

Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos

ACTUALIZACIÓN

ÁCIDO FÓLICO Y VITAMINA B₁₂ EN LA NUTRICIÓN HUMANA

Gisela Pita Rodríguez¹

RESUMEN

La malnutrición es la causa más común de la deficiencia de ácido fólico y cobalamina. La magnitud real de la deficiencia de folato no es bien conocida y la mayoría de las cifras están derivadas de la frecuencia de anemia en el embarazo; la deficiencia de cobalamina tiene mayor incidencia en los vegetarianos estrictos. Se estima que sólo la mitad del folato total de la dieta está disponible para ser absorbido. La cocción de los alimentos en grandes volúmenes de líquido destruye el folato de los vegetales verdes y de la carne, también se pueden perder así cantidades significativas de cobalamina. Por su implicación en la síntesis de ADN, ARN y el metabolismo de algunos aminoácidos, la deficiencia de ácido fólico en el embarazo, principalmente antes del cierre del tubo neural, puede ocasionar daños en la formación de la médula espinal y el cerebro conduciendo a la aparición de anencefalia, espina bífida y encefalocele. La homocisteína como metabolito intermediario de la metionina y que requiere ácido fólico y cobalamina, se ha descrito como factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares. El envejecimiento está acompañado por un incremento del riesgo de deficiencia de cobalamina. Muchos adultos mayores sin antecedentes de anemia perniciososa tienen deficiencias clínicas o subclínicas de cobalamina, aparentemente debido a otros problemas de absorción.

Descriptores DeCS: ACIDO FOLICO / metabolismo; VITAMINA B₁₂ / metabolismo; ACIDO FOLICO / fisiología; VITAMINA B₁₂ / fisiología; VITAMINAS EN LA DIETA.

El ácido fólico y la vitamina B₁₂ o cobalamina son vitaminas con una estrecha interrelación metabólica en la síntesis de nucleótidos purínicos y pirimidínicos y en la metilación de la homocisteína donde se obtiene metionina.¹⁻⁵

La malnutrición es la causa más común de la deficiencia de ácido fólico y cobalamina, afectando grandes áreas de

Asia y Africa en las cuales se considera que de un cuarto a la mitad de algunas de estas poblaciones son probablemente deficientes.⁶⁻⁸

La magnitud real de la deficiencia de folato no es bien conocida y la mayoría de las cifras están derivadas de la frecuencia de anemia en el embarazo. En las sociedades occidentales aproximadamente el 10 %

¹ Especialista de II Grado en Bioquímica Clínica. Investigadora Agregada.

de la población tiene dietas inadecuadas, teniendo mayor incidencia en mujeres, ancianos y personas institucionalizadas. La deficiencia de cobalamina tiene mayor incidencia en los vegetarianos estrictos; en años recientes la ingestión de carne roja en los países desarrollados ha disminuido en el 25 % o más de la cantidad total y ésta se ha sustituido por carne blanca que es una fuente pobre de cobalamina.^{1,6}

Los hallazgos más comunes asociados con la deficiencia de vitamina B₁₂ son la anemia megaloblástica y trastornos de nervios periféricos y médula espinal. Los trastornos psiquiátricos depresivos son más frecuentes en la deficiencia de folato, y raramente se encuentran presentes trastornos en los nervios periféricos y médula. La demencia es igualmente común en ambas deficiencias.^{9,10}

En Cuba las determinaciones de ácido fólico y vitamina B₁₂ se han realizado en pacientes del Instituto de Hematología e Inmunología y del Hospital Clínicoquirúrgico "Hermanos Ameijeiras." Es importante realizar un trabajo integral en la prevención de la deficiencia de estas vitaminas en la población mediante la información de su función metabólica y de las formas de adquirirlas a través de una dieta adecuada.

ESTRUCTURA QUÍMICA Y FUNCIÓN

En la estructura química del ácido fólico están involucradas la 2 amino- 4 hidroxil- 6 metil pteridina, el ácido p'aminobenzoico y el ácido glutámico (fig. 1).

La forma coenzimática es el ácido tetrahidrofólico (FH₄), que actúa como transportador intermediario de fragmentos de un átomo de carbono como grupos hidroxilo, formilo, metilo y formimio.¹¹

Los folatos metabólicamente activos son poliglutamatos. La glutamilación permite la acumulación intracelular porque no son capaces de atravesar las membranas celulares y facilitar las reacciones intermedias entre los sitios catalíticos en complejos multienzimáticos y en enzimas multifuncionales.¹²

La cobalamina posee un sistema de anillo de corrina unidos a un átomo de cobalto central, constituyendo una configuración planar. Por debajo del plano se une al átomo de cobalto el ribonucleótido 5,6 dimetilbenzimidazol al átomo de carbono y por encima se une a los grupos funcionales metilo, adenosilo, hidroxilo y al grupo cianuro. El principal vitámero del plasma es la metilcobalamina y en los tejidos se encuentra principalmente la adenosilcobalamina^{13,14} (fig. 2).

