

## Valores de referencia de ácido fólico para la población venezolana

*María Nieves García-Casal, Diamela Carias, Ingrid Soto de Sanabria, Ana Victoria López*

Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Centro de Medicina Experimental, Laboratorio de Fisiopatología. Departamento de Tecnología de Procesos Biológicos y Bioquímicos. Universidad Simón Bolívar. Caracas. Servicio de Nutrición, Crecimiento y Desarrollo. Hospital de Niños J.M. de los Ríos. Caracas, Venezuela.

**RESUMEN.** En esta revisión de las recomendaciones de ácido fólico para Venezuela, se presentan las definiciones adoptadas a nivel mundial conocidas como Ingestas Dietéticas de Referencia (DRIs por Dietary Reference Intakes) que incluyen: Ingesta Dietética Recomendada (RDA), Requerimiento Promedio Estimado (EAR), Ingesta Adecuada (AI) y Niveles de Ingesta Máximos Tolerables (UL). En contraste con la situación en algunos países, donde se comienza a considerar un ajuste en las políticas de fortificación de alimentos con ácido fólico para evitar su exceso, en Venezuela varios estudios muestran una elevada prevalencia de deficiencia de este nutriente. Los datos nacionales no son suficientes para establecer los requerimientos, por lo tanto, al igual que en la revisión del año 2000, las recomendaciones actuales se basan en las definidas para la población de Estados Unidos. Las Ingestas Dietéticas Recomendadas (RDA) para Venezuela son: menores de 1 año 65-80 µg/día, niños 150-300 µg/día, adolescentes y adultos 400 µg/día, embarazadas 600 µg/día y lactancia 500 µg/día. El Requerimiento Promedio Estimado (EAR) es: niños 120-250 µg/día, adolescentes 330 µg/día y adultos 320 µg/día, embarazadas 520 µg/día y lactancia 450 µg/día. Los Niveles de Ingesta Máximos Tolerables (UL) son: niños 300-600 µg/día, adolescentes 800 µg/día y adultos 1000 µg/día, embarazadas y madres entre 14 y 18 años 800 µg/día y para embarazadas y lactantes mayores 1000 µg/día. Es importante seguir evaluando la situación de este nutriente, con la finalidad de diseñar políticas adecuadas y eficientes que puedan controlar en ciertos grupos de la población tanto la deficiencia como el exceso.

**Palabras clave:** Acido fólico, folatos, Ingestas Dietéticas de Referencia, Ingesta Dietética Recomendada, Requerimiento Promedio Estimado, Niveles de Ingesta Máximos Tolerables, Venezuela.

**SUMMARY. Reference values of folic acid for the Venezuelan population.** The review on folic acid requirements for Venezuela comprise the definitions adopted worldwide known as Dietary Reference Intakes (DRIs) that include Recommended Dietary Allowance (RDA), Estimated Average Requirement (EAR), Adequate Intake (AI) and Tolerable Upper Intake Levels (UL). In contrast with the situation in some countries, that required adjustments in fortification policies in order to avoid excessive folic acid consumption, in Venezuela several studies show an elevated prevalence of deficiency. National evidence at this point is insufficient to establish the recommendation, and as in the 2000 review of the Venezuelan RDAs, the actual recommendations are based on the reported for the United States population. The Recommended Dietary Allowances for Venezuela are 65-80 µg/day for infants less than 1 year old, 150-300 µg/day for children and 400 µg/day for adolescents and adults, increasing to 600 µg/day during pregnancy and to 500 µg/day during lactation. The estimated average requirement is 120-250 µg/day for children, 330 µg/day for adolescents, 320 µg/day for adults, 520 µg/day for pregnancy and 450 µg/day during lactation. The tolerable upper intake levels for folic acid are 300-600 µg/day for children, 800 µg/day for adolescents and 1000 µg/day for adults. During pregnancy and lactation the UL is 800 µg/day for pregnant and lactating women between 14 and 18 years of age, and 1000 µg/day for older pregnant and lactating women. The continuous evaluation of folic acid status is important to design adequate and efficient policies to control both, the deficiency and the excess of folic acid consumption.

