

Artículos de Revisión

Instituto de Hematología e Inmunología. Ciudad de La Habana, Cuba.

Papel del ácido fólico en la etiología de las anemias megaloblásticas

Lic. Mariela Forrellat Barrios y Dra. Hortensia Gautier du Defaix Gómez

RESUMEN

Se hace una revisión sobre el metabolismo de los folatos, su estructura química, fuentes dietéticas y requerimientos diarios en los diferentes grupos de edades y estados patológicos, así como su absorción y distribución en el organismo. Se expone además la función metabólica del ácido fólico y su papel etiológico en el desarrollo de las anemias megaloblásticas, las causas de la deficiencia de este metabolito y su tratamiento.

Descriptor DeCS: ANEMIA MEGALOBLASTICA/etiología; DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO/metabolismo; DEFICIENCIA DE ACIDO FOLICO/terapia; ACIDO FOLICO/uso terapéutico. Las anemias megaloblásticas se caracterizan por la presencia de megaloblastos en médula ósea y macrocitos en sangre periférica, que se pueden acompañar de una o más citopenias.

La megaloblastosis puede considerarse la consecuencia morfológica de cualquier defecto bioquímico que dé como resultado el enlentecimiento de la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) con una síntesis relativamente normal del ácido ribonucleico (ARN).¹

Estas anomalías bioquímicas son generalmente el resultado de una deficiencia absoluta o relativa de ciertas sustancias necesarias para la hemopoyesis normal. Se debe, en el 95 % de los casos, a la carencia de folatos, cobalaminas o de ambos,¹ aunque la morfología puede ser imitada por algunos agentes mielotóxicos o ciertos retrovirus y se puede observar también en pacientes con mielodisplasia o leucemias agudas.²

En este trabajo se hace una actualización de los conocimientos acerca del papel etiológico del ácido fólico en el desarrollo de las anemias megaloblásticas.

ESTRUCTURA QUÍMICA

El ácido fólico es el compuesto de origen de un grupo de sustancias relacionadas por su estructura que se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y que se denominan folatos.

Esta molécula está formada por 3 unidades características: una pteridina con una sustitución en su estructura, una molécula de ácido para-amino benzoico y uno o más residuos de ácido L glutámico unidos por enlaces y peptídicos (figura 1).

El anillo de pteridina puede encontrarse en forma no reducida, parcialmente reducida (dihidrofolato) (FH₂) o totalmente reducida, como el tetrahidrofolato (FH₄), y es esta última la forma biológicamente activa, capaz de aceptar diferentes fragmentos de un carbono. Estos fragmentos se encuentran unidos al N⁵, al N¹⁰ o conjuntamente a ambos formando las coenzimas del ácido fólico, las cuales pueden sufrir interconversiones en el interior de las células mediante cambios en la cadena lateral.³

FUENTES DIETÉTICAS Y REQUERIMIENTOS

Los folatos son sintetizados solamente por las bacterias y las plantas, por lo que el hombre requiere de la dieta para cubrir sus necesidades diarias de esta vitamina.⁴ Son ricos en folatos los vegetales frescos de hojas verdes y amarillas, las legumbres, los cereales y las frutas cítricas; entre los alimentos de origen animal se destacan por su alto contenido de esta vitamina los órganos tales como el hígado y el riñón. En el té se encuentran cantidades significativas de folato,⁵ mientras que su contenido en la leche de vaca es escaso y en la de cabra nulo. Sin embargo, la leche materna posee cantidades suficientes para el lactante.^{6,7}

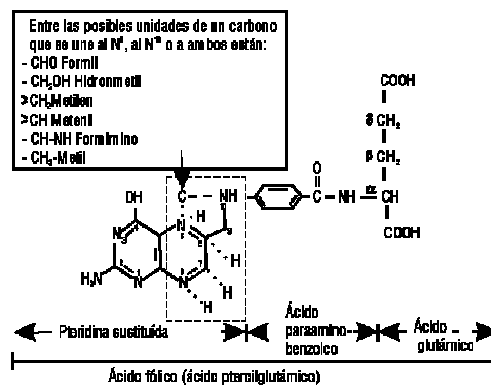


FIGURA 1. La molécula de ácido fólico

Los folatos son destruidos por el calor y la luz, se pierden por la cocción entre el 50 y 95 % especialmente cuando los alimentos se hierven en grandes volúmenes de agua por un tiempo prolongado. Estos efectos negativos pueden prevenirse mediante la adición de ascorbato.⁸

