

## El Residente

REVISIÓN - OPINIÓN

# Ácido fólico: económico modulador de la estabilidad genómica, epigenética y el cáncer; deficiencias, fuentes, efectos adversos por exceso y recomendaciones gubernamentales

Catherine Scarlett Carrillo-Gómez,\* Leonardo Daniel Molina-Noyola,\*\*  
Olivia Torres-Bugarín\*,\*\*

**RESUMEN.** Los mamíferos no sintetizan el folato; por ello, lo deben tomar de la dieta o como suplemento. Sin embargo, este cumple muchas funciones a nivel celular, entre ellas, como cito- y genoprotector, es modulador del cáncer y la epigenética; participa en la síntesis, mantenimiento, estabilidad, reparación y expresión del ácido desoxirribonucleico (DNA). Su deficiencia se asocia con defectos del tubo neural (DTN), restricción del crecimiento fetal, anemia, enfermedad cardiovascular (ECV), disfunción cognitiva y distintos tipos de neoplasias, entre otros padecimientos. En esta revisión, los autores informan sobre la utilidad en la medicina preventiva del consumo de ácido fólico por sus beneficios y bajo costo, particularmente por su implicación en el cáncer y su papel en la conservación y expresión génica; además, se describen sus características, metabolismo, las causas más frecuentes de deficiencias y los alimentos con mayor contenido de folatos. También se presentan los costos y recomendaciones gubernamentales, tanto nacionales como internacionales, y se describen los riesgos potenciales por exceso.

**Palabras clave:** Ácido fólico, epigenética, estabilidad genómica, anticancerígeno, requerimientos, costos, efectos adversos.

**ABSTRACT.** *Mammals do not synthesize folate; therefore, they must take it from the diet or as a supplement; however, it fulfills many functions at the cellular level, including cyto- and gen protection, it modulates cancer and epigenetics, is involved in the synthesis, maintenance, stability and repair of deoxyribonucleic acid (DNA).*

---

\* Licenciatura en Nutrición, Escuela de Nutrición.

\*\* Laboratorio de Evaluación de Genotóxicos, Programa Internacional de Medicina.

Universidad Autónoma de Guadalajara.

**Correspondencia:**

**Olivia Torres Bugarín**

Profesora Investigadora del SNI, nivel II. Programa Internacional de Medicina, Universidad Autónoma de Guadalajara.

Av. Patria No. 1201, Col. Lomas del Valle, CP 45129, Zapopan, Jalisco, México. Apdo. Postal 1-440. Tel.: 01 (33) 3648 8824, ext. 33152

E-mail: oliviatorres@hotmail.com

**Conflicto de intereses:**

Todos los autores declaran que no existe ningún conflicto de intereses con respecto a la publicación de este artículo.

Recibido: 06 de octubre de 2017. Aceptado con modificaciones: 26 de octubre de 2017.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en: [www.medigraphic.com/elresidente](http://www.medigraphic.com/elresidente)

*Its deficiency is associated with neural tube defects (NTDs), fetal growth restriction, anemia, cardiovascular disease (CVD), cognitive dysfunction, different types of neoplasms, among other pathologies. This review informs on the usefulness of folic acid intake in preventive medicine for its benefits and low cost, especially because of its implication in cancer and its role in genetic conservation and expression; we also describe its characteristics, metabolism, the most frequent reasons for deficiencies and the top food sources of folates. The costs and governmental recommendations, both national and international, are also presented, as well as the potential risks due to excess.*

**Key words:** Folic acid, epigenetics, genomic stability, anticarcinogenic, requirements, costs, adverse effects.

## CARACTERIZACIÓN

Los folatos (*folium*-hoja), o vitamina B9, se encuentran naturalmente en diferentes alimentos, incluidos los vegetales verdes e hígado (*Cuadro I*); están constituidos por ácido p-aminobenzoico, una «cola» de una o más moléculas de ácido glutámico y un anillo aromático de pteridina; este anillo puede encontrarse total (tetrahydrofolato [THF4]), parcial (dihydrofolato, FH2) o no reducido.<sup>1-4</sup> Son amarillos, cristalinos, estables al aire y soluciones neutras; sensibles a la luz, radiación ultravioleta, álcalis, reductores y oxidantes. Su vida media es de 100 días. Son hidrosolubles; por ello, de asimilación rápida y con gran facilidad para perderse por orina y heces, y del 30 al 50% en procesos culinarios.<sup>5</sup> Los mamíferos los toman de la dieta en forma de poliglutamatos y los hidrolizan a monoglutamatos en el lumen del intestino delgado; se absorben mediante transporte pasivo. Ya en el enterocito, el monoglutamato es nuevamente poliglutamado. En circulación, se moviliza libre o unido a albúmina como 5-metiltetrahydrofolato (5-MTHF4) y se almacenan de cinco a 20 mg en las células rojas e hígado; este órgano reduce el 5-MTHF4 a dihydrofolato (DHF) y THF4.<sup>1-3</sup>

El **ácido fólico** (ácido pteroilmonoglutamato o PGA) (*Figura 1*) es sintético, es la forma monoglutámica completamente oxidada, más estable y biodisponible. Es comúnmente usado como suplemento y fortificante. Es donador intermediario de metilos (-CH3) en el ciclo de «una unidad de carbono».<sup>3,4</sup> El **ácido folínico** (*Figura 1*) se convierte a tetrahydrofolato (THF) sin la participación de la enzima 5,10-metilen-tetrahydrofolato reductasa (MTHFR); por ello, su metabolismo no se altera con compuestos

como el metotrexate.<sup>3</sup> El **5-MTHF4** (*Figura 1*) se secreta en la bilis y reabsorbe por la mucosa intestinal; es el folato más abundante en plasma (90%), transfiere grupos monocarbonados hidroximetilo, metilo o formilo, por eso interviene en múltiples reacciones.<sup>6</sup> El **THF4** es aceptor y donador de un átomo de carbono en posición N5 o N10; puede existir en tres estados de oxidación que son interconvertibles: la reducida (metilo), la intermedia (metileno) y la oxidada (metanilo, formilo o formimino).<sup>6</sup>

## CAUSAS Y CONSECUENCIAS DE DEFICIENCIAS

La ingesta dietética recomendada se basa en lo requerido del nutriente para cubrir las demandas nutricionales en población sana por grupos de edad, sexo y situaciones fisiológicas especiales, como el embarazo y lactancia. La ingesta dietética de referencia (IDR), además de incluir la prevención del déficit de nutrientes, también contempla la reducción del riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles.<sup>7,8</sup>

Su deficiencia afecta principalmente a células en división continua, como ocurre durante el embarazo por la embriogénesis, el desarrollo del tejido placentario y materno, así como durante la hematopoyesis y el mantenimiento del tejido epitelial.<sup>7</sup> Esta insuficiencia nutricia se asocia con defectos del tubo neural (DTN), desórdenes de la cresta neural, restricción del crecimiento fetal y bajo peso al nacer (por ello, su principal efecto protector se ejerce un mes antes de la concepción y durante el primer trimestre de gestación);<sup>9</sup> así mismo, con anemias, enfermedad cardiovascular (ECV), disfunción cognitiva, autismo y distintos tipos de cáncer como el colo-

Cuadro I. Alimentos fuente de folatos ( $\mu\text{g}/100\text{ g}$ ) en diferentes países.

