

FUNDACION ESPAÑOLA
DE LA NUTRICION

ÁCIDO FÓLICO Y SALUD

**FUNDACION ESPAÑOLA DE LA NUTRICIÓN
(F.E.N.)**

«Serie Informes»

ÁCIDO FÓLICO Y SALUD

Gregorio Varela-Moreiras, Elena Alonso Aperte
Departamento de Ciencias Biomédicas (Sección de Nutrición)
Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas
Universidad San Pablo-CEU

Madrid, 1999

Edita: FUNDACIÓN ESPAÑOLA DE NUTRICIÓN

C/ Serrano, 17 - 2.º

28001 MADRID. Tel.: 91 432 33 45 / 30 70 - Fax: 91 578 27 16

e-mail: fen@mx4.redestb.es

Depósito Legal: M-34.366-1999

Fotocomposición: CICEGRAF, S. L.

Imprime: EFCA, S. A.

Prólogo

Por varias razones que comentaré a título propio y como Presidente de la FEN, me resulta muy agradable tener la posibilidad de escribir el Prólogo de esta publicación.

Los que hemos tenido la suerte de vivir la historia de la nutrición en los últimos 40 años, hemos sido testigos de los grandes avances realizados, relativamente en un corto período de tiempo, en cuanto al interés por el conocimiento del ácido fólico. Incluso nosotros, hemos podido participar, modestamente, en la evolución de estos conocimientos y hemos sido pioneros en la determinación polarográfica de este compuesto y su diferenciación de los otros componentes del complejo vitamínico B.

Por aquel entonces, se pensaba que las llamadas enfermedades carenciales se debían específicamente a la carencia en la dieta de un determinado componente que llamábamos nutriente. Pero no se tardó mucho tiempo en conocer que en el concepto de anemia en general, se incluían una serie de alteraciones muy diversas que, con el tiempo, fueron responsabilizando a otros nutrientes o minerales como es el caso del hierro, de la vitamina B₁₂ o de la B₆. Por otra parte, el ácido fólico es uno de los mejores ejemplos de las nuevas ideas que los nutriólogos, desde no hace mucho tiempo, están considerando en la relación dieta-enfermedades crónicas degenerativas. Por ejemplo, sabemos hoy que no es un solo componente de la dieta el que tiene un papel en estas enfermedades que constituyen, como se sabe, la mayor causa de muerte en los países desarrollados. Fue precisamente en las enfermedades cardiovasculares donde mejor se vio este papel y, posiblemente, fue pionero el descubrimiento de que la acción de las llamadas proteínas de baja densidad, su acción agresiva para el endotelio, estaba en cierto sentido condicionada con la presencia de algunas vitaminas antioxidantes. Este había sido el primer paso en el reconocimiento de que la dieta como un todo es lo que hay que tener en cuen-

ta en la posible relación de la misma con estas enfermedades. En el caso de las enfermedades cardiovasculares, se sabía desde hace tiempo, que el principal problema era la cantidad y la calidad de la grasa dietética. Sin embargo, un porcentaje importante de estos enfermos, no respondían a esta visión clásica, ya que había un porcentaje mucho menor, un 10%, que llamamos no lipemio-dependientes, y en los que el ácido fólico puede tener un destacado papel, siendo su diagnóstico más eficaz, la elevación sanguínea de un metabolito como es la homocisteína. Este aminoácido, cuya elevación es un índice de diagnóstico cada vez más extendido, está regulado por componentes dietéticos entre los que el ácido fólico, junto con la vitamina B₁₂ y B₆ ocupan un lugar destacado. Este último comentario sería suficiente para justificar el interés que en estos momentos se está demostrando por el ácido fólico, que de ser considerado casi exclusivamente como un nutriente fundamental para el mantenimiento de fisiologismo del tubo neural, cada vez se le suscriben mayores papeles, llegando a veces a situaciones tan peculiares como al enriquecimiento de productos lácteos en el mismo.

La actualidad, y al mismo tiempo complejidad de las propiedades del ácido fólico, son suficientes para la presentación de esta publicación, que va dirigida no solamente a los interesados en los aspectos dietéticos sino que queremos, y así nos lo han manifestado, que puede ser de interés para los clínicos.

Para lograr este nada fácil objetivo, hemos tenido la suerte de contar con un excelente equipo especializado en el tema, que trabaja en la Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas de la Universidad San Pablo-CEU de Madrid, y que mantiene una estrecha colaboración con el grupo del Profesor J. Selhub de la Tufts University de Boston, que tanto ha hecho por el conocimiento de las propiedades y posibilidades del ácido fólico.

Para terminar, agradecer a este equipo el haber logrado que dentro de un lenguaje de alta calidad científica, prevalezca una gran claridad en la exposición para que pueda ser útil tanto a los interesados en el mundo de la dietética como en el de la clínica.

Gregorio Varela Mosquera
Presidente de la FEN

ÍNDICE

	<u>Página</u>
Introducción	9
Estructura química	10
Propiedades físico-químicas	12
Absorción y metabolismo	12
Funciones bioquímicas y actividad biológica	15
Folatos y salud	17
Recomendaciones dietéticas	24
Fuentes alimentarias	28
Valoración del estado nutricional. Diagnóstico de la carencia ...	30
Toxicidad	34
Bibliografía	36

INTRODUCCIÓN

El término ácido fólico se aplica en realidad a toda una familia de vitámeros con actividad biológica equivalente. Dentro de la nomenclatura, otros términos como folato, folatos, y folacina se suelen emplear indistintamente. En algunos casos también se utiliza el término vitamina B₉ (1).

El ácido fólico fue aislado en 1943 por el grupo de E.L. Robert Stokstad (Laboratorios Lederle), a lo que siguió la identificación y síntesis del ácido pteroilmonoglutámico en 1945 (2). Quince años antes, Lucy Wills había descrito un «nuevo factor hematopoyético» en la levadura, que tenía capacidad para curar la anemia macrocítica tropical en la India: a este nuevo y desconocido factor se le denominó «Factor Wills», encontrándose en extracto de hígado utilizado para la curación de la anemia perniciosa. Tras diferentes intentos de identificar este factor para el que se le asignaban diversos nombres (vitamina M, vitamina B_c), fueron Mitchell y col. en 1941 (3) quienes propusieron el término «ácido fólico» a un factor de crecimiento presente en las hojas de las espinacas.

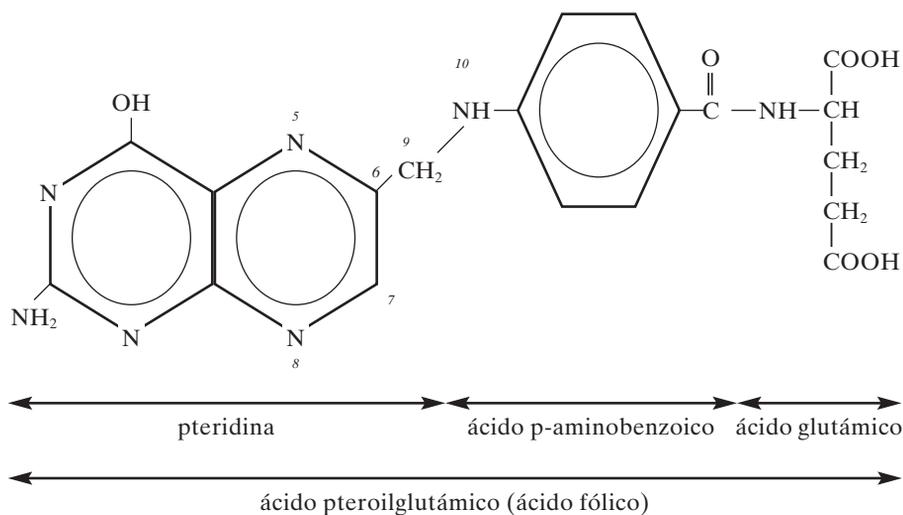
Las interacciones metabólicas del ácido fólico con la vitamina B₁₂, y su común asociación con la anemia megaloblástica han constituido una parte muy importante de la historia de ambas vitaminas. De forma retrospectiva podemos reconocer que la vitamina B_c era lo que hoy conocemos como ácido fólico, y que quedaba en el aire un «factor extrínseco» que posteriormente se denominaría vitamina B₁₂.

La primera mitad del presente siglo se ocupó de la identificación y síntesis de las formas de la vitamina para el tratamiento de la deficiencia y anemia, mientras que la segunda mitad ha estado orientada a la nueva investigación en relación a la absorción y metabolismo y sus nuevas funciones frente a cáncer, enfermedades cardiovasculares, y defectos de nacimiento.

ESTRUCTURA QUÍMICA

Todos los folatos tienen en común la estructura del ácido pteroilglutámico (PteGlu), molécula constituida por un anillo de pteridina unido por un puente metileno a un residuo de ácido p-aminobenzoico que a su vez se une por enlace amida a un residuo de ácido glutámico (Figura 1). Los distintos folatos se diferencian en el anillo de pteridina, que puede presentar varias formas reducidas y varios tipos de sustituciones, y en el residuo de p-aminobenzoglutamato, que puede presentar unidos en enlace peptídico un número variable de residuos de glutamato.

Figura 1
Estructura química del ácido pteroilglutámico



Fórmula bruta: $C_{19}H_{19}O_6N_7$

Peso molecular: 441

El anillo de pteridina puede encontrarse parcialmente reducido en la posición 7, 8 ($H_2PteGlu_n$ o DHF) o completamente reducido en las posiciones 5, 6, 7 y 8 ($H_4PteGlu_n$ o THF). El tetrahydrofolato, a su vez, es capaz de aceptar unidades de un sólo átomo de carbono que se fijan en las posiciones 5, 10 o ambas y pueden encontrarse en diferentes estados de oxidación:

- en las formas más oxidadas, la sustitución se puede producir en la posición 5 (5-formil- $H_4PteGlu_n$), en la posición 10 (10-formil- $H_4PteGlu_n$) o en ambas (5,10-metencil- $H_4PteGlu_n$),

- en las formas intermedias, la sustitución ocupa ambas posiciones (5,10-metilén- $H_4PteGlu_n$) y
- en las formas más reducidas, la sustitución ocupa la posición 5 (5-metil- $H_4PteGlu_n$).