Una importante función de la vitamina B₁₂ es la transferencia de fragmentos de un átomo de carbono, como los grupos metilo e hidroxilo. Además participa en el intercambio 1,2 de un átomo de hidrógeno por el grupo funcional X del átomo de carbono adyacente.¹¹

ABSORCIÓN, TRANSPORTE Y ALMACENAMIENTO

ACIDO FÓLICO

La mayoría de los folatos en los alimentos están presentes principalmente como poliglutamatos, que son menos absorbidos que los monoglutamatos. El monoglutamato se obtiene mediante la hidrólisis del poliglutamato de la dieta por la folato hidrolasa (Zn dependiente), en la superficie del borde ciliado de las células de la mucosa yeyunal.¹²

Una proteína de membrana interactúa con el folato en la internalización del com-

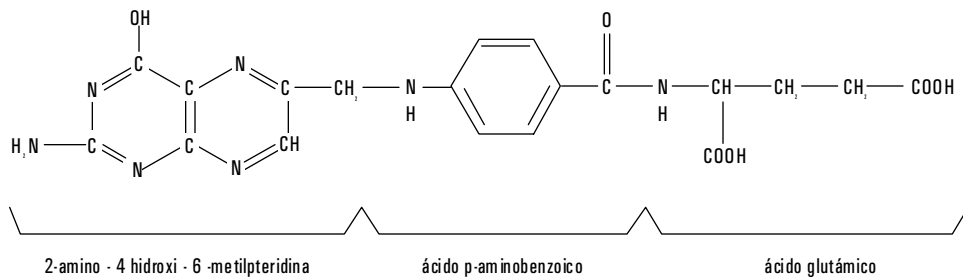


FIG. 1. Estructura química del ácido fólico.

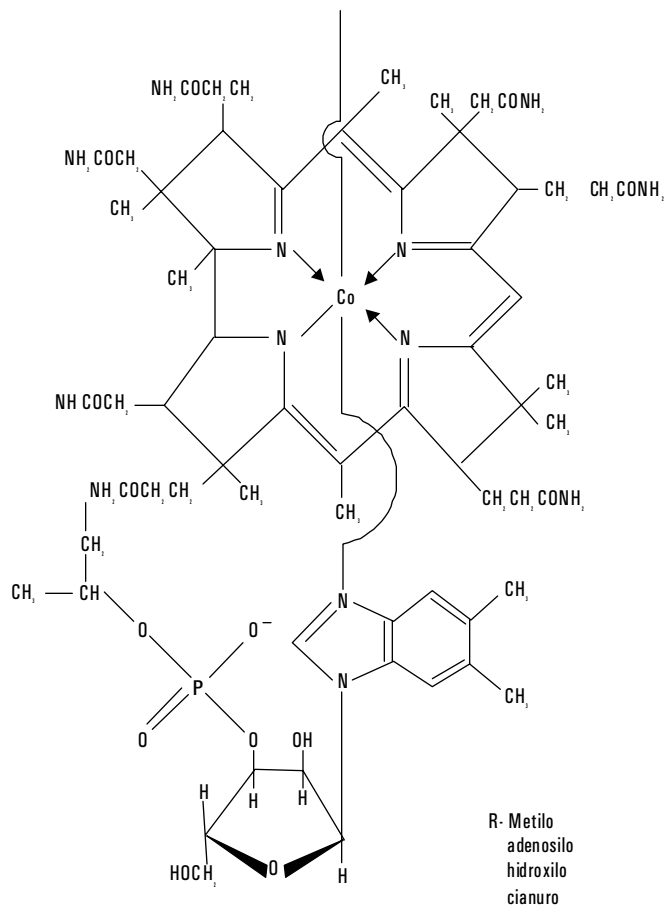


FIG. 2. Estructura química de la cobalamina o vitamina B₁₂

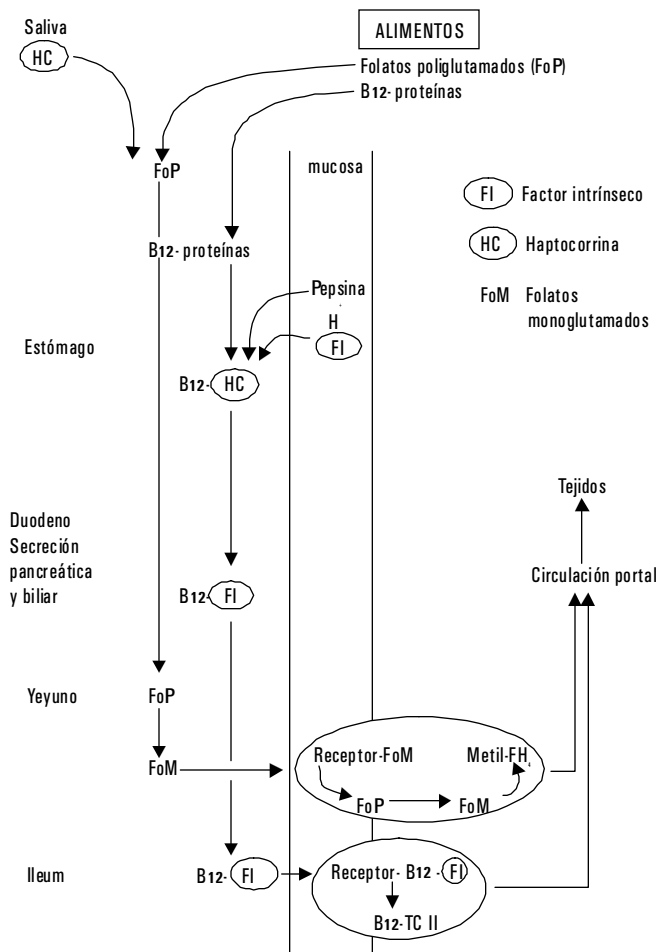


FIG. 3. Absorción y transporte del ácido fólico y la cobalamina.

