

# Concentraciones de folato en suero y eritrocitos para evaluar el estado de nutrición en folato en las poblaciones

WHO/NMH/NHD/EPG/12.1

## Índice

VMNIS | Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales

### Introducción

1

### Alcance y finalidad

2

### Descripción de las consultas técnicas

2

### Recomendaciones

3

### Elaboración del resumen

4

### Plan de actualización

4

### Agradecimientos

4

### Referencias bibliográficas

5

## Introducción

Folato es un término general que se usa para designar una vitamina B hidrosoluble presente de forma natural en alimentos como las hortalizas de hoja, las legumbres, la yema del huevo, el hígado y algunos cítricos (1). Esta vitamina es esencial para el crecimiento y la multiplicación celulares normales, pero la biodisponibilidad del folato natural es inferior a la del ácido fólico, compuesto sintético que se utiliza en los suplementos y los alimentos enriquecidos (2). Las carencias de folato y vitamina B<sub>12</sub> han sido reconocidas como las causas más frecuentes de anemia macrocítica (3). Además, la carencia de folato se asocia a otros problemas de salud. Así, por ejemplo, en las embarazadas se ha relacionado con el desprendimiento placentario, la pre-eclampsia, el aborto espontáneo, la muerte intrauterina, el parto prematuro, el bajo peso al nacer (4) y anomalías congénitas cerebrales y medulares graves, como los defectos del tubo neural (5).

El reconocimiento de la importancia de las consecuencias de la ingesta insuficiente de folato para la salud pública ha subrayado la necesidad de identificar biomarcadores que permitan evaluar el estado de nutrición de folato a gran escala. Los métodos de laboratorio para medir el estado de nutrición de folato se desarrollaron en los años cincuenta (6) y siguen siendo la base en que asientan los métodos de evaluación utilizados en la actualidad. Aunque el folato se almacena sobre todo en el hígado, sus niveles puede evaluarse en la orina, el suero, el plasma o los eritrocitos con una gran variedad de técnicas, como las basadas en métodos microbiológicos, la unión competitiva de isótopos radiactivos o los ensayos enzimáticos o de quimioluminiscencia (7). El folato en suero se considera un indicador de la ingesta reciente de folato (8), y una sola determinación no permite diferenciar entre una reducción transitoria de la ingesta dietética y una carencia crónica. No obstante, la obtención de valores en suero repetidamente bajos en una persona a lo largo de un mes indican baja dotación o depleción de folato (9). Por otra parte, las concentraciones eritrocitarias responden lentamente a las variaciones de la ingesta porque los eritrocitos, cuya vida media es de 120 días, solo acumulan folato durante la eritropoyesis (8). Por consiguiente, las concentraciones eritrocitarias son útiles como indicadores del estado de nutrición de folato a largo plazo.

El estado de nutrición de folato varía con la edad y el sexo. Los datos de las encuestas nacionales de salud y nutrición (NHANES) de los Estados Unidos de América en diferentes periodos han revelado que las concentraciones de folato en suero y eritrocitos son considerablemente mayores en la mujer que en el hombre, así como en los adultos de más edad. Por ejemplo, los mayores de 60 años tienen más probabilidades de presentar concentraciones eritrocitarias y en suero elevadas que cualquier otro grupo de edad (10). Esto se ha observado tanto antes como después de la introducción del enriquecimiento de harinas de cereales con ácido fólico.

## Alcance y finalidad

En el presente documento se ofrecen a los usuarios del Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales (VMNIS) orientación acerca del uso del folato en suero (o plasma) y eritrocitario para evaluar el estado de nutrición en folato en diferentes poblaciones. En él se resumen las recomendaciones actuales de la Organización Mundial de la Salud (OMS) sobre los valores de corte utilizados para definir el estado de nutrición en folato en la población y la cronología de su establecimiento.

La cuantificación de las concentraciones de folato eritrocitario y en suero es útil para seguir las tendencias del estado de nutrición en folato y evaluar el impacto de las intervenciones de salud pública.