La biodisponibilidad en la mayoría de los alimentos es del 37 al 72 % , pero puede ser tan pobre como el 10 % y su afectación por el consumo de frijoles es discutida.^{9,10}

Los requerimientos diarios en el hombre adulto son de 200 mg/d y en la mujer de 180 mg/d; durante el embarazo y la lactancia estos aumentan a 400 y 280 mg/d, respectivamente y durante el primer año de vida son de 3,6 mg/kg/d.^{11,12}

Las demandas diarias de folato se incrementan con las enfermedades malignas, el hipertiroidismo,¹³ la porfiria aguda intermitente,¹⁴ la hemoglobinuria paroxística nocturna,¹⁵ la mielofibrosis con metaplasia mieloide, las leucemias agudas¹⁶ y en el alcoholismo.¹⁷ En el caso de las anemias hemolíticas los requerimientos pueden llegar a ser de 3 a 6 veces mayores.¹⁸

ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN

La absorción se produce fundamentalmente en el yeyuno, los poliglutamatos deben convertirse primero en monoglutamatos, conversión catalizada por la enzima folato hidrolasa, activada por zinc, que se encuentra en los bordes en cepillo de la mucosa intestinal.¹⁹

Los monoglutamatos son absorbidos rápidamente, el metil FH₄ por simple difusión y en el caso de los restantes monoglutamatos mediante un transporte activo.

La mayor parte del folato presente en el suero se encuentra en forma libre y solamente una pequeña porción está unida a proteínas séricas como la albúmina; sin embargo, se reportan cantidades mínimas de una proteína específica de unión la cual probablemente se deriva de una proteína captadora de folato asociada a membrana que funciona como receptor celular de esta vitamina.^{20,21} Su función aún no está del todo esclarecida, pero se señalan variaciones de su concentración en diferentes estados como en el embarazo y en algunas situaciones como en la leucemia mieloide crónica, la deficiencia de folatos, la cirrosis hepática, la uremia, el cáncer, en algunos tipos de alteraciones inflamatorias y asociada con la ingestión de anticonceptivos orales.²² Esta proteína está presente en la leche y puede mejorar la deficiencia del folato en el recién nacido.²³

Dentro de las células, los folatos son convertidos en poliglutamatos, lo que garantiza su permanencia en el interior de ésta.^{24,25} Este proceso se lleva a cabo por parte de la enzima folil-poliglutamato sintetasa, cuyo mejor sustrato es el FH₄ que es posiblemente el sustrato fisiológico (figura 2).²⁵

El folato absorbido se convierte en metil-FH₄ en el intestino y en el hígado, y una porción es poliglutamada dentro del hepatocito. Sin embargo, gran parte del monoglutamato es excretado con la bilis al intestino, desde donde puede ser reabsorbido.

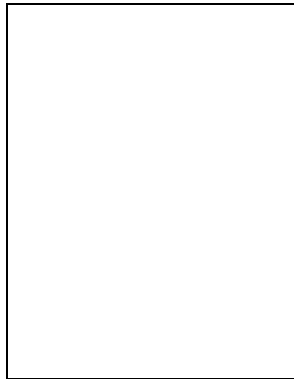


FIGURA 2. Enzimas y reacciones del metabolismo de los folatos.

La redistribución de las reservas hepáticas a los tejidos depende en gran medida de esta circulación enterohepática.²⁶ En la mayor parte de los tejidos el folato poliglutamado permanece dentro de la célula, en contraste con el folato hepático que es movilizado rápidamente durante la deprivación de folato.

En el eritrocito maduro se encuentran cantidades sustanciales de folato poliglutamado cuya función no es bien conocida, y que aparentemente representa el folato adquirido inicialmente durante la eritropoyesis, pero que al ser poliglutamado, es incapaz de atravesar la membrana y permanece dentro de la célula durante toda su vida, por lo que

su concentración intraeritrocitaria refleja el estado de las reservas hísticas de esta vitamina.²⁷

FUNCIÓN METABÓLICA

El FH₄ tiene la capacidad de transferir fragmentos de un átomo de carbono de una molécula a otra actuando como coenzima en todos los sistemas metabólicos de los mamíferos donde se produzca este tipo de reacción, como son (figura 2):

- a) Formilación de ribonucleótidos en la síntesis de las purinas.^{16,17}
- b) Metilación del ácido desoxiuridílico a ácido timidílico en la biosíntesis de nucleótidos de pirimidina.¹⁴
- c) Generación y utilización del formato.^{12,13,15,18}
- d) Conversión de aminoácidos.

