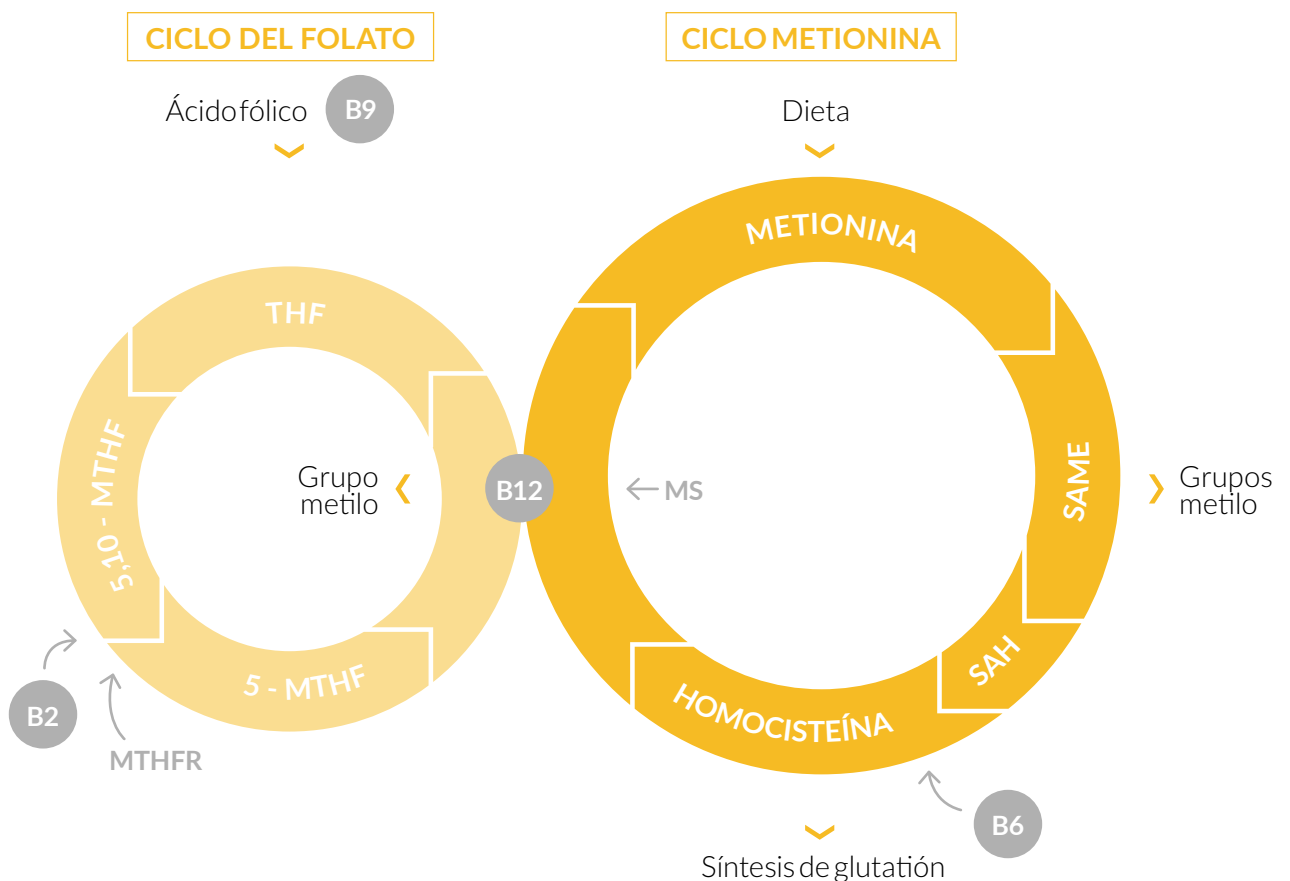
Algunas de las moléculas que pueden metabolizarse o inactivarse mediante procesos de metilación son:

- Adrenalina
- Noradrenalina
- Dopamina
- Histamina
- Hidroxiestrógenos

Metilación y el ciclo de la metionina-homocisteína

Para que la metilación pueda producirse, es imprescindible la disponibilidad de grupos metilo. Estos grupos metilo se obtienen principalmente a partir del ciclo de la metionina.

