

Folatos y vitamina B₁₂ en la salud humana

ALEX BRITO^{1,a}, EVA HERTRAMPF¹, MANUEL OLIVARES¹,
DIEGO GAITÁN^{1,2}, HUGO SÁNCHEZ³,
LINDSAY H. ALLEN^{4,b}, RICARDO UAUY^{3,5}

Folate, vitamin B₁₂ and human health

During the past decade the role of folate and vitamin B₁₂ in human nutrition have been under constant re-examination. Basic knowledge on the metabolism and interactions between these essential nutrients has expanded and multiple complexities have been unraveled. These micronutrients have shared functions and intertwined metabolic pathways that define the size of the "methyl donor" pool utilized in multiple metabolic pathways; these include DNA methylation and synthesis of nucleic acids. In Chile, folate deficiency is virtually nonexistent, while vitamin B₁₂ deficiency affects approximately 8.5-51% depending on the cut-off value used to define deficiency. Folate is found naturally mainly in vegetables or added as folic acid to staple foods. Vitamin B₁₂ in its natural form is present only in foods of animal origin, which is why deficit is more common among strict vegetarians and populations with a low intake of animal foods. Poor folate status in vulnerable women of childbearing age increases the risk of neural tube birth defects, so the critical time for the contribution of folic acid is several months before conception since neural tube closure occurs during the first weeks of life. The absorption of vitamin B₁₂ from food is lower in older adults, who are considered to have higher risk of gastric mucosa atrophy, altered production of intrinsic factor and acid secretion. Deficiency of these vitamins is associated with hematological disorders. Vitamin B₁₂ deficiency can also induce clinical and sub-clinical neurological and of other disorders. The purpose of this review is to provide an update on recent advances in the basic and applied knowledge of these vitamins relative to human health.

(Rev Med Chile 2012; 140: 1464-1475).

Key words: Folic acid; Micronutrients; Vitamin B₁₂.

La vitamina hidrosoluble B₉ comprende a los folatos y al ácido fólico (AF). La estructura química de los folatos es una molécula de ácido paraaminobenzoico unida a pteridina y a residuos de glutamato, unidos por enlaces y-peptídicos. Existen diversas formas químicas de folatos, diferenciándose según el número de residuos de glutamato disponible. El AF es la forma monoglutámica completamente oxidada de la vitamina, es sintética y se usa para fortificar alimentos y como suplemento vitamínico. La vitamina B₁₂ (B₁₂) se encuentra en la naturaleza como cobalaminas, está compuesta por un anillo corrina,

cobalto, 5,6 dimetilbenzimidazol, ribosa y un grupo aminopropanol (Figura 1). La cianocobalamina (B₁₂-cristalina) es la forma medicamentosa más común de B₁₂, caracterizada por presentar en una de las posiciones axiales un grupo cianuro. En ambas vitaminas existen muchos compuestos biológicamente inactivos^{1,2}.

Fisiología

Los folatos y el AF se absorben en el duodeno y yeyuno (Figura 2). Los poliglutamatos son hidrolizados a monoglutamatos por la enzima

¹Laboratorio de Micronutrientes, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

²Grupo de Investigación en Alimentación y Nutrición Humana, Universidad de Antioquia.

³Unidad de Salud Pública y Nutrición. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile.

⁴Center Director USDA, ARS, Western Human Nutrition Research Center, University of California, Davis, USA.

⁵Department of Nutrition and Public Health Intervention Research, Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene & Tropical Medicine, London, UK.

^aNutricionista. Magister en Nutrición y Alimentos, mención Nutrición Humana (INTA). PhD student, Graduate Group in Nutritional Biology (GGNB), University of California, Davis, USA.

^bResearch Professor. PhD, University of California Davis. Postdoctoral training in Human Nutrition, University of California, Berkeley.

Recibido el 1 de abril de 2011, aceptado el 19 de marzo de 2012

Correspondencia a:

Dr. Alex Brito Olivares, Laboratorio de Micronutrientes, INTA, Universidad de Chile Av. El Líbano 5524, Macul, Santiago, Chile. E-mail: abrito@inta.uchile.cl

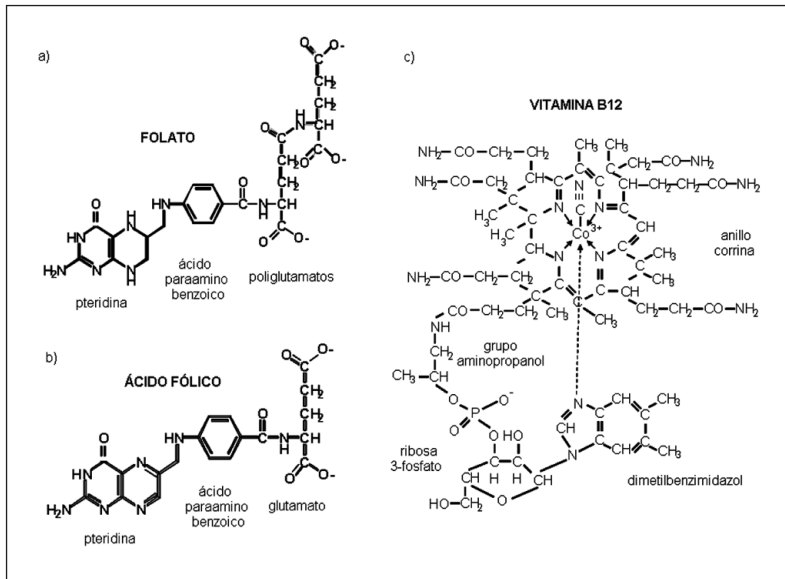


Figura 1. Estructuras químicas de; a) folatos (tetrahidrofolato), b) ácido fólico (ácido pteroilglutámico), c) vitamina B₁₂ (cobalamina). Adaptado de: Shane B. Folate and vitamin B₁₂ metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6 and polymorphisms. Food Nutr Bull 2008; 29: 5-16.