Serina (Ser) a glicina (Gly) (requiere de piridoxina).⁴

Histidina (His) a glutámico (Glu).⁹

Homocisteína a metionina (Met) (requiere metilcobalamina).⁷

En las células compiten por los folatos disponibles 2 grupos de reacciones: las de biosíntesis de nucleótidos y gran número de reacciones de metilación que emplean la S-adenosilmetionina y que requieren, por lo tanto, un suministro constante de metionina.^{20,28}

La internalización de los folatos extracelulares¹⁴ se produce por un mecanismo de transporte activo. Este mismo mecanismo interviene en la captación de los clásicos análogos antifolato en las células normales.²⁹ La conversión de los monoglutamatos internalizados a poliglutamatos³ asegura la presencia de folatos en el interior de las células en concentraciones de un orden de magnitud de 1 a 2 veces superior a la extracelular. La poliglutamación requiere una reducción previa del ácido fólico a ácido FH₄,² o la desmetilación de la forma circulante 5 metil-FH₄, a través de la reacción 7, dependiente de la vitamina B12.³⁰

Para ejercer su función en el interior de las células, el ácido fólico tiene que estar en su forma más reducida (FH₄), por lo que debe existir un mecanismo de regeneración intracelular que se realiza mediante la acción de la enzima folato reductasa² con la intervención de NADPH como donador de hidrógeno.³¹

La inhibición de esta reacción por el metotrexate u otros inhibidores de la dihidrofolatorreductasa impide la síntesis de timidilato,¹⁴ y por ende, la replicación celular.³²

La fuente principal de unidades de un carbono es la serina, que mediante la enzima serín-hidroximetil transferasa⁴ pasa a glicina, cediendo el carbono al FH₄, con lo que se forma el N⁵,¹⁰ metilén FH₄ que es muy importante, puesto que transfiere el carbono

activado al uridilato y da lugar a la formación de timidilato.¹⁴ En esta donación, el anillo pterico pierde los hidrógenos situados en las posiciones 5 y 6, y pasa a la forma FH₂.² El carbono puede ser cedido también a las posiciones 2 y 8 del anillo de las purinas por acción de la enzima purín-sintetasa, lo que condiciona el enlentecimiento de la síntesis de las purinas que se observa en la deficiencia de ácido fólico. Sin embargo, no se observa una reducción significativa de la reserva de purinas, ya que paralelamente hay una disminución del catabolismo de éstas por inhibición de las enzimas adenosín-desaminasa y adenilato desaminasa.³¹

Otra reacción fólico-dependiente es el paso de ácido formimino glutámico (FIGLU) a ácido glutámico en el camino metabólico de la histidina.⁹ El FIGLU en presencia de FH₄ pasa a glutámico cediendo el radical formimino al FH₄, con lo que se forma el N⁵ formimino-FH₄. En los estados carenciales de ácido fólico se produce una detención del paso FIGLU a glutámico, lo que provoca la acumulación y excreción urinaria aumentada de este metabolito. Esto constituye la base de la prueba diagnóstica conocida como prueba de la sobrecarga de histidina.

En el interior de las células se está produciendo continuamente una regeneración de metionina (Met) a expensas de la homocisteína,⁷ evitando así la acción tóxica de ésta. El proceso consiste esencialmente en la remetilación de la propia homocisteína, donde el N⁵ metil FH₄ es el donante de metilos. Este radical en una primera fase es cedido a la vitamina B12 y se forma la metilcobalamina desde donde se transfiere a la homocisteína. En este proceso metabólico se manifiesta la interrelación existente entre el ácido fólico y la vitamina B12, por lo que en el déficit global de cobalamina el N⁵ metil-FH₄ se acumula en la célula y se bloquea la regeneración de FH₄. Esta disminución del FH₄ disponible dificulta la formación de los restantes derivados, lo que secundariamente frena la síntesis de timidilato a partir del uridilato¹⁴ al no producirse la metilación adecuada de este último.³³