Así mismo, todos los folatos pueden presentar un número variable de residuos glutámicos unidos a la estructura, siendo los más frecuentes en el organismo los mono-, penta- y hexaglutamatos (4). Los derivados reducidos de los poliglutamatos son los que constituyen las formas biológicamente activas y las posiciones N5 y N10 son los sitios activos de la molécula de los folatos.

En la tabla 1 quedan reflejados los diferentes derivados que constituyen la familia de los folatos y las nomenclaturas más frecuentemente utilizadas.

Tabla 1
Los folatos. Esquema de estructuras y nomenclaturas

Nombre del compuesto	Característica estructural	Abreviaturas
ácido pteroilglutámico	no reducido,	PteGlu
ácido fólico	sin sustituciones	
dihidrofolato	-H en 5,6	$H_2PteGlu_n$
ácido dihidrofólico		DHF
tetrahidrofolato	-H en 5,6,7,8	$H_4PteGlu_n$
ácido tetrahidrofólico		THF
5-formiltetrahidrofolato *	-CHO en 5	5-formil- $H_4PteGlu_n$
ácido 5-formiltetrahidrofólico		5-formil-THF
ácido folínico		
10-formiltetrahidrofolato	-CHO en 10	10-formil- $H_4PteGlu_n$
ácido 10-formiltetrahidrofólico		10-formil-THF
5,10-meteniltetrahidrofolato *	-CH= en 5,10	5,10-metenil- $H_4PteGlu_n$
ácido 5,10-meteniltetrahidrofólico		5,10-metenil-THF
5,10-metiléntetrahidrofolato *	-CH ₂ - en 5,10	5,10-metilén- $H_4PteGlu_n$
ácido 5,10-metiléntetrahidrofólico		5,10-metilén-THF
5-metiltetrahidrofolato *	-CH ₃ en 5	5-metil- $H_4PteGlu_n$
ácido 5-metiltetrahidrofólico		5-metil-THF
...monoglutamato	1 glutamato	...PteGlu
...poliglutamato	n glutamatos	...PteGlu _n

(*) A pesar de la presencia de sustituyentes en el anillo de pteridina y, por tanto, de saturarse el doble enlace 5-6 con un sólo hidrógeno, el prefijo indicando reducción (tetrahidro-) sigue manteniéndose por convenio (5).

PROPIEDADES FÍSICO-QUÍMICAS

El ácido fólico (ácido pteroilglutámico) se presenta como un polvo cristalino de color amarillo anaranjado. Es poco soluble en agua (0,5 g/l) pero fácilmente soluble en soluciones ácidas o básicas débiles. Es insoluble en alcohol, acetona, éter y cloroformo. El ácido fólico cristalizado es estable al calor, al aire y en solución neutra, por el contrario, es sensible a la luz, la radiación ultravioleta, los ácidos, los álcalis, los oxidantes y los reductores. Las formas reducidas (dihidrofolato y tetrahidrofolato) son inestables en presencia de aire (6).

ABSORCIÓN Y METABOLISMO

Absorción

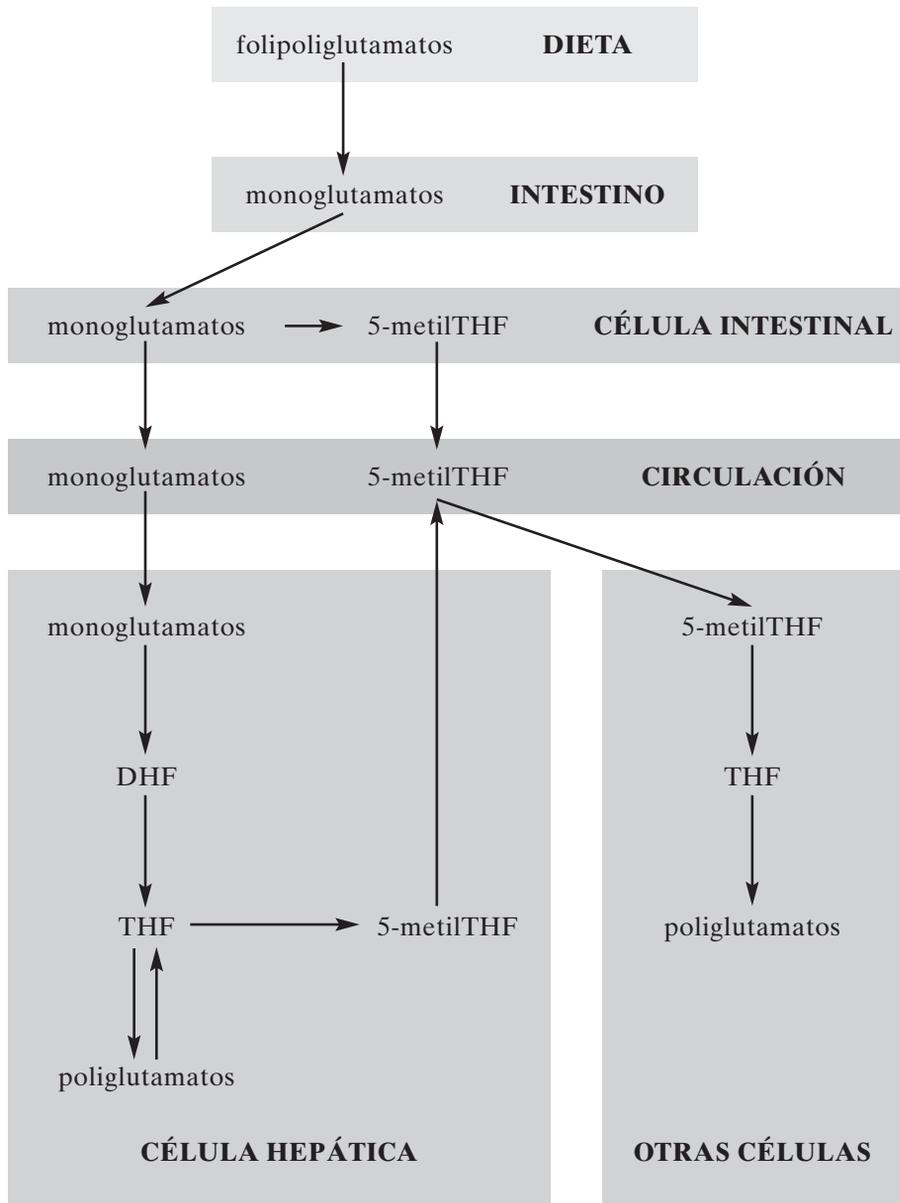
Los folatos en la alimentación se encuentran en su mayor parte (90%) como poliglutamatos ligados a proteínas. En el intestino, son liberados de las proteínas alimentarias por acción de las proteasas digestivas. Posteriormente, los folilpoliglutamatos deben perder sus residuos glutámicos para poder ser absorbidos a nivel intestinal (7, 8). La pteroilpoliglutamato hidrolasa presente en la membrana de «borde en cepillo» de las células intestinales es el enzima que cataliza la reacción. Los monoglutamatos así formados ingresan en la célula intestinal mediante un mecanismo de transporte activo, aunque a altas dosis el mecanismo de absorción de elección es la difusión pasiva. En el borde en cepillo se ha descrito una proteína de alta afinidad por los folatos, llamada la «proteína ligante de folatos» que podría estar implicada en el transporte activo (9).

Los folatos que ingresan en la célula intestinal son transferidos al plasma sin sufrir apenas más transformaciones, a excepción de una pequeña parte que es reducido y metilado para dar lugar a 5-metilTHF.

Distribución

El 5-metilTHF por la circulación general difunde a los tejidos y los demás derivados monoglutámicos son metabolizados principalmente a nivel del hígado. Allí, los monoglutamatos son reducidos y metilados formándose 5-metilTHF, el cual es cedido de nuevo a la circulación desde donde llegará a todos los tejidos. Las formas activas van a

Figura 2
Absorción y distribución de los folatos en el organismo



Adaptado de (6).

ser siempre las formas reducidas. Por ello, en el hígado y otros tejidos existe un enzima, la dihidrofolato reductasa que cataliza la reducción a dihidrofolato (DHF) y tetrahidrofolato (THF). Además, el hígado también almacena folatos como poliglutamatos, principalmente como pentaglutamatos. Estas reservas (en torno a 5 ó 10 mg) son suficientes para cubrir las necesidades durante aproximadamente 4 meses.

Gracias al metabolismo hepático, la forma circulante mayoritaria es el 5-metilTHF. En la circulación, el 5-metilTHF se encuentra unido a proteínas, principalmente a albúmina y a una proteína de alta afinidad por los folatos, la llamada «proteína ligante de folatos». La tasa plasmática de folatos es de 10 a 30nmol/l mientras que en los eritrocitos se encuentra en una concentración de 10 a 30 veces más alta.

Los folatos se distribuyen en el organismo a través de la circulación principalmente hacia tejidos de rápida división celular, como la médula ósea o la mucosa gastrointestinal, ya que necesitan el folato para la síntesis de ADN. En los tejidos de mamíferos, se encuentran principalmente como derivados poliglutamados, encontrándose los pteroilmonoglutamatos únicamente en plasma y orina. La poliglutamilación y las proteínas ligante de folatos son las responsables de la retención de los folatos en los tejidos (10, 11).

El contenido total de folatos en el organismo se encuentra entre 5 y 10 mg, siendo los órganos más ricos en folatos el hígado (2,7-15,6 mg/g) y el cerebro. La tasa de folatos en líquido cefalorraquídeo es 3 ó 4 veces superior a la tasa plasmática (6).

Metabolismo

A nivel de los tejidos periféricos, el 5-metilTHF penetra en el interior de la célula, gracias a un sistema específico. Allí, pierde su grupo metilo al cederlo a la homocisteína en la síntesis de metionina, reacción que es catalizada por la metionina sintasa, enzima que también requiere de la vitamina B₁₂ para su actividad. El THF formado es el sustrato preferente en las reacciones de poliglutamilación, en las cuales la folilpoliglutamato sintasa adiciona de nuevo los residuos glutámicos y los folatos quedan retenidos en el interior de la célula, ya que sólo pueden abandonarla si se transforman de nuevo en derivados monoglutámicos. El mecanismo de poliglutamación implica que la mayoría de los folatos celulares contienen cinco o seis residuos de glutamato. Sin embargo, hay condiciones especiales como la deficiencia

dietaria, alcoholismo, terapia con metotrexato y otros fármacos antifolato, que se han asociado con una mayor elongación de la cadena de restos de ácido glutámico, aunque el mecanismo de este fenómeno no se conoce bien.