**Key words:** Folic acid, folates, Recommended Dietary Allowance, Estimated Average Requirement, Adequate Intake, Tolerable Upper Intake Levels, Venezuela.

### INTRODUCCIÓN

El ácido fólico o pteroglutámico, pertenece al grupo de las vitaminas del complejo B. Es una molécula hidrosoluble que debe su nombre a que fue aislado por primera vez a partir de hojas de espinaca. Los términos ácido fólico y folato son usados para referirse a esta vitamina. La forma más estable, el ácido fólico, se encuentra muy poco

en los alimentos o en el cuerpo humano, pero es la forma utilizada con más frecuencia en suplementos vitamínicos y alimentos fortificados. Los folatos existen naturalmente en muchas formas químicas. Se los encuentra tanto en alimentos como en formas metabólicamente activas en el cuerpo humano (1,2).

El ácido fólico se considera un nutriente esencial. El organismo humano no es capaz de sintetizarlo, constitu-

yendo las únicas fuentes de ácido fólico la dieta y la síntesis a partir de algunas bacterias intestinales, aunque la magnitud del aporte a partir de estas últimas no está claro pero parece ser limitado (3).

Algunas de las funciones de esta vitamina incluyen la síntesis de ácidos nucleicos, células sanguíneas y tejido nervioso. El ácido fólico está también involucrado en el metabolismo proteico a través de la síntesis de metionina no sólo formando parte de las proteínas, sino también como precursora de SAM (S-adenosil metionina), donante universal de grupos metilo para más de 100 reacciones orgánicas, algunas de las cuales son vitales (4,5).

El trastorno más frecuente que se produce como consecuencia de la deficiencia de ácido fólico es la anemia macrocítica y megaloblástica (eritrocitos inmaduros y agrandados), con síntomas clínicos muy semejantes a la anemia inducida por deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> (5-7). La deficiencia de folatos y/o B<sub>12</sub> se asocia con un incremento en los niveles de homocisteína. Numerosos estudios asocian hiperhomocisteinemia y enfermedad cardiovascular, accidente vascular cerebral, riesgo de eclampsia, preclampsia, nacimientos pretérmino, cáncer y deterioro cognitivo (7). Cuando la deficiencia se produce de forma aguda, como en el caso de la administración de fármacos antifolatos (ej. metotrexato), se produce sintomatología digestiva, cutánea y hematológica (6).

### **Fuentes alimentarias**

Los folatos se encuentran en vegetales de hojas verdes, leguminosas, algunas frutas y en alimentos fortificados (como ácido fólico). A diferencia del ácido fólico, los folatos son inestables a la oxidación, calor y luz. La cocción de vegetales puede destruir 50-80% de los folatos (8). Debido a la mayor biodisponibilidad del ácido fólico comparado con los folatos, el contenido total de folatos dietarios se expresa en Equivalentes de Folatos Dietarios (EFD). De esta manera, 100 µg de folatos dietarios equivalen a 100 µg EFD y 100 µg de ácido fólico en suplementos y alimentos fortificados, equivalen a 170 µg EFD (1).

El contenido de folatos de algunas fuentes naturales por 100 gramos de alimento es: acelga y espinaca 140 µg, remolacha 90 µg, coles y guisantes 70 µg, garbanzos 180 µg, plátano, naranja, melón 20 a 40 µg, aguacate, frutos secos como almendras y avellanas 96-110 µg, hígado 182µg. La leche y derivados, carnes y pescados son fuentes pobres de folatos (9,5).

### **Interacción con medicamentos**

Cuando se toman drogas anti-inflamatorias no esteroideas como la aspirina o el ibuprofeno, en dosis terapéuticas muy grandes (por ejemplo para tratar artritis severa), éstas podrían interferir con el metabolismo del folato (5).

La fenitoina, parece inhibir la absorción intestinal de los folatos y varios estudios han asociado un estado de folato disminuido con el uso a largo plazo de los anticonvulsivantes fenitoina, fenobarbital y pirimidona. Cuando se producen tratamientos crónicos con estos medicamentos, se ha observado que entre 21-92% de los pacientes presentan deficiencia de folatos y alrededor del 1% presenta anemia megaloblástica por déficit de folatos (10,5).