En ausencia de ácido fólico, de vitamina B12 o de ambos, la enzima timidilato sintetasa continúa ejerciendo su función, pero de manera alterada, y el desoxiuridín-monofosfato (dUMP) se convierte en desoxiuridín-trifosfato (dUTP) a un ritmo superior al de su catabolismo, lo que condiciona una acumulación de dUTP y su incorporación errónea a la cadena de ADN en formación, donde ocupa el lugar del desoxitimidín-trifosfato (dTTP). Esta incorporación errónea del dUTP a la cadena de ADN obliga a muchas escisiones, resíntesis y reparaciones sobre las regiones en que debería haber dTTP. Esto trae consigo no sólo el enlentecimiento de la síntesis, sino también la formación de un ADN alterado, malformado, junto a fragmentos y acúmulos irregulares de éste, lo que se expresa morfológicamente con la aparición de células megaloblásticas en la médula ósea, caracterizadas por un núcleo inmaduro en relación con el citoplasma.³¹

El proceso que conduce a la acumulación intracelular del N⁵ metil FH₄ se conoce como "trampa de los folatos" y su consecuencia es el bloqueo de las funciones metabólicas de ácido fólico.

CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

Las causas de la deficiencia de ácido fólico pueden dividirse en 4 grandes grupos:

A. Por aporte dietético deficiente:

1. Ingesta disminuida.
2. Alcoholismo.
3. Hemodiálisis crónica.

B. Por defecto en la absorción:

1. *Sprue* tropical.
2. *Sprue* no tropical.
3. Otras enfermedades intestinales.

C. Por requerimientos aumentados:

1. Embarazo.
2. Lactancia.
3. Prematuridad.
4. Crecimiento.
5. Recambio celular aumentado.
6. Hemólisis crónica.

D. Interacción por medicamentos:

1. Inhibición de la dihidrofolato-reductasa.
2. Antimetabolitos.
3. Inhibición de las síntesis nucleoproteica.
4. Anticonvulsivantes.
5. Anticonceptivos orales.

Por aporte dietético deficiente

La deficiencia generalmente se debe a un aporte inadecuado en personas que no consumen alimentos ricos en folatos. La falta de alimentación adecuada es más frecuente en ancianos, alcohólicos y personas de muy baja condición socioeconómica.

Dentro del grupo infantil, el aporte deficiente es más frecuente en niños prematuros, los cuales cuentan con bajas reservas al nacer, pues durante su estancia en el útero lo obtuvieron en cantidades insuficientes. Esta deficiencia se agrava si además sufren procesos infecciosos o enfermedades hemolíticas ya sea hereditarias o por incompatibilidad a grupos sanguíneos.

La cocción de los alimentos, especialmente cuando se realiza en grandes volúmenes de agua, disminuye su aporte de folatos por destrucción excesiva de la vitamina, que puede perder hasta el 95 % de su actividad.³³

En los alcohólicos se conjugan la baja ingesta de alimentos y la acción directa del alcohol sobre los niveles séricos de folato por bloqueo de la liberación del folato hepático a la circulación y una interrupción de la circulación enterohepática de éste, además de su efecto destructor sobre la vitamina y de la interferencia en la absorción unido al incremento de su excreción y a la disminución de su utilización.¹⁷

Por defecto en la absorción

El *sprue* tropical es una enfermedad endémica de las regiones tropicales de Asia, África y América que afecta las porciones más distales del intestino delgado, como el íleon terminal, y que puede ocasionar cambios combinados de deficiencia de ácido fólico y vitamina B12. Por su parte, el *sprue* no tropical provoca absorción intestinal deficiente producto del aplanamiento de las vellosidades intestinales.^{10,34}

Otras enfermedades del intestino delgado que pueden producir deficiencia de ácido fólico son, entre otras, la enteritis regional,³⁵ la esclerodermia, la amiloidosis,³⁶ la enfermedad de Whipple³⁷ y las lesiones diverticulares del intestino delgado.¹⁰

Por requerimientos aumentados

Durante el embarazo los requerimientos de ácido fólico son mayores; pueden llegar hasta unos 400 mg/d e incluso más si el embarazo es múltiple, si hay agregado un proceso infeccioso o si es indispensable la ingestión de algún anticonvulsivante.