Alimento	Centroamérica y Panamá <sup>66</sup>					México <sup>a 60, b 69</sup>	Venezuela <sup>70</sup>
	Argentina <sup>64</sup>	Canadá <sup>65</sup>	Cuba <sup>41</sup>	España <sup>56</sup>	EUA <sup>45</sup>		
Frutas	...	80.0	...	...	...	62.0 <sup>a</sup>	89.0
	...	12.0-28.0	...	62.0	...	24.0 <sup>b</sup>	...
	7.9	...	20.0	...	...	7.96 <sup>b</sup>	...
Verduras y hortalizas	...	...	...	...	...	...	43.0
	30.5	20.0	46.0	38.7	20.0	30.0 <sup>b</sup>	30.0
	14.6	...	12.7	...	48.0	13.1 <sup>b</sup>	26.0
	32.6	...	...	140.0	...	15.0 <sup>b</sup>	...
	<b>200.0</b>	...	152.0	...	...	63.8 <sup>b</sup>	...
Cereales	50.0	24.0	...	...	...	70.7 <sup>b</sup>	71.0
	15.2	...	...	...	...	18.8 <sup>b</sup>	...
	13.5	24.0	...	...	...	57.0 <sup>b</sup>	...
	...	...	...	267.0	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
	...	...	...	...	...	...	...
	145.6	24.0	...	...	96.7	145.6 <sup>b</sup>	...
	107.0	32.0-44.0	...	...	<b>256.0</b>	194.0 <sup>b</sup>	194.0
	...	40.0	...	...	...	136.4 <sup>b</sup>	...
	...	...	24.0	...	...	152.0 <sup>b</sup>	...
Leguminosas	...	...	...	...	...	...	...
	2.9	...	...	2.0	...	14.9 <sup>b</sup>	...
	62.7	...	...	40.0	...	55.3 <sup>b</sup>	...
Lácteos y huevo	...	40.0-71.4	...	<b>316.0</b>	38.3	4.0 <sup>b</sup>	...
	...	<b>151.4</b>	22.2	34.2	...	...	...
Carnes	...	40.2	35.0	...	44.0	...	51.0
	5.0	...	4.0	5.5	5.0	...	40.0
	...	...	11.0	3.7	...	...	...
Visceras	9.4-10.6	...	5.1	8.0	...	...	...
	3.5	...	6.1	11.4	6.0	...	...
Frutos secos	...	...	192.7	110.0	...	...	...
	...	...	<b>672.0</b>	...	...	...	...
	...	...	290.0	...	238.8	...	...
	97.9	...	83.2	...	...	...	...
	...	...	110.5	...	...	...	...
Cacahuates	...	75.0	...	96.0	...	...	...
	...	...	...	...	136.7	...	...
El peso de los alimentos se ajustó a 100 g. <sup>71</sup>							

## Ácido fólico

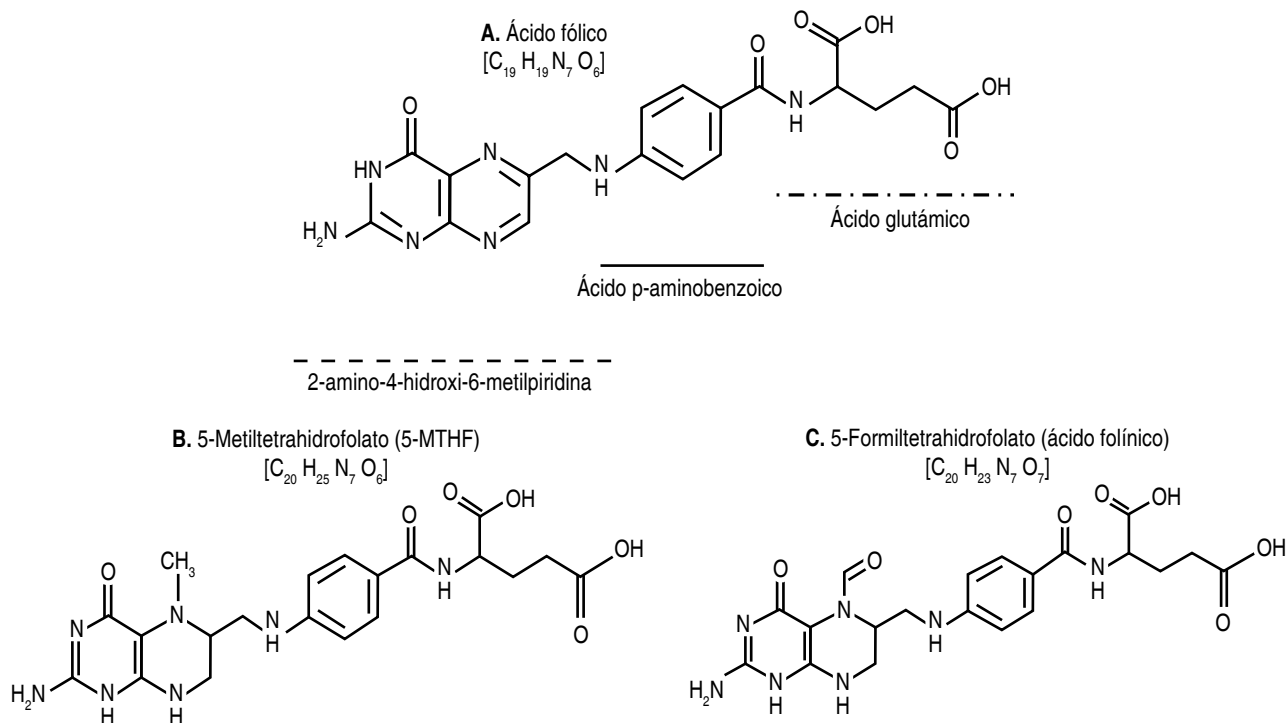


Figura 1. Estructura química de los folatos.

rectal, pulmonar, de cérvix, mama, próstata y cerebro, así como leucemia y linfoma.<sup>7</sup>

A pesar de sus consecuencias, la carencia nutricional más frecuente es la de folatos; si bien las fuentes dietéticas son abundantes, la dieta por sí sola es insuficiente para aumentar los niveles séricos. La carencia de ácido fólico se debe principalmente a la pobre ingesta, ya que con una dieta balanceada, los alimentos pueden aportar de 1,000 a 1,500 µg de folato por día (un 30-50% se inactivan con los procesos culinarios),<sup>8</sup> y se calcula que los requerimientos diarios de un adulto son de 400 µg (estas necesidades aumentan hasta 600 µg durante el embarazo).<sup>6</sup>

El déficit de folatos está vinculado a factores como el elevado costo de los alimentos, dietas restrictivas, procesos culinarios y mayor demanda fisiológica (como en el embarazo, la lactancia) o aumento de la actividad física. Otras causas de insuficiencia de folatos son la deficiencia de B12 (cofactor del metabolismo de folatos), la mala absorción intestinal (daño a vellosidades o al pH, enfermedad celiaca o de Cro-

hn, úlceras, etcétera), enfermedad con pérdida de nutrientes (hepáticas, renales, anemias), la interacción con medicamentos (metformina, metotrexate, aspirina, sulfas, antiácidos, barbitúricos, anticonceptivos orales), toxicomanías o, incluso, cuestiones genéticas (mutaciones en genes relacionados con el metabolismo o transporte de folatos).<sup>3,7</sup>

Otros factores que también determinan insuficiencia metabólica de folatos son la biodisponibilidad, la bioconversión y la bioeficiencia; se estima que la biodisponibilidad (fracción que se absorbe y utiliza en procesos metabólicos o de reserva) de los folatos de la dieta es de 50%, y de los monoglutámicos, de 70 a 100%, en comparación con el consumo de ácido fólico como suplemento sin alimento (100%); la biodisponibilidad de productos fortificados es aproximadamente de 85%. Por su parte, la bioconversión (el folato metabolizado en sus derivados) también puede alterarse, por ejemplo, con déficit de vitamina B12, al igual que su bioeficiencia, la cual es la porción con efecto en otros biomarcadores.<sup>3,6,10</sup>

Por todo ello, las autoridades sanitarias planifican estrategias de intervención especialmente encaminadas a la prevención de DTN y problemas cardiovasculares.<sup>3,7,11,12</sup> El uso periconcepcional es porque con frecuencia no se planifica el embarazo y los DTN ocurren en el desarrollo embrionario temprano. En la población general, las tácticas para incrementar el consumo de ácido fólico son promover el consumo de alimentos ricos en ácido fólico, la suplementación con polivitamínicos y la fortificación de alimentos de consumo masivo; para ello, en 1996, la FDA seleccionó las harinas de trigo y maíz, las pastas y el arroz para enriquecerlos con folatos (140 µg/100 g).<sup>7,13</sup>