plejo receptor-monoglutamato; dentro del enterocito es poliglutamado, con lo cual se retiene dentro de la célula, se mantiene un gradiente de concentración para la toma de más folato y está disponible en las reacciones dependientes del folato. Subsecuentemente para ser liberado en la circulación portal es convertido de nuevo a monoglutamato, se metila y reduce dando metiltetrahydrofolato (metil-FH₄)^{15,16} (fig. 3).

En el plasma la mitad del folato está libre y el resto está unido inespecíficamente

a la albúmina. Su toma intracelular puede estar mediada por receptores específicos tisulares.¹⁷

Este mecanismo explica la absorción del folato libre de la dieta, sin embargo, en la leche está fundamentalmente unido a una proteína y éste complejo proteína-folato es absorbido intacto en gran parte en el íleon por un mecanismo diferente al sistema de transporte activo de absorción del folato libre. La disponibilidad biológica del folato en la leche o del folato de las dietas a las cuales se les ha añadido leche es considerablemente mayor que el folato libre.¹

El hígado almacena el folato en forma reducida y conjugada o lo convierte en metil-FH₄ que es secretado en la bilis y reabsorbido en la mucosa intestinal, estando disponible para los tejidos extrahepáticos. Los tejidos extrahepáticos acumulan folato a concentraciones por encima del plasma por desmetilación y formación de poliglutamatos.¹

La circulación enterohepática del folato es equivalente a aproximadamente un tercio de la ingestión dietética; sin embargo, hay poca pérdida fecal de folato, la absorción yeyunal es un proceso muy eficiente y la excreción fecal se produce fundamentalmente por la síntesis de la flora intestinal, no reflejando la ingestión.¹⁶

Se estima que sólo la mitad del folato total de la dieta está disponible para ser absorbido. La cocción de los alimentos en grandes volúmenes de líquido destruye el folato de los vegetales verdes y de la carne. Hasta el 90 % del folato se puede destruir por esta vía, también se pueden perder así cantidades significativas de cobalamina.⁶

VITAMINA B₁₂

La vitamina B₁₂ sólo resulta sintetizada por los microorganismos y puede adquirirse por la ingestión de carnes en las cuales ya existe acumulada la vitamina y por la ingestión de vegetales contaminados con microorganismos.

Bajo condiciones fisiológicas hay 3 tipos de proteínas que se unen a la vitamina B₁₂ para su absorción: la haptocorrina, el factor intrínseco y la transcobalamina. La cobalamina casi nunca se encuentra libre sino conjugada con alguna de estas proteínas.¹³

La vitamina es liberada de los alimentos por la acción de los ácidos y la pepsina

del estómago, aquí se une con la haptocorrina secretada en la saliva con una afinidad que persiste al pH ácido del jugo gástrico. En el duodeno la haptocorrina se hidroliza por las enzimas pancreáticas y la cobalamina se une al factor intrínseco secretado del estómago, que presumiblemente la envuelve protegiéndola de las enzimas proteolíticas. Este complejo es absorbido por un receptor específico en el *ileum*. La unión al receptor capacita al complejo factor intrínseco-B₁₂ entrar en las células entéricas; dentro de la célula el factor intrínseco se degrada y la cobalamina es liberada, uniéndose a la transcobalamina II la cual la transporta a la circulación portal.^{1,13-15} (fig. 3).

Aunque la transcobalamina II es una *pool* metabólicamente importante de vitamina B₁₂ en el plasma por ser el transportador de la vitamina a los tejidos extrahepáticos metabólicamente activos (médula ósea y cerebro principalmente), ésta representa sólo el 20 % del total circulante; cerca del 80 % de la vitamina B₁₂ está unida a la transcobalamina I y III.^{1,18}

La transcobalamina I parece actuar como almacén de la vitamina con una larga vida media de 7 a 10 d y no parece estar envuelta en la toma tisular o transporte intertisular de vitamina. La transcobalamina III es rápidamente aclarada por el hígado con una vida media de 5 min, y parece proveer un mecanismo para regresar vitamina B₁₂ y sus metabolitos de los tejidos periféricos a el hígado, que es el órgano fundamental de almacenamiento.^{1,5,10}

Existe poca información acerca de su biodisponibilidad en las fuentes dietéticas.