En este período también se presenta, en condiciones normales, una anemia dilucional causada por el aumento del volumen plasmático en el 40 % sobre lo normal. Dicho fenómeno se establece alrededor del sexto mes de gestación y hace que el hematócrito disminuya sin que por esto se afecte el aporte de oxígeno al feto. A pesar de lo señalado, la morfología de la médula ósea no se modifica aún cuando los niveles de folato en sangre disminuyan, lo cual permite diferenciar la anemia fisiológica del embarazo de una verdadera anemia megaloblástica por déficit de ácido fólico.¹⁰

La lactancia es otro factor que incrementa las demandas de folato, pues 1 L de leche materna contiene de 50 a 100 mg de ácido fólico, que es el requerimiento basal diario de un recién nacido, por lo que se hace necesaria la suplementación de la madre durante este período.

Durante la infancia aumenta la síntesis de ADN debido al crecimiento corporal, lo que a su vez aumenta la demanda de ácido fólico a niveles muy similares a los requerimientos del embarazo.

En algunas anemias hemolíticas se consumen grandes cantidades de ácido fólico, en función de su intensidad, llegando en ocasiones a valores de hasta 5 mg diarios.¹⁸

Otras enfermedades hematológicas que también consumen cantidades aumentadas de ácido fólico son las mielofibrosis, los mielomas múltiples y las leucemias agudas, aunque en estos casos casi nunca es necesario llegar a la suplementación.¹⁰

Interacción por medicamentos

Existen diferentes medicamentos que tienen variados niveles de acción en su interacción con el ácido fólico. El más potente de todos es el metotrexate, que impide la reducción del FH₄ por inhibición competitiva de la enzima dihidrofolatorreductasa, lo que ocasiona una deficiencia de la síntesis de timidilato al interrumpirse el ciclo metabólico de los folatos debido a la carencia del sustrato fisiológico. La acción del medicamento puede ser contrarrestada por la acción del ácido folínico (N⁵ formil FH₄), si éste se administra simultáneamente o no más de 2 h después de la administración del metotrexate,¹⁰ pues utiliza una vía alternativa de entrada al ciclo del ácido fólico.

Entre los efectos tóxicos del meto-trexate están la desfoliación de los epitelios de recubrimiento con ulceración oral, diarrea, alopecia y pancitopenia, que es una causa frecuente de muerte.

Hay un grupo de medicamentos con acción semejante a la del metotrexate como son la pirimetamina, empleada en el tratamiento de los géneros *Plasmodium* resistentes a la cloroquina y en el de la toxoplasmosis; el trimetoprim, antibacteriano muy útil, y otros como el proguanil, la sulfasalezina y el triamterene.³⁸

Otro grupo de medicamentos que interfieren con el ácido fólico son los antimetabolitos análogos de las purinas como son la 6 mercaptopurina, la 6 thioguanina y la azatropina, que bloquean las síntesis de ADN y producen una anemia megaloblástica que responde al tratamiento con ácido folínico, pero no con ácido fólico.

Entre los inhibidores de la síntesis de pirimidinas están el 5 fluoruracilo, la 6 azauridina y la zidovudina, la cual se emplea como inhibidor de la replicación del virus de inmunodeficiencia humana (VIH), los cuales producen un patrón megaloblástico en médula ósea principalmente cuando se asocian con otros antifólicos.

Otros agentes como el arabinósido de citosina, que inhibe la reducción de ribonucleótidos, al igual que la hidroxiaurea, producen patrón megaloblástico en médula ósea pocas horas después de su administración que habitualmente no responde a la administración de folato o de ácido folínico.¹⁰

Se ha observado que aproximadamente el 50 % de los pacientes que consumen de forma prolongada anticonvulsivantes, como el fenobarbital, la difenilhidantoína, la primidona o la fenitoína, presentan niveles bajos de folato sérico y macrocitosis en sangre periférica. Sin embargo, la anemia megaloblástica sólo se presenta ocasionalmente asociada con una ingesta deficiente de folatos en la dieta.³⁹ El efecto negativo de estos medicamentos sobre la absorción de folatos en el intestino es de tipo competitivo, puesto que actúan inhibiendo el transporte de éstos mediante un bloqueo de la enzima que une al folato, con lo que se impide la absorción adecuada de este último.¹⁰ Recientemente se han enunciado otros mecanismos para explicar este efecto negativo.⁴⁰

Los anticonceptivos orales, al igual que la cicloserina y la glutetimida, administrados durante largo tiempo, pueden producir el desarrollo de anemia megaloblástica, aunque sólo ocasionalmente.⁴¹

CUADRO CLÍNICO Y CONSECUENCIAS DE LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