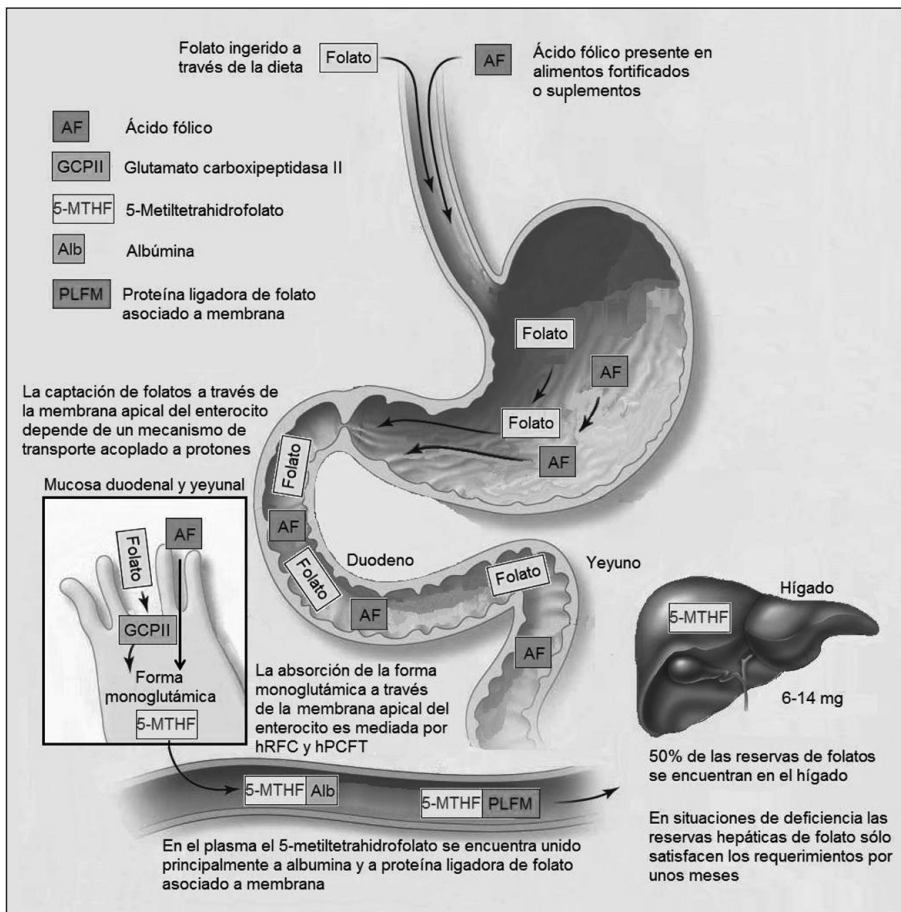


Figura 2. Aspectos fisiológicos de los folatos y del ácido fólico. Modificado y autorizado: Andrés E, Loukiji NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171 (3): 251-9.

glutamato-carboxipeptidasa II del ribete estriado. El AF es una molécula monoglutámica. Ambos micronutrientes comparten la misma vía absorbiva (mecanismo de transporte activo, saturable y pH dependiente). La absorción está mediada por dos proteínas expresadas en la membrana apical del enterocito: el transportador de folatos reducido (hRFC) con funcionamiento a pH neutro; y el transportador de folatos acoplado a protones (hPCFT) dependiente de pH ácido³⁻⁶.

Cuando el AF es ingerido en altas dosis, la absorción es menos eficiente, debido a la saturación del sistema de transporte acoplado a protones. No obstante, pequeñas cantidades de monoglutamatos son absorbidas por difusión pasiva. La forma predominante de folatos en el plasma, unida a la albúmina es el 5-metil-tetrahidrofolato (5-MTHF). El transporte de folatos a través de los tejidos ocurre vía proteína ligadora de folatos asociado a membranas. La biodisponibilidad del AF es ~100%, cuando es consumido como suplemento en ayunas disminuyendo levemente (85%), cuando es ingerido como parte de un alimento fortificado. El almacenamiento de folatos en adultos bien nutridos es de 12-28 mg. Estudios en humanos y animales señalan que el hígado, el tejido conjuntivo, eritrocitos, riñones y tracto gastrointestinal contienen más de 97% del total de folatos del organismo. Aunque existen reservas hepáticas cercanas al 50% del total, en deficiencia estas sólo satisfacen los requerimientos por unos meses^{1,7,8}. La cinética del metabolismo de folatos indica que los procesos de captación, síntesis, reciclaje y catabolismo son saturables⁹.

La B₁₂ se absorbe en el íleon distal (Figura 3). En la dieta se encuentra unida a proteínas, siendo liberada por la acidez y proteólisis gástrica. Posteriormente, se une a proteína R (haptocorrina), secretada por las glándulas salivales y esofágicas. En el duodeno, el medio alcalino permite la liberación de B₁₂, uniéndose al factor intrínscico (FI). Esta glicoproteína de unión específica a B₁₂ fue descubierta por Castle a principios del siglo XX quien la definió como factor extrínscico señalando que a la vez era necesario un factor presente en el líquido gástrico (FI) para cumplir con su efecto terapéutico¹⁰. A los pocos años, en 1934 Minot, Murphy y Hoyt ganaron el premio Nobel de Medicina y Fisiología por el descubrimiento de la cura de la anemia perniciosa¹¹. El FI humano posee un peso molecular de aproximadamente 45

KD y presenta alta afinidad por B₁₂ (K_a = 10¹⁰/mol) en el medio alcalino duodenal¹². En el enterocito, el complejo FI-B₁₂ es captado por endocitosis mediada por cubilina. En el citoplasma de la célula endotelial, la B₁₂ es liberada y posteriormente ligada principalmente a transcobalamina II (TC-II), ingresando vía circulación portal al hígado y finalmente a todos los tejidos. La absorción de B₁₂ mediada por el FI es activa, muy eficiente y con un bajo nivel de saturación que se alcanza con dosis ingeridas de 2 µg. Existe un mecanismo de transporte pasivo, independiente de FI y no saturable. Sin embargo, sólo entre 1-2% de una dosis ingerida es absorbida por ésta vía. No obstante, aunque su magnitud es reducida el transporte pasivo adquiere importancia cuando disminuye o desaparece el FI y explica la adecuada absorción desde altas dosis orales (ej. 500-1.000 µg B₁₂) en la ausencia de FI o en pacientes gastrectomizados^{13,14}. La B₁₂ se almacena en el hígado (1.000-3.000 µg). Por esta razón, las manifestaciones de deficiencia se producen 3-6 años después de iniciada la deficiencia para sujetos con mecanismos de absorción normal sin ingesta de B₁₂ dietaria o suplementos. En personas con absorción menos eficiente por atrofia gástrica, estas estimaciones se reducen a 2-4 años. Los requerimientos diarios de B₁₂ en personas saludables alcanzan al 0,1% de los depósitos. Los signos de deficiencia aparecen cuando el *pool* corporal cae bajo 300 µg^{1,6,13}.