INGESTAS RECOMENDADAS PARA LA POBLACIÓN CUBANA Y FUENTES

La ingesta recomendada de folatos varía de acuerdo con la edad desde 30 a 45 $\mu\text{g}/\text{d}$ en los lactantes hasta 250 $\mu\text{g}/\text{d}$

en adolescentes y adultos; en los niños de bajo peso al nacer, en el embarazo y la lactancia son mayores los requerimientos, por lo que se recomienda un incremento de 50 a 250 $\mu\text{g}/\text{d}$ de acuerdo con el caso.¹⁹

Las fuentes de ingestión son amplias pues se pueden obtener de productos animales como carne, hígado, huevo entero y leche, y de productos vegetales como leguminosas, cereales integrales, raíces y tubérculos feculentos, frutas y vegetales¹² (tabla).

Para la cobalamina las recomendaciones son mucho menores pues varían de 0,5 a 1,5 $\mu\text{g}/\text{d}$ en lactantes hasta 3 $\mu\text{g}/\text{d}$ en adolescentes y adultos; en el embarazo y la lactancia se recomienda la ingestión de 1 $\mu\text{g}/\text{d}$ adicional.¹⁹ Raramente es necesario un incremento de las recomendaciones, pero las necesidades en los ancianos merecen ser consideradas particularmente a causa de la absorción menos efectiva de los alimentos que se presenta en ellos.

Las vías de ingestión de cobalamina son mediante productos de origen animal como vísceras, carne de res, carne de ave, pescado y leche entera; las fuentes vegetales de vitamina B₁₂ son las leguminosas. Las cantidades de esta vitamina presente en la dieta de los adultos difieren de un grupo de población a otro, donde el consumo de proteína animal es elevado tienen más altos niveles de ingestión de cobalamina (2,7 - 31,6 $\mu\text{g}/\text{d}$); si la población es estrictamente vegetariana los niveles son mucho más bajos (0,25 - 0,5 $\mu\text{g}/\text{d}$).^{12,19}

VÍAS METABÓLICAS EN LAS QUE PARTICIPAN

En la síntesis de ADN, la reacción central es la formación de metionina, y la cobalamina y el folato son necesarios para estas reacciones (fig. 4).

La S-adenosilmetionina es un donador de grupos metilo a numerosos y diversos aceptores moleculares incluyendo el ADN, proteínas, fosfolípidos, catecolaminas e indolaminas.

La homocisteína es producida enteramente a partir del ciclo de metilación y está totalmente ausente en cualquier fuente dietética.⁹

La concentración de este metabolito determina:

- La dirección a la formación de nuevo de S-adenosilhomocisteína.
- La continuación de la remetilación a metionina.
- La continuación de la condensación con la serina para formar cistationina.

Bajo condiciones fisiológicas la reacción está a favor de la producción de homocisteína, sin embargo, si ésta se acumula se favorece la producción de S-adenosilhomocisteína.

La cistationina es el producto intermedio clave en la producción de cisteína a partir de homocisteína. Su única función conocida en los mamíferos es actuar como intermediario en la transferencia de azufre de la metionina a la cisteína.²⁰

Existen sólo 2 clases de reacciones enzimáticas conocidas en los seres humanos que requieren de B₁₂ como cofactor esencial y ellas usan las 2 diferentes formas coenzimáticas.^{1,13}

1. La metionina sintasa metilcobalamina dependiente, cataliza la metilación de la homocisteína a metionina, y la reducción de nucleótido pirimidílico dexosi-uridinmonofosfato (dUMP) a dexositimidil-monofosfato (dTMP).

En ausencia de B₁₂ o ácido fólico se puede producir ARN pero no ADN, bajo estas condiciones la cantidad de ARN en la célula aumenta por encima de los

TABLA. Composición de alimentos y cantidades necesarias para el cumplimiento de las recomendaciones de ingestión de ácido fólico y vitamina B₁₂

Alimentos	Unidad de medida	Contenido de ácido fólico (μg)	Cantidad de alimento a ingerir para cubrir la recomendación (1)	Unidad de medida	Contenido de Vitamina B ₁₂ (μg)	Cantidad de alimento a ingerir para cubrir la recomendación (2)
Leche fluida de vaca	1 vaso	9,60	26 vasos	1 vaso	0,86	3,5 vasos
Leche en polvo entera reconstituida	1 vaso	5,20	48 vasos	1 vaso	0,65	5 vasos
Leche evaporada reconstituida al 50 %	1 vaso	7,20	35 vasos	1 vaso	0,19	16 vasos
Yogur	1 vaso	26,95	9 vasos	1 vaso	1,34	2,2 vasos
Huevo de gallina	1 U	17,50	14 huevos	1 U	0,65	5 huevos
Carne de res	1 libra	23,00	10,8 libras	1 libra	8,28	1/3 libra
Carne de ave	1 libra	27,60	9 libras	1 libra	1,38	2 1/5 libras
Carne de carnero	1 libra	13,80	18 libras	1 libra	10,17	1/3 libra
Carne de cerdo	1 libra	13,80	18 libras	1 libra	3,68	1 libra
Hígado de cerdo	1/4 libra	218,5	1/4 libra	1/4 libra	21,51	1/16 libra
Hígado de res	1/4 libra	328,9	1/4 libra	1/4 libra	60,95	1/64 libra
Hígado de pollo	1/4 libra	762,45	1/8 libra	1/4 libra	22,31	1/16 libra
Corazón de cerdo	1 libra	4,60	54 libras	1/4 libra	4,37	1/4 libra
Corazón de res	1 libra	4,60	54 libras	1/4 libra	14,95	1/16 libra
Corazón de pollo	**	**	**	1/4 libra	8,40	1/8 libra
Riñón de res	1 libra	501,4	1/2 libra	1/4 libra	21,85	1/16 libra
Riñón de cerdo	1 libra	377,20	2/3 libra	1/4 libra	8,05	1/8 libra
Molleja de pollo	1 libra	211,6	1 libra	1/4 libra	2,19	1/3 libra
Pescado	1 U	3,00	83	1 U	0,96	3
Picadillo de res extendido	1 libra	285,20	1 libra	1 libra	2,48	1 1/5 libras
Picadillo de pescado	1 libra	285,20	1 libra	1 libra	2,21	1 2/5 libras
Masa cárnica	1 libra	147,20	1,7 libra	1 libra	0,69	4 1/3 libras
Leguminosas	1 taza	44,4	5,6 tazas	**	**	**
Calabaza	1 taza	48	5,2 tazas	*	*	*
Berro	1 taza	83,60	3 tazas	*	*	*
Pimiento	1 mediano	19,55	13 pimientos	*	*	*
Tomate	1 mediano	24,00	10 tomates	*	*	*
Plátano fruta	1 grande	19,00	13 plátanos	*	*	*
Naranja	1 mediana	60,00	4 naranjas	*	*	*
Toronja	1 mediana	40,00	6,5 toronjas	*	*	*
Mandarina	1 mediana	20,00	12,5 mandarinas	*	*	*