Secuencia básica del ciclo de la metionina (ver pódcast 05):



Cuando este ciclo no funciona de forma eficiente, disminuye la disponibilidad de los grupos metilo y puede verse comprometida la capacidad de metilación del cuerpo.

La conversión de homocisteína a metionina depende principalmente de:

- Vitamina B12 (forma metilada)
- Folato/ácido fólico activo
- Vitamina B6 (especialmente en la vía de transulfuración)

MARCADOR	VALORES FUNCIONALES
Homocisteína	6-10 $\mu\text{mol/l}$
Ácido fólico / folato	> 10-15 ng/mL
Vitamina B12	> 350-400 pg/mL
Vitamina B6 (vía de transulfuración)	> 40 nmol/L

INTERPRETACIÓN ANALÍTICA:

Cuando la homocisteína se eleva, puede resultar tóxica y afectar a la salud vascular, cosa que favorece la vasoconstricción y aumenta el riesgo cardiovascular.

- **Homocisteína alta:** posible bloqueo o dificultad en el reciclaje
- **Homocisteína muy baja:** posible dificultad para producir SAME o bloqueo del ciclo.

“Ojo, la homocisteína orienta, pero no diagnostica sola.”

Clínica asociada a alteraciones en la metilación

Perfil neuroconductual frecuente:

- Más habitual en mujeres
- Perfeccionismo
- Autoexigencia
- Rumiación
- Pensamiento repetitivo
- Necesidad de control
- Baja tolerancia a cambios
- Sensibilidad al estrés
- Sensibilidad aumentada
- Dificultad para drenar activación

SÍNTOMAS ESPECÍFICOS EN ETAPA FÉRTIL:

- Tensión mamaria
- Dolor pélvico
- Congestión ovárica
- Mayor histaminergia
- Cambios de humor
- Irritabilidad premenstrual
- Migraña premenstrual

Cómo valorar una alteración de la metilación

Importante: No diagnosticar una “mala metilación” solo por síntomas.

Pueden coexistir otros factores que expliquen la clínica:

- Aromatasa elevada
- Déficit de progesterona
- Inflamación
- Disbiosis intestinal

La metilación puede considerarse una vía de trabajo cuando coinciden:

- Perfil neuroconductual característico
- Síntomas hormonales
- Alteraciones analíticas (B12, folato, homocisteína)

Contexto clínico a valorar siempre

Es fundamental integrar la metilación dentro del contexto global de la persona:

Aromatasa elevada, que puede desencadenar:

- Menarquia precoz (<12 años)
- Reglas abundantes
- Reglas dolorosas
- Fenotipo estrogénico (caderas y senos marcados)

Déficit relativo de progesterona

- Cuerpo lúteo oxidado
- Contexto inflamatorio
- Falta de pico ovulatorio
- Menor compensación estrogénica
- **Disbiosis**
- **Inflamación**
- **Detoxificación hepática y periférica**
- **Carga tóxica**
- **Contexto vital**
- **Transición a la menopausia**
- **Exceso relativo de estrógeno por caída de progesterona**

PUNTOS CLÍNICOS A TENER EN CUENTA:

- **No todo problema de histamina implica una alteración de la metilación**
- **Hay que valorar si hay:**
 - Un exceso de producción de histamina
 - Un déficit de una de las distintas vías de degradación y eliminación
- **Si la vía afectada es HNMT → La suplementación DAO no será eficaz**
- **La mejora de la mucosa intestinal puede optimizar la actividad de la DAO**

Metilación y detoxificación de estrógenos

La metilación es una vía implicada en **la detoxificación de estrógenos, con especial relevancia a nivel periférico:**