Metabolismo intracelular

En el citoplasma el 5-MTHF y la B₁₂ participan interactivamente (Figura 4). El AF ha sido reducido previamente a 5-MTHF. Este compuesto es utilizado como co-factor en la conversión de homocisteína a metionina. En esta transformación, participa la enzima metionina-sintetasa utilizando B₁₂ como cofactor. Posteriormente, metionina es convertida en adenosilmetionina, compuesto fuente de grupos metilo para sintetizar creatina, fosfolípidos, proteínas, lípidos, neurotransmisores y metilar ADN y ARN. La utilización bioquímica de folatos implica la participación de la enzima metiltetrahidrofolato-reductasa y la producción del metabolito intermediario 5,10-metilentetrahidrofolato, necesario para sintetizar ácidos nucleicos en el ciclo de purinas-timidina. El metabolismo citoplasmático de ambas vitaminas

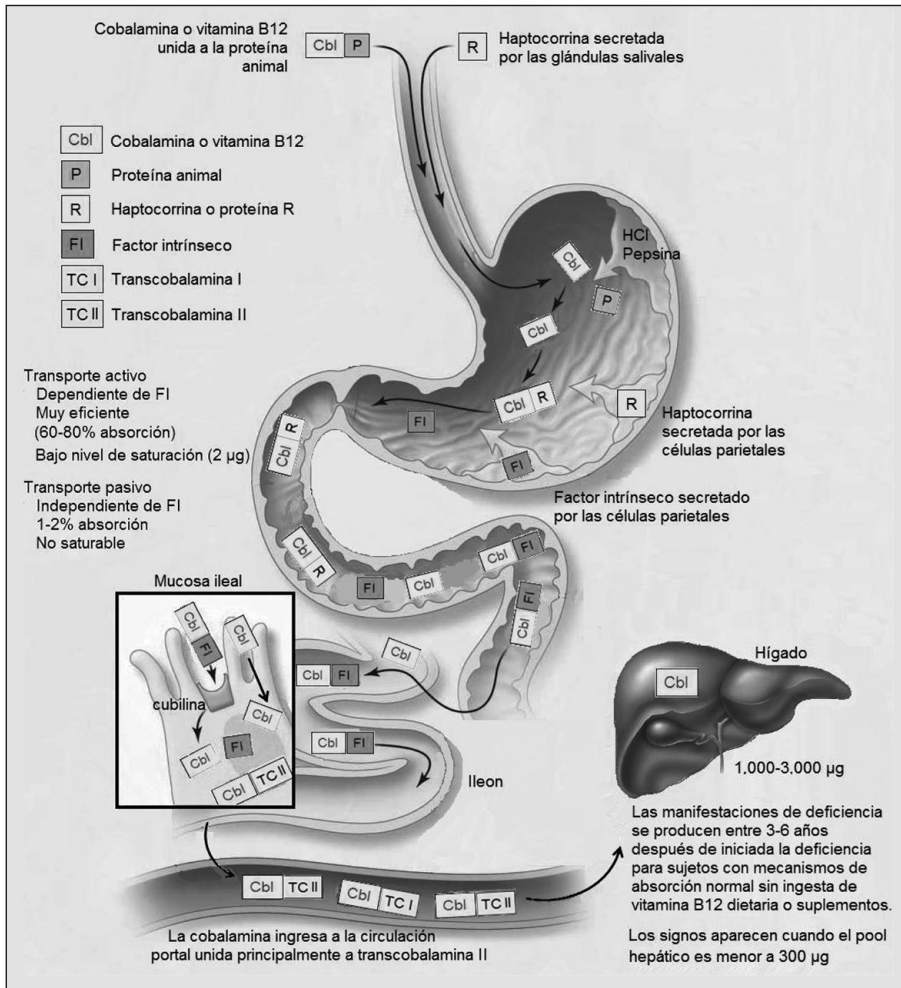


Figura 3. Aspectos fisiológicos de la cobalamina o vitamina B₁₂. Modificado y autorizado: Andrés E, Loukiji NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171 (3): 251-9.

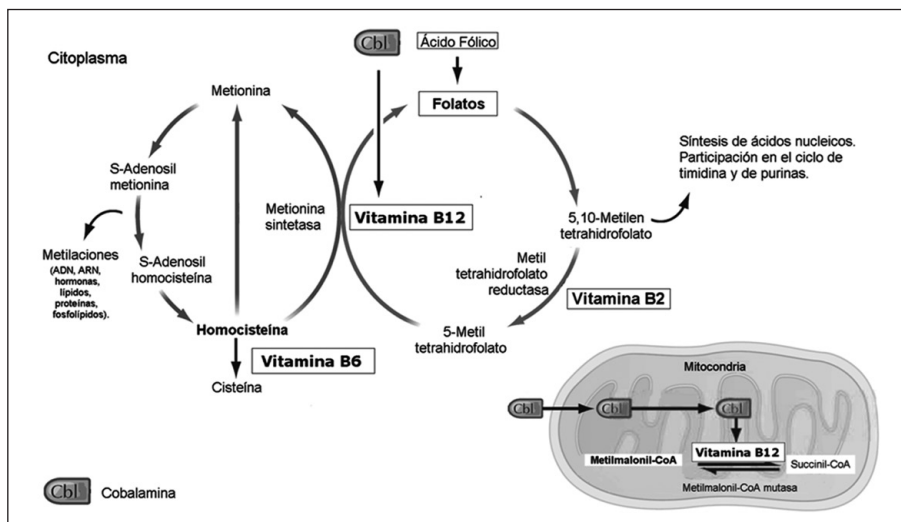


Figura 4. Metabolismo de los folatos, ácido fólico y vitamina B₁₂. Modificado y autorizado: Andrés E, Loukiji NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. CMAJ 2004; 171 (3): 251-9.

incluye la participación secundaria de riboflavina y piridoxina. A nivel mitocondrial, la enzima metilmalonil-CoA-mutasa utiliza B₁₂ como cofactor para transformar metilmalonil-CoA en succinil-CoA^{1,13}.

Fuentes dietarias

La Tabla 1 muestra el contenido de ambas vitaminas de algunos alimentos¹⁵⁻¹⁷. Los folatos se encuentran mayoritariamente en hojas de vegetales, legumbres, algunas frutas y en alimentos fortificados (como AF). A diferencia del AF, los folatos son inestables a la oxidación, calor y luz. La cocción de vegetales puede destruir 50-80% de folatos^{18,19}. Debido a la mayor biodisponibilidad del AF comparado con folatos, el contenido total de folatos dietarios se expresa en "equivalentes de folatos dietarios" (EFD). 100 µg de folatos dietarios equivalen a 100 µg EFD. 100 µg de AF como fortificante equivalen a 170 µg EFD¹⁹.