## INDICADORES DE CONCENTRACIÓN

La OMS establece dos indicadores para determinar la concentración de ácido fólico en sangre: uno en suero y otro intraeritrocitario. El folato en plasma indica la ingesta reciente de folato, y se requiere cuantificar los valores en suero a lo largo de un mes para determinar una carencia crónica (menor de 3 mg/mL o 2.2 ng/mL); en cambio, las concentraciones eritrocitarias muestran las variaciones en la ingesta a largo plazo (menor de 100 ng/mL), porque la vida media del eritrocito es de 120 días y solo acumulan folato en la eritropoyesis, con base en las concentraciones en que se podría desarrollar anemia macrocítica.<sup>14</sup> Sin embargo, estas concentraciones son muy inferiores a las requeridas para minimizar el daño al material genético tanto nuclear como mitocondrial; para ello, se calculan concentraciones de 36 nmol/L en plasma y 938 nmol/L intereritrocitario.<sup>10</sup>

## ESTABILIDAD DEL GENOMA

Es vital mantener la estabilidad del genoma para garantizar la salud y la perpetuidad de cualquier especie; el DNA es dinámico y pueden originarse modificaciones en su estructura o expresión (mutaciones) por eventos endógenos (errores en la replicación, recombinación, reparación o metabolitos intermedios reactivos)

o exógenos (químicos, físicos o biológicos). Las alteraciones se manifiestan primero a nivel celular, especialmente en los tejidos con tasa alta mitótica, luego en la función del órgano o estructura; finalmente, comprometen la vida o a la especie. Por ello, el genoma cuenta con diversos mecanismos de resguardo, entre estos, los citoprotectores y genoprotectores, como los folatos. El impacto biopsicosocial que tienen las consecuencias de la inestabilidad genómica, como el cáncer y las enfermedades hereditarias, es la razón de buscar alternativas preventivas, y si son de bajo costo y se pueden aplicar de forma masiva, mejor.<sup>1-3</sup>

El papel de los folatos en el metabolismo es, con raras excepciones, ser cofactor esencial en las reacciones de transferencia de las unidades un-carbono. Estas unidades un-carbono presentan distintos grados de oxidación, que varían desde el más reducido (como sería el caso del metano) hasta el más oxidado (que sería el dióxido de carbono). Con la excepción de este último, las unidades un-carbono son sintetizadas en la célula durante el metabolismo y transportadas de una reacción a otra en forma de derivados folato. De esta manera, los folatos, al participar como cofactor en el metabolismo de los monocarbonos desde la serina, están implicados en la biosíntesis de timidilato y nucleótidos, reacciones de metilación, generación y utilización del formato, escisión de la histidina y conversiones de serina a glicina, de histidina a glutámico y de homocisteína a metionina.<sup>1-3</sup> Por todo ello, su deficiencia puede afectar la integridad del genoma, básicamente porque se compromete la síntesis, estabilidad y reparación del DNA, así como la regulación epigenética de la transcripción; esto ocurre básicamente mediante tres rutas:<sup>10,15</sup>

- Alteración en la biosíntesis de moléculas necesarias para el funcionamiento del DNA, como la síntesis del timidilato, esencial precursor de la síntesis *de novo* del DNA (TMP) a partir del desoxiuridilato; por lo tanto, se tendría disminución de timina.
- Alteración en los patrones de metilación del DNA; en este proceso, el folato es donador de

grupos metilo en el ciclo homocisteína-metionina; a su vez este es precursor de S-adenosilmetionina (SAM), el cual es el donador de grupos metilos para proteínas, RNA y DNA. Si hay limitante de folatos, entonces habrá baja concentración de SAM y, por lo tanto, las cistinas del DNA estarán hipometiladas, fenómeno que altera la expresión génica, la estructura, síntesis y reparación de DNA y RNA, la conformación cromosómica; además, se pueden encender oncogenes, disminuir o detener la proliferación celular.<sup>10,11,15</sup> SAM también participa en la síntesis de carnitina, creatina, fosfolípidos, proteínas y neurotransmisores.<sup>3</sup>

- La conversión de uracilo a timina depende de la donación de un grupo metilo por parte del folato; así, bajo la restricción de folato, también la hay de timina. Esto conlleva incorporación excesiva de uracilo durante la síntesis o reparación del DNA, fenómeno que en sí mismo es mutagénico, ya que al remover el uracilo se producen fracturas y reparación deficiente o «catastrófica», lo cual causa sitios frágiles, rompimientos cromosómicos, fracturas de hebra doble o sencilla, formación de micronúcleos, alteración de la estructura del DNA y centrómeros, incluso apoptosis y cáncer.<sup>10,11</sup>

## EPIGENÉTICA Y CÁNCER

La epigenética es el conjunto de factores, procesos y reacciones químicas que modifican la expresión del material genético independiente de la secuencia primaria del DNA; este fenómeno implica cambios heredables en el fenotipo<sup>16,17</sup> y está determinado por factores ambientales como la exposición a agentes químicos durante la vida intrauterina y después del nacimiento, variantes genéticas en los genes que regulan la epigenética, la radiación, la alimentación, toxicomanías, entre muchos otros.<sup>16</sup> Los cambios epigenéticos pueden ser reversibles, pero la mayoría se mantiene a través de múltiples ciclos de la división celular, y sus alteraciones pueden inducir modificaciones de diversas vías

de señalización y permitir el establecimiento de enfermedades como las neoplasias; se ha postulado que estos cambios epigenéticos podrían ser el evento iniciador en algunos tumores.<sup>18</sup> En las células neoplásicas, son igual de importantes la predisposición genética y las alteraciones epigenéticas; ambos procesos interactúan en todas las fases del desarrollo tumoral, permitiendo de forma conjunta el progreso de la enfermedad.<sup>16,19</sup> Por ejemplo, el cáncer colorrectal ha servido como prototipo para el estudio de ambos cambios —genéticos y epigenéticos— debido al amplio rango de lesiones patológicas y a que los cambios epigenéticos persisten a lo largo de toda su progresión.<sup>18</sup>

La epigenética de la enfermedad neoplásica, al igual que en otras enfermedades, se caracteriza por la metilación en el carbono 5 de la citosina en las islas CpG, que son muy abundantes en las reguladoras; la consecuencia es la pérdida de función de estas regiones, o en su defecto, si las metilaciones son oxidadas, entonces se potencia su función. Otro mecanismo es a través de los RNA no codificantes, que se unen al RNAm y, por ello, impiden su traducción. También en las histonas y sus lectores son posibles modificaciones como acetilación, metilación, fosforilación, ubiquinación, ADP y -ribosilación; estas marcas pueden alterar la transcripción, regulación de la estructura de la cromatina y reparación del DNA.<sup>20</sup>

Estas modificaciones epigenéticas van a repercutir sobre genes involucrados en el ciclo celular, la reparación del ADN, la apoptosis, la angiogénesis, la invasión y la adhesión. Estas epimutaciones pueden promover la carcinogénesis mediante dos mecanismos: 1) silenciando los genes supresores de tumores, ya sea de forma independiente, conjunta, con mutaciones genéticas o deleciones; 2) mediante la activación de los oncogenes como consecuencia de la metilación aberrante del promotor o por alteraciones genéticas adquiridas. Los genes supresores de tumores regulan de forma negativa la proliferación celular, por lo que las mutaciones a nivel de estos genes provocan una inactivación de los mismos que permite el crecimiento

tumoral. Por el contrario, la mutación de los protooncogenes puede dar lugar a los oncogenes, permitiendo la proliferación celular por su capacidad carcinogénica.<sup>18</sup>

## FOLATO COMO MODULADOR DE LA CARCINOGENESIS

El cáncer, aún con los avances en la terapéutica, es de las primeras causas de muerte. Esta enfermedad es debida a factores genéticos (2-10%) o ambientales (80-90%);<sup>21</sup> en estos, la dieta es crucial (30%) ya por presencia de cancerígenos o déficit de nutrientes como el folato.<sup>12</sup>