El metotrexato usado para tratar una serie de enfermedades que incluye artritis reumatoide, psoriasis y varios tipos de cáncer, es un antagonista del ácido fólico porque inhibe la enzima dihidrofolato reductasa, que activa los folatos. Algunos de los efectos secundarios del metotrexato son similares a los de una deficiencia de folato severa y aumentar el consumo de folato a través de la dieta o la suplementación con ácido fólico podría disminuir los efectos secundarios del metotrexato sin reducir su eficacia (1,6).

Existe actualmente una preocupación considerable y un número importante de proyectos de investigación, sobre la posible interacción de los suplementos de ácido fólico con drogas antifolato usadas en el tratamiento preventivo y curativo de la malaria en niños. Se ha sugerido que el uso de estos suplementos podría afectar la prevalencia y gravedad de la infección (11).

### **Toxicidad**

No hay efectos adversos asociados con el consumo en exceso de folato en los alimentos. Las preocupaciones en cuanto a su seguridad se limitan a la ingesta de ácido fólico sintético.

Las altas concentraciones en sangre de ácido fólico podrían estar relacionadas con una disminución de las células citotóxicas Natural Killer, reducción de la respuesta inflamatoria a drogas antifolatos usadas contra la malaria, artritis reumatoidea, psoriasis, y cáncer. En los ancianos, una combinación de altos niveles de folatos y bajo estatus de vitamina B<sub>12</sub> puede estar asociada con un riesgo incrementado de deterioro cognitivo y anemia. En mujeres embarazadas, se puede relacionar con un mayor riesgo de insulino resistencia y obesidad en sus hijos. Así mismo ha sido fuertemente sugerido que los folatos tienen un doble efecto sobre el cáncer, por una parte protege contra la ini-

ciación del cáncer, pero por la otra, facilita la progresión y crecimiento de células pre-cancerígenas (12).

### *Situación del nutriente en Venezuela*

Los primeros estudios poblacionales provienen de la década de 1980. Como parte del Proyecto Venezuela, un grupo del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas, liderado por el Dr. Miguel Layrisse realizó las determinaciones de los niveles de folato de la población de los Estados Portuguesa y Lara y del área metropolitana de Caracas, encontrándose que el nivel de folato promedio en esta población estudiada era de  $15 \pm 9$  nmoles/L, distribuidos en 5,8% francamente deficientes ( $<6$  nmoles/L), 37,29% moderadamente bajo ( $>6$  y  $<12$  nmoles/L) y el 57,51% con niveles óptimos ( $>12$  nmoles/L) de folato plasmático (13).

En 214 adolescentes y adultas del Estado Carabobo estudiadas durante el primer trimestre de embarazo, Barón et al, (14) encontraron que el 4,2 % presentaba valores bajos de ácido fólico sérico (deficiencia) y el 21 %, estaba a riesgo de deficiencia. Santos et al, (15) caracterizaron los aspectos cualitativos de la evaluación dietética y analizaron el consumo y adecuaciones de calorías, vitaminas y hierro en la dieta de mujeres gestantes según grupos de edad y estado nutricional y su relación con el peso del recién nacido. El grupo de estudio estuvo constituido por 863 embarazadas: 124 (14%) adolescentes (10-19 años) y 739 (86%) adultas (20-46 años), atendidas en el servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital "Dr. Domingo Luciani" del Instituto Venezolano de los Seguros Sociales (IVSS), Caracas. La adecuación de ácido fólico resultó deficiente en 90% de las gestantes evaluadas.