La B₁₂ solamente se encuentra de manera natural en alimentos de origen animal. Los animales incorporan la B₁₂ en sus tejidos, huevos y leche; la cual es previamente sintetizada por microorganismos. Artificialmente, la B₁₂ se encuentra en alimentos fortificados y suplementos. Se estima que el aporte de B₁₂ en la dieta occidental es de 5-7 µg/día. La biodisponibilidad de B₁₂ en una dieta

habitual es cercana al 50%^{7,19}. Análisis preliminares realizados por nuestro grupo señalan que la ingesta dietaria de B₁₂ es de 2,9 ± 1,2 µg/día alcanzándose la ingesta media recomendada en solamente 66% de adultos mayores de Santiago, Chile.

Recomendaciones de ingesta

Las recomendaciones para ambos micronutrientes se basan en una revisión de la evidencia disponible sobre ingesta, estado nutricional e implicancias en la salud de la deficiencia. Se examinan los niveles de B₁₂ en la leche de madres con dietas adecuadas, se estima su transferencia hacia el feto durante el embarazo y se evalúa la remisión de anemia perniciosa al tratamiento de B₁₂ intramuscular. En el caso de folatos, se evalúan antecedentes maternos infantiles como en B₁₂, se considera la prevención de defectos de cierre de tubo neural (DTN), los niveles de homocisteína plasmática (tHcy) asociados a riesgo cardiovascular y la prevención de cáncer de colon por un inadecuado estado nutricional de folatos (Tabla 2 y Tabla 3)¹⁹⁻²¹. La aplicación de estas recomendaciones se ve afectada por la complejidad de su estimación y por diferencias a nivel socioeconómico y educacional que pueden determinar hábitos alimentarios en desmedro del estado nutricional de estos micronutrientes.

Tabla 1. Contenido de folatos y vitamina B₁₂ en alimentos (15-17)

Alimento	g o ml	Medidas caseras	Folatos EFD (µg)	Vitamina B ₁₂ (µg)
1 pan (marraqueta)	100	1 unidad	300	0
Jugo de naranja	250	1 taza	110	0
Papaya	300	1 unidad grande	116	0
Lechuga cruda	50	1 taza	21	0
Espinaca, cocida	180	1 taza	263	0
Porotos cocidos	180	1 taza	255	0
Carne, 20% de grasa	85	1 trozo mediano	9	2,3
Leche, vaca 1% grasa	250	1 taza	13	1,1
Queso cheddar	28	1 trozo pequeño	5	0,2
Pescado, salmón cocinado	85	1 trozo mediano	13	2,8
Huevo entero cocido	50	1 unidad	22	0,6

Fuente: Tabla de composición de alimentos USDA. EFD: equivalentes de folato dietario. *En Chile, una unidad de pan aporta aproximadamente 180 µg de ácido fólico, equivalente a 300 µg EFD.

Tabla 2. Ingestas dietarias de referencia para folatos

Estado de la vida	EAR	DRI (µg/día)		
		RDA	AI	UL
Lactantes				
0-6 meses			65	ND
7-12 meses			80	ND
Niños				
1-3 años	120	150		300
4-8 años	160	200		400
9-13 años	250	300		600
14-18 años	330	400		800
Adultos				
19-70 años	320	400		1.000
> 70 años	400	400		1.000
Embarazadas				
≤ 18 años	520	600		800
19-50 años	520	600		1.000
Nodrizas				
≤ 18 años	450	500		800
19-50 años	450	500		1.000

Fuente: Institute of Medicine (2006). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. National Academies Press, Washington D.C. Nota: En esta tabla se muestran las ingestas dietarias de referencia (DRI): ingesta media recomendada (EAR), ingesta dietética recomendada (RDA), ingestas adecuadas (AI) y el nivel máximo tolerable de ingesta (UL) de folatos. ND= No determinado.

Prevalencia de deficiencia

En el mundo existen pocas encuestas nacionales de prevalencia en ambas vitaminas²². En las Américas, la deficiencia de folatos es menos frecuente que la deficiencia de B₁₂ aun antes de la fortificación con AF²³. En Chile, después de esta intervención la deficiencia de folatos es menor a 1% en distintos grupos de edad¹⁷. La deficiencia de B₁₂ oscila entre 8,5 y 51% en AM dependiendo del punto de corte empleado^{17,24-26}. La Encuesta Nacional de Salud 2009-2010 mostró que la deficiencia de folatos (folato sérico < 12 nmol/L) y B₁₂ (B₁₂ sérica < 148 pmol/L) en sujetos ≥ 65 años, era 0,6% y 8,5%, respectivamente²⁷.

Etiopatogenia de la deficiencia (Tabla 4)

Una dieta insuficiente, el síndrome de mala absorción y la diarrea crónica pueden producir déficit de folatos. Sus requerimientos aumentan

Tabla 3. Ingestas dietarias de referencia para vitamina B₁₂

Estado de la vida	EAR	DRI (µg/día)		
		RDA	AI	UL
Lactantes				
0-6 meses			0,4	
7-12 meses			0,5	
Niños				
1-3 años	0,7	0,9		
4-8 años	1,0	1,2		
9-13 años	1,5	1,8		
14-18 años	2,0	2,4		
Adultos				
19-70 años	2,0	2,4		
> 70 años	2,0	2,4		
Embarazadas				
≤ 18 años	2,2	2,6		
19-50 años	2,2	2,6		
Nodrizas				
≤ 18 años	2,4	2,8		
19-50 años	2,4	2,8		

Fuente: Institute of Medicine (2006). Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. National Academies Press, Washington D.C. Nota: En esta tabla se muestran las ingestas dietarias de referencia (DRI): ingesta media recomendada (EAR), ingesta dietética recomendada (RDA), ingestas adecuadas (AI). No existe nivel máximo tolerable de ingesta (UL) de vitamina B₁₂.

por anemias hemolíticas, enfermedades neoplásicas, estados hipermetabólicos, síndrome de intestino corto y en períodos de crecimiento. En el alcoholismo crónico se suma una baja ingesta dietaria a efectos deletéreos del alcohol sobre la absorción, metabolismo hepatobiliar y excreción renal de folatos. Fármacos que interfieren con su metabolismo incluyen el trimetoprim, el metotrexato (para tratar leucemias y otras neoplasias, artritis reumatoidea y enfermedades inflamatorias intestinales), algunos anticonvulsivantes (fenitoína y fenobarbital) y las sulfazalazinas (para tratar colitis ulcerosa). Se han identificado polimorfismos que afectan el metabolismo de folatos^{6,28,29}.