Existen evidencias no concluyentes que sugieren que el ácido fólico juega un doble papel en el proceso de la carcinogénesis, dependiendo del tiempo y la dosis.<sup>22</sup> El consumo de altas dosis podría ser un protector al suprimir el desarrollo de lesiones tempranas en un tejido sano, «etapa de iniciación», o por el contrario, el déficit de ácido fólico en esta etapa podría ser el factor iniciador.<sup>4,21,23</sup> No obstante, altas dosis podrían acelerar la promoción del cáncer y la progresión en neoplasias establecidas.<sup>22,23</sup> El fundamento es que el cáncer se caracteriza por elevada tasa mitótica, proceso que exige alta concentración de folato; por ello, la suplementación podría favorecer este proceso.<sup>24</sup>

**Cáncer de colon:** El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más frecuente y la cuarta causa de muerte; no obstante, las incidencias son muy diferentes entre países: esto sugiere la intervención de factores ambientales, como los hábitos alimentarios, en combinación con alteraciones de factores genéticos y epigenéticas que afectan oncogenes y genes supresores de tumores.<sup>25,26</sup> Con frecuencia, la literatura menciona que los folatos brindan menor riesgo de padecer CCR; sin embargo, parece que este nutriente juega un doble rol: la suplementación podría proteger contra la iniciación del cáncer en sujetos con bajas concentraciones de folato sérico (por ello es propuesto como preventivo, por su importante rol en la síntesis, estabilidad, integridad y reparación del ADN, cuyas alteraciones son implicadas en la carcino-

génesis);<sup>27</sup> pese a ello, también podría facilitar el crecimiento de lesiones preneoplásicas cuando los niveles séricos son elevados.<sup>26</sup> Este riesgo mayor, especialmente asociado al consumo de ácido fólico sintético, dependería del nivel de ingesta, del grupo etario, de la condición de salud previa y de las características genéticas de los individuos, entre otras variables. En diferentes países, el aumento de la incidencia de CCR se registró después de la fortificación mandataria de harina de trigo con ácido fólico; además, estudios migratorios muestran que personas con bajo riesgo de CCR, al migrar a países con mayor riesgo, en una o dos generaciones comparten el riesgo del país al que migran, y la principal característica asociada es el cambio de dieta.<sup>26</sup> Así mismo, investigaciones epidemiológicas retrospectivas, prospectivas y metaanálisis muestran asociación inversa entre la ingesta elevada de folatos y el riesgo para desarrollar adenomas y cáncer colorrectal. También, algunos trabajos en modelos de ratas genéticamente predispuestas a desarrollar tumores muestran aumento de pólipos colorrectales asociados con lesiones microscópicas preestablecidas cuando su alimentación es suplementada con ácido fólico. Sin embargo, cuando el aporte ocurre antes de la aparición de neoplasias, se observa menor desarrollo posterior de cáncer colorrectal; incluso en algunos casos hay regresión de pólipos ileales. Por todo ello, se ha postulado que altos niveles de suplementación de ácido fólico permitirían aportar los nucleótidos que las células neoplásicas requieren para su rápida replicación y crecimiento.

La epigenética, a través de la metilación del ADN, forma parte del inicio y la progresión del CCR. El metabolismo del folato es la principal fuente de sustratos para la metilación del ADN *de novo* en las zonas denominadas islas citosina-guanina (CpG) de la región promotora de los genes supresores de tumores, que se encuentran habitualmente sin metilar. Esta metilación tendría efectos en la configuración y la estabilidad estructural del ADN que determinarían el silenciamiento de estos genes, lo que favorecería el crecimiento tumoral.<sup>26</sup>

Por otro lado, está descrita la asociación de la presencia de adenomas colorrectales con el desarrollo de CCR, dato relevante, ya que en un estudio en personas se administró ácido fólico con la intención de prevenir adenomas colorrectales y se identificó que a mayor concentración de ácido fólico metilado en plasma, mayor riesgo de adenomas avanzados múltiples.<sup>28</sup>

**Cáncer de próstata:** El cáncer de próstata es el segundo en varones a nivel mundial y es la sexta causa de muerte. Son pocos los factores de riesgo modificables, particularmente con la ingesta nutricional. El folato y la vitamina B de origen natural han sido un tema de considerable interés como posible riesgo nutricional para el cáncer, en gran parte debido a su papel central en el metabolismo de un carbono.<sup>29</sup> Actualmente sigue en discusión el uso de ácido fólico como tratamiento para el cáncer de próstata, ya que ensayos clínicos proporcionan evidencia de que la administración diaria de suplementos con un miligramo de ácido fólico se asoció con un mayor riesgo de cáncer de próstata.<sup>30</sup> Otros estudios epidemiológicos y metaanálisis apuntan a que la ingesta dietética y total de folato no parece estar significativamente asociada con el riesgo de cáncer de próstata, y que los niveles altos de folato en la sangre se asocian con un mayor riesgo de cáncer de próstata;<sup>29</sup> así mismo, después del diagnóstico de cáncer de próstata, dicha ingesta no se puede relacionar con el riesgo de progresión de este cáncer, ni después del tratamiento definitivo para la enfermedad, clínicamente.<sup>31</sup>

**Cáncer de mama:** El cáncer de mama es la forma más común de cáncer en las mujeres y la principal causa de mortalidad por cáncer en ellas;<sup>29</sup> se estima una incidencia anual a nivel mundial cercana a un millón de nuevos casos. Se asocia a múltiples factores: genéticos, edad, raza, eventos reproductivos y uso exógeno de hormonas, entre otros. En estudios de cáncer de mama se ha descrito el hallazgo de tejidos mamaros con ADN hipometilado y con un mayor contenido de folatos. Se postula que su efecto sobre el cáncer de mama podría estar mediado por los niveles de ácido fólico, que actuaría

modificando la regulación de la expresión de algunos genes, lo que resultaría en un silenciamiento de algunos, o bien, la promoción del crecimiento de tumores que presentan una mayor expresión de receptores de folatos.<sup>32</sup>

Algunos autores establecen que aunque el aumento de la ingesta de folatos pueda ser beneficioso para poblaciones con deficiencias, en mujeres con niveles adecuados de folatos podría no entregar beneficios adicionales, sino más bien constituir un riesgo,<sup>32</sup> ya que se dice que una exposición dietética alta e intrauterina al ácido fólico puede aumentar el riesgo de tumores mamaros en la descendencia. Además, sugieren que este efecto promotor de tumores puede estar mediado en parte por la metilación alterada del ADN.<sup>33</sup> Las ingestas nutricionales de folato no han sido establecidas y existen contradicciones tanto a nivel de investigación básica como en estudios observacionales con respecto a los beneficios del folato. Algunos metaanálisis señalan que el consumo de folato y los niveles en sangre de este no parecen estar asociados con el riesgo de cáncer de mama. Esta falta de asociación se mantuvo después de la estratificación por el estado de la menopausia y el estado del receptor de la hormona, pero no se puede descartar una asociación con niveles muy bajos de consumo de folato dada la escasez de dichos estudios; se necesitarán más investigaciones para examinar poblaciones con muy baja ingesta de folato.<sup>29,34</sup>

## RECOMENDACIONES Y SUPLEMENTACIÓN DE FOLATOS

En cuanto a la recomendación de la ingesta de folatos, cada país toma sus propias decisiones con base en el cálculo del requerimiento mínimo de ácido fólico puro y aumenta la cantidad para cubrir la biodisponibilidad incompleta y necesidad de reserva adecuada, así como la variación individual fisiológica (edad, sexo, gestación o lactancia); también deben considerar la cultura gastronómica, situación económica, legislación en salud y la fortificación de los alimentos por parte de las autoridades sanitarias.<sup>8</sup> Por todo



lo anterior, los requerimientos establecidos de ácido fólico en cada país difieren (*Cuadro II*): cada uno ha dictado sus recomendaciones en diferentes años, lo que va de la mano con los métodos utilizados para llegar a sus conclusiones; además contemplan diferentes grupos de población y de edades. Así mismo, cada país usa diferente concepto y definición en sus recomendaciones; por ejemplo, en 1993, el Comité Científico de Alimentación Humana Europeo estableció la ingesta de referencia para la población (PRI) para la vitamina B9 en  $\mu\text{g}/\text{día}$  y en 1998, el Consejo de Alimentación y Nutrición Estadounidense estableció el aporte dietético recomendado (ADR) de folato en equivalentes dietéticos de folato (EDF) que deberían satisfacer las necesidades dietéticas; algunos países establecen dosis en  $\mu\text{g}/\text{día}$  como los europeos, y los que se alinean a la NIH, como los países de Centroamérica, en  $\text{mg}/\text{semana}$ .<sup>35</sup> El EDF plasma la superior biodisponibilidad del ácido fólico sintético de suplementos, así como del enriquecimiento de alimentos, al contrario del folato natural en alimentos; se establece que un  $\mu\text{g}$  de EDF es igual a un  $\mu\text{g}$  de folato en forma natural, un  $\mu\text{g}$  de ácido fólico en la comida o como alimento enriquecido da 1.7  $\mu\text{g}$  de EDF y un  $\mu\text{g}$  de ácido fólico suplementado (con el estómago vacío) son dos  $\mu\text{g}$  de EDF.<sup>36</sup>