Por otra parte, Suárez et al (16) realizaron un estudio en la población de Pedregal del Estado Falcón, con alta incidencia de malformaciones congénitas. El objetivo principal fue estudiar el efecto de las deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B12 en la aparición de anemia en 100 adolescentes del sexo femenino con edades comprendidas entre 12-19 años. El valor promedio de ácido fólico sérico en las adolescentes estudiadas fue 3,20 ng/ml, indicando una deficiencia general moderada; sin embargo este valor se encontró muy cercano al punto de corte de una deficiencia severa ( $<3$  ng/ml). La prevalencia de deficiencia fue de 90,9% de las cuales 71,1% tenían deficiencia severa y 28,9% deficiencia moderada. Así mismo, al analizar la prevalencia de anemia (78%) con deficiencia de ácido fólico, observaron que el 91% de las anémicas presentaron

también deficiencia de ácido fólico.

Una investigación realizada en más de 5000 individuos de la población venezolana, arrojó que la prevalencia de deficiencia de ácido fólico en niños urbanos de 6 meses a 7 años del interior del país y de Caracas fue de 31,5%. Al agrupar a los niños con deficiencia de ácido fólico ( $<3$  ng/ml) y los que tienen niveles bajos (3-6 ng/ml), la prevalencia de niños en riesgo se incrementó a 72,1%. En cuantos a los niños y adolescentes (6 meses a 15 años) del Estado Vargas, la prevalencia de deficiencia fue 53,53%, considerablemente más alta que la obtenida en el ámbito nacional en los mismos grupos de edad. En éste grupo, la población en riesgo (valores de ácido fólico  $<6$  ng/ml), representó el 83%, lo que significa que sólo 17% de los niños y adolescentes del Estado Vargas presentaron niveles adecuados. Otro grupo estudiado fueron las mujeres embarazadas de la Gran Caracas (área Metropolitana de Caracas, Guaremas y Guatire y los valles del Tuy), en el cual se encontró una prevalencia de deficiencia de 36,32%. Finalmente, la prevalencia de embarazadas con niveles de bajos de ácido fólico ( $<6$  ng/ml) fue de 56,35% (17,18).

También se ha estudiado la prevalencia de hiperhomocisteinemia y su relación con determinantes genéticos, nutricionales y factores clásicos de riesgo cardiovascular, en una población aparentemente sana de 3.062 venezolanos, con edades comprendidas entre 9 y 60 años, provenientes de áreas rurales y urbanas (Estados Aragua, Anzoátegui, Carabobo, Falcón, Lara, Miranda, Sucre, Yaracuy y el Distrito Metropolitano). La prevalencia de deficiencia de ácido fólico en ésta población, definida como el porcentaje de sujetos con valores de ácido fólico por debajo de la recomendación de la OMS (12 nmol/L), fue de 86,0% (19).

García-Casal et al (20), estudiaron la prevalencia de anemia y las deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en una población indígena de la etnia Piaroa del Estado Amazonas, Venezuela, una zona con alta incidencia de malaria. La prevalencia de anemia fue de 89,6% y las deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B12 afectaron 37,1, 70,3 y 12,4% de la población estudiada, respectivamente. La infección con Plasmodium fue detectada por diagnóstico molecular en el 53,2% de los casos, y 86% de ellos eran anémicos. La alta prevalencia de anemia y deficiencias de hierro y ácido fólico indican un problema de salud y de nutrición importante en esta comunidad.

Montilva et al (21) analizaron el estado nutricional de folatos y hierro en mujeres en edad fértil en una comunidad del estado Lara con alta incidencia de defectos del

TABLA 1. Valores de referencia de ácido fólico para hombres y mujeres.

Edad	Hombres			Mujeres		
	EAR µg /día	RDA µg /día	UL µg /día	EAR µg /día	RDA µg /día	UL µg /día
<6 meses		65	ND		65	ND
6-12		80	ND		80	ND
1-3 años	120	150	300	120	150	300
4-8	160	200	400	160	200	400
9-13	250	300	600	250	300	600
14-18	330	400	800	330	400	800
19-30	320	400	1000	320	400	1000
31-50	320	400	1000	320	400	1000
51-69	320	400	1000	320	400	1000
≥70	320	400	1000	320	400	1000
Embarazo						
14-18				520	600	800
19-30				520	600	1000
31-50				520	600	1000
Lactancia						
14-18				450	500	800
19-30				450	500	1000
31-50				450	500	1000

\* Como Equivalentes de Folato Dietario (EFD).