Las principales causas de deficiencia de B₁₂ son ingesta dietaria insuficiente, disminución de FI y proteasas pancreáticas, alteraciones en los receptores B₁₂-FI y disminución de la secreción de ácido clorhídrico. Los adultos mayores representan el grupo de mayor riesgo debido a una atrofia paulatina de la mucosa gástrica asociada a mayor

Tabla 4. Causas de la deficiencia de folatos y vitamina B₁₂^{7,28,29}

Causas de la deficiencia de folatos	Causas de la deficiencia de vitamina B12
Bajo consumo dietario	Bajo consumo dietario
Malabsorción	Veganismo
Defectos congénitos	Lacto-ovo vegetarianismo
Enfermedad celíaca	Bajo consumo de fuentes de origen animal
Esprue tropical	Bajos depósitos y bajo consumo para lactantes
Resecciones intestinales	Malabsorción
Enfermedad inflamatoria o infiltrativa crónica del intestino delgado	Atrofia gástrica y malabsorción desde los alimentos
Incremento de requerimientos	Anemia perniciosa
Rápido crecimiento (lactantes, especialmente los de bajo peso)	Enfermedad ileal
Hematopoyesis hiperactiva (anemias hemolíticas)	Pancreatitis crónica
Condiciones hipermetabólicas (hipertiroidismo, infección)	Enfermedad celíaca
Enfermedades neoplásicas	Esprue tropical
Exfoliación cutánea extensa	Diarrea crónica
Incremento de pérdidas	Incremento de requerimientos
Diarrea crónica	Enfermedades neoplásicas
Episodios repetidos de diarrea	Hipertiroidismo
Diálisis crónica	Infecciones
Alcoholismo	Parasitosis
Medicaciones	Cirugía bariátrica
Polimorfismos	Medicaciones
	Polimorfismos

edad²⁹. Los vegetarianos estrictos y los lactantes nacidos de madres deficientes en B₁₂ constituyen grupos de alto riesgo³⁰. El estado nutricional de B₁₂ puede ser pobre al evitar alimentos de origen animal específicos como en el lactoovovegetarianismo o al ingerir pocos alimentos de origen animal por razones culturales o económicas. La atrofia gástrica tipo A se asocia a anemia perniciosa; desorden autoinmune, que produce pérdida total de FI. La atrofia gástrica tipo B se caracteriza por secreción normal de FI, excepto en afecciones severas. En estos casos la B₁₂ unida al alimento es pobremente absorbida. Las gastrectomías y cirugía bariátrica con resección gástrica también pueden producir deficiencia de B₁₂³². Es importante destacar este aspecto dado el crecimiento constante de estas cirugías. La pancreatitis crónica, el síndrome de asa ciega y la infección crónica con *Helicobacter pylori* pueden afectar el estado nutricional de B₁₂³³. El metabolismo de B₁₂ se puede afectar con el uso de biguanidas, óxido nitroso (anestesia) y neomicina. Otros fármacos reducen la secreción de ácido gástrico y pepsina alterando la liberación de B₁₂ (cimetidina y omeprazol). Polimorfismos de ciertas transcobalaminas y enzimas pueden generar deficiencia de B₁₂, como en el déficit hereditario de TC-II⁶.

Consecuencias de la deficiencia

Después del déficit de hierro, la deficiencia de B₁₂ y especialmente de folatos, son las causas más importantes de anemia nutricional³⁴. Las manifestaciones de deficiencia derivan de una disminución de la síntesis de ácidos nucleicos alterando la maduración nuclear y afectando preferentemente a células con rápida proliferación. Los signos y síntomas se observan principalmente a nivel hematológico y en el caso de B₁₂ además a nivel neurológico. Sin embargo, la sintomatología es más probable de ocurrir en deficiencias muy severas.

Anemia megaloblástica

Esta enfermedad ocurre cuando el déficit de folatos y/o B₁₂ es severo. La asincronía de la maduración nuclear se evidencia morfológicamente por la aparición de cambios megaloblásticos. A nivel sanguíneo aparece anemia macrocítica (volumen corpuscular medio > 100 fL en adultos y macrovalocitos) con índice reticulocitario disminuido acompañado de neutropenia e hipersegmentación nuclear de los neutrófilos y menos frecuentemente de trombocitopenia. En la médula ósea hay hiperplasia de los precursores eritroides, mieloides y de

megacariocitos. La aparición de metamielocitos gigantes es otro cambio característico^{28,35}.

Binomio madre-hijo

Los neonatos generalmente presentan suficiencia vitamínica a expensas de depósitos maternos. Un pobre estado nutricional de folatos se relaciona con embarazos de mala evolución, riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer; por consiguiente mayor riesgo de morbilidad infantil³¹. La deficiencia de B₁₂ en la embarazada puede afectar el almacenamiento fetal de B₁₂. Durante la lactancia, los hijos de madres vegetarianas estrictas o sin diagnóstico de anemia perniciosa pueden afectarse severamente^{31,36}.

Defectos de cierre de tubo neural

El mayor beneficio de la suficiencia de folatos durante el período periconcepcional es la prevención de DTN; segunda malformación congénita más prevalente en el mundo después de defectos cardíacos, siendo los más predominantes la anencefalia, espina bífida abierta y encefalocele. Estudios aleatorizados controlados en mujeres en edad fértil, han demostrado que el aumento de la ingesta de AF disminuye el riesgo de padecer DTN. Algunos estudios sugieren que esta protección puede extenderse a otros defectos de nacimiento³⁷⁻³⁹. En la actualidad existe gran interés en identificar polimorfismos que contribuyan a DTN⁴⁰.

Manifestaciones neurológicas

La deficiencia de B₁₂ puede producir estas manifestaciones en ausencia de alteraciones hematológicas⁴¹. Se ha descrito mielopatía, neuropatía periférica, deterioro cognitivo y atrofia óptica. La mielopatía está caracterizada por pérdida de mielina seguida de degeneración axonal y gliosis afectando los cordones posteriores y laterales de la médula espinal⁴². Este cuadro clínico es llamado "*degeneración combinada sub-aguda de los cordones posteriores*". Inicialmente se producen disestesias simétricas que comienzan en los pies, alteraciones de la sensibilidad posicional y vibratoria; más tarde se produce ataxia, espasticidad e incontinencia. A nivel central, la deficiencia de B₁₂ puede producir desde disminución de la memoria, a cambios de la personalidad como psicosis y ocasionalmente delirio. Se ha asociado un pobre estado nutricional de B₁₂ con la progresión de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson^{43,44}. En la deficiencia de folatos existe asociación con desór-

denes neurológicos, medida a través de aumentos de tHcy^{45, 46}.