Como se observa en el *cuadro II*, las recomendaciones en las que más variación se observa entre países son las del grupo de 0-6 años; por ejemplo, en el grupo de 0-11 meses oscilan entre 30 y 80  $\mu\text{g}/\text{día}$ , donde destaca Colombia por tener la recomendación más baja; en el grupo de 1-3 años, las recomendaciones fluctúan entre 25 y 200  $\mu\text{g}/\text{día}$ , Colombia también marca la dosis más baja; en el caso de 4-6 años, las dosis se mueven de 80 a 300  $\mu\text{g}/\text{día}$ ; para niños de 7-9 años, las recomendaciones varían de 100 a 400  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Por su parte, en el grupo de 10-13 años, las dosis oscilan de 145 a 300  $\mu\text{g}/\text{día}$ , en donde Venezuela indica la dosis menor. A la edad de 14 años o más, van de 175  $\mu\text{g}/\text{día}$  en Perú hasta 400  $\mu\text{g}/\text{día}$  en la mayoría de los países, si bien Brasil y Costa Rica marcan la dosis máxima de 1,000  $\mu\text{g}/\text{día}$ .

Alrededor del mundo, es muy uniforme la dosis para la mujer en edad reproductiva, para la que recomiendan al menos 0.4  $\text{mg}/\text{día}$ ; durante el embarazo, 1.0  $\text{mg}/\text{día}$ , y en embarazo de alto riesgo (antecedente de DTN), 4-5  $\text{mg}/\text{día}$ .<sup>9</sup> En lactantes, la dosis es de 100-600  $\mu\text{g}/\text{día}$ ; en este grupo, Colombia y la NIH son quienes indican las dosis menores.

Es importante remarcar que cada país dicta sus propias recomendaciones de consumo de ácido fólico, prácticamente con base en las consecuencias del déficit en DTN. Sin embargo, una vez que se aclare el papel que juega este micronutriente en la reducción de la concentración de la homocisteína, así como su rol antioxidante y como protector de la integridad del material genético (y, por lo tanto, en la aparición del cáncer), podrían revalorarse y establecerse nuevas recomendaciones.

## EFFECTOS ADVERSOS DE LA SOBREDOSIS DE ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico no produce toxicidad incluso cuando se ingiere en cantidades que supongan cien veces los requerimientos mínimos. Por su carácter hidrosoluble, las cantidades en exceso tienden a eliminarse por la orina y no acumularse en tejidos, pero pueden darse reacciones adversas en ciertos individuos, como diarrea, náuseas, calambres abdominales, hinchazón y gases, erupción, insomnio, deficiencia de zinc, comportamiento psicótico, convulsiones, sabor amargo en la boca, hiperactividad, irritabilidad o excitabilidad. Los efectos secundarios del ácido fólico no se observan cuando se toma una dosis normal. Sin embargo, el reciente aumento de la ingesta de ácido fólico por parte del público en general a través de los alimentos y suplementos fortificados ha incrementado la preocupación sobre su seguridad, con base en los primeros casos con efectos adversos, básicamente en personas mayores con baja concentración en plasma de B12 que consumieron dosis altas de ácido fólico.<sup>37</sup>

- **Enmascaramiento de la deficiencia de vitamina B12:** Los suplementos de ácido

Cuadro II. Recomendación de ingesta de ácido fólico (µg/día) de acuerdo con la edad por diferentes países y organismos internacionales.

Edad	Niños (años)						Varones/mujeres (años)				Emb./Lac.
	0-5	6-11	1-3	4-6	7-9	10-11	12-13	14-18	19-65		
Pais (referencia)											
FAO/WHO <sup>44</sup>	80		150	200	300	400		400		600	500
NIH <sup>45</sup>	65	80	150	200	300	300		400		600	500
CCAH Europeo <sup>4</sup>	...	50	100	130	150	180		200		400	350
Unión Europea <sup>4</sup>	...	...	200	300	400	600 - 800		600-800		300 + 600	250 + 600
♦Argentina <sup>46</sup>	80		160	200	200	400		400		*4,000 - 5,000	500
♦Brasil <sup>47</sup>	65	80	150	200	200 + 300	300		400		600	500
♦Canadá <sup>48</sup>	65	80	150	200	200 + 300	300		400		600 + 1,000	500 + 1,000
♦Chile <sup>49,50</sup>	66	115	115	115	200 + 300	400		400		600	500
♦Colombia <sup>51,52</sup>	30 + 50	60	25 + 100	110 + 120	120 + 160	160		150 - 200 + 400		300 + 400	100
Cuba <sup>53</sup>	65	80	150	200	300	300		400		600	500
♦Costa Rica <sup>13</sup>	...		...	...	400 + 1,000	...		400 + 1,000		600	400 + 800
♦Ecuador <sup>54,55</sup>	160		160	160	160	...		160		600	500
♦EUA <sup>56</sup>	65	80	150	200	200 + 300	300		400		600	500
♦Guatemala <sup>57</sup>	5,000/8 días		96	5,000/8 días	400	400		5,000/8 días		5,000/8 días	...
♦Centroamérica <sup>58,59</sup>	...		150	200	200	400		400		400 + 800	300
♦México <sup>60,61</sup>	...	65-80	95	115	200	145		150-175		400 *4,000	...
♦Perú <sup>62</sup>	65	70	150	200	200	145		300		...	...
♦Venezuela <sup>63</sup>	60 + 80	80	200	300	300	400		400		600	500
Alemania <sup>4</sup>	50		100	130	150	150		180-200		600	600
Bélgica <sup>4</sup>	40	60	100	100	100 + 200	200		200		400	350
Dinamarca <sup>4</sup>	40	60	100	100	200	300		300		500	500
España <sup>57</sup>	70		100	100	200	200		300		600	400
Francia <sup>4</sup>	50		100	130	200	200		300		500	400
Irlanda <sup>4</sup>	40 + 60		100	130	150	150		300		500	400
Italia <sup>4</sup>	...		...	...	...	...		300 + 330		400	350
Noruega <sup>4</sup>	40 + 60		...	...	...	...		400		500	500
Países Bajos <sup>4</sup>	...		85	150	225	225		300		500	500
Suecia <sup>4</sup>	...		...	...	...	...		300		600	600
Suiza <sup>4</sup>	60 + 80		200	300	400	400		400		300 + 600	260
RU <sup>4,28</sup>	50	70	100	150	200	200		200		600	500
Australia <sup>7</sup>	65	80	150	200	200	300		400		600	500
Nueva Zelanda <sup>7</sup>	65	80	150	200	200	300		400		600	500
Países Nórdicos <sup>7</sup>	...	50	60	80 + 130	300	200		300		500	500
Sureste de Asia <sup>7</sup>	80	80	160	200	300	400		400		600	500
Mín.	30	50	25	80	80	145		150		300	100
Máx.	160	160	200	300	400	800		800		600	600

Fortificación: (♦) trigo y (•) maíz. Emb. = embarazo; Lac. = lactancia; (+) consumo máximo recomendado; RU = Reino Unido; CCAHE = Comité Científico de Alimentación Humana Europeo; CANE = Consejo de Alimentación y Nutrición Estadounidense; \* = en embarazos con antecedente de DTN. Los grupos por edad son una aproximación, se ajustaron para hacer más uniforme la información encontrada.