Los poliglutamatos son los coenzimas de las pteroproteínas, enzimas implicadas en el metabolismo de las unidades monocarbonadas. El metabolismo específico y la función fisiológica de los diferentes derivados se describirá en el siguiente apartado.

Eliminación

Los folatos son eliminados del organismo a través de las vías fecal y urinaria. En las heces aparecen folatos procedentes de la fracción alimentaria que no es absorbida (aproximadamente un 20%), de la secreción biliar y de la síntesis por las bacterias intestinales. Parte de los folatos secretados en la bilis son de nuevo reabsorbidos, estableciéndose un ciclo enterohepático importante. Así mismo, los folatos sintetizados por las bacterias intestinales pueden ser absorbidos, contribuyendo en pequeña proporción al estatus corporal en folatos.

A través de la orina se eliminan los folatos metabolizados como pteridinas y ácido benzoilglutámico, compuestos que se forman tras la ruptura del enlace C9-N10 del ácido fólico. A nivel renal, también se produce una importante reabsorción tubular de los folatos filtrados. El rango de folatos eliminados por vía urinaria oscila entre 1 y 10 $\mu\text{g}/\text{día}$ en forma de metabolitos (6).

FUNCIONES BIOQUÍMICAS Y ACTIVIDAD BIOLÓGICA

En la célula, la función de los folatos reside principalmente en su capacidad para donar y captar unidades de carbono. El THF es capaz de captar el grupo metilo de la serina en una reacción reversible catalizada por la serina hidroximetil transferasa que da lugar a 5,10-metilénTHF (Figura 3).

El 5,10-metilénTHF es el derivado más inestable y se disocia en seguida en formaldehído y THF pero, sin embargo, participa en una serie de reacciones de gran importancia:

- cede el grupo metileno y dos electrones del anillo de pteridina para la síntesis de deoxitimidina monofosfato a partir de deo-

El 5-metilTHF es el derivado que cede su grupo metilo en la síntesis de metionina a partir de homocisteína en una reacción catalizada por la metionina sintasa, enzima que además requiere la presencia de vitamina B₁₂ como cofactor. Esta es una de las reacciones principales del ciclo de la metilación, en el cual se sintetiza S-adenosilmetionina, molécula que actúa como donante de grupos metilo en un sinnúmero de reacciones de transmetilación implicadas en el metabolismo celular. Además, es la única reacción en la que el 5-metilTHF puede perder su grupo metilo. Como se ha indicado anteriormente, los folatos en la circulación se encuentran principalmente en la forma de 5-metilTHF. Para que puedan ser retenidos en la célula es necesario que adquieran residuos glutámicos adicionales, pero el 5-metilTHF no es buen sustrato de la folilpoliglutamato sintasa. El 5-metilTHF debe demetilarse en la reacción catalizada por la metionina sintasa para convertirse en THF y ser susceptible de poliglutamilación, por lo que esta reacción es también necesaria para la captación de los folatos circulantes (4).

En resumen, los folatos participan en el metabolismo de ciertos aminoácidos, en la síntesis de S-adenosilmetionina y en la síntesis de purinas y pirimidinas. En cuanto a los aminoácidos, participan en el catabolismo de la histidina y la glicina, en la interconversión glicina-serina y en la síntesis de metionina. También participan en la síntesis de proteínas al actuar en la reacción de formilación de la metionina. La S-adenosilmetionina es la molécula donante de grupos metilo. Las purinas (adenina y guanina) y las pirimidinas (timina, citosina, uracilo) se unen a moléculas de azúcares (ribosa y desoxiribosa) y ácido fosfórico para formar los nucleótidos (AMP, GMP, TMP, CMP, UMP). Los nucleótidos forman parte de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) y de derivados de gran importancia metabólica (AMPcíclico, ATP, GTP, etc.).

FOLATOS Y SALUD

La carencia clásica

Sintomatología. El ácido fólico es un nutriente esencial para la vida celular por lo que su deficiencia da lugar al desarrollo de patologías. El trastorno más frecuente que se produce como consecuencia de una deficiencia de ácido fólico es la anemia macrocítica y megaloblástica, cuya sintomatología clínica es muy parecida a la de la anemia inducida por deficiencia de vitamina B₁₂. Si se instaura de forma cró-

nica, además de signos hematológicos, aparecen signos generales y neuropsiquiátricos. Entre los signos generales, cabe destacar la astenia y la anorexia, que van apareciendo de forma progresiva. Entre los signos neuropsiquiátricos se observan trastornos del sueño y la memoria, irritabilidad y convulsiones. En algunos casos también se puede producir neuropatía periférica, síndrome cerebeloso, depresión y demencia.

Cuando la deficiencia se produce de forma aguda, como en el caso de la administración de fármacos antifolatos (ej. metotrexato), se manifiesta a través de sintomatología digestiva, cutánea y hematológica. A nivel del digestivo se producen náuseas y diarrea. En cuanto a la sintomatología cutánea, la deficiencia aguda produce ulceración en las mucosas bucofaríngeas y dermatitis de aspecto variable (herpetiforme, eczematosa, exfoliativa o de tipo acneico) (6).

Cuando los depósitos corporales de folatos son normales, la deficiencia tarda unos 4 meses en desarrollarse. Si hay depleción inicial de los depósitos, la sintomatología aparece a los 2 ó 3 meses (12). Los síntomas y signos de la carencia revierten o mejoran con la administración de ácido fólico, siempre que las lesiones, sobretodo de tipo neurológico, no sean ya irreversibles.

Epidemiología. La carencia de folatos se produce especialmente en ciertas poblaciones de riesgo y bajo una serie de circunstancias especiales. Entre ellas cabe destacar (6, 12, 13):

- **la mujer embarazada:** la anemia por carencia de ácido fólico es muy frecuente en el tercer trimestre del embarazo. Se produce principalmente debido al incremento en los requerimientos nutricionales. Es frecuente tanto en países en vías de desarrollo como en los más industrializados.
- **las personas de edad avanzada:** la carencia de folatos en las personas de edad avanzada suele manifestarse a través de los signos hematológicos y suele asociarse a trastornos en el comportamiento, memoria y demencia. En la mayor parte de los casos se produce por un aporte inadecuado a través de la dieta.
- **los prematuros y los recién nacidos:** la carencia en ácido fólico se produce cuando los recién nacidos no han podido acumular suficientes reservas de folatos durante la vida intrauterina, cuando son alimentados con leche pobre en ácido fólico o porque la madre lactante es deficiente en ácido fólico.

- **la patología intestinal:** ciertas patologías como la Enfermedad de Crohn, la enfermedad celíaca, la colitis ulcerosa y la resección intestinal pueden conducir a deficiencia en folatos debido a una alteración en su absorción a nivel intestinal.
- **el alcoholismo crónico:** la deficiencia en folatos es frecuente en los alcohólicos crónicos, sobre todo en los bebedores de vino y bebidas alcohólicas de alta graduación, aunque lo es menos entre los consumidores de cerveza, ya que ésta contiene una cantidad importante de ácido fólico. En los alcohólicos, la deficiencia se produce como consecuencia de varios mecanismos: la disminución de la ingesta, la disminución en la absorción y la perturbación del metabolismo de los folatos por efecto del alcohol, que secuestra los folatos a nivel hepático.
- **el cáncer:** las enfermedades malignas suelen ir asociadas a carencia de folatos debido principalmente a una disminución en la ingesta y a un aumento en los requerimientos por parte de los tejidos en rápido crecimiento.
- **la carencia de vitamina B₁₂:** la carencia de esta otra vitamina también puede inducir deficiencia en folatos ya que altera su metabolismo. La carencia de B₁₂ inhibe el funcionamiento del enzima metionina sintasa lo que conduce a la acumulación de los folatos como metilTHF en detrimento de otros derivados activos.
- **las interacciones medicamentosas:** ciertos fármacos interfieren con la absorción o el metabolismo del ácido fólico, dando lugar a la anemia megaloblástica característica de la carencia en folatos. En la tabla 4 se resumen los fármacos antifolatos de mayor relevancia. En algunos casos, la interacción con el metabo-

Tabla 4
Principales fármacos antifolato

Actividad farmacológica	Fármacos antifolatos
antitumorales	metotrexato
antipalúdicos	pirimetamina
antibióticos	trimetoprim
diuréticos	triamtereno
antirreumáticos	sulfasalacina
antiepilépticos	primidona, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico
anticonceptivos orales	

lismo del ácido fólico se produce como consecuencia del propio mecanismo de acción del fármaco: metotrexato, trimetoprim, pirimetamina y triamtereno son inhibidores de la dihidrofolato reductasa. En otros casos, el efecto antifolato es un efecto secundario y muchas veces de carácter desconocido (14-18).

- **los errores congénitos del metabolismo:** son anomalías genéticas en el metabolismo de los folatos que conducen a patologías en general graves y de difícil tratamiento. Se han descrito principalmente en niños, en los que la sintomatología importante es anemia megaloblástica y retraso mental severo. Entre ellas cabe destacar:
 - **el déficit congénito en la absorción:** se inhibe la absorción de todos los folatos. Se manifiesta inicialmente por anemia megaloblástica y luego se agrava con retraso mental y convulsiones.
 - **el déficit de metionina sintasa:** se produce por una anomalía genética en el metabolismo de la vitamina B₁₂.
 - **el déficit en formiminoglutamato transferasa:** produce de forma variable retraso mental, convulsiones y anemia megaloblástica. Su mecanismo es desconocido.
 - **el déficit en dihidrofolato reductasa:** da lugar a anemia megaloblástica y signos neurológicos. El déficit total es incompatible con la vida.
 - **el déficit en metiléntetrahidrofolato reductasa:** da lugar a manifestaciones neurológicas severas, retraso psicomotor y alteraciones del comportamiento. Además, también se observa homocistinuria, hiperhomocisteinemia y deficiencia en metionina, ya que al inhibirse la formación de 5-metilTHF no puede realizarse la síntesis de metionina a partir de la homocisteína.
 - **el síndrome del cromosoma X frágil:** da lugar a malformaciones y retraso mental. Su etiología es todavía desconocida, pero se sospecha pueda estar relacionada con la carencia de ácido fólico.