* No contiene. ** No hay datos.

(1) Requerimiento diario de ácido fólico para un hombre adulto 250 μg.

(2) Requerimiento diario de vitamina B₁₂ para un hombre adulto 3 μg.

homocisteína, mientras que sólo se requiere cobalamina para el metabolismo del ácido metilmalónico, por lo tanto el ácido metilmalónico y la homocisteína se elevan en la deficiencia de cobalamina, pero sólo la homocisteína se eleva en la deficiencia de ácido fólico. La elevación de los metabolitos séricos por encima de los intervalos de referencia precede a la caída de los niveles de vitamina en el suero, también muestra una relación consistente con deficiencias evidentes de vitamina, pero no con los bajos niveles de vitaminas en sangre.²¹

MECANISMOS DE DETERIORO DE LA SÍNTESIS DE ADN EN LA DEFICIENCIA DE COBALAMINA

Se han planteado 2 teorías para explicar el efecto de la deficiencia de cobalamina sobre la síntesis de ADN, la más conocida es la hipótesis de la trampa de metilfolato donde este cofactor queda "atrapado" imposibilitando su intercambio a otras formas de folato, ya que no puede desmetilarse en la reacción de formación de metionina.^{1,13,14}

Aunque la trampa de metilfolato puede explicar la acumulación hística y plasmática de metil-FH₄ en la deficiencia de cobalamina, existe una explicación alternativa. La acumulación de metil-FH₄ en plasma puede resultar en la disminución de la toma celular más que en la pérdida de metil-FH₄ atrapado.

La retención del folato en los tejidos se deteriora porque éste es un pobre sustrato para la poliglutamación comparado con el FH₄ no sustituido. Como resultado de esto, la deficiencia de cobalamina frecuentemente se acompaña de evidencias biológicas de déficit de folato funcional. Esta deficiencia funcional está exacerbada por

bajas concentraciones de metionina y S-adenosilmetionina, aunque en la mayoría de los tejidos (excepto en el sistema nervioso central) tienen betaína-homocisteína metiltransferasa, la cual puede mantener adecuadamente el *pool* hístico de metionina.

La otra hipótesis propuesta es la depleción de formato; en ella se considera la falta de metionina el factor causal más importante en el deterioro de la síntesis de ADN.

Esta teoría está basada en la reversión sustancial pero incompleta del estado de deficiencia de cobalamina con metionina y la falta de generación de formil-FH₄ con un incremento en la acumulación de formato.¹⁴

DEFECTO DE CIERRE DEL TUBO NEURAL

Por su implicación en la síntesis de ADN, ARN y el metabolismo de algunos aminoácidos, la deficiencia de ácido fólico en el embarazo, principalmente antes del cierre del tubo neural, puede ocasionar daños en la formación de la médula espinal y el cerebro conduciendo a la aparición de anencefalia, espina bífida y encefalocele.⁴

Diferentes estudios han llevado a evidencias epidemiológicas sobre la asociación de los bajos niveles de ingestión y bajos niveles séricos de ácido fólico con estos defectos congénitos, además de que se han relacionado con la aparición de paladar hendido y labio leporino.^{4,22-24}

La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América ha recomendado al Servicio de Salud Pública de ese país la implementación de programas educacionales. También ha sido recomendada la fortificación de alimentos para el uso de embarazadas (100 µg/d como máximo), consejos de suplementación

mantenida a las mujeres en edad fértil (0,4 mg/d) con vistas a que en el embarazo tengan niveles adecuados de ácido fólico y que se mantengan hasta la semana 12 de embarazo, etapa fundamental de la formación del sistema nervioso central.²⁵⁻²⁹