- Mama
- Endometrio
- Ovarios

La enzima clave en este proceso es:

- **COMT (catecol-O-metiltransferasa)** → Utiliza grupos metilo para inactivar los hidroxiestrógenos

Metabolitos intermedios de los estrógenos

- 2-hidroxiestrógenos → menos inflamatorios
- 4-hidroxiestrógenos → más inflamatorios
- 16-hidroxiestrógenos → más inflamatorios y oxidativos

CAUSAS DE EXCESO ESTROGÉNICO O SINTOMATOLOGÍA HORMONAL

- Exceso de producción de estrógenos
- Aromatasa elevada
- Déficit relativo de progesterona
- Alteración de fase I de detoxificación
- Alteración de fase II (incluida metilación)
- Disbiosis intestinal
- Inflamación

Pruebas para valorar detoxificación y metilación

TEST GENÉTICO

- No refleja el estado funcional actual, sino una predisposición.
- Puede incluir:
 - COMT
 - HNMT
 - MTHFR
 - Familia de enzimas CYP450 (fase I de detoxificación)

PUNTOS CLÍNICOS A TENER EN CUENTA:

- **La genética marca una predisposición**
- **El contexto modula su expresión:** descanso, tóxicos, estrés oxidativo, disbiosis, inflamación, función mitocondrial...

PRUEBAS EN ORINA:

Permiten evaluar el estado funcional actual del organismo.

- **Analizan los metabolitos de estrógenos**
- Permiten mostrar cómo se están produciendo los procesos de hidroxilación (fase I) y su posterior eliminación (fase II)

Orientan sobre el predominio de las vías metabólicas con:

- Perfil más inflamatorio → si hay exceso de 4-hidroxiestrógenos y 16-hidroxiestrógenos
- Perfil más oxidativo → si hay exceso de 16-hidroxiestrógenos

Enzimas y polimorfismos relevantes

COMT (catecol-O-metiltransferasa):

Lenta:

- Menor degradación de catecolaminas
- Mayor duración de activación
- Mayor sensibilidad a estrés y estimulantes
- Influencia en detoxificación de hidroxiestrógenos

Rápida:

- Mayor capacidad de drenaje de activación

HNMT (histamina-N-metiltransferasa):

- Degradación de histamina mediante metilación
- Relevante a nivel central y sistémico

MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa):

- Conversión de folato a forma metilada
- Si se altera:
 - Menos folato activo
 - Menor reciclaje de homocisteína
 - Menor disponibilidad de grupos metilo

MS (metionina sintasa):

- Reciclaje de homocisteína usando B12 y folato

MTRR (metionina sintasa reductasa):

- Conversión de cobalamina en metilcobalamina

En la práctica clínica: tres áreas clave

Para situar la metilación en contexto, es fundamental valorar tres niveles:

1. Cofactores

Valorar en analítica y prestar atención al aporte de:

- Folato
- B12
- Homocisteína
- B6
- Y prestar atención al aporte de:
- Colina
- Magnesio
- Glicina
- Riboflavina

2. Expresión genética

“La genética no se modifica, pero se puede mejorar el contexto en el que se expresa.”

Valorar si hay menor expresión de:

- COMT
- HNMT
- MTHFR
- MS
- MTRR

3. Contexto de vida

“El contexto puede ser más determinante que un complejo B metilado.”

Valorar:

- Estrés
- Trabajo
- Turnos de noche
- Descanso
- Deporte
- Si el deporte es extenuante
- Relaciones
- Con quién vive
- Carga familiar
- Hijos
- Soledad
- Alimentación
- Carga tóxica
- Disbiosis
- Inflamación
- Energía disponible

Abordaje cuando hay clínica de mala metilación

Antes de plantear suplementación, es clave:

- Entender a la persona
- Identificar el contexto que la sobrecarga
- Valorar estrés y descanso
- Valorar sistema digestivo e inflamación
- Valorar síntomas hormonales
- Valorar analítica
- Valorar si la intervención puede generar más estrés

En contexto de exceso estrogénico pueden trabajarse también:

- Aromatasa
- Progesterona
- Inflamación
- Fitoquímicos (resveratrol, sulforafano, catequinas del té verde...)