La anemia megaloblástica suele tratarse con dosis de 10 a 20 mg/día de ácido fólico por vía oral. La forma farmacológica más utilizada es el 5-formilTHF o ácido folínico. Se presenta en formas de adminis-

tración oral y parenteral normalmente bajo la forma de folinato cálcico.

Las nuevas funciones

La anemia megaloblástica sigue siendo una patología frecuente especialmente en poblaciones de riesgo como embarazadas o alcohólicos, pero en la actualidad la deficiencia o la suplementación de ácido fólico parece también relacionarse con otro tipo de patologías, de manera que se han propuesto nuevas fórmulas de terapia o prevención basadas en el ácido fólico.

La Prevención de los Defectos del Tubo Neural (DTN). Los DTN son malformaciones congénitas que afectan a la formación del tubo neural. En sus diferentes formas (anencefalia, meningocele, espina bífida), son especialmente graves y muchas veces incompatibles con la vida. La etiología de estos DTN es multifactorial y en ella están implicados tanto factores genéticos como ambientales, entre los que el estatus nutricional en ácido fólico juega un papel importante. Este hecho ha sido demostrado en varios estudios. Por ejemplo, Kirke y col. (19) y Daly y col. (20) demostraron que la concentración sanguínea de folatos al inicio de la gestación es un factor de riesgo independiente en el desarrollo de los DTN, ya que riesgo y folatos se relacionan de forma inversa, de manera que el riesgo es 8 veces mayor en las mujeres cuyos niveles de folatos son menores que 150 µg/l que en aquellas con niveles de folatos superiores a 400 µg/l. Otros estudios observacionales también parecen demostrar que el uso de preparados multivitamínicos con ácido fólico o la ingesta elevada de folatos en la dieta ejerce un papel protector frente a la incidencia de DTN (21-23).

Sin embargo, los estudios de intervención, en los que se ha determinado el efecto de la suplementación materna con ácido fólico durante la gestación sobre la prevalencia de DTN en los hijos, han sido los más definitivos para establecer el papel preventivo del ácido fólico en las primeras etapas de la gestación. El más significativo fue el realizado por el Consejo de Investigaciones Médicas del Reino Unido (United Kingdom Medical Research Council (MRC)). Este organismo planeó un ensayo doble ciego y aleatorizado para evaluar el papel de la suplementación con ácido fólico en la prevención de DTN. El estudio se realizó en 33 centros en 7 países diferentes e involucró a un total de 1817 mujeres de alto riesgo, es decir, que ya habían padecido un embarazo afectado por DTN, que planeaban una nueva gestación.

Las mujeres fueron clasificadas aleatoriamente en cuatro grupos experimentales que recibieron respectivamente: ácido fólico, ácido fólico y suplemento polivitamínico sin ácido fólico, suplemento polivitamínico sin ácido fólico o placebo. La dosis de ácido fólico empleada fue de 4 mg diarios. Se completaron 1195 gestaciones antes de que el ensayo se interrumpiera al considerarse que los resultados eran suficientemente concluyentes: entre las 593 mujeres que tomaron el suplemento de ácido fólico, sólo se observaron 6 casos de DTN (1%), mientras que entre las 602 mujeres que no lo recibieron, padecieron DTN 21 hijos (3,5%). Es decir, la suplementación con 4 mg diarios de ácido fólico en la etapa periconcepcional redujo el riesgo de recurrencia de DTN en un 72%. El preparado polivitamínico sin ácido fólico no ejerció, sin embargo, ningún efecto protector (24).

El estudio del MRC descrito anteriormente fue un ensayo de recurrencia, es decir, se evaluaba la capacidad del ácido fólico para prevenir un embarazo afectado por DTN en una mujer que ya había padecido uno o más embarazos afectados y que, por tanto, es considerada de alto riesgo. En un ensayo realizado en Hungría, Czeizel y Dudás (25, 26) evaluaron la capacidad del ácido fólico para prevenir la ocurrencia de DTN, es decir un primer embarazo afectado. El ensayo fue doble ciego y aleatorizado y en él se administró diariamente un suplemento multivitamínico con 0,8 mg de ácido fólico o un suplemento mineral. Ningún niño nació con DTN entre las 2391 madres que recibieron el suplemento vitamínico con ácido fólico y 6 casos se detectaron entre las 2052 madres que recibieron el suplemento mineral. La suplementación con 0,8 mg diarios de ácido fólico en la etapa periconcepcional redujo el riesgo de ocurrencia de DTN significativamente.

El riesgo relativo combinado en los estudios de intervención aleatorizados más significativos (24, 25, 27) es de 0,25 (intervalo de confianza 95%: 0,12-0,55), es decir, la suplementación con ácido fólico puede prevenir el desarrollo de DTN en un 75 % de los casos (28).

La regulación de la Homocisteína. La concentración elevada de homocisteína en sangre se asocia con la enfermedad vascular (29), ya que el aminoácido podría estar implicado en la oclusión vascular y en la trombogénesis (30). Gracias a la implicación del ácido fólico en el metabolismo de la homocisteína, la suplementación con ácido fólico puede ser efectiva en el tratamiento de la hiperhomocisteinemia y, por tanto, en la prevención de las lesiones vasculares a distintos niveles (31, 32).

En uno de los primeros estudios de intervención realizados, Brattström y col. (33) observaron una reducción significativa de la concentración de homocisteína administrando suplementos con una dosis de 5 mg/día de ácido fólico en hombres y mujeres ligeramente hiperhomocisteinémicos. Posteriormente, Ubbink (34) también consiguió normalizar la concentración de homocisteína administrando un complejo vitamínico con ácido fólico en una dosis más baja (1 mg/d) y además vitamina B₆ (12,2 mg/día) y vitamina B₁₂ (0,4 mg/día). Posteriormente, este mismo grupo evaluó la capacidad de las tres vitaminas B, en conjunto y por separado, y observaron que el ácido fólico en una dosis de 650 µg/día era capaz de reducir la concentración de homocisteína en casi un 50% en pacientes con ligera hiperhomocisteinemia, mientras que la vitamina B₆ no producía ningún efecto y la vitamina B₁₂ reducía la concentración de homocisteína en una menor magnitud (14,8%) (31). El efecto del combinado, por tanto, era debido al ácido fólico.

En otro sentido, cuando se relaciona la ingesta de ácido fólico con la concentración plasmática de homocisteína, se establece una correlación negativa entre ambas, de manera que las concentraciones más bajas de homocisteína se mantienen cuando la ingesta de ácido fólico alcanza los 350-400 µg/día (35, 36). Así mismo en estudios observacionales parece demostrarse también que la baja concentración de folatos en suero se asocia a un mayor riesgo de infarto (37) y enfermedad coronaria (38).

La variante termolábil de la metiléntetrahidrofolato reductasa. Recientemente se ha identificado la presencia de una variante del enzima metiléntetrahidrofolato reductasa que presenta menor actividad y es más termolábil (39) y que se produce por una mutación genética (40). La presencia de la variante termolábil da lugar a una serie de alteraciones en el metabolismo de los folatos y ha sido implicada en la etiología de la enfermedad cardiovascular (41) y en la etiología de las malformaciones congénitas conocidas como defectos del tubo neural (42-44). Los individuos que presentan esta mutación pueden tener un mayor requerimiento de folatos.

La prevención del cáncer. El estatus en folatos puede participar en la modulación de las transformaciones neoplásicas, especialmente a nivel de ciertos tejidos epiteliales. La deficiencia en ácido fólico parece acelerar el desarrollo tumoral y la suplementación con ácido fólico podría prevenir el avance del proceso tumoral, especialmente en el

cáncer de estómago y colon, o reducir el riesgo de carcinogénesis (45). Son necesarios, sin embargo, mayor número de estudios para clarificar el papel del ácido fólico en la prevención del cáncer.

RECOMENDACIONES DIETÉTICAS

Población General

Las ingestas recomendadas para folatos se calculan en base al requerimiento mínimo de ácido fólico puro aumentando la cantidad para cubrir la biodisponibilidad incompleta, la variación individual y la necesidad de reservas adecuadas.

La tabla 2 recoge las recomendaciones dietéticas actuales para la población española (46) y para la población estadounidense (47), según la edad, sexo y estado fisiológico. En la tabla 3 quedan reflejadas las reco-

Tabla 2
Recomendaciones dietéticas de ácido fólico:
España y Estados Unidos

Categoría y edad (años)	Recomendaciones dietéticas españolas (µg/día)	Recomendaciones dietéticas estadounidenses (µg/día)
Niños		
0-0,5	40	25
0,5-1	60	35
1-3	100	50
4-6	100	75
7-10	100	100
Hombres		
10-12	100	150
12-51+	200	200
Mujeres		
10-12	100	150
12-51+	200	180
Gestación	+200	400
Lactación	+100	260-280

Adaptado de Moreiras y col. (46) y Food and Nutrition Board (47).

Tabla 3
Recomendaciones dietéticas de ácido fólico para adultos:
Organismos internacionales y Europa

	Hombres (µg/día)	Mujeres (µg/día)
FAO/WHO	200	170
Estados Unidos	200	180
Reino Unido	200	200
Holanda	200-300	200-300
Francia	300	300
Alemania	300	300
España	200	200

Adaptado de de Bree (48).

mendaciones dietéticas de ácido fólico para adultos (mayores de 18 años) propuestas por diferentes organismos mundiales y europeos (48).

Lo más habitual es la recomendación de 200 µg/día para hombres y mujeres. Recientemente ha surgido un nuevo concepto en torno a las recomendaciones de ácido fólico: los equivalentes dietarios de folato (EDF). Este concepto se basa en la diferente biodisponibilidad de los folatos presentes de forma natural en los alimentos y del folato sintético que se añade a los alimentos fortificados. Dado que cada vez es más elevado el número de alimentos fortificados y la biodisponibilidad del folato añadido en ellos es mayor, se ha considerado oportuno expresar las ingestas recomendadas en unidades de EDF, de tal forma que:

$$\text{EDF} = \mu\text{g folato alimentario} + (1,7 \times \mu\text{g folato sintético})$$

En este caso, las recomendaciones dietéticas para adultos se cifrará en 400 EDF diarios (49).