fólico (5-15 mg/día) pueden enmascarar el diagnóstico de la anemia perniciosa, enfermedad producida por carencia de vitamina B12, sobre todo en adultos mayores. La anemia perniciosa se manifiesta, en primer lugar, por signo hematológico similar al inducido por deficiencia de folatos, y en su progreso da lugar a lesiones neurológicas de carácter irreversible. El ácido fólico en suplemento puede corregir los signos hematológicos, pero no previene las lesiones neurológicas, lo que dificulta el diagnóstico de la deficiencia en vitamina B12.<sup>37,38</sup>

- **Interacción con el zinc:** los suplementos de ácido fólico pueden inhibir la absorción del zinc, aunque los efectos y magnitud de esta interacción no han sido claramente definidos.<sup>37</sup>
- **Efecto convulsivante:** Dosis muy elevadas de ácido fólico (100 veces la ingesta recomendada) pueden interferir en la acción de fármacos anticonvulsivantes como fenobarbital, fenitoína o primidona; esto precipita crisis convulsivas en pacientes bajo esta terapia.<sup>37</sup>
- **Alteración del sistema inmune:** Se sugiere asociación de la presencia de altas concentraciones de ácido fólico sin metabolizar en la sangre, por saturación de rutas, con alteración del sistema inmune, especialmente de las células *natural killer*.<sup>37</sup>
- **Riesgo de cáncer:** La evidencia de estudios en animales sugiere que la alta ingesta de ácido fólico puede tener un efecto modulador dual sobre el riesgo de cáncer: la inhibición de la formación de lesiones neoplásicas en tejidos normales, pero la aceleración de la transformación maligna de los tumores existentes, como el de colon y próstata.<sup>32</sup> También se detectó que el riesgo de retinoblastoma unilateral en la descendencia es cuatro veces mayor en las mujeres que son homocigotas para la delección de 19 pb en el gen DHFR y que tomaron suplemento de ácido fólico durante el embarazo.<sup>37</sup>
- **Aceleración del deterioro cognitivo:** En ancianos con el polimorfismo delección de 19 pb en el gen DHFR, que se asocia con meno-

res puntuaciones de memoria y ejecutivas, estas son significativamente peores en aquellos con alta concentración de folatos en plasma. Estos y otros datos implican fuertemente que la ingesta excesiva de ácido fólico no siempre es segura en poblaciones con diferentes edades y antecedentes étnicos/genéticos.<sup>37</sup>

- **Reducción de la eficacia de algunos fármacos,** particularmente los antifolatos como metotrexato utilizado en la quimioterapia para el tratamiento del cáncer.<sup>39</sup>

### Alimentos fuente de folatos

Debido al importante papel del folato en el metabolismo, existen diversas enfermedades relacionadas con su deficiencia; es esencial un estatus adecuado de este, y para alcanzar el nivel correcto en plasma, se debe recurrir a la ingesta. Para ello, es necesario conocer la cantidad de folatos en los alimentos.<sup>6</sup>

Los folatos se encuentran en los alimentos como poliglutamatos; estos se absorben en el tercio proximal del intestino delgado, ahí se transforman en monoglutamatos, los cuales se almacenan en el hígado, y también se encuentran en todos los tejidos corporales.<sup>40</sup> Hay una gran variedad de alimentos que son fuente de folatos, como se muestra en el *cuadro I*; entre los que más destacan, como su nombre lo dice (*folium*-hoja), son las verduras y hortalizas; además, se encuentra en el hígado, así como en legumbres, cereales, frutos secos y frutas.<sup>40-42</sup> En el *cuadro I* también se observa la variación en concentración referida de folatos para un mismo alimento en diferentes países, incluso por el doble o triple, como ocurre en las espinacas o el cacahuate; esto podría deberse a los métodos de determinación de folato o la diferente fortificación.<sup>6</sup> Se detecta que Japón es el país que describe las concentraciones más altas en la mayoría de los alimentos. Los países que refieren mayor concentración de ácido fólico  $\mu\text{g}/100$  g de producto son Japón y Cuba en el hígado de pollo (1,300 y 672, respectivamente); en México, el hígado de cerdo (738), al igual que en Centroamérica y Panamá, quienes describen 578  $\mu\text{g}/100$  g; EUA en la lechuga (256),

Cuadro III. Costes en diferentes países del ácido fólico y la vitamina C.

País Equivalente a 1 USD	Vitamínico	mg	Tabletas	Coste	Coste (USD) 10 tabletas
EUA	Vit. C	500/1,000	150/300	20.99/23.79	1.39/0.79
USD	Ac. fólico	0.4/0.8	250/100	8.0/3.99	0.32/0.39
Panamá	Vit. C	500	100	8.70	0.87
USD	Ac. fólico	5.0	30	2.7	0.9
México	Vit. C	1,000	10	40-90	5.9
22 MXN	Ac. fólico	0.4	90	10-40	1.26
Colombia	Vit. C	500/1,000	10-12/60	5,300-7,000/60,000	2.10/3.41
292 430 COP	Ac. fólico	1.0/5.0	100/20	7,000- 8,850/10,700	0.27/1.82
Perú	Vit. C	7,500	50	98	5.8
3,35 PEN	Ac. fólico	0.8	400	100	0.74
Venezuela	Vit. C	1,000/500	50/100	205/570	4.1/5.7
10 000 VEF	Ac. fólico	10/5	20/30	96/4	4.8/0.1
Argentina	Vit. C	1,000	30	207.64	4.35
158 802 ARS	Ac. fólico	0.4	30	129.94	2.7
España	Vit. C	1,000	180	36.98	2.3
0,94 €	Ac. fólico	0.4	100	11.85	1.25
Francia	Vit. C	500	20	3-4	3.7
0,94 €	Ac. fólico	1.0	100	2-3	0.26
Australia	Vit. C	10	100	10.97	0.76
0,75436 AUD					

Fuente: Elaboración de los autores.

Italia en el hígado de res (330), España en los frijoles (316); en Venezuela, el hígado (253, no especifican especie); en Argentina, el berro (200), y en Canadá, las lentejas (151). Esta información permite visualizar que es necesario unificar o universalizar los métodos y condiciones de procesado, para disminuir la confusión. No hay que olvidar que hay factores que provocan la pérdida de vitaminas como el folato en los alimentos, tal es el caso del calor en la cocción, la luz ultravioleta y la oxidación; por esta razón, una dieta puede ser pobre en folatos, o bien, puede ser altamente beneficiosa si es abundante en alimentos como frutas, verduras y hortalizas frescas no sometidas a cocción.<sup>40,43</sup>

## COSTES

Se solicitó información directa a investigadores que radicaban en diferentes países para

contar con los costes actualizados en cada región. En general, el ácido fólico es económico y en el mercado existen presentaciones con 4 y 5 mg (frascos con 20, 30, 60 o 90 tabletas), de 0.4 mg (frascos 30, 90 o 375 tabletas) y de 0.04 mg (frascos con 30 y 90 tabletas). Por ejemplo, en México, el tratamiento de ácido fólico para tres meses (una tableta de 0.4 mg/día) cuesta de \$10.00 a 40.00 pesos mexicanos (MXN), (\$22 MXN = \$1 USD); comparativamente con la vitamina C, que es el antioxidante más utilizado, cuyo tratamiento para 10 días (una tableta de 1 mg/día) tiene un costo de \$40.00 a \$90.00 MXN. Por tanto, una tableta de ácido fólico cuesta aproximadamente \$ 0.33 MXN, en oposición al costo de una tableta de vitamina C, cuyo precio ronda los \$13 MXN. Como se observa en el *cuadro III*, estos costos son similares en otros países.