En un adulto normal las reservas de folato son pequeñas en relación con la proporción excretada, por lo que al ser sometido a un régimen deficiente de folato se puede detectar una caída del folato sérico sólo 3 semanas después de instaurado éste. La disminución de las reservas provoca, en orden de aparición, la hipersegmentación de los neutrófilos, el aumento de la excreción urinaria de FIGLU tras la sobrecarga de histidina, la macrovalocitosis de los eritrocitos, la aparición de cambios megaloblásticos en médula ósea y finalmente después de 4 meses y medio, aparece la anemia.⁴²

Las manifestaciones del déficit de folatos son similares a las encontradas en el resto de las anemias megaloblásticas, con excepción de las manifestaciones neurológicas características de la deficiencia de vitamina B12.⁴⁰

La carencia de ácido fólico puede afectar adversamente el crecimiento fetal y posnatal durante el primer año de vida, en el cual hay una estrecha correlación entre los niveles de ácido fólico y la disminución de los percentiles peso/talla.⁴³⁻⁴⁵

Algunos autores plantean que el parto prematuro, la toxemia del embarazo, el desprendimiento prematuro de la placenta y los defectos en el cierre del tubo neural están relacionados, en ocasiones, con la disminución real del ácido fólico en el suero y en los tejidos.¹⁰

La inmunidad mediada por células está deprimida en la anemia megaloblástica causada por déficit de ácido fólico y mejora con el tratamiento de ésta.⁴⁶

En la deficiencia de folatos se observa una hiperactividad de la médula ósea. Las células eritroides megaloblásticas maduras son destruidas en mayor cuantía que las normales, por lo que la proporción de células eritroides jóvenes es superior a lo normal. Esta eritropoyesis ineficaz es la causa de los elevados niveles de LDH y hierro hallados en plasma. La configuración de los eritrocitos maduros es anormal y su talla es variable, generalmente el volumen corpuscular medio es mayor que lo normal. Además presentan defectos de membrana, incluida la disminución de la colinesterasa asociada con ésta. Los megaloblastos que logran llegar a la circulación presentan un tiempo de vida más corto debido a la destrucción al azar. Es por esto que los pacientes presentan con frecuencia una ligera ictericia de las conjuntivas y tegumentos asociada con la hemólisis intra y extramedular con manifestaciones en sangre periférica.²

En los pacientes con anemia intensa es común encontrar neutropenia y trombocitopenia asociadas con una médula ósea megaloblástica. Sin embargo, estas pueden observarse en pacientes sin anemia significativa.²

La macrocitosis no es exclusiva de la médula ósea, puede aparecer en las células de otros tejidos en los cuales hay un rápido recambio celular como en los epitelios de revestimiento, donde aparecen una serie de síntomas de tipo degenerativo como son

lengua lisa por atrofia de las papilas gustativas, pérdida del sentido del gusto, sensación de quemaduras y color rojizo parecido al de la frambuesa. El epitelio vaginal y el tracto urinario pueden también afectarse al igual que el intestino delgado, donde la lesión de las vellosidades intestinales provoca la aparición de diarreas. Las alteraciones de estos epitelios revierten con el tratamiento.¹⁰

TRATAMIENTO

La anemia por deficiencia de folato responde a dosis muy pequeñas de ácido fólico, del orden de los 100 a los 500 mg/d, por lo que el tratamiento convencional de 1 a 5 mg diarios por vía oral es más que adecuado para corregir la deficiencia de esta vitamina, siempre que se haya excluido el déficit de cobalaminas, ya que dosis terapéuticas de folato pueden corregir parcialmente las alteraciones hematológicas de la deficiencia de cobalaminas, pero por otra parte, pueden acelerar las manifestaciones neurológicas.⁴⁷

Para que el tratamiento sea óptimo se recomienda suplementar con hierro, pues éste se consume rápidamente al corregir la deficiencia primaria.¹⁰

Un aspecto esencial en el tratamiento del déficit nutricional es la corrección de los malos hábitos dietéticos que han provocado esta deficiencia.