## Descripción de las consultas técnicas

En el presente documento se sintetizan las recomendaciones actuales de la OMS, publicadas con anterioridad en los cuatro documentos siguientes:

*Anemias nutricionales (11)*: Informe de una reunión consultiva técnica de un Grupo Científico de la OMS celebrada en Ginebra (Suiza) del 13 al 17 de marzo de 1967. Dicha reunión, posterior a otras dos celebradas en 1958 y 1962 (12), se centró en la etiología de las anemias nutricionales y la viabilidad de métodos de laboratorio aplicables sobre el terreno, y se convocó tres años después del inicio de un estudio plurinacional llevado a cabo en los Estados Unidos de América, la India, Israel, México, Polonia, el Reino Unido y Sudáfrica, en el que: 1) se investigó el metabolismo del hierro en el embarazo y el papel de los

anquilostomas en la anemia gestacional, y 2) se probaron los procedimientos para examinar la sangre y el suero. En la reunión consultiva de 1967 se examinaron los progresos generales del estudio y se debatieron las necesidades nutricionales de hierro, folato y vitamina B<sub>12</sub>.

*Anemias nutricionales (13)*: Informe de una reunión de un Grupo de Expertos de la OMS celebrada en Ginebra (Suiza) del 11 al 15 de octubre de 1971. El grupo de expertos examinó la validez de los parámetros y los conceptos en el campo de las anemias nutricionales, así como las nuevas informaciones aparecidas tras la reunión de 1967. Los temas tratados fueron: 1) la normalización de las técnicas para medir la dotación de folato; 2) los estudios sobre la disponibilidad y absorción del hierro, folato y vitamina B<sub>12</sub>; y 3) los estudios de prevalencia y los ensayos clínicos sobre las medidas preventivas en diferentes grupos de población.

*Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carencia de hierro (14)*: Informe de una Reunión Mixta del Organismo Internacional de la Energía Atómica (OIEA), la Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional (ADI) y la OMS, celebrada en Ginebra (Suiza) del 28 de octubre al 1 de noviembre de 1974, cuyos objetivos consistieron en: 1) actualizar el estado de los conocimientos acerca de la etiología de las anemias nutricionales, y 2) proporcionar orientaciones acerca de algunas de las intervenciones de salud pública que se consideraban útiles para controlarlas.

*Reunión consultiva técnica de la OMS sobre las carencias de folato y vitamina B<sub>12</sub> (15)*: informe de una reunión de un grupo de expertos de la OMS, celebrada en Ginebra (Suiza) del 18 al 21 de octubre de 2005, cuyos objetivos consistieron en: 1) examinar la prevalencia mundial, las causas y las consecuencias para la salud de las carencias de folato y vitamina B<sub>12</sub>, prestando especial atención a su contribución a la carga mundial de anemia, a los resultados adversos en el embarazo, al desarrollo y la función mental del niño, y a las enfermedades cardiovasculares; 2) examinar el metabolismo del folato y la vitamina B<sub>12</sub>; 3) identificar los mejores indicadores para evaluar la dotación de folato y vitamina B<sub>12</sub> a nivel poblacional y observar la respuesta a las intervenciones; 4) lograr un consenso sobre los valores de corte para definir las carencias de folato y vitamina B<sub>12</sub>; 5) definir criterios para determinar la gravedad de las carencias de folato y vitamina B<sub>12</sub> a nivel poblacional que debería desencadenar una intervención, y 6) examinar de forma crítica las intervenciones actuales (suplementación y

## Recomendaciones

En 1968 se propusieron por vez primera valores de corte del folato sérico y eritrocitario para evaluar la dotación de folato en todos los grupos de edad (11) (Tabla 1). Los valores indicativos de carencia se basaron en las concentraciones con las que es más probable que aparezca anemia macrocítica. Esos valores fueron avalados en posteriores reuniones consultivas de la OMS celebradas en 1972 (13) y 1975 (14), aunque se reconoció que no siempre

había una fuerte correlación entre la concentración de folato y la anemia megaloblástica. En la reunión se señaló la necesidad urgente de datos sobre el significado clínico de las concentraciones bajas de folato y vitamina B<sub>12</sub> en no gestantes sin signos de otras alteraciones hematológicas, dado que los estudios disponibles entonces no detectaban ningún problema de salud evidente. Cabe señalar que las concentraciones de folato definidas como “elevadas” se basaron en los límites superiores del ensayo sin diluciones, y no en las repercusiones biológicas para la salud.