Hiperhomocisteinemia

Las deficiencias de folatos y/o B₁₂ incrementan los niveles de tHcy. Numerosos estudios asocian hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular, accidente vascular cerebral, riesgo de eclampsia, preclampsia, nacimientos de pretérmino, cáncer y deterioro cognitivo^{8,47}.

Indicadores

Usualmente se mide folatos o B₁₂ en plasma o suero y folato eritrocitario en sangre total. Folato sérico informa sobre la ingesta de folatos en las últimas 24 h, a diferencia de folatos en eritrocitos, que evalúa el estado nutricional de un tejido. Los metabolitos alternativos son tHcy para detectar deficiencia de folatos y/o B₁₂, y ácido metilmalónico (AMM) específico para B₁₂. tHcy aumenta también en falla renal, disfunción tiroidea y déficit de riboflavina y/o piridoxina. El AMM se altera también por falla renal o por errores metabólicos en la enzima metilmaloni-CoA-mutasa. En los últimos años se ha desarrollado la medición de holo-transcobalamina, marcador precoz de la función de B₁₂. Estas pruebas tienen limitaciones técnicas o biológicas que afectan la sensibilidad, especificidad y valor predictivo (Tabla 5)^{9,48-50}. Por este motivo, se privilegia el uso combinado de éstas. En las Tablas 6 y 7 se muestran las etapas de la deficiencia de ambas vitaminas²⁸.

Diagnóstico

Tradicionalmente, la deficiencia de ambas vitaminas se ha definido por signos y síntomas acompañados de bajos niveles séricos de la respectiva vitamina. Por definición, la deficiencia clínica es la presencia de anemia megaloblástica para folatos y anemia megaloblástica y/o síntomas neurológicos para B₁₂, que revierten con el tratamiento vitamínico. Deficiencia subclínica es la ausencia de anemia megaloblástica para folatos, ausencia de anemia megaloblástica y/o síntomas neurológicos para B₁₂, con presencia de alteraciones en los indicadores bioquímicos y respuesta de estos indicadores al tratamiento⁵¹.

Tabla 5. Valores normales de los indicadores de estado nutricional de folatos y vitamina B₁₂ en adultos^{3,48-50}

Indicador de laboratorio	Límite de normalidad	Unidad	Sensibilidad % (95% IC)	Especificidad % (95% IC)	VPP % (95% IC)	VPN % (95% IC)
Vitamina B ₁₂ sérica*	> 221	pmol/L	33 (22-45)	95 (93-96)	39 (26-53)	93 (91-95)
Folato sérico**	> 3,2 - > 7,0	nmol/L				
Folato eritrocitario	> 181 - > 305	nmol/L				
AMM plasmático	< 271 - < 1.000	nmol/L	81 (69-89)	63 (59-66)	19 (14-24)	97 (95-98)
Hcyt plasmática	< 15 - < 50	μmol/L				
HoloTC	> 35	pmol/L	55 (43-67)	96 (94-97)	56 (45-70)	95 (93-97)

Abreviaturas: AMM, ácido metilmalónico; Hcyt, homocisteína total plasmática; HoloTC, holo transcobalamina; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo; IC, intervalo de confianza. *Para convertir de ng/mL a nmol/L multiplicar por 2,266. **Para convertir de pg/mL a pmol/L multiplicar por 0,738. Nota: En el caso de vitamina B₁₂ sérica se considera deficiencia con valores menores a 148 pmol/L y deficiencia marginal con valores entre 148 y 221 pmol/L.

Tabla 6. Etapas de la deficiencia de folatos²⁸

Indicador	Normal	Depleción depósitos de folatos	Déficit de folatos funcional temprano	Anemia por deficiencia de folatos
Folato sérico	N	¿?	↓	↓↓
Folato eritrocitario	N	↓	↓	↓
Hcyt	N	↑	↑↑	↑↑
Eritrocitos	N	N	N	Anemia macrocítica
Otros	N	N	N	Hipersegmentación de los neutrófilos, trombocitopenia

Hcyt = homocisteína total plasmática.

Tabla 7. Etapas de la deficiencia de vitamina B₁₂²⁸

Indicador	Normal	Depleción depósitos de vitamina B ₁₂	Déficit de vitamina B ₁₂ funcional temprano	Anemia por deficiencia de vitamina B ₁₂
Vitamina B ₁₂ sérica	N	↓	↓	↓↓
AMM	N	¿?	↑	↑
Hcyt	N	↑	↑↑	↑↑
Eritrocitos	N	N	N	Anemia macrocítica
Otros	N	N	N	Hipersegmentación de los neutrófilos, trombocitopenia

AMM= ácido metilmalónico, Hcyt = homocisteína total plasmática.

En el diagnóstico de deficiencia de B₁₂, la prueba de Schilling puede ser útil en identificar alteraciones en la absorción de B₁₂ relacionada con FI, como en la anemia perniciosa⁵². Aunque es de bajo costo, esta técnica presenta bajo acceso y no permite medir la vitamina unida a proteína alimentaria, limitando la detección de malabsor-

ción desde los alimentos como ocurre en la vejez. En este sentido, existe la prueba de Schilling unida al alimento, generalmente utilizando B₁₂ unida a yema de huevo. Sin embargo, esta técnica se limita a fines de investigación⁵³. Otra prueba diagnóstica es la prueba de supresión de deoxiuridina; también limitada a investigación⁵⁴.