SUPLEMENTACIÓN CON FORMAS METILADAS

Dosis recomendadas:

- Metilfolato: 400-600 mcg
- B12 metiladas: 500-1000 mcg

*Revisar apuntes episodio 5 para marcas recomendadas

CUANDO LAS VITAMINAS B METILADAS SIENTAN MAL

Síntomas habituales si no se toleran bien las formas metiladas

- Más nerviosismo
- Más ansiedad
- Peor descanso
- Más irritabilidad

4 posibles causas:

- 1• **Aumento de SAMe**, que aumenta la excitabilidad neurológica y los receptores de dopamina, serotonina y adrenalina.

Al dar un complejo metilado → Aumenta la homocisteína → aumenta la metionina → aumenta el SAMe

- 2• **Dificultad para compensar por COMT lenta**

- 3• **El metilfolato puede bajar la actividad de la glicina-N-metiltransferasa**, que ayuda a degradar exceso de grupos metilo.

Si hay déficit de glicina → Menor compensación → Peor tolerancia a grupos metilo → Más síntomas de activación

- 4• **El SAMe participa en el paso de colina a fosfatidilcolina**, que reduce la colina disponible para convertirla a acetilcolina, clave para el sistema nervioso parasimpático.

CÓMO ACTUAR SI NO TOLERA METILADOS

- Empezar con dosis muy bajas (50 mcg de metilfolato; 50-100 mcg de metilcobalamina)
- Usar glicina (5-10 g)
- Usar colina
- Asegurar vitamina C (ayuda a la expresión de glicina-N-metiltransferasa)
- Evitar la creatina durante esa fase*
- **Cambiar a formas no metiladas:**
 - **B12** (hidroxicobalamina): se transforma poco a poco en metilcobalamina
 - **Folato** (ácido folínico): forma activa que penetra bien a nivel central

POR QUÉ EVITAR LA CREATINA

En personas sensibles a grupos metilo, puede convenir evitar la creatina temporalmente, ya que:

- El 40-50% del SAMe se utiliza para producir creatina
- Si se aporta creatina exógena, se libera SAMe disponible para otras vías de metilación
- Puede aumentar el exceso funcional de SAMe
- Puede aumentar el nerviosismo o la activación

QUÉ HACER SI HAY HOMOCISTEÍNA ALTA CON MALA TOLERANCIA A METILADOS

Opciones de intervención:

- Dosis muy bajas de metilfolato
- Dosis muy bajas de metilcobalamina
- Glicina
- Colina
- Hidroxicobalamina
- Ácido folínico
- Riboflavina (B2) (cofactor de MTHFR)
- Valorar la reducción de proteína animal si procede (por la presencia de metionina)

CONTEXTO DE VIDA

La metilación se sobrecarga cuando debe detoxificar más adrenalina y noradrenalina por activación simpática sostenida.

Ayuda:

- Dormir mejor
- Reducir el estrés
- Hacer deporte de forma adecuada
- Tener conexión social
- Disfrutar
- Mejorar relaciones
- Cambiar el contexto laboral dañino cuando sea posible
- Bajar la carga vital
- Vivir más en calma

CUIDADO CON LA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

La propuesta terapéutica no debe generar más estrés.

Evitar:

- Centrarse en todo lo que hace mal el paciente
- El exceso de restricciones
- El exceso de tareas
- Los protocolos demasiado complejos
- Sobrecargar con suplementos
- Aumentar la autoexigencia

Si la intervención aumenta el estrés, puede empeorar el contexto de metilación aunque la bioquímica esté bien planteada.