Tabla 1

Concentraciones de folato en suero y eritrocitos para determinar el estado de nutrición en folato en todos los grupos de edad, utilizando la anemia macrocítica como indicador hematológico

Concentraciones de folato en suero o plasma ng/ml (nmol/l) <sup>a, b</sup>	Concentraciones eritrocitarias de folato ng/ml (nmol/l) <sup>a, b</sup>	Interpretación
> 20 (> 45,3)		Elevadas
6–20 (13,5–45,3)		Intervalo normal
3–5,9 (6,8–13,4)		Posible carencia
< 3 (< 6,8)	< 100 (< 226,5)	Carencia

<sup>a</sup> Factor de conversión del ácido fólico: 1 ng/ml = 2,265 nmol/l.

<sup>b</sup> Ensayo con *Lactobacillus casei*.

Fuente: referencia (11).

En 2005 se revisaron los valores de corte para que reflejaran la carencia de folato en función de indicadores metabólicos (15) (Tabla 2). Estos valores se basaron en los datos de la NHANES III obtenidos en hombres y mujeres estadounidenses de 30 años o más. En el estudio se evaluó la relación entre la homocisteína y el folato plasmático o eritrocitario, y el valor de corte de la carencia de folato se definió como la concentración de folato por debajo de la cual empiezan a aumentar las concentraciones de homocisteína (16). Las concentraciones elevadas de

homocisteína circulante se consideran un indicador funcional de la carencia de folato, y su elevación se debe a la incapacidad del folato para donar el grupo metilo necesario para la conversión de la homocisteína en metionina (17). Esos valores se aplican a todos los grupos de edad, aunque en la reunión consultiva se reconoció que pueden no ser apropiados para evaluar la dotación de folato en embarazadas, dado que sus concentraciones habitualmente disminuyen durante la gestación (15).

Tabla 2

Valores de corte para determinar la carencia de folato en todos los grupos de edad, utilizando las concentraciones de homocisteína como indicador metabólico

Indicador del folato	Valor de corte que indica carencia de folato ng/ml (nmol/l) <sup>a, b</sup>
Concentración en suero o plasmática de folato	< 4 (< 10)
Concentración eritrocitaria de folato	< 151 (< 340)

<sup>a</sup> Factor de conversión del ácido fólico: 1 ng/ml = 2,265 nmol/l.

<sup>b</sup> Medido por radioinmunoensayo. Las mediciones efectuadas mediante radioinmunoensayo necesitan ajuste para que se puedan comparar con el ensayo microbiológico (10).

Fuente: referencia (15).

Desde 1968 se recomienda el ensayo microbiológico con *Lactobacillus casei* para medir el folato. Es necesario una monitorización periódica y el uso de preparaciones de referencia para mejorar la exactitud de los resultados, especialmente cuando las concentraciones son bajas, y para realizar comparaciones entre laboratorios (13, 18).

## Elaboración del resumen

Las principales fuentes bibliográficas utilizadas para preparar el presente resumen fueron cuatro documentos de la OMS publicados entre 1968 y 2008 (11, 13–15). Todos esos informes han contribuido a generar conocimientos en esta materia. Resumidamente, en el documento de 1968 (11) se presentaron los primeros valores de corte de la carencia de folato, basados en el riesgo de anemia megaloblástica, que posteriormente fueron revisados en una reunión consultiva celebrada en 2005, utilizándose entonces la homocisteína como indicador metabólico de la carencia (15).

## Plan de actualización

La Unidad de Evidencia y Orientación Programática del Departamento OMS de Nutrición para la Salud y el Desarrollo es la encargada de revisar el presente documento que, en

caso de que sea necesario, se actualizará en 2013 siguiendo para ello los procedimientos establecidos en el *Manual de la OMS para la elaboración de directrices* (19).

## Agradecimientos

El presente resumen fue coordinado por la Dra. Luz María De-Regil, con aportaciones técnicas de los Drs. Juan Pablo Peña-Rosas, Sarah Cusick y Heather Hamner, así como de la Sra. Ellie Souganidis.

La OMS agradece al Gobierno de Luxemburgo y a la Iniciativa sobre Micronutrientes su apoyo económico a la realización de este trabajo.