## CONCLUSIÓN

La medicina en México, al igual que en muchos otros países, se enfoca más a tratar que a prevenir padecimientos; sin embargo, es esencial promover más la prevención, y el ácido fólico es una buena opción, por ser una vitamina esencial y con diversos beneficios, entre estos, modulador de la estabilidad genómica y del cáncer gracias a su importante rol como antioxidante, además de su participación en los procesos epigenéticos, la síntesis, integridad, estabilidad y reparación de los ácidos nucleicos. Su deficiencia puede causar alteraciones al material genético, lo cual podría inducir enfermedades cronicodegenerativas como el cáncer; de ahí las iniciativas de fortificación de alimentos y la recomendación de una dieta ba-

lanceada, que buscan cubrir las necesidades. Sin embargo, no siempre se alcanza este objetivo; por ello, la suplementación es una alternativa muy económica, mas no se debe dejar de lado que el exceso podría ocasionar efectos adversos. Dentro de los vitamínicos, el consumo del ácido fólico es el mejor estandarizado a nivel mundial: las recomendaciones de ingesta por las autoridades sanitarias de los diferentes países durante el embarazo se encuentran entre 400-600 g/día; no obstante, para la población en general, los rangos en las dosis recomendadas son muy amplios.

## Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Guadalajara por las facilidades otorgadas.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ebara S. Nutritional role of folate. *Congenit Anom* (Kyoto). 2017; 57 (5): 138-141.
2. Saini RK, Nile SH, Keum YS. Foliates: chemistry, analysis, occurrence, biofortification and bioavailability. *Food Res Int*. 2016; 89 (Pt 1): 1-13.
3. Scaglione F, Panzavolta G. Folate, folic acid and 5-methyltetrahydrofolate are not the same thing. *Xenobiotica*. 2014; 44 (5): 480-488.
4. Reilly A, Amberg-Mueller J, Beer M, Busk L, Castellazzi AM, Castenmiller J et al. ESCO report prepared by the EFSA scientific cooperation working group on analysis of risks and benefits of fortification of food with folic acid. *EFSA Supporting Publications*. 2009; 6 (8): 1-115.
5. Gazzali AM, Lobry M, Colombeau L, Acherar S, Azaïs H, Mordon S et al. Stability of folic acid under several parameters. *Eur J Pharm Sci*. 2016; 93: 419-430.
6. Olivares-Martínez AB, Ros-Berruero G, Bernal-Cava MJ, Martínez-Gracia C, Periago-Castón MJ. Estimación de la ingesta y necesidades de enriquecimiento de folatos y ácido fólico en alimentos. *Arch Latinoam Nutr*. 2005; 55 (1): 5-14.
7. Bailey LB, Stover PJ, McNulty H, Fenech MF, Gregory JF 3rd, Mills JL et al. Biomarkers of nutrition for development-folate review. *J Nutr*. 2015; 145 (7): 1636S-1680S.
8. Ferrera MA, Navarro R, Ruiz JA, Jiménez JM, Brito E. Revisión bibliográfica sobre el consumo de folato y ácido fólico preconcepcional para la prevención de la espina bífida: XXIII Jornadas Canarias de Traumatología y Cirugía Ortopédica 23a Jornadas; 2009. p. 16-28.
9. Moussa HN, Hosseini-Nasab S, Haidar ZA, Blackwell SC, Sibai BM. Folic acid supplementation: what is new? *Fetal, obstetric, long-term benefits and risks*. *Future Sci OA*. 2016; 2 (2): FSO116.
10. Fenech M. Folate (vitamin B9) and vitamin B12 and their function in the maintenance of nuclear and mitochondrial genome integrity. *Mutat Res*. 2012; 733 (1-2): 21-33.
11. Duthie SJ, Narayanan S, Brand GM, Pirie L, Grant G. Impact of folate deficiency on DNA stability. *J Nutr*. 2002; 132 (8 Suppl): 2444S-2449S.
12. Navarro-Pérez SF, Mayorquín-Galván EE, Petarra-Del Río S, Casas-Castañeda M, Romero-Robles GBM, Torres-Bugarín O et al. El ácido fólico como citoprotector después de una revisión. *Residente*. 2016; 11 (2): 51-59.
13. Barboza-Argüello MP, Umaña-Solís LM. Impacto de la fortificación de alimentos con ácido fólico en los defectos del tubo neural en Costa Rica. *Rev Panam Salud Publica*. 2011; 30 (1): 1-6.
14. World Health Organization. Serum and red blood cell folate concentrations for assessing folate status in populations. Geneva: World Health Organization; 2012 [citada 31 agosto 2016]. Disponible en: [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75584/1/WHO\\_NMH\\_NHD\\_EPG\\_12.1\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75584/1/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_eng.pdf).
15. Kandi V, Vadakedath S. Effect of DNA methylation in various diseases and the probable protective role of nutrition: a mini-review. *Cureus*. 2015; 7 (8): e309.
16. Cheng RYS, Tang W. Environment, epigenetics, and diseases. In: Sahu SC. *Toxicology and epigenetics* Wiley. West Sussex, UK: John Wiley & Sons Limited; 2012. pp. 5-24.
17. García-Robles R, Ayala-Ramírez PA, Perdomo-Velásquez SP. Epigenética: definición, bases moleculares e

- implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev Cienc Salud*. 2012; 10 (1): 59-71.
18. Menéndez P, Villarejo P, Padilla D, Menéndez JM, Rodríguez-Montes JA. Epigenética y cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2012; 90 (5): 277-283.
  19. Gonzalo V, Castellví-Bel S, Balaguer F, Pellisé M, Ocaña T, Castells A. Epigenética del cáncer. *Gastroenterol Hepatol*. 2008; 31 (1): 37-45.
  20. Corella D, Ordovas JM. Conceptos básicos en biología molecular relacionados con la genética y la epigenética. *Rev Esp Cardiol*. 2017; 70 (9): 744-753.
  21. Raykov ZZ, Ivanov VA, Raikova ET, Galabov AS. Folic acid role in mutagenesis, carcinogenesis, prevention and treatment of cancer. *Biotechnol & Biotechnol*. 2004; 18 (3): 125-35.
  22. EFSA Scientific Cooperation Working Group. ESCO Report on analysis of risks and benefits of fortification of food with folic acid. 2009.
  23. Vergote IB, Marth C, Coleman RL. Role of the folate receptor in ovarian cancer treatment: evidence, mechanism, and clinical implications. *Cancer Metastasis Rev*. 2015; 34 (1): 41-52.
  24. Pitot HC, Dragan YP. Facts and theories concerning the mechanisms of carcinogenesis. *FASEB J*. 1991; 5 (9): 2280-2286.
  25. Coppède F. The potential of epigenetic therapies in neurodegenerative diseases. *Front Genet*. 2014; 5: 220.
  26. Pellegrini ML, Argibay P, Gómez E. Genética y epigenética del cáncer colorrectal. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 2011; 41 (3): 247-261.
  27. Kune G, Watson L. Colorectal cancer protective effects and the dietary micronutrients folate, methionine, vitamins B6, B12, C, E, selenium, and lycopene. *Nutr Cancer*. 2006; 56 (1): 11-21.
  28. Rees G. Folic acid. Reino Unido, 2016 [citada 2 septiembre 2016]. Disponible en: <https://www.bda.uk.com/foodfacts/FolicAcid.pdf>
  29. Tio M, Andrici J, Eslick GD. Folate intake and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014; 145 (2): 513-524.
  30. Figueiredo JC, Grau MV, Haile RW, Sandler RS, Summers RW, Bresalier RS et al. Folic acid and risk of prostate cancer: results from a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2009; 101 (6): 432-435.
  31. Tomaszewski JJ, Richman EL, Sadetsky N, O'Keefe DS, Carroll PR, Davies BJ et al. Impact of folate intake on prostate cancer recurrence following definitive therapy: data from CaPSURE™. *J Urol*. 2014; 191 (4): 971-976.
  32. Castillo LC, Tur JA, Uauy R. Folatos y riesgo de cáncer de mama: revisión sistemática. *Rev Méd Chile*. 2012; 140 (2): 251-260.
  33. Ly A, Lee H, Chen J, Sie KK, Renlund R, Medline A et al. Effect of maternal and postweaning folic acid supplementation on mammary tumor risk in the offspring. *Cancer Res*. 2011; 71 (3): 988-997.
  34. Qin X, Cui Y, Shen L, Sun N, Zhang Y, Li J et al. Folic acid supplementation and cancer risk: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Cancer*. 2013; 133 (5): 1033-1041.
  35. Commission of the European Communities. Folate. In: Reports of the Scientific Committee for Food (thirty-first series). Luxemburgo: Nutrient and Energy Intakes for the European Community; 1993. pp. 99-106.
  36. Nutri-Facts. Vitamina B9 // ácido fólico. Recomendaciones para el consumo [citada 30 septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.nutri-facts.org/content/nutrifacts/es\\_ES/nutrients/vitamins/b9/intake-recommendations.html](http://www.nutri-facts.org/content/nutrifacts/es_ES/nutrients/vitamins/b9/intake-recommendations.html)
  37. Selhub J, Rosenberg IH. Excessive folic acid intake and relation to adverse health outcome. *Biochimie*. 2016; 126: 71-78.
  38. Boyles AL, Yetley EA, Thayer KA, Coates PM. Safe use of high intakes of folic acid: research challenges and paths forward. *Nutr Rev*. 2016; 74 (7): 469-474.
  39. Gonen N, Assaraf YG. Antifolates in cancer therapy: structure, activity and mechanisms of drug resistance. *Drug Resist Updat*. 2012; 15 (4): 183-210.
  40. González-González AI, García-Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en atención primaria. *Medifam*. 2003; 13 (4): 69-74.
  41. Rodríguez GP. Ácido fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. *Revista Cubana Aliment Nutr*. 1998; 12 (2): 107-119.
  42. Ferrís J, García J, Berbel O. Dieta y cáncer pediátrico. *Rev Esp Pediatr*. 2001; 57 (1): 75-92.
  43. Ponzio ML. Consumo de ácido fólico en mujeres en edad fértil: importancia y beneficios [Tesis de licenciatura]. Santa Fe, Argentina: Universidad Abierta Interamericana; 2010.
  44. World Health Organization and Food, Agriculture Organization of the United Nations. Folate and folic acid. En: Vitamin and mineral requirements in human nutrition. 2 ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization and Food, Agriculture Organization of the United Nations; 2004. p. 296.
  45. National Institutes of Health, Office of Dietary Supplements. Folate, dietary supplement fact sheet. Estados Unidos; 2016 [citada 31 agosto 2016]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-HealthProfessional/>
  46. Suárez MM, López LB. Alimentación saludable: Guía práctica para su realización. Buenos Aires: Akadia; 2005. p. 120.
  47. Vieira M, Japur C, Resende C, Monteiro J. Valores de referência de ingestão de nutrientes para avaliação e planejamento de dietas de crianças de um a oito anos. *Medicina, Ribeirão Preto*. 2008; 41 (1): 67-76.
  48. Health Canada. Monograph: Folate. Canadá; 2009 [citada 31 agosto 2016]. Disponible en: <http://webprod.hc-sc.gc.ca/nhp/d-bdipsn/monoReq.do?id=90>
  49. Castillo CA. Análisis de los beneficios y riesgos de la fortificación de harina de trigo con ácido fólico en Chile [Tesis doctoral]. Palma de Mallorca: Universitat de les Illes Balears; 2014.
  50. Ministerio de Salud. Guía perinatal 2015, Programa Nacional Salud de la Mujer. Nutrición & embarazo. Chile;