Prevención de los Defectos del Tubo Neural

Recurrencia. En 1991, el Consejo Médico del Reino Unido, como conclusión al estudio realizado, publicó:

«La suplementación con ácido fólico puede ser ya recomendada a todas las mujeres que han padecido embarazos afectados por DTN y los organismos encargados de la salud pública deben tomar medidas para asegurar que todas las mujeres en edad de procrear reciben suficiente ácido fólico.» (24)

La respuesta de las autoridades sanitarias al llamamiento realizado en el estudio del Consejo Médico del Reino Unido, no se hizo esperar mucho. En ese mismo año, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (Centers for Disease Control, CDC) recomendó que todas las mujeres que habían padecido anteriormente un embarazo afectado por DTN y que planearan una nueva gestación tomaran un suplemento de 4 mg diarios de ácido fólico con el fin de prevenir la recurrencia de DTN. El suplemento debía tomarse como mínimo desde un mes antes de la concepción y durante el primer trimestre de la gestación (50). Esta recomendación se dirigió únicamente a mujeres de alto riesgo y no incluía a: mujeres que nunca hubieran padecido un embarazo afectado por DTN, familiares de madres con hijos afectados por DTN, mujeres con espina bífida o mujeres epilépticas en tratamiento con valproato.

Algo más tarde, las autoridades sanitarias en Reino Unido y Holanda formularon recomendaciones similares (4-5 mg/día) para reducir el riesgo de recurrencia de DTN (51, 52). Esta recomendación sigue hoy siendo aceptada (48). Aun en dosis muy elevadas (15 mg/día) no se han descrito efectos tóxicos adversos del ácido fólico en sujetos sanos. Sin embargo, la suplementación en dosis superiores a 1 mg/día podría complicar el diagnóstico de la deficiencia de vitamina B₁₂ y en el caso de la epilepsia, podría inducir ataques epilépticos en pacientes bajo tratamiento anticonvulsivante (53, 54). Debido a estos efectos secundarios potenciales, los suplementos de ácido fólico en dosis comprendidas entre 4 y 5 mg/día sólo deben administrarse bajo supervisión médica.

Ocurrencia. En lo referente a la prevención de la ocurrencia de los DTN (primer embarazo afectado), la dosis mínima eficaz de ácido fólico no está tan definida. En los diferentes estudios realizados, se ha observado reducción significativa del riesgo con dosis que van desde 0,4 mg/día hasta 1 mg/día (21, 22, 25, 55). Como resultado de todos estos estudios, los Departamentos de Salud de Estados Unidos (US Department of Health and Human Services) y Holanda (Health Council/Food and Nutrition Council) ampliaron la recomendación a todas las mujeres:

«Todas las mujeres en edad de procrear que puedan quedarse embarazadas deben consumir 0,4 mg de ácido fólico diarios (naturales, de alimentos fortificados o de suplementos) con el fin de reducir el riesgo de un embarazo afectado por espina bífida u otro tipo de DTN.» (52, 56).

En la recomendación holandesa, se especificaron también como mujeres con un mayor riesgo de embarazo afectado por DTN a aque-

llas en tratamiento antiepiléptico, pacientes con diabetes mellitus o mujeres bajo tratamiento hormonal para inducir la ovulación. En estos casos, recomendaban la ingesta de suplementos farmacológicos con 0,4 mg/día además de la dieta normal. Para obtener la cantidad de ácido fólico necesaria, se propusieron tres medidas:

- el cambio de los hábitos alimentarios hacia el consumo de alimentos ricos en folatos,
- la fortificación de alimentos con ácido fólico
- el uso de suplementos vitamínicos farmacológicos.

Recomendaciones similares han sido propuestas en el Reino Unido (51), Australia (57) y Canadá (58).

En Estados Unidos, el país pionero en las recomendaciones de ácido fólico, ya se han iniciado campañas activas de prevención de DTN. La organización encargada de la regulación de drogas y alimentos (Food and Drug Administration, FDA) ha propuesto la fortificación de cereales en una cantidad de 140 µg de ácido fólico por 100 g de cereal (59). Poco después también aprobó que en el etiquetado de los alimentos tradicionalmente fortificados (como los cereales de desayuno) o los ricos en folatos de forma natural, se indicara su importancia en la prevención de los DTN (60). La fortificación de cereales con ácido fólico en Estados Unidos es obligatoria desde el 1 de enero de 1998.

En lo referente a las mujeres epilépticas, en Estados Unidos se han publicado unas guías consenso para el cuidado y seguimiento de la mujer epiléptica durante el embarazo (61). En resumen, en estas guías consenso se recomienda:

- la mujer epiléptica debe recibir suficiente información acerca del riesgo de malformaciones congénitas en sus descendientes,
- debe recurrirse preferiblemente a la monoterapia en caso de ser necesario continuar el tratamiento antiepiléptico durante la gestación,
- debe recomendarse la ingesta adecuada y el uso de suplementos de ácido fólico y
- la mujer epiléptica debe tener acceso al diagnóstico prenatal y debe estar bajo vigilancia médica durante todo el embarazo.

La dosis de ácido fólico recomendada a la mujer epiléptica queda a juicio del facultativo.

Regulación de la Homocisteína

Es difícil establecer una ingesta recomendada de ácido fólico para mantener normalizada la concentración de homocisteína porque no está bien establecido el rango de valores normales para el aminoácido. Hasta ahora, se viene considerando normal la concentración plasmática de homocisteína por debajo de $16,3 \mu\text{mol/l}$ (31, 34, 62) y se consideran hiperhomocisteinémicos aquellos que la presenten por encima. Sin embargo, algunos estudios parecen indicar que la suplementación con ácido fólico en dosis de 400 y 500 $\mu\text{g/día}$ puede reducir mas aun la concentración de homocisteína en personas cuya concentración se considera normal (63), lo que nos indica que el rango de valores normales puede encontrarse por debajo de lo que se viene considerando hasta ahora. En base a lo que se conoce hasta el momento, sería necesaria una ingesta de al menos 350 $\mu\text{g/día}$ de ácido fólico para mantener «normal» la concentración plasmática de homocisteína y un suplemento de al menos 650 $\mu\text{g/día}$ para reducir concentraciones elevadas de homocisteína (48).

Ingesta de Folatos en Europa

En Europa, la ingesta de ácido fólico es muy próxima a las recomendaciones dietéticas. La máxima ingesta ha sido descrita en la región parisina de Francia, donde se estima una ingesta media de ácido fólico por encima de 400 $\mu\text{g/día}$ en los hombres y 350 $\mu\text{g/día}$ en las mujeres (64). Por el contrario, ingestas medias inferiores a 200 $\mu\text{g/día}$ han sido descritas en británicos, suecos, mujeres y hombres irlandeses mayores de cuarenta años (65-67). De forma general, en Europa, se estima que la ingesta media de ácido fólico en la dieta es de 291 $\mu\text{g/día}$ (197-326 $\mu\text{g/día}$) en hombres y 247 $\mu\text{g/día}$ (168-320 $\mu\text{g/día}$) en mujeres (48). En España, la ingesta media de folatos es de 317 $\mu\text{g/día}$ para hombres y 303 $\mu\text{g/día}$ en mujeres (68).

FUENTES ALIMENTARIAS

Formas

En los alimentos, los folatos se encuentran mayoritariamente como derivados pliglutámicos y pueden presentarse todas las formas en

base al estado de oxidación y las sustituciones sobre el anillo de pteridina. El término ácido fólico fue introducido por primera vez por Mitchell y col. en 1941 para describir un factor aislado de las hojas de espinaca, de las cuales tomó el nombre. El propio nombre, del latín «*folium*», es indicativo de los alimentos más ricos en esta vitamina: las hojas. El ácido fólico, entendido como ácido pteroilmonoglutámico, está totalmente oxidado y es la forma sintética que normalmente aparece en los suplementos pero no de forma natural en cantidades significativas.

Alimentos

Las principales fuentes alimenticias de folatos son, por tanto, las verduras y hortalizas, entre las cuales cabe destacar: las acelgas y espinacas (140 µg/100 g PC (PC: porción comestible)), los grelos y las nabizas (140 µg/100 g PC), la remolacha (90 µg/100 g PC) las coles y los guisantes (78 µg/100 g PC). Así mismo, los garbanzos que, hay que recordar, es una leguminosa de amplio consumo en la dieta española, presentan un elevado contenido de folatos (180 µg/100 g PC). Algunas frutas frescas como la naranja, el melón o el plátano aportan también folatos pero su contenido es menor (20-40 µg/100 g PC) y los frutos secos tales como almendra, avellana o aguacate presentan un contenido alto de folatos (96-110 µg/100 g PC). Otra buena fuente de folatos son los cereales de desayuno fortificados (150-200 µg/100 g PC). La leche y derivados lácteos contienen 5-50 µg/100 g PC y las carnes y pescados son, en general, fuentes pobres de folatos a excepción del hígado (182 µg/100 g PC) (46).

Procesos culinarios

Los folatos son sensibles a la luz, los ácidos, los álcalis, los oxidantes y los reductores. Por su carácter hidrosoluble también pueden perderse con el agua de cocción de los alimentos. Por ello, se estima que prácticamente el 50% del contenido inicial de folatos en los alimentos se pierden en los procesos culinarios. La elaboración al vapor o la fritura conducen a pérdidas del contenido inicial en folatos que pueden alcanzar el 90%. Las verduras pierden casi el 70% de su contenido en folatos al hervirlas durante 8 min, en gran parte por disolución en el agua de cocción (12, 69).

Biodisponibilidad

La estimación de la eficacia con que se absorben los folatos y de su biodisponibilidad es todavía incompleta. Sólo los monoglutamatos se absorben directamente en el intestino, mientras que los poliglutamatos deben ser primero hidrolizados a monoglutamatos por acción de un enzima intestinal, la pteroilpoliglutamato hidrolasa. En conjunto, se absorben alrededor del 90% de los monoglutamatos y entre el 50 y el 90% de los poliglutamatos, aunque las cifras varían mucho según el tipo de alimento y la metodología de análisis empleada. Estas diferencias entre alimentos se deben a la presencia de inhibidores de la hidrolasa, copuladores u otros factores desconocidos (70, 71). Las diferencias entre ensayos radican principalmente en la dificultad que entraña la determinación de los folatos en alimentos y en la estimación del verdadero folato endógeno que se elimina, ya que existe una síntesis bacteriana del mismo. Ejemplos de alimentos con alta disponibilidad de folatos son el plátano, la lima, la piña, el hígado y las levaduras. Por el contrario, ejemplos de alimentos con baja disponibilidad de folatos son el zumo de naranja, la lechuga, la yema de huevo, la col, la semilla de soja y la simiente del trigo (12).

VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL. DIAGNÓSTICO DE LA CARENCIA

Métodos de evaluación

La valoración del estado nutricional en folatos puede realizarse de varias formas. Las medidas más ampliamente utilizadas consisten en la determinación de la concentración de la vitamina en sangre y, en el caso de los folatos, también se pueden realizar pruebas funcionales indicativas del estado nutricional. A continuación, expondremos las determinaciones más utilizadas (6, 13, 68, 72):

- **Concentración de folato total en suero y eritrocitos.** En sangre, se puede determinar el contenido de folato total en suero o en eritrocitos. La medida en suero es más dependiente de la ingesta y por tanto refleja el efecto de la ingesta reciente pero no es buen indicador del estatus corporal verdadero. La medida de los folatos eritrocitarios es más estable y por tanto es la más utilizada en el diagnóstico de la carencia de folatos. Para interpretar los resultados del estatus en folatos podemos hacer uso de la tabla 4.

Tabla 4
Pautas para interpretar el estatus corporal en folatos

Estatus	Folatos en suero (µg/l)	Folatos en eritrocitos (µg/l)
Normal	>6	>160
Marginal	3 a 6	140 a 160
Deficiente	<3	<140

Adaptado de (6).

En algunos casos se expresa la concentración de folatos en unidades de nmol/l. El factor de conversión normalmente aceptado para transformar las unidades es el siguiente:

$$\text{Conversión: } \mu\text{g} \begin{array}{c} \xrightarrow{\times 2,27} \\ \xleftarrow{\times 0,441} \end{array} \text{nmol}$$

- **Concentración de homocisteína en suero.** La medida de este aminoácido es una de las pruebas funcionales que se emplean en la actualidad para determinar el estado corporal en folatos (73). Es indicativa de la disponibilidad de los folatos para participar en la reacción catalizada por la metionina sintasa, una de las reacciones de metabolización de la homocisteína. Su poder diagnóstico reside en que existe una correlación negativa entre los folatos y la homocisteína, de manera que cuando existe una deficiencia de ácido fólico, suele producirse un aumento en la concentración sérica de homocisteína.
- **Test de excreción de ácido formiminoglutámico (FIGLU).** El FIGLU es producto del catabolismo de la histidina y es el compuesto sobre el que actúa la formiminoglutamato transferasa, enzima folato dependiente, para dar lugar a ácido glutámico. El Test se basa en la administración de una dosis de histidina (15 g) por vía oral. Si la excreción de FIGLU en la orina de 8 horas es mayor a lo normal (18 mg) se puede sospechar una carencia en folatos. Se utilizó mucho en los años 60 y 70 para diagnosticar la deficiencia de ácido fólico pero, hoy en día, su aplicación es cada vez más limitada.
- **Test de la supresión con deoxiuridina.** Es una herramienta muy utilizada en investigación para identificar los estados deficitarios de folatos o vitamina B₁₂. Consiste en evaluar, de forma in-

directa, la capacidad de una preparación de células de médula ósea para sintetizar ADN. Para ello, se mide si la adición de deoxiuridina a la preparación es capaz de inhibir la incorporación de timina, marcada radiactivamente, en la molécula de ADN.

Diagnóstico de la carencia

Es necesario comenzar diciendo que la deficiencia en ácido fólico es difícil de interpretar y presenta numerosos factores confundentes. De hecho, no se suele presentar una deficiencia en ácido fólico de forma aislada, sino que suele asociarse a deficiencias en la ingesta también de otros nutrientes, o a problemas de malabsorción que afecten a varios componentes de la dieta. Además, ninguno de los métodos de evaluación descritos anteriormente es perfecto por sí solo para el diagnóstico, bien porque no resulte suficientemente específico o porque su sensibilidad no permita distinguir deficiencias subclínicas. Por ello, es necesario tener en cuenta toda la información clínica, morfológica y bioquímica para llevar a cabo un diagnóstico correcto sobre la presencia o ausencia de la carencia en ácido fólico. A continuación, describiremos las distintas etapas que conducen al desarrollo de la anemia por deficiencia en ácido fólico y las modificaciones que sufren los marcadores disponibles para el diagnóstico (Figura 4) (13, 72).

Etapas 1. La primera etapa de la carencia en folato se caracteriza por una reducción de la concentración sérica de la vitamina a valores por debajo de 3 µg/l. Por el contrario, el contenido de folatos en eritrocitos se mantiene dentro del rango de valores normales. En todos los experimentos llevados a cabo en voluntarios humanos sometidos a privación de folato, el descenso en el nivel sérico de folato normalmente se produce en un plazo de 1-3 semanas, aunque también se ha visto en otros individuos que la depleción se puede dar hasta en dos meses. Sin embargo, la concentración sérica de folatos puede ser baja y no existir ningún signo de deficiencia o no llegar a inducirse la patología. Por ello, no debe considerarse esta situación como un estado real de deficiencia, tal como se hace en numerosas ocasiones, sino como un estado de balance negativo de folatos.

Etapas 2. A medida que la deficiencia progresa, se van agotando las reservas corporales de folatos, lo que conduce a un descenso manifiesto en la concentración de folatos en eritrocitos hasta valores por debajo de 160 µg/l. En general, no se alteran todavía los parámetros morfológicos o bioquímicos, pero en algunos pacientes de alto riesgo

Figura 4
Deficiencia de ácido fólico. Etapas y marcadores

	Balance positivo				Balance negativo			
	Exceso	Balance+	Normal	Normal	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 3	Etapa 4
Folato en hígado								
Folato en suero								
Folato en eritrocitos								
Folato en suero (ng/ml)	>10	>10	>5	>5	<3	<3	<3	<3
Folato en eritrocitos (ng/ml)	>400	>300	>200	>200	>200	<160	<120	<100
Test de supresión con dU	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Anormal	Anormal
Hipersegmentación	No	No	No	No	No	No	Sí	Sí
Folato en hígado (µg/g)	>5	>4	>3	>3	>3	<1,6	<1,2	<1
Homocisteína	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Elevada	Elevada
Eritrocitos	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Macrovalocitos
Volumen corpuscular medio	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Normal	Elevado
Hemoglobina (g/dl)	>12	>12	>12	>12	>12	>12	>12	>12

Adaptado de Herbert y Das (13).

como alcohólicos, puede manifestarse también una elevación ligera en la concentración sérica de homocisteína.

Etapa 3. En esta etapa, la deficiencia de ácido fólico conduce a alteraciones en el metabolismo y la eritropoyesis queda afectada. Esta condición se detecta porque es insuficiente la síntesis de ADN y los granulocitos presentan hipersegmentación nuclear. Además, el test de supresión con deoxiuridina resulta anormal (aunque se normaliza mediante la adición *in vitro* de folatos) y se eleva significativamente la concentración sérica de homocisteína.

Etapa 4. A medida que la deficiencia de folatos se mantiene en el tiempo, se desarrolla la anemia megaloblástica. Su primera manifestación será una reducción del número de eritrocitos y un aumento en el volumen corpuscular medio, mientras que otros parámetros como hematocrito o concentración de hemoglobina se mantendrán en sus valores normales debido al aumento en el tamaño celular. Posteriormente, quedarán afectadas las tres medidas propias de la anemia: hematocrito, concentración de hemoglobina y número de eritrocitos. En este momento, macroovalocitos y macrocitos son muchas veces detectables en sangre periférica y la hipersegmentación es mucho más manifiesta. Al agravarse la anemia, aparecen nuevos signos o los existentes se acentúan. Por ejemplo, la médula ósea se hace megaloblástica con una manifiesta hiperplasia eritroide. El número de plaquetas en ocasiones también puede descender y puede aparecer neutropenia y trombocitopenia. Los síntomas característicos de la anemia, como debilidad, fatiga, dificultad en la concentración, irritabilidad, cefaleas y palpitaciones, aparecen también en esta etapa.

TOXICIDAD

El ácido fólico no produce toxicidad incluso cuando se ingiere en cantidades que supongan 100 veces los requerimientos mínimos. Por su carácter hidrosoluble, las cantidades ingeridas en exceso tienden a ser eliminadas en orina y no a acumularse en los tejidos como ocurre en el caso de las vitaminas liposolubles. Por ello, no se han descrito efectos tóxicos de la vitamina cuando se ingiere a través de la dieta. Cuando el ácido fólico se ingiere en forma de suplemento farmacológico, las dosis administradas pueden ser mucho más elevadas y, aunque dosis diarias de 15 mg en individuos sanos no producen toxicidad,

pueden darse reacciones adversas en ciertas situaciones. Entre ellas cabe destacar (9, 12, 13, 69, 74, 75, 76):

- **efecto convulsivante.** Dosis muy elevadas de ácido fólico (unas 100 veces las ingestas recomendadas) pueden interferir en la acción farmacológica de fármacos anticonvulsivantes como fenobarbital, fenitoína o primidona, precipitando crisis convulsivas en pacientes bajo este tipo de terapia. Este efecto es debido a que el ácido fólico y los fármacos antiepilépticos se inhiben mutuamente la captación por la membrana de las células intestinales y quizá también por la membrana de las células cerebrales. El ácido fólico por sí solo también podría tener un efecto convulsivante, tal como se ha observado en animales de experimentación sometidos a dosis masivas de ácido fólico (de 45 a 125 mg/día). Sin embargo, este efecto convulsivante no se ha demostrado en individuos sanos con dosis de hasta 15 mg/día.
- **interacción con el cinc.** Los suplementos de ácido fólico en dosis no muy elevadas (350 µg/día) pueden inhibir la absorción del cinc, aunque los efectos y la magnitud de esta interacción no han sido claramente definidos.
- **enmascaramiento de la deficiencia en vitamina B₁₂.** Los suplementos de ácido fólico pueden enmascarar el diagnóstico de la anemia perniciosa, enfermedad producida por la carencia de vitamina B₁₂. La anemia perniciosa se manifiesta en primer lugar por signos hematológicos, similares a los inducidos por deficiencia de folatos, y en su progreso da lugar a lesiones neurológicas de carácter irreversible. El ácido fólico en suplementos es capaz de corregir los signos hematológicos, pero sin embargo no previene las lesiones neurológicas, lo que dificulta el diagnóstico de la deficiencia en vitamina B₁₂.