Tratamiento

De desconocer la etiología del cuadro clínico se recomienda tratar con B₁₂, debido a que los cambios hematológicos de deficiencia de B₁₂ pueden responder a dosis farmacológicas de folatos, pero con un posible agravamiento de los síntomas neurológicos⁵⁵. No existe consenso en el tratamiento de la deficiencia de ambas vitaminas. La deficiencia de folatos se trata habitualmente con suplementos orales de 0,4-1 mg/día. Para mujeres que han tenido un hijo con DTN la dosis preventiva es 1-5 mg/día. El tratamiento de deficiencia de B₁₂ se puede realizar a través de fórmulas orales, nasales o inyectables. Su biodisponibilidad y efectividad requiere mayor investigación. En deficiencia clínica como anemia perniciosa usualmente se suministra 1 mg B₁₂ intramuscular diario por una semana, luego 1 mg B₁₂ semanal por 4 semanas y si persiste la causa (ej. resección íleon terminal) 1 mg B₁₂ mensual de por vida. Por este motivo, se recomienda discutir con el paciente la duración de la terapia y la necesidad de seguimiento cuando la causa subyacente es desconocida⁵⁶⁻⁵⁷. La respuesta al tratamiento provee confirmación diagnóstica. La respuesta hematológica comienza aproximadamente 1 semana después de iniciado el tratamiento. No existe claridad sobre la respuesta a nivel neurológico⁵⁵. Se estima que fluctúa entre 3-12 meses. Un estudio realizado por nuestro grupo en adultos mayores aparentemente sanos con niveles de B₁₂ sérica < 120 pmol/L, mostró la presencia de alteraciones neurológicas desmielinizantes en fibras aferentes de diámetro grueso periféricas, con notoria reversibilidad, principalmente en los nervios sensitivos, después de 4 meses de recibir el tratamiento con 10 mg B₁₂ intramuscular^{58,59}.

Intervenciones poblacionales

Chile fue el tercer país en el mundo en fortificar la harina de trigo con AF, iniciándose el año 2000^{17,60,61}. Esta intervención ha mejorado el estado nutricional de folatos en la población general y ha reducido significativamente DTN¹⁷. Los alimentos del Programa Nacional de Alimentación Complementaria del Adulto Mayor (PACAM) proporcionan 1,4 µg/día de B₁₂ a sujetos ≥ 70 años⁶². Estudios recientes muestran que este nivel de fortificación detiene la progresión del déficit asociado a la

vejez, pero no es efectivo en tratar la deficiencia ya adquirida⁶³. En la actualidad, se encuentra en discusión la fortificación de alimentos con B₁₂ en forma masiva⁶⁴. Además, se está definiendo su dosis óptima en la fortificación de los alimentos del PACAM.

Referencias

1. Shane B. Folate and vitamin B₁₂ metabolism: Overview and interaction with riboflavin, vitamin B6 and polymorphisms. *Food Nutr Bull* 2008; 29: 5-16.
2. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update on cobalamin, folate and homocysteine. *Hematology* 2003; 62-81.
3. Sirotnak FM, Tolner B. Carrier-mediated membrane transport of folates in mammalian cells. *Ann Rev Nutr* 1999; 19: 91-122.
4. Zhao R, Matherly LH, Goldman ID. Membrane transporters and folate homeostasis: intestinal absorption and transport into systemic compartments and tissues. *Expert Rev Mol Med* 2009; 11: e4.
5. Wang Y, Zhao R, Russell RG, Goldman ID. Localization of the murine reduced folate carrier as assessed by immunohistochemical analysis. *Biochim Biophys Acta* 2001; 1513 (1): 49-54.
6. Qiu A, Jansen M, Sakaris A, Min SH, Chattopadhyay S, Tsai E, et al. Identification of an intestinal folate transporter and the molecular basis for hereditary folate malabsorption. *Cell* 2006; 127 (5): 917-28.
7. Allen LH. Causes of vitamin B₁₂ and folate deficiency. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2): 20-34.
8. Clifford AJ, Heid MK, Muller GG, Bills ND. Tissue distribution and prediction of total body folate of rats. *J Nutr* 1990; 120 (12): 1633-9.
9. Lin Y, Dueker SR, Follett JR, Fadel JG, Arjomand A, Schneider PD, et al. Quantitation of in vivo human folate metabolism. *Am J Clin Nutr* 2004; 80 (3): 680-91.
10. Thompson KW. The intrinsic factor of Castle. *Postgrad Med* 1955; 18 (5): 390-6.
11. Lanska DJ. Historical aspects of the major neurological vitamin deficiency disorders: the water-soluble B vitamins. En: *Handb Clin Neurol*; 2010 vol 95 pag. 445-76.
12. Wuerges J, Geremia S, Randaccio L. Structural study on ligand specificity of human vitamin B₁₂ transporters. *Biochem J* 2007; 403 (3): 431-40.
13. Andrès E, Loukiji NH, Noel E, Kaltenbach G, Abdelgheni MB, Perrin AE, et al. Vitamin B₁₂ (cobalamin) deficiency in elderly patients. *CMAJ* 2004; 171 (3): 251-9.
14. Carmel R, Green R, Rosenblatt DS, Watkins D. Update