- 2015 [citada 6 septiembre 2016]. Disponible en: <http://cedipcloud.wixsite.com/minsal-2015/nutricion>
51. Ministerio de Salud Instituto Colombiano de Bienestar Familiar. Recomendaciones de consumo diario de calorías y nutrientes para la población colombiana. En: Guías alimentarias para la población colombiana mayor de dos años. Santafé de Bogotá, Colombia: Ministerio de Salud Instituto Colombiano de Bienestar Familiar; 1999. p. 9.
  52. Ministerio de Salud y Protección Social. Suplementación con micronutrientes. En: Estrategia nacional para la prevención y control de las deficiencias de micronutrientes en Colombia 2014-2021. Bogotá, DC, Colombia: Ministerio de Salud y Protección Social; 2015. pp. 52-59.
  53. Recomendaciones nutricionales para la población cubana, 2008 Estudio multicéntrico. Rev Cubana Invest Bioméd [Internet]. 2009 [citado 2017 Oct 30]; 28 (2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03002009000200001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200001&lng=es)
  54. Ministerio de Salud Pública. Desarrollo de la guía de práctica clínica de alimentación y nutrición de la mujer gestante y de la madre en periodo de lactancia con evidencias y recomendaciones. En: Alimentación y nutrición de la mujer gestante y de la madre en periodo de lactancia Guía de Práctica Clínica (GPC). Ecuador: Ministerio de Salud Pública; 2014. p. 23.
  55. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Normas, protocolos y consejería para la suplementación con micronutrientes. Ecuador, 2011 [citada 25 octubre 2016]. Disponible en: <http://www1.paho.org/nutricionydesarrollo/wp-content/uploads/2012/12/Normas-Protocolos-y-Consejeria-para-la-Suplementacion-con-Micronutrientes-Ecuador.pdf>.
  56. Mataix-Verdú J. Tratado de nutrición. Barcelona: Océano; 2015. p. 896.
  57. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Normas de atención en salud integral para primero y segundo nivel. Guatemala: Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social; 2010. p. 587.
  58. Organización Panamericana de la Salud, Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá. Propuesta para la región centroamericana. Etiquetado nutricional de alimentos para la población de 4 y más años. Guatemala, Guatemala: Organización Panamericana de la Salud, Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá; 2001.
  59. Solomons NW, Kaufer-Horwitz M, Bermúdez OI. Armonización de las recomendaciones nutricionales para Mesoamérica: ¿Unificación regional o individualización nacional? ALAN. 2004; 54 (4): 363-373.
  60. Frenk J, Tapia R, Uribe P, Quintanilla ML. El ácido fólico y la prevención de defectos al nacimiento. México; 2003 [citada 31 agosto 2016]. Disponible en: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/documentos/ACIDOFOLICO.pdf>
  61. Secretaría de Salud. Descripción de los micronutrientes. En: Bases técnicas para la suplementación de vitaminas y minerales en la infancia y adolescencia. México: Secretaría de Salud; 2003. p. 12.
  62. Santisteban J. Requerimientos nutricionales en el niño: micronutrientes. [citada 2 septiembre 2016]. Disponible en: <http://www.upch.edu.pe/ehas/pediatria/nutricion/Clase%20102%20-%207.htm>
  63. García-Casal M, Carias D, Sanabria IS, López A. Valores de referencia de ácido fólico para la población venezolana. ALAN. 2013; 63 (4): 315-320.
  64. Suárez MP. Ácido fólico: nutriente redescubierto. Acta Méd Costarric. 2003; 45 (1): 5-9.
  65. Health Canada. Prenatal nutrition guidelines for health professionals —Folate contributes to a healthy pregnancy. Canadá; 2009 [citada 5 septiembre 2016]. Disponible en: <http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/pubs/nutrition/folate-eng.php>.
  66. Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá, Organización Panamericana de la Salud. Tabla de composición de alimentos de Centroamérica. 2.ª ed. Guatemala: Instituto de Nutrición de Centroamérica y Panamá, Organización Panamericana de la Salud; 2012. p. 126.
  67. Istituto Europeo di Oncologia. Banca Dati di composizione degli Alimenti per studi epidemiologici in Italia, Per componente o nutriente. Italia; 2015 [citada 6 septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.bda-ieo.it/wordpress/?page\\_id=96](http://www.bda-ieo.it/wordpress/?page_id=96)
  68. Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology. Standard tables of food composition in Japan. Japón; 2015 [citada 6 septiembre 2016]. Disponible en: [http://www.mext.go.jp/english/science\\_technology/1347490.htm](http://www.mext.go.jp/english/science_technology/1347490.htm)
  69. Pérez-Lizaur AB, Palacios-González B, Castro-Becerra AL. Sistema mexicano de alimentos equivalentes. 4.ª ed. México, DF: Fomento de Nutrición y Salud, AC; 2014. p. 164.
  70. Bernal J. Bajo consumo de folatos en Venezuela: urge una política de prevención y fortificación de alimentos. An Venez Nutr. 2015; 28 (1): 28-37.
  71. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Medidas comunes y pesos aproximados de los alimentos. Cuba; 2008 [citada 25 octubre 2016]. Disponible en: <https://issuu.com/cuba.nutrinet.org/docs/medidasypesos>