Políticas similares han desarrollado otros países industrializados como Canadá, Alemania, Hungría, Francia e Irlanda.³⁰⁻³⁵

Las dosis recomendadas no deben ser superadas ya que un incremento en las cantidades de ácido fólico no acompañada de vitamina B₁₂ pudiera llevar a un desbalance entre las concentraciones de ambas vitaminas y desarrollarse una deficiencia de cobalamina con anemia megaloblástica y afectación del sistema nervioso, produciéndose daño neurológico irreversible. Incluso el daño neurológico puede ocurrir en ausencia de signos hematológicos de deficiencia.^{1,3,26}

El incremento de la ingestión de alimentos en forma natural ricos en folatos no ha dado resultados en el incremento de las concentraciones séricas ni en eritrocitos de ácido fólico.³⁶

ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES E HIPERHOMOCISTEINEMIA

La homocisteína como metabolito intermediario de la metionina, se ha descrito como factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares; la hiperhomocisteinemia en la homocistinuria se había señalado que podía ocasionar enfermedad oclusiva arterial y tromboembolismo de esta enfermedad en la infancia.^{37,38}

Las determinantes de las concentraciones de homocisteína en plasma no son sólo genéticas, sino también ambientales por causa de interrupción del metabolismo normal de la metionina por déficit de

ácido fólico o vitamina B₁₂, lo que ocasiona una moderada hiperhomocistinemia. La deficiencia dietética de B₆ también se ha visto que incrementa los niveles de homocisteína en sangre.^{3,39,40}

Boers GHJ,³⁹ *Stampfer MJ* y otros,⁴¹ *Pancharuniti N* y otros⁴² y *Glueck CJ* y otros⁴³ ha estudiado la posible relación entre la homocisteína en plasma y los factores de riesgo conocidos para las enfermedades cardiovasculares, no encontrándose que esté asociada con el hábito de fumar, hipertensión, lípidos séricos o diabetes mellitus como factor de confusión, por lo tanto la hiperhomocisteinemia ha sido considerada un factor de riesgo independiente para estas enfermedades.

Un estudio realizado por *Selhub* y otros⁴⁴ sobre la frecuencia de estenosis carotídea extracraneal relacionado con el estado vitamínico y la homocisteína en plasma, encontró una fuerte asociación inversa entre la homocisteína y el ácido fólico y débil asociación con la vitamina B₁₂ y piridoxal fosfato en plasma.

ANCIANOS

Las personas mayores de 65 años, son consideradas como grupo de riesgo para las 2 principales enfermedades crónicas no transmisibles, las enfermedades cardiovasculares y el cáncer, ellos aportan el mayor número de casos en las tasas de muerte.⁴⁵

A medida que decursa el envejecimiento se producen cambios fisiológicos que afectan la capacidad de absorción y el metabolismo de muchos nutrientes, entre ellos el ácido fólico y la cobalamina.^{1,46}

El envejecimiento está acompañado por un incremento del riesgo de deficiencia de cobalamina. Muchos adultos mayores sin antecedentes de anemia perniciosa tienen deficiencias clínicas o subclínicas

de cobalamina, aparentemente por otros problemas de absorción como atrofia gástrica que produce disminución de la secreción de ácido clorhídrico y pepsina,³ y afecta la disponibilidad de la vitamina unida a proteínas de los alimentos. Se ha estimado que entre el 5 al 10 % de las personas mayores de 65 años son deficientes de cobalamina.⁴⁷⁻⁵⁰ En este grupo de personas, las bajas concentraciones de vitamina B₁₂ en suero son un indicador poco sensible de deficiencia; sin embargo, los niveles elevados de homocisteína y ácido metilmalónico son indicadores sensibles y específicos de deficiencia tanto clínica, subclínica o hística.^{2,3,49}

La fortificación de alimentos con ácido fólico que se ha desarrollado para incrementar los niveles de vitamina en mujeres embarazadas para la prevención de defectos de cierre del tubo neural, puede tener efectos adversos sobre el grupo de los ancianos. En estos casos un incremento de la ingestión de ácido fólico puede ser dañino ya que su alta ingestión sobre una deficiencia de vitamina B₁₂ puede enmascarar el desarrollo de una anemia megaloblástica, y el diagnóstico y trata-

miento de un daño neurológico subyacente puede llegar a ser tardío e irreversible.

Por otra parte, puede tener un efecto beneficioso potencial por la asociación inversa con el metabolismo de la homocisteína que está relacionada como factor de riesgo de las enfermedades cardiovasculares, con adecuados niveles de cobalamina.³

Por las funciones que se conocen de estas vitaminas, sus relaciones con los diferentes aspectos de la salud y su dependencia del aporte externo a través de la dieta, es que deben tenerse presente en la evaluación nutricional de la población, tanto en análisis de las dietas como en concentraciones en sangre de ácido fólico, vitamina B₁₂ y los metabolitos indicadores de deficiencia.

La repercusión social que tienen las enfermedades dependientes del defecto de cierre del tubo neural, la incidencia y mortalidad por enfermedades cardiovasculares en el país y el incremento de la población de personas mayores de 65 años, alerta sobre la importancia de una adecuada ingestión de vitaminas, para contribuir a mejorar el estado de salud de la población y prevenir la aparición de enfermedades evitables por una inadecuada nutrición.