- on cobalamin and homocysteine. *Hematology* 2003; 62-81.
15. USDA. Folate content of foods. www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR20/nutrlist/sr20a435.pdf [Consultado el 13 de marzo de 2012].
 16. USDA. Vitamin B₁₂ content of foods. www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/SR17/wtrank/sr17a418.pdf [Consultado el 13 de marzo de 2012].
 17. Hertrampf E, Cortés F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB, et al. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003; 133 (10): 3166-9.
 18. McKillop DJ, Pentieva K, Daly D, McPartlin JM, Hughes J, Strain JJ, et al. The effect of different cooking methods on folate retention in various foods that are amongst the major contributors to folate intake in the UK diet. *Br J Nutr* 2002; 88 (6): 681-8.
 19. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes: Thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B₆, folate, vitamin B₁₂, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academy Press, 1998: 196-305.
 20. FAO/WHO. Human vitamin and mineral requirements. Bangkok, Thailand: FAO/WHO, 2002.
 21. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: The Essential Guide to Nutrient Requirements. National Academies Press, Washington D.C, 2006.
 22. McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B₁₂ deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2): 38-51.
 23. Allen LH. Folate and vitamin B₁₂ status in the Americas. *Nutr Rev* 2004; 62 (6): 29-33.
 24. Hirsch S, de la Maza P, Barrera G, Gattás V, Petermann M, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B₁₂ deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132 (2): 289-91.
 25. Olivares M, Hertrampf E, Capurro MT, Wegner D. Prevalence of anemia in elderly subjects living at home: role of micronutrient deficiency and inflammation. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54 (11): 834-9.
 26. Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, Verdugo R, Lavados M, Castillo JL, et al. Prevalence of vitamin B₁₂ deficiency in older adults. *Rev Med Chile* 2010; 138 (1): 44-52.
 27. Ministerio de Salud, Encuesta Nacional de Salud ENS 2009-2010. Disponible en: www.minsal.cl [Consultado el 13 de marzo de 2012].
 28. Olivares M. Anemias Nutricionales. En: *Clinical Nutrition of the Young Child*. Ballabriga A, Brunser O, Dobbing J, Gracey M, Senterre J, Editores, Raven Press\ Nestlé Nutrition Institute, New York\Vevey; 1995. p 561-75.
 29. Pérez V, Hertrampf E, Olivares M. Folato y vitamina B₁₂ en pediatría: mirada actual: *Rev Ped Electr* 2005 vol 2, n°2 Disponible en: www.revistapediatria.cl [Consultado el 13 de marzo de 2012].
 30. Carmel R. Cobalamin, the stomach, and aging. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (4): 750-9.
 31. Molloy AM, Kirke PN, Brody LC, Scott JM, Mills JL. Effects of folate and vitamin B₁₂ deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2): 101-11.
 32. Donadelli SP, Junqueira-Franco MV, de Mattos Donadelli CA, Salgado W Jr, Ceneviva R, Marchini JS, et al. Daily vitamin supplementation and hypovitaminosis after obesity surgery. *Nutrition* 2011; 28 (4): 391-6.
 33. Sarari AS, Farraj MA, Hamoudi W, Essawi TA. *Helicobacter pylori*, a causative agent of vitamin B₁₂ deficiency. *J Infect Dev Ctries* 2008; 1; 2 (5): 346-9.
 34. Thorpe SJ. The development and role of international biological reference materials in the diagnosis of anaemia. *Biologicals* 2010; 38 (4): 449-58.
 35. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic anemia and other causes of macrocytosis. *Clin Med Res* 2006; 4 (3): 236-41.
 36. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. *Nutr Rev* 2008; 66 (5): 250-5.
 37. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338 (8760): 131-7.
 38. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327 (26): 1832-5.
 39. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999; 341 (20): 1485-90.
 40. Molloy AM, Brody LC, Mills JL, Scott JM, Kirke PN. The search for genetic polymorphisms in the homocysteine/folate pathway that contribute to the etiology of human neural tube defects. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009; 85 (4): 285-94.
 41. Lindenbaum J, Healton EB, Savage DG, Brust JC, Garrett TJ, Podell ER, et al. Neuropsychiatric disorders caused by cobalamin deficiency in the absence of anemia or macrocytosis. *N Engl J Med* 1988; 318 (26): 1720-8.
 42. Tsang BK, Crump N, Macdonell RA. Subacute combined degeneration of the spinal cord despite prophylactic vitamin B₁₂ treatment. *J Clin Neurosci* 2012 [Epub ahead of print].
 43. Hemmer B, Glocker FX, Schumacher M, Deuschl G,

- Lücking CH. Subacute combined degeneration: clinical, electrophysiological, and magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65 (6): 822-7.
44. Rosenberg IH. Effects of folate and vitamin B₁₂ on cognitive function in adults and the elderly. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2): 132-42.
 45. Morris MS. Folate, homocysteine, and neurological function. *Nutr Clin Care*. 2002; 5 (3): 124-32.
 46. Moretti R, Torre P, Antonello RM, Cazzato G, Cattaruzza T, Scapicchio PL. Vitamin B₁₂ and folate depletion: clinical evidence in a neurological population. *Neurologist* 2004; 10 (6): 338-43.
 47. Duthie SJ, Whalley LJ, Collins AR, Leaper S, Berger K, Deary IJ. Homocysteine, B vitamin status, and cognitive function in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002; 75 (5): 908-13.
 48. Green R. Indicators for assessing folate and vitamin B₁₂ status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2): 52-63.
 49. Miller JW, Garrod MG, Rockwood AL, Kushnir MM, Allen LH. Measurement of total vitamin B₁₂ and holotranscobalamin, singly and in combination, in screening for metabolic vitamin B₁₂ deficiency. *Clin Chem* 2006; 52 (2): 278-85.
 50. Valente E, Scott JM, Ueland PM, Cunningham C, Casey M, Molloy AM. Diagnostic accuracy of holotranscobalamin, methylmalonic acid, serum cobalamin, and other indicators of tissue vitamin B₁₂ status in the elderly. *Clin Chem* 2011; 57 (6): 856-63.
 51. Allen LH. Causes of vitamin B₁₂ and folate deficiencies (discussion). *Food Nutr Bull* 2008; 29 (2): 35-7.
 52. Zuckier LS, Chervu LR. Schilling evaluation of pernicious anemia: current status. *J Nucl Med* 1984; 25 (9): 1032-9.
 53. Doscherholmen A, Silvis S, McMahon J. Dual isotope Schilling test for measuring absorption of food-bound and free vitamin B₁₂ simultaneously. *Am J Clin Pathol* 1983; 80 (4): 490-5.
 54. Carmel R, Karnaze DS. The dexoyridine suppression test identifies subtle cobalamin deficiency in patients without typical megaloblastic anemia. *JAMA* 1985; 253 (9): 1284-7.
 55. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B₁₂) deficiency. *Blood* 2008; 112 (6): 2214-21.
 56. Folate: vitamin deficiency, dependency and toxicity: Merck Manual Professional. Disponible en: www.merckmanuals.com [Consultado el 13 de Marzo de 2012].
 57. Vitamin B₁₂: vitamin deficiency, dependency and toxicity: Merck Manual Professional. Disponible en: www.merckmanuals.com [Consultado el 13 de marzo de 2012].
 58. Brito A, Hertrampf E, Verdugo R, Albala C, Sánchez H, Lera L, et al. Impacto del déficit de vitamina B₁₂ sobre parámetros de conducción nerviosa en adultos mayores deficientes en vitamina B₁₂. *Rev Chil Nutr* 2009; 36: 707.
 59. Verdugo RJ, Brito A, Hertrampf E, Castillo JL, Lavados M, Albala C, et al. Functional impact of vitamin B₁₂ deficiency on nerve conduction parameters in the elderly. *J Neur Sci* 2009; 285: 153.
 60. Centers for Disease Control and Prevention. Folate status in women of childbearing age-United States, 1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49 (42): 962-5.
 61. De Wals, Tairou F, Van Allen MI, Uh SH, Lowry RB, Sibbald B, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Eng J Med* 2007; 357 (2): 135-42.
 62. Dangour AD, Moreno X, Albala C, Rivera-Marquez A, Lera L, Villalobos A, et al. Chile's national nutritional supplementation program for older people: lessons learned. *Food Nutr Bull* 2005; 26 (2): 190-7.
 63. Sánchez H, Albala C, Hertrampf E, Dangour A, Uauy R. Effectiveness of a national supplement programme (PACAM) on vitamin B₁₂ deficiency in elderly Chilean. *Ann Nutr Met* 2009; 55: 381.
 64. Green R. Is it time for vitamin B-12 fortification? What are the questions? *Am J Clin Nutr* 2009; 89 (2): 712-6.