La respuesta clínica y hematológica al tratamiento es rápida, en los primeros 2 días mejora el apetito y reaparece la sensación de bienestar con aumento de la vitalidad y el interés, entre el segundo y el cuarto días aparece una reticulocitosis que alcanza su nivel máximo alrededor de los 7 días, mientras que la hemoglobina alcanza sus niveles normales entre las 2 y las 6 semanas de iniciado el tratamiento.¹ No obstante, el tratamiento debe prolongarse por espacio de 4 meses como mínimo, para lograr la recuperación de las reservas hísticas de folato.¹⁰

Se recomienda el uso profiláctico de esta vitamina durante el embarazo, la lactancia, la infancia, en pacientes alcohólicos crónicos, en las enfermedades hepáticas graves y en los cuadros hemolíticos crónicos, situaciones éstas donde los requerimientos están aumentados.

SUMMARY

A brief review is made about folate metabolism, its chemical structure, dietary sources and recommended daily intake in different age groups and pathologic states, as well as their absorption and distribution in the body. Besides, the metabolic function of folic acid and its etiologic role in the development of megaloblastic anemias, the causes of the deficiency of this metabolite and its treatment are reported.

Subject headings: **ANEMIA, MEGALOBlastic/etiology; FOLIC ACID DEFICIENCY/metabolism; FOLIC ACID DEFICIENCY/therapy; FOLIC ACID/therapeutic use.**

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lanzkowski P. Anemias megaloblásticas y otras anemias nutricionales. En: Hematología pediátrica. 3 ed. La Habana: 1983;t1:195-237. (Edición Revolucionaria).
2. Cooper BA, Rosenblat DS, Whithead VM. Megaloblastic anemia en hematology of infance and chilhood. 4 ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993; vol 1:354-90.
3. Herbet V, Zalusky R. Interrelation of vitamin B12 and folic acid metabolism: folic acid clearence studies. J Clin Invest 1962;41:1263-7.
4. Krumdieck CL. Folic acid. En: Present knowiedge in nutrition. 4ed. Washington, D.C: The Nutrition Foundation, 1976:175-90.
5. Chen TS, Lui CKF, Smith CH. Folacin content of tea. J Am Diet Assoc 1983;82:627-9.
6. Herbert V. Recommended dietary intake (RDI) of folate human. Am J Clin Nutr 1987;45:661-3.
7. Smith AM, Picciano MF, Deering HR. Folate intake and blood concentrations of term infants. Am J Clin Nutr 1985;41:590-3.
8. Johns DG, Bertino JR. Folates and megaloblastic anemia: a review. Clin Pharmacol Ther 1965;6:372-9.
9. Keagy PM, Shane B, Oace SM. Folate bioavailability in human: effects of wheat, brand and beans. Am J Clin Nutr 1988;47:80.
10. Azaola P, Navarreta JI. Patología de la deficiencia de ácido fólico. En: Enciclopedia Iberoamericana de Hematología. Salamanca: Editorial Universidad, 1992:276-82.
11. National Research Council. Recommended dietary allowances. 10 ed. Washington DC.: National Academy Press, 1989.
12. Chanarin I, Rothman D, Ward A, Perry J. Folate status and requirements in pregnancy. Br Med J 1968;2:390-4.
13. Lindenbaum J, Klipstein FA. Folic acid clearances and basal serum folate levels in patients with thyroid disease. J Clin Pathol 1964;17:666-9.
14. Gross S. Hematologic studies on eritropoietic porphyris: a new case with severe hemolysis, chronic thrombocytopenia and folic acid deficiency. Blood 1964;23:762-4.
15. Pavlic GJ, Bouruncle BA. Megaloblastic crisis in paroxymal nocturnal hemoglobinuria. N Engl J Med 1965;273:789-92.
16. Rose DP. Folic acid deficiency in leukemia and lymphomas. J Clin Pathol 1966;19:29-33.
17. Herbert V. Development of human folate deficiency en folic acid metabolism in health and disease. New York:Wiley-Liss, 1990:195-210.
18. Alperin JB. Folic acid deficiency complicating sickle cell anemia. Arch Intern Med 1967;120:298-302.
19. Halsted CH. Jejunal brush-border folate hydrolase: a novel enzyme. West J Med 1991;155:605-9.
20. Waxman S. Folate binding protein. Br Haematol 1975;29:23-7.
21. Lacey SW. Complementary DNA for the folate binding protein correcty anchoring to the membrane by glycosylphosphatidylinositol. J Clin Invest 1989;84:715-8.
22. Colman N, Herbert V. Total folate-binding capacity of normal human plasm and variations in uremia, cirrhosis and pregnancy. Blood 1976;48:911-20.
23. Editor transport properties of folate bound to human milk folate binding protein. Nutr Rev 1988;46:230-5.