BIBLIOGRAFIA

1. **Varela-Moreiras, G.**; Seyoum, E.; Selhub, J. (1991). *Combined affinity and ion pair liquid chromatographies for the analysis of folate distribution in tissues*. J. Nutr. Biochem., 2: 44-53.
2. **Angier, R.B.**; Boothe, J.H.; Hutchings, B.L.; Mowat, J.H.; Semb, J.; Stokstad, E.L.R.; Subba Row, Y.; Waller, C.W.; Cosulich, D.B.; Fahrenbach, M.J.; Hultquist, M.E.; Kuh, E.; Northey, E.H.; Seeger, D.R.; Sickles, J.P.; Smith, J.M. (1945). *Synthesis of a compound identical with the L. casei factor isolated from liver*. Science 102: 227-8.
3. **Mitchell, H.K.**; Snell, E.E.; Williams, R.J. (1941). *The concentration of «folic acid»*. Am. Chem. Soc., 63: 2284.
4. **Selhub, J.**; **Rosenberg, I.H.** (1996). *Folic acid*. En: *Present knowledge in nutrition*. 7ª edición. Ziegler, E.E.; Filer, L.J., eds. ILSI Press, Washington, DC, EE.UU. pp: 206-19.
5. **Blakey, R.L.** (1986). *Nomenclature and symbols for folic acid and related compounds. Recommendations 1986*. Eur. J. Biochem., 168: 251-3.
6. **Le Grusse, J.**; **Watier, B.** (1993). *Vitamine B₉, Acide Folique*. En: *Les Vitamines. Données biochimiques, nutritionnelles et cliniques*. Centre d'étude et d'information sur les vitamines. Neuilly-sur-Seine Cedex, Francia. pp: 233-253.
7. **Rosenberg, I.H.** (1976). *Absorption and malabsorption of folates*. Clinics in Haematology 5: 589-618.
8. **Halsted, C.H.** (1979). *The intestinal absorption of folates*. Am. J. Clin. Nutr., 32: 846-55.
9. **Combs, G.F.** (1992). *Folate*. En: *The vitamins. Fundamental aspects in nutrition and health*. Hartcourt Brace Jovanovich, eds. Academic Press, INC, San Diego, EE.UU. pp: 357-375.
10. **Shane, B.** (1995). *Folate chemistry and metabolism*. En: *Folate in health and disease*. Bailey, L.B., ed. Marcel Dekker Inc. Nueva York, EE.UU. pp: 1-22.
11. **Varela-Moreiras, G.**; Selhub, J. (1992). *Long term folate deficiency alters folate content and distribution differentially in rat tissues*. J. Nutr., 122: 986-91.
12. **Alpers, D.H.**; Clouse, R.E.; Stenson, W.F. (1990). *Folacinas*. En: *Manual de Terapéutica Nutricional*. Salvat editores, S.A. Barcelona, España. pp: 25-31.
13. **Herbert, V.**; **Das, K.** (1994). *Folic acid and vitamin B12*. En: *Modern nutrition in health and disease*. Shils, ME.; Olson, JA.; Shike, M, eds. 8ª edición, volumen 1. Williams and Wilkins, EEUU. pp: 402-425.

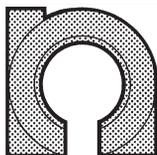
14. **Alonso-Apperte, E.**; Úbeda, N.; Martín, J.C.; Pérez de Miguelsanz, J.; Mato, J.M.; Varela-Moreiras, G. (1996). *Effects of valproic acid, folinic acid and S-adenosylmethionine on the methylation cycle during gestation in rats*. En: *III Workshop on Methionine Metabolism. Molecular Mechanisms and Clinical Implications*. Mato, J.M.; Caballero, A., eds. CSIC, España. pp: 225-32.
15. **Varela-Moreiras, G.**; Ragel, C.; Pérez de Miguelsanz, J. (1995). *Choline deficiency and methotrexate treatment induces marked but reversible changes in hepatic folate concentrations, serum homocysteine and DNA methylation rates in rats*. *J. Am. Coll. Nutr.*, 14(5): 480-5.
16. **Alonso-Apperte, E.**; Varela-Moreiras, G. (1996). *Brain folates and DNA methylation in rats fed a choline deficient diet or treated with low doses of methotrexate*. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 66: 232-6.
17. **Varela-Moreiras, G.**; Ragel, C.; Ruiz-Roso, B. (1993). *Effects of prolonged aspirin or acetaminophen administration to rats on liver folate content and distribution. Relation to DNA methylation and S-adenosylmethionine*. *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 63: 41-6.
18. **Alonso-Apperte, E.**; Úbeda, N.; Achón, M.; Pérez de Miguelsanz, J.; Varela-Moreiras, G. (1999). *Impaired methionine synthesis and hypomethylation in rats exposed to valproate during gestation*. *Neurology* 52: 750-6.
19. **Kirke, P.N.**; Molloy, A.M.; Daly, L.E.; Burke, H.; Weir, D.G.; Scott, J.M. (1993). *Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects*. *Q. J. Med.*, 86: 703-8.
20. **Daly, L.E.**; Kirke, P.N.; Molloy, A.; Scott, J.M. (1995). *Folate levels and neural tube defects: implications for prevention*. *JAMA*, 274: 1968-702.
21. **Werler, M.M.**; Shapiro, S.; Mitchell, A.A. (1993). *Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects*. *JAMA*, 269: 1257-61.
22. **Shaw, G.M.**; Schaffer, D.; Velie, E.M.; Morland, K.; Harris, J.A. (1995). *Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects*. *Epidemiology*, 6: 219-26.
23. **Czeizel, A.**; Toth, M.; Rockenbauer, M. (1996). *Population based case control study of folic acid supplementation during pregnancy*. *Teratology*, 53: 345-51.
24. **MRC Vitamin Study Research Group.** (1991). *Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study*. *Lancet*, 338: 131-7.
25. **Czeizel, A.**; Dudás, I. (1992). *Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. *N. Engl. J. Med.*, 327: 1832-5.
26. **Czeizel, A.** (1995). *Nutritional supplementation and prevention of congenital abnormalities*. *Curr. Opin. Obstet. Gynaecol.*, 7: 88-94.

27. **Laurence, K.M.**; James, N.; Miller, M.H.; Tennant, G.B.; Campbell, H. (1981). *Double blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects*. Br. Med. J., 282: 1509-11.
28. **Wald, N.** (1993). *Folic acid and the prevention of neural tube defects*. Ann. N.Y. Acad. Sci., 678: 112-29.
29. **Boushey, C.J.**; Beresford, A.A.; Omen, G.S.; Motulsky, A.G. (1995). *A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intake*. JAMA, 274: 1049-57.
30. **Green, R.**; **Jacobsen, DW.** (1995). *Clinical implications of hyperhomocysteinemia*. En: *Folate in Health and Disease*. Bailey, L.B., ed. Marcel Dekker, Inc, New York, EE.UU. pp. 75-122.
31. **Ubbink, J.B.** (1994). *Vitamin requirements for the treatment of hiperhomocysteinemia in humans*. J. Nutr., 124: 1927-33.
32. **Deulofeu, R.**; Giralt, M.; Aibar, C.; Bauchet, C.; Varela-Moreiras, G.; Casals, F.; Chamorro, A.; Vila, N.; Díaz Cremades, J.; Ballesta, A.M. (1996). *Determinación de homocisteína en plasma por cromatografía líquida de alta resolución. Aplicación al estudio de enfermos afectados de enfermedad vascular cerebral y periférica*. Química Clínica, 15(2): 77-84.
33. **Brattström, L.E.**; Israelsson, B.; Jeppsson, J.O.; Hultberg, B.L. (1988). *Folic acid - an innocuous means to reduce plasma homocysteine*. Scand. J. Clin. Lab. Invest., 48: 215-21.
34. **Ubbink, J.B.**; Vermaak, W.J.H.; Merve, van der A.; Becker, P.J. (1993). *Vitamin B₁₂, vitamin B₆ and folate nutritional status in men with hyperhomocysteinemia*. Am. J. Clin. Nutr., 57: 47-53.
35. **Selhub, J.**; Jacques, P.F.; Wilson, P.W.F.; Rush, D.; Rosenberg, I.H. (1993). *Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteinemia in an elderly population*. JAMA, 270: 2693-2727.
36. **Verhoef, P.**; Stampfer, M.J.; Buring, J.E.; Gaziano, J.M.; Allen, R.H.; Stabler, S.P.; Reynolds, R.D.; Kok, R.J.; Hennekes, C.H.; Willet, W.C. (1996). *Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B₆, B₁₂ and folate*. Am. J. Epidemiol., 143: 845-59.
37. **Giles, W.H.**; Kittner, S.J.; Anda, R.F.; Croft, J.B.; Casper, M.L. (1995). *Serum folate and risk for ischemic stroke. First national health and nutrition examination survey epidemiologic follow-up study*. Stroke, 26: 1166-70.
38. **Morrison, H.I.**; Schaubel, D.; Desmeules, M.; Wigle, D.T. (1996). *Serum folate and risk of fatal coronary heart disease*. JAMA, 275: 1893-96.