SUMMARY

Malnutrition is the most common cause of folic acid and cobalamine deficiency. The real scope of folate deficiency is not clear yet, and most figures are derived from anemia frequency in pregnancy. Cobalamin deficiency has a higher incidence on pure vegetarians. It is estimated that only a half of the total folate in diet is available for absorption. Cooking foodstuffs using large volumes of fluid destroys green vegetable and meat folate; also significant amounts of cobalamin may be lost in this way. For its impact on the synthesis of RNA, DNA, and on the metabolism of some amino acids, folic acid deficiency in pregnancy, mainly before the closing of the neural tube, may damage the formation of the spinal cord and brain leading to the occurrence of anencephaly, spina bifida and encephalocele. Homocysteine as methionine-intermediary metabolite that requires folic acid and cobalamin, has been described as a risk factor for cardiovascular diseases. Aging is accompanied by an increased risk for cobalamin deficiency. Many older adults without history of pernicious anemia present clinical or subclinical cobalamin deficiencies which supposedly result from other absorption problems.

Subject headings: FOLIC ACID/metabolism; VITAMIN B 12/metabolism; FOLIC ACID/physiology; VITAMIN B 12/physiology; DIETARY VITAMINS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bender DA. Folic acid and other pterins and vitamin B₁₂. En: Nutritional biochemistry of vitamins. Cambridge University Press, 1992:269-313.
2. Koehler KM, Romero LJ, Stuber PM, Pareo!Tubbeh SL, Liang HC, Baumgartner RN, et al. Vitamin supplementation and other variables affecting serum homocysteine and methylmalonic concentration in elderly men and women. *J Am Coll Nutr* 1996;15:364-76.
3. Koehler KM, Pareo-Tubbeh SL, Romero LJ, Baumgartner RN, Garry PJ. Folate nutrition and older adults: Challenges and opportunities. *J Am Diet Assoc* 1997;97:167-73.
4. Gaby SK, Bendich A. Folic acid. Gaby SK, Bendich A, Singh VN, Machlin LJ. Vitamin intake and health. A scientific review. New York: marcel Dekker; 1991:175-80.
5. _____. Vitamin B₁₂. En: Gaby SK, Bendich A, Singh VN, Machlin LJ. Vitamin Intake and Health. A scientific review. New York: Marcel Dekker; 1991:193-7.
6. Dawson DW, Waters HM. Malnutrition: folate and cobalamin deficiency. *Br J Biomed Sci* 1994;51:221-7.
7. Coetzee MJ, Badenhorst PN, Wet JI de, Joubert G. Haematological condition of San (Bushmen) relocated from Namibia to South Africa. *S Afr Med J* 1994;84:416-20.
8. Coetzee MJ, Stassen AF, Joubert G, Barnard HC. The haematological condition of the San (Bushmen) relocated to Schmidtsdrif: a three-year follow-up. *S Afr J Food Sci Nutr* 1996;8:44-8.
9. Bottiglieri T, Hyland K, Reynolds EH. The clinical potential of ademetionine (S-adenosylmethionine) in neurological disorders. *Drug* 1994;48:137-52.
10. Pruthi RK, Tefferi A. Pernicious anemia revisited. *Mayo Clin Proc* 1994;69:144-50.
11. Lehninger AL. Vitaminas y coenzimas. En: Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. 2 ed. Barcelona: Ediciones Omega;1978:352-4.
12. Burton BT, Foster WR. The vitamins II: water!soluble. En: Human nutrition. Formerly the Heinz Handbook of nutrition. 4 ed. New York: McGraw!Hill Book Company;1988:122-31.
13. Glusker JP. Vitamin B₁₂ and B₁₂ coenzymes. *Vitam Horm* 1995;50:1-76.
14. Tefferi A, Pruthi RL. The biochemical basis of cobalamin deficiency. Subject review. *Mayo Clin Proc* 1994;69:181-6.
15. Linder MC. Vitamin B₁₂ and Folic Acid. En: Nutritional biochemistry and metabolism with clinical applications. Connecticut: Appleton and Lange;1991:137-43.
16. Halsted CH. Water soluble vitamins. En: Garrow JS, James WPT. Human nutrition and dietetics. Edinburgh: Churchill Livingstone;1993:244-52.
17. Antony AC. Folate receptors. *Annu Rev Nutr* 1996;16:501-21.
18. van der Berg. Vitamin B₁₂. *Int J Vitamin Nutr Res* 1993;63:282-4.
19. Porrata C, Hernández M, Argüelles JM. Recomendaciones nutricionales y guías de alimentación para la población cubana. La Habana: Editorial Pueblo y Educación;1996:18-20.
20. Lehninger AL. Biosíntesis de los aminoácidos y de algunos derivados; metabolismo del nitrógeno. En: Bioquímica. Las bases moleculares de la estructura y función celular. 2ed. Barcelona: Ediciones Omega;1978:706.
21. Green R. Metabolite assays in cobalamin and folate deficiency. *Baillieres Clin Haematol* 1995;8:533-66.
22. Watson DEM, Cooper ES. Neural tube defects in Jamaica following Hurricane Gilbert. *Am J Public Health* 1994;84:473-5.
23. Eskes TK. Possible basis for primary prevention of birth defects with folic acid. *Fetal Diag Ther* 1994;9:149-54.
24. Adams MJ, Khoury MS, Scanlon KS, Stevenson RE, Knight GS, Haddow JE, et al. Elevated midtrimester serum methylmalonic acid levels as a risk factor for neural tube defects. *Teratology* 1995;51:311-7.
25. Burk DT, Mirkes PE. Summary of the 1993 Teratology Society Public Affairs Committee Symposium: Folic Acid Prevention of Neural Tube defects: Public Policy Issues. *Teratology* 1994;49:239-41.
26. Rush D. Periconceptional folate and neural tube defect. *Am J Clin Nutr* 1994;59:511S-5S.
27. Center for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992;41:1-7.
28. Wald NJ. Folic acid and neural tube defects: the current evidence and implications for prevention. *Ciba Found Symp* 1994;181:192-208.
29. Prevention Program for reducing risk for neural tube defects-South Carolina, 1992-1994. *MMWR* 1995;44:141-2.
30. Periodic health examination 1994 update: 3 primary and secondary prevention of neural tube defects. Canadian Task Force on the periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1994;151:159-66.