24. Mc Guire JJ, Bertino JR. Enzymatic synthesis and function of folypolyglutamates. *Mol Cell Biochem* 1981;38:19-22.
25. Kisliuk RL. Pteroylpolyglutamates. *Mol Cell Biochem* 1981;9:331-6.
26. Steinberg SE, Campbell CL, Hillman RS. The role of enterohepatic cycle in folate supply to tumour in rats. *Br J Haematol* 1976;58:309-12.
27. Nelson NL, Klausner JS, Branda RF. Oxygenation alters red cell folate levels. *Br J Haematol* 1983;55:235-40.
28. Huennekens FM, Duffi TH, Vitols KS. Folic acid metabolism and its disruption by pharmacologic agents. *NCI Monogr* 1987;5:1-8.
29. Henderson GB. Transport of folate compounds into cell en folates and pterins. New York: John Wiley, 1986; vol 3:207-50.
30. Huennekens FM, Henderson GB, Vitols KS, Grimshan CE. Enzymatic activation of 5-formyltetrahydrofolate via conversion to 5, 10-methenyltetrahydrofolate. *Adv Enzyme Regul* 1984;22:3-13.
31. Espinós D, Villegas AM. Bioquímica y metabolismo de la vitamina B12 y el ácido fólico. En: *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología*. Salamanca: Editorial Universidad, 199;253-62.
32. Krumdieck CL. Ácido fólico. En: *Conocimientos actuales sobre nutrición*. 6 ed. Washington DC: OPS-ILSI,1991:205-15.
33. Hernández P, Ferrá M, Boffill VM. Estudio del ácido fólico y la vitamina B12 1-metabolismo. *Rev Cubana Med* 1973;12:305-14.
34. Gray GM. Dietary folate-digestible vitamin. *West J Med* 1990;155:660-7.
35. Chanarin I, Bennett MC. Absorption of folic acid and d-xylose as test of small intestine function. *Br Med J* 1962;1:985-90.
36. Hoskins LC, Norris TH, Gottlieb LS, Zamcheck N. Functional and morphological alterations of the gastrointestinal tract in progressive systemic sclerosis (scleroderma). *Am J Med* 1962;33:459-63.
37. Pitney WR, Joske RA, Mackinnon NL. Folic acid and other absorption test in lymphosarcoma chronic lymphocitic leukemia and some related conditions. *J Clin Pathol* 1960;13:440-5.
38. Lindenbaum J. Drug-induced folate deficiency and the hematologic effect of alcohol. En: *Nutrition in hematology*. New York: J Lindenbaum, 1983.
39. Rose M, Johnson I. Reinterpretation of the hematological effects of anticonvulsivant treatment. *Lancet* 1978;1:1349-54.
40. Lee GR. Megaloblastic and nonmegaloblastic macrocytic anemias. En: *Wintrobe's Clinical Hematology*. 9 ed. 1993:vol 1:745-90.
41. Streiff RR. Folate deficiency and oral contraceptives. *JAMA* 1970;214:105-7.
42. Herbert V. Experimental nutritional folate deficiency in man. *ANNU Rev Med* 1965;16:359-66.
43. Gandy G, Jacobson W. Influence of folic acid on birthweight and growth of the erythroblastotic infant I Birthweight. *Arch Dis Child* 1977;52:1-6.
44. . Influence of folic acid on birthweight and growth of the erythroblastotic infant II. Growth during the first year. *Arch Dis Child* 1977;52:7-15.
45. . Influence of folic acid on birthweight and growth of the erythroblastotic infant III. Effect of folic acid supplementation. *Arch Dis Child* 1977;52:16-23.
46. Gross RL, Reid JVD, Newberne PM. Depressed cell-mediated immunity in megaloblastic anemia due to folic acid deficiency. *Am J Clin Nutr* 1975;28:225-230.
47. Vilter CF, Vilter RW, Spies TD. The treatment of pernicious and related anemias with synthetic folic acid I. Observation on the maintenance of a normal

hematological status on the occurrence of combined system disease at the end of one year. J Lab Clin Med 1947;32:262-8.

Recibido: 29 de julio de 1996. Aprobado: 5 de noviembre de 1996.

Lic. *Mariela Forrellat Barrios*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800, Ciudad de La Habana, Cuba.

[Indice Siguiente](#)