39. **Kang, S.-S.**; Zhou, J.; Wong, P.W.K.; Kowalisyn, J.; Strokosch, G. (1988). *Intermediate homocysteinemia: a thermolabile variant of methylenetetrahydrofolate reductase*. Am. J. Hum. Genet., 43: 414-21.
40. **Frosst, P.**; Blom, H.J.; Milos, R.; Goyette, P.; Sheppard, C.A.; Mathews, R.J.; Boers, G.J.H.; den Heijer, M.; Kluijtmans, L.A.J.; van den Heuvel, L.P.; Rozen, R. (1995). *A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase*. Nature Genetics, 10: 111-3.
41. **Kang, S.-S.**; Wong, P.W.; Susmano, A.; Sora, J.; Norusis, M.; Ruggie, N. (1991). *Thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase: an inherited risk factor for coronary artery disease*. Am. J. Hum. Genet., 48: 536-45.
42. **Van der Put, N.M.J.**; Steegers-Theunissen, R.P.M.; Frosst, P.; Trijbels, F.J.M.; Eskes, T.K.A.B.; van den Heuvel, L.P.; Mariman, E.C.M.; den Heyer, M.; Rozen, R.; Blom, H.J. (1995). *Mutated methylene tetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida*. Lancet, 346: 1070-1.
43. **Van der Put, N.M.J.**; van den Heuvel, L.P.; Steegers-Theunissen, R.P.M.; Trijbels, F.J.M.; Eskes, T.K.A.B.; Mariman, E.C.M.; den Heyer, M.; Blom, H.J. (1996). *Decreased methylene tetrahydrofolate reductase activity due to the 677CÆT mutation in families with spina bifida offspring*. J. Mol. Med., 74: 691-4.
44. **Van der Put, N.M.J.**; Trijbels, F.J.M.; Hol, F.; Eskes, T.K.A.B.; Steegers-Theunissen, R.P.M.; van den Heuvel, L.P.; Mariman, E.C.M.; Blom, H.J. (1996). *Mutated methylene tetrahydrofolate reductase in sporadic and hereditary spina bifida offspring*. En: *Methionine metabolism: molecular mechanisms and clinical implications*. Mato, J.M.; Caballero, A., eds. CSIC Madrid, España. pp. 185-92.
45. **Mason, J.B.** (1995). *Folate status: effects on carcinogenesis*. En: *Folate in health and disease*. Bailey, L.B., ed. Marcel Dekker Inc. Nueva York, EE.UU. pp. 361-78.
46. **Moreiras, O.**; Carbajal, A.; Cabrera, L. (1996). *Tablas de composición de alimentos*. 2ª edición. Ediciones Pirámide, Madrid, España.
47. **Food and Nutrition Board.** (1989) *Recommended dietary allowances*. 10ª edición. National Academy of Sciences, Washington, DC, EE.UU.
48. **De Bree, A.**; van Dusseldorp, M.; Brouwer, I.A.; van het Hof, K.H.; Steegers-Theunissen, R.P.M. (1997). *Folate intake in Europe: recommended, actual and desired intake*. Eur. J. Clin. Nutr., 51: 643-60.
49. **Bailey, L.B.** (1998). *Dietary reference intakes for folate: the debut of dietary folate equivalents*. Nutr. Rev. 56(10): 294-9.
50. **Centers for Disease Control.** (1991). *Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects-1983-91*. MMWR, 40: 513-6.

51. **Expert Advisory Group. (1992).** *Folic acid and the prevention of neural tube defects.* London, Department of Health.
52. **Health Council/Food and Nutrition Council. (1993).** *Follow up report of the relationship between folic acid intake and neural tube defects.* The Hague.
53. **Butterworth, C.E.; Tamura, T. (1989).** *Folic acid safety and toxicity: a brief review.* Am. J. Clin. Nutr., 50: 353-8.
54. **Dickinson, C.J. (1995).** *Does folic acid harm people with vitamin B₁₂ deficiency?* Q. J. Med., 88: 357-64.
55. **Milunsky, A.; Jick, H.; Jick, S.S.; Bruell; C.L.; MacLaughlin, D.S.; Rothman, K.J.; Willett, W. (1989).** *Multivitamin/Folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects.* JAMA, 262: 2847-52.
56. **Department of Health and Human Services: Public Health Service. (1992).** *Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects.* MMWR, 41 (RR-14): 1-7.
57. **National Health and Medical Research Council. (1992).** *Statement on the relationship between dietary folic acid and neural tube defects such as spina bifida* 113th Session Australia; National Health and Medical Research Council.
58. **Health and Welfare Canada. (1993).** *Issues: folic acid, the vitamin that helps protect against neural tube (birth) defects.* Ottawa: Health Protection Branch.
59. **Food and Drugs Administration. (1993).** *Food labeling: Health claims and label statements; folate and neural tube defects.* Fed. Regis., 58(197): 13254-95.
60. **Food and Drugs Administration. (1994).** *Food labeling: Health claims and label statements; folate and neural tube defects.* Fed. Regis., 59(2): 433-7.
61. **Delgado Escueta, A.V.; Janz, D. (1992).** *Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy.* Neurology, 42 (supl. 5): 149-60.
62. **Ubbink, J.B.; Merve, van der A.; Vermaak, W.J.H.; Delpport, R. (1993).** *Hyperhomocysteinemia and the response to vitamin supplementation.* Clin. Invest., 71: 993-8.
63. **Den Heijer, M.; Brouwer, I.A.; Blom, H.J.; Gerrits, W.B.J.; Bos, G.M.J. (1995).** *Lowering of homocysteine blood levels by means of vitamin supplementation.* Ir. J. Med. Sci., 164 (suppl 15): 7 (abstract).
64. **Hercberg, S.; Preziosi, P.; Galan, P.; Devanlay, M.; Keller, H.; Bourgeois, C.; Potier de Courcy, G.; Cherouvrier, F. (1993).** *Vitamin status of a*

- healthy French population: dietary intakes and biochemical markers.* Int. J. Vit. Nutr. Res., 64: 220-32.
65. **Gregory, J.**; Foster, K.; Tyler, H.; Wiseman, M. (1990). *The Dietary and Nutritional Survey of British adults.* Office of population and surveys. London:HMSO.
 66. **Becker, W.B.** (1992). *Befolkningens kostvanor och näringsintag.* Vär. For. 8: 349-62.
 67. **Lee, P.**; Cunningham, K. (1990). *Irish National Nutrition Survey.* Dublin: The Irish Nutrition and Dietetic Institute.
 68. **Serra Majem, L.**; Ribas Barba, L.; García Closas, R.; Ballart, J.F.; Guayta Escolier, R. (1996). *Libre blanc: Evaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-3).* Barcelona, Generalitat de Catalunya.
 69. **Food and Nutrition Board.** (1991) *Folato.* En: *Raciones dietéticas recomendadas.* 1ª edición española de la 10ª edición original de: *Recommended dietary allowances.* Ediciones Consulta, Barcelona, España. pp. 145-152.
 70. **Colman, N.**; Green, R.; Metz, J. (1975). *Prevention of folate deficiency by food fortification. II. Absorption of folic acid from fortified staple foods.* Am. J. Clin. Nutr., 28: 459-64.
 71. **Tamura, T.**; **Stockstad, E.L.R.** (1973). *The availability of food folate in man.* Br. J. Haematol., 25: 513-32.
 72. **Lindebaum, J.**; **Allen, R.H.** (1995). *Clinical spectrum and diagnosis of folate deficiency.* En: *Folate in health and disease.* Bailey, LB, ed. Marcel Dekker Inc. Nueva York, EE.UU. pp. 43-74.
 73. **Sauberlich, H.E.** (1995). *Folate status of U.S. populations groups.* En: *Folate in health and disease.* Bailey, L.B., ed. Marcel Dekker Inc. Nueva York, EE.UU. pp. 171-94.
 74. **Achón y Tuñón, M.** (1997). *Efecto de la suplementación dietaria con dosis elevadas de ácido fólico sobre algunos parámetros nutricionales, bioquímicos y morfológicos en rata gestante y no gestante.* Tesina de Licenciatura. Universidad San Pablo CEU.
 75. **Achón, M.**; Alonso-Aperte, E.; Úbeda, N.; Poo, R.; Reyes, L.; Varela-Moreiras, G. (1998). *Dietary folate supplementation in pregnant vs virgin rats: effects on digestive and metabolic fat and protein utilization. Role of methionine metabolism.* En: *IV Workshop on Methionine Metabolism. Molecular Mechanisms and Clinical Implications.* Mato, J.M.; Caballero, A, eds. Boehringer Ingelheim, España, pp. 88-96.
 76. **Achón, M.**; **Alonso-Aperte, E.**; **Úbeda, N.**; **Varela-Moreiras, G.** (1999). *High dietary folate supplementation affects gestational development and dietary protein utilization in rats.* J. Nutr. En prensa.



Fundación Española de la Nutrición. C/ Serrano, 17 - 2.º-28001-Madrid - Tel.: 91 432 33 45, Fax: 91 578 27 16

e-mail: fen@mx4.redestb.es

Publicaciones: «Serie Informes»

- N.º 1 *Importancia de las legumbres en la nutrición humana.*
- N.º 2 *Refrigeración y congelación de alimentos vegetales.*
- N.º 3 *Nutrición y Tercera Edad en España.*
- N.º 4 *El azúcar.*
- N.º 5 *Necesidades de agua y nutrición.*
- N.º 6 *Dieta equilibrada en las personas de edad avanzada.*
- N.º 7 *Propiedades nutricionales del azúcar y la evolución de su consumo en los últimos treinta años (1964-1994).*
- N.º 8 *Anorexia nerviosa y nutrición.*
- N.º 9 *Del pan tradicional al pan de molde. Repercusiones nutricionales.*
- N.º 10 *Ácido fólico y salud.*

Publicaciones: «Serie Divulgación»

- N.º 1 *Colesterol y enfermedad coronaria. (Agotado)*
- N.º 2 *Importancia de las legumbres en la nutrición humana. (Agotado)*
- N.º 3 *Problemática del desayuno en la nutrición de los españoles. (Agotado)*
- N.º 4 *Aditivos alimentarios. (Agotado)*
- N.º 5 *Consumo preferente y fechas de duración de los alimentos.*
- N.º 6 *Pescado graso, colesterol y enfermedades cardiovasculares.*
- N.º 7 *El azúcar en la alimentación humana. (Agotado)*
- N.º 8 *Las hamburguesas en la alimentación. (Agotado)*
- N.º 9 *Evolución del estado nutritivo y de los hábitos alimentarios de la población española.*
- N.º 10 *Yogur: Elaboración y valor nutritivo.*
- N.º 11 *Las hamburguesas en la nutrición de los españoles.*
- N.º 12 *En busca de la «dieta ideal». (Agotado)*
- N.º 13 *Las sardinas enlatadas en la nutrición.*
- N.º 14 *Bollería, ingesta grasa y niveles de colesterol en sangre.*