31. Folic acid and pregnancy. Société francaise de pediatrie. Comit  de nutrition. Arch Pediatr 1995;2:173-81.
32. Koletzko B, Kries R van. Prevention of neural tube defects by folic acid administration in early pregnancy. Joint recommendations of the German Society of Nutrition, Gynecology and Obstetrics, Human Genetic, Pediatrics Society of Neuropediatrics. Gynakol Gebertshilfliche Rundsch 1995;35:2-5.
33. Czeizel AE. Primary prevention of birth defects by periconceptional care, including multivitamin supplementation. Baillieres Clin Obstet Gynaecol 1995;9:417-30.
34. Cupples ME, Bradley T, Murphy G, Lundy G. Folic acid prescription in pregnancy. Ulster Med J 1995;64:31-3.
35. Allen MI van, Fraser FC, Dallaire L, Allanson J, McLeod DR, Andermann E, et al. Recommendations on the use of folic acid supplementation to prevent the recurrence of neural tube defects. Clinical Teratology Committee, Canadian College of Medical Geneticists. Can Med Assoc J 1993;149:1239-43.
36. Cuskelly GS, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. Lancet 1996;347:657-9.
37. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for pathogenesis of arterioesclerosis. Am J Pathol 1969;56:111-28.
38. Robinson K, Mayer E, Jacobsen DW. Homocysteine and coronary artery disease. Cleve Clin J Med 1994;61:438-50.
39. Boers GHJ. Hyperhomocysteinemia: a newly recognized risk factors for vascular disease. Neth J Med 1994;45:34-41.
40. Verhoef P, Stampfer MJ, Buring JE, Gaziano JM, Allen RH, Stabler SP, et al. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B₆, B₁₂ and folate. Am J Epidemiol 1996;143:845-59.
41. Stampfer MJ, Manilow MR, Willett WC, Newcomer LM, Upson B, Ullman D, et al. A prospective study of plasma homocyst (e) and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992;268:877-81.
42. Pancharuniti N, Lewis CA, Sauberlich HE, Perkins LL, Go RCP, Alvarez JO, et al. Plasma homocyst (e), folate and vitamin B₁₂ concentration and risk for early-onset of coronary artery disease. Am J Clin Nutr 1994;59:940-8.
43. Glueck CJ, Shaw P, Lang JE, Tracy T, Sieve-Smith L, Wang Y. Evidence that homocysteine is an independent risk factor for atherosclerosis in hyperlipidemic patients. Am J Cardiol 1995;75:132-6.
44. Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PWF, Belanger AJ, et al. Relationship between plasma homocysteine, vitamin status and extracranial carotid-artery stenosis in the Framingham study population. J Nutr 1996;126:1258S-65S.
45. Anuario Estad stico, MINSAP-Comit  Nacional de Estadística. 1995.
46. Joyal CC, Lalonde R, Vikis Freibergs V, Botez MI. Are age-related behavioral disorders improved by folate administration? Exp Aging Res 1993;19:367-76.
47. Swain R. An update of vitamin B₁₂ metabolism and deficiency state. Clinical review. J Farm Pract 1995;41:595-600.
48. Ortega RM, Redondo R, Andres P, Eguileor I. Nutritional assessment of folate and cyanocobalamin status in a Spanish elderly group. Int J Vitamin Nutr Res 1993;63:18-22.
49. Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PW, Stable SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr 1994;60:2-11.
50. Metz J, Bell AH, Ficker L, Bottiglieri T, Ibrahim J, Scal E, et al. The significance of subnormal serum vitamin B₁₂ concentration in older peoples: A case control study. J Am Geriatr 1996;44:1355-61.

Recibido: 7 de abril de 1998. Aprobado: 11 de mayo de 1998.

Dra. *Gisela Pita Rodríguez*. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Infanta No. 1158, municipio Centro Habana, Ciudad de La Habana 10300, Cuba.