1 EFD = 1 µg folato de alimentos = 0.6 µg de ácido fólico de alimentos fortificados o suplementación ingeridos con alimentos = 0.5 µg de un suplemento ingerido con el estómago vacío

tubo neural, y encontraron que 64,5% de las mujeres presentaron déficit de folato sérico.

Como muestran los estudios nacionales, en contraste con la situación en muchos países donde se comienza a considerar un ajuste en las políticas de fortificación de alimentos con ácido fólico, en Venezuela son varios los autores que concluyen que es necesaria una intervención inmediata para corregir la elevada prevalencia de deficiencia de este nutriente en el país (16-18,13).

#### **Recomendaciones para la población venezolana**

En la revisión del año 2000 de los valores de referencia de energía y nutrientes para la población venezolana (22), no se contaba con información nacional sobre el consumo de folatos tanto en su forma natural como en productos fortificados, situación que se mantiene en la actualidad. Por otro lado, los datos nacionales, en los diferentes gru-

pos de edad, indican que la deficiencia de ácido fólico, presenta una alta prevalencia en Venezuela.

Al igual que en la revisión del 2000 y debido a la limitada información nacional las recomendaciones actuales se basan en las definidas para la población de Estados Unidos (1). En el caso de las mujeres en edad reproductiva que puedan quedar embarazadas, se deben consumir 400 µg/día de ácido fólico de suplementos o de alimentos fortificados, además del folato presente en la dieta normal (Tabla 1).

Las Ingestas Dietéticas Recomendadas (RDA) para Venezuela son de 65-80 µg/día para menores de 1 año, 150-300 µg/día para niños, y 400 µg/día para adolescentes y adultos de ambos sexos, aumentado a 600 µg/día para embarazadas y a 500 µg/día durante la lactancia.

En cuanto a Requerimiento Promedio Estimado (EAR), 120-250 µg/día para niños, 330 µg/día para ado-

lescentes de ambos sexos y 320 µg/día para adultos de ambos sexos, aumentado a 520 µg/día para embarazadas y a 450 µg/día durante la lactancia.

Los Niveles de Ingesta Máximos Tolerables (UL) para ácido fólico son de 300-600 µg/día para niños, 800 µg/día para adolescentes y 1000 µg/día para adultos (hombres y mujeres). Durante el embarazo y la lactancia el UL es de 800 µg/día para embarazadas y madres entre 14 y 18 años de edad y 1000 mg /día para embarazadas y madres lactantes mayores.

En la Tabla 1 se presentan las Ingestas Dietéticas de Referencia (DRIs por Dietary Reference Intakes) para ácido fólico que incluyen: Ingesta Dietética Recomendada (RDA), Requerimiento Promedio Estimado (EAR), Ingesta Adecuada (AI) y Niveles de Ingesta Máximos Tolerables (UL) (1, 22,23).

### *Investigaciones necesarias*

1. Estudios de consumo de folatos y de prevalencia de deficiencia en los diferentes grupos de edad en muestras representativas de la población, especialmente en los grupos más vulnerables, como son las mujeres en edad reproductiva y embarazada.

2. Evaluar la forma más conveniente de aumentar el consumo diario de folatos a) aumento en el consumo de esta vitamina a través de la dieta, b) suplementación y c) fortificación de alimentos.