## Forma de cita propuesta

OMS. Concentraciones de folato en suero y eritrocitos para evaluar el estado de nutrición en folato en las poblaciones. Sistema de Información Nutricional sobre Vitaminas y Minerales. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 ([http://www.who.int/iris/bitstream/10665/77740/1/WHO\\_NMH\\_NHD\\_EPG\\_12.1\\_spa.pdf](http://www.who.int/iris/bitstream/10665/77740/1/WHO_NMH_NHD_EPG_12.1_spa.pdf), consultado el [fecha])

## Referencias bibliográficas

1. Kamen B. Folate and antifolate pharmacology. *Seminars in Oncology*, 1997, 25:S18, 30–39.
2. McNulty H, Pentieva K. Folate bioavailability. *Proceedings of the Nutrition Society*, 2004, 63(4):529–536.
3. Kaferle J, Strzoda, CE. Evaluation of macrocytosis. *American Family Physician*, 2009, 79(3):203–208.
4. Molloy AM et al. Effects of folate and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies during pregnancy on fetal, infant, and child development. *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, 29(Suppl. 2):S101–111.
5. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TN. Folic acid and reproduction. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 1965, 44:375–400.
6. Baker H et al. A microbiologic method for detecting folic acid deficiency in man. *Clinical Chemistry*, 1959, 5:275–280.
7. Pfeiffer CM, Fazili Z, Zhung M. Folate analytical methodology. In: Bailey LB (ed.) *Folate in health and diseases*, 2<sup>nd</sup> ed. Boca Raton, CRC Press, 2010:517–574.
8. Chanarin I. Folate deficiency. In: Blakley RL, Whitehead VM, eds. *Folates and pterins. Volume 3. Nutritional, pharmacological, and physiological aspects*. New York, John Wiley & Sons, 1986:75–146.
9. Gibson R, ed. *Principles of nutritional assessment*. Oxford, Oxford University Press, 2005.
10. Pfeiffer CM et al. Estimation of trends in serum and RBC folate in the U.S. population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988–2010. *Journal of Nutrition*, 2012, 142(5):886–893.
11. *Anemias nutricionales. Informe de un Grupo Científico de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1968 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N.º 405; [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_405\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_405_spa.pdf), consultado el 13 de septiembre de 2012).
12. *Anemia ferropénica. Informe de un Grupo de Estudio*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1959 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N.º 182; [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_182\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_182_spa.pdf), consultado el 13 de septiembre de 2012).
13. *Anemias nutricionales. Informe de un Grupo de Expertos de la OMS*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1972 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N.º 503; [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_503\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_503_spa.pdf), consultado el 13 de septiembre de 2012).
14. *Lucha contra la anemia nutricional, especialmente contra la carencia de hierro*. Informe de una Reunión Mixta ADI/OIEA/OMS. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 1975 (OMS, Serie de Informes Técnicos, N.º 580; [http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40914/1/WHO\\_TRS\\_580\\_spa.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/40914/1/WHO_TRS_580_spa.pdf), consultado el 13 de septiembre de 2012).
15. Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B<sub>12</sub> deficiencies. *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, 29:S238–244.
16. Selhub J et al. The use of blood concentrations of vitamins and their respective functional indicators to define folate and vitamin B<sub>12</sub> status. *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, 29:S67–73.
17. Selhub J, Miller JW. The pathogenesis of homocysteinemia: interruption of the coordination regulation by S-adenosylmethionine of the remethylation and transsulfuration of homocysteine. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1992, 55:131–138.
18. Green T. Indicators for assessing folate and vitamin B<sub>12</sub> status and for monitoring the efficacy of intervention strategies. *Food and Nutrition Bulletin*, 2008, 29:S64–66.
19. *WHO handbook for guideline development*. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2012 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/75146/1/9789241548441_eng.pdf), consultado el 13 de septiembre de 2012).

PARA MÁS INFORMACIÓN PUEDE PONERSE EN CONTACTO CON

Departamento de Nutrición para la Salud y el Desarrollo (NHD)  
Organización Mundial de la Salud  
20, Avenue Appia, 1211 Ginebra (Suiza)  
Correo electrónico: [nutrition@who.int](mailto:nutrition@who.int)  
Sitio web de la OMS: <http://www.who.int>



© Organización Mundial de la Salud 2012