3. Evaluación de vehículos de fortificación.

## REFERENCIAS

1. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes: Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B<sub>6</sub>, Folate, Vitamin B<sub>12</sub>, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, D.C: National Academy Press; 1998.p.196-305.
2. Bailey L. Folic acid. In: Handbook of vitamins. Fourth edition. Janos Zempleni, Robert B. Rucker, Donald B. McCormick and John W. Suttie eds. CRC Press. Taylor & Francis Group USA. 2007:385-412.
3. DSM. Nutritional Products Ltd. Vitamin Basics The Facts about Vitamins in Nutrition. Edited by Dr. Volker Spitzer. DSM Nutritional Products Ltd.2007.
4. Bassett M, Samman N. Folate content and retention in selected raw and processed foods. Arch Latinoam Nutr 2010; 60(3): 298-305.
5. Gil A: Vitaminas con función de coenzimas. En Tratado de Nutrición: Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición. Tomo I. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2010. p. 527-539.
6. Bender D. Folate and Other Pterins and Vitamin B<sub>12</sub>. In: Nutritional Biochemistry of the Vitamins. 2ª ed. United Kingdom: Cambridge Press; 2003.p. 270-321.
7. Brito A, Hertrampf E, Olivares M, Gaitán D, Sánchez H, Allen LH, Uauy R. Folatos y vitamina B<sub>12</sub> en la salud humana. Rev Med Chile 2012; 140: 1464-1475.
8. 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.
9. Biesalski H, Grimm P. Vitaminas hidrosolubles. En Nutrición Texto y Atlas, editores. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 196-199.
10. Apeland T, Mansoor MA, Strandjord RE. Antiepileptic drugs as independent predictors of plasma total homocysteine levels. Epilepsy Res 2001; 47(1-2):27-35.
11. Metz J. Folic acid metabolism and malaria. Food Nutr Bull 2007; 28 (4 supl): S540-S549.
12. Smith AD, Kim YI, Refsum H. Is folic acid good for everyone? Am J Clin Nutr 2008; 87:517-33.
13. Apitz R. La deficiencia de ácido fólico en la población venezolana: ¿un ejemplo de mala praxis en salud pública? Gac Med Caracas 2013; 121(1):3-23.
14. Barón MA, Peña E, Sánchez A, Solano L. Estado de ácido fólico en embarazadas adolescentes y adultas en el primer trimestre del embarazo. An Venez Nutr 2002; 15 (2): 87-93.
15. Santos C, Henríquez G, Rached I, Azuaje A. Adecuación de nutrientes en gestantes y su relación con el peso del recién nacido. An Venez Nutr 2003; 16 (2): 68-77.
16. Suárez T, Torrealba M Villegas N, Osorio C, García-Casal M. Deficiencias de hierro, ácido fólico y vitamina B<sub>12</sub> en relación a anemia, en adolescentes de una zona con alta incidencia de malformaciones congénitas en Venezuela. Arch Latinoam Nutr 2005; 55 (2): 118-123.
17. García-Casal M, Landaeta M, Osorio C, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. Ácido Fólico y Vitamina B<sub>12</sub> en niños, adolescentes y mujeres embarazadas en Venezuela. An Venez Nutr 2005; 18 (2): 145-154.
18. García-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. Eur J Clin Nutr 2005; 59:1064-1070.
19. García A, López F, Niño C, Fernández A, Ramos M, Valero J, et al. Prevalence of folate deficiency and hyperhomocysteinemia in a developing country: results from a large population study in Venezuela. Acta Cient Venez 2006; 57(1):15-21.
20. Garcia-Casal MN, Leets I, Bracho C, Hidalgo M, Bastidas G, Gomez A, Peña A, Perez H. Prevalence of anemia and deficiencies of iron, folic acid and vitamin B<sub>12</sub> in an Indian

- community from the Venezuelan Amazon with a high incidence of malaria. *Arch Latinoam Nutr* 2008; 58(1): 12-18.
21. Montilva M, Papale J, García-Casal M. Folatos y Hierro en mujeres en edad fértil de una comunidad en Venezuela afectada por la incidencia de defectos del tubo neural. *Arch Latinoam Nutr* 2010; 60(2): 133-140.
  22. Instituto Nacional de Nutrición. Valores de Referencia de Energía y Nutrientes para la Población Venezolana. Revisión 2000. Publicación N° 53. Serie Cuadernos Azules.
  23. Cuervo M, Corbalán M, Baladía E, Cabrerizo L, Formiguer X, Iglesias C, et al. Comparativa de las Ingestas Dietéticas de Referencia (IDR) de los diferentes países de la Unión Europea, de Estados Unidos (EEUU) y de la Organización Mundial de la Salud (OMS). *Nutr Hosp* 2009; 24(4): 384-414.