

# Interrelación entre vitamina B12 y ácido fólico

• Dr. Bernardo Condado Arenas<sup>1</sup>

• Palabras clave

Vitamina B12, ácido fólico, cianocobalamina, tetrahidrofolato, homocisteína, metionina.

## Resumen

El presente artículo tiene como objetivo revisar la estrecha relación entre el ácido fólico y la vitamina B12. Esta relación es tan estrecha e importante, que es motivo de fácil confusión en el área diagnóstica, y causa distintos problemas al tratar con una, la deficiencia de la otra. Y esta relación se da principalmente durante la biosíntesis de metionina. Por otra parte, también clínicamente es muy importante, porque su entendimiento total podría explicar la etiología de diversas enfermedades, algunas resumidas en el trabajo presente.

## Introducción

El presente artículo tiene como objetivo revisar la estrecha relación entre el ácido fólico y la vitamina B12. Es preciso clarificar como ambas vitaminas trabajan juntas. Se dice que el folato y la vitamina B12 tienen roles interdependientes en la síntesis de ácidos nucleicos.<sup>1</sup> Por lo que la deficiencia de una u otra puede causar anemia megaloblástica. Por su parte, la deficiencia de folato al principio del embarazo puede causar distintos defectos del tubo neural en el feto en desarrollo. Indirectamente, la deficiencia de ambas vitaminas es un factor de riesgo muy importante para enfermedad cardiovascular;<sup>1,2,3</sup> ya que las vitaminas B6, B12 y el folato reducen la cantidad de homocisteína en plasma, y las cantidades altas de homocisteína en plasma se relacionan con enfermedad cardiovascular.

## Definiciones

El término vitamina B12 hace referencia cianocobalamina. La cual posee en su estructura dos componentes característicos:<sup>4</sup>

1) Un sistema de anillos de corrina que contiene cuatro anillos del tipo pirrol de cinco términos, dos de estos anillos se encuentran unidos directamente y el resto

por medio de un puente de meteno. Hay un átomo de cobalto coordinando con los cuatro átomos de nitrógeno internos del sistema anular de la corrina.

2) El segundo componente principal es el ribonucleótido base del 5,6 dimetilbenzimidazol, unido por un enlace  $\alpha$ -N-glucosílico con la D-ribosa. Este ribonucleótido se encuentra unido a la corrina por un enlace de coordinación entre el otro átomo de nitrógeno del nucleótido y el átomo de cobalto, y por un enlace éster entre el grupo 3' fosfato del ribonucleótido y una cadena lateral del anillo de corrina.

El cianuro ocupa una de las posiciones de coordinación del átomo de cobalto, de ahí el nombre de cianocobalamina. Sin embargo, el cianuro está presente como artefacto de aislamiento, se conocen compuestos semejantes con los iones nitrito, sulfito e hidróxilo. Existe otra forma de la vitamina B12, la pseudovitamina B12. En la forma activa de la vitamina B12, la coenzima B12 más específicamente 5'-desoxiadenosilcobalamina, el cianuro está sustituido por el grupo 5-desoxiadenosilo. Esta coenzima posee dos mitades nucleotídicas compuestas por un nucleótido de benzimidazol y otro de adenina unidos al átomo de cobalto mediante enlaces de coordinación.

La coenzima B12 funciona principalmente en tres tipos de reacciones enzimáticas:<sup>4</sup>

1. Desplazamiento 1,2 de un átomo de hidrógeno desde un átomo de carbono de la molécula del sustrato al siguiente, acompañado habitualmente por un desplazamiento inverso 2,1 de algún otro grupo, por ejemplo hidroxilo, amino, alquilo o carboxilo.

2. Reducción del átomo de carbono 2' del ribonucleósido 5'-trifosfato al correspondiente 2'-desoxirribonucleósido trifosfato.

3. La más relevante, para el objetivo del presente artículo, funciona como coenzima con la sexta posición de coordinación del átomo de cobalto ocupada por un grupo metilo en lugar del grupo 5'-adenosilo; es decir, metilcobalamina. En estas reacciones, metilcobalamina funciona como un transportador intermediario de un grupo metilo procedente del N<sup>5</sup>-metil-tetrahidrofolato (tema de discusión posterior en este mismo ensayo) a

<sup>1</sup> Alumno de la Carrera de Médico Cirujano de la Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud del Tecnológico de Monterrey.

ciertas moléculas aceptoras, particularmente la homocisteína, que se metila para transformarse en metionina.

Algunas formas de la cobalamina, dependiendo del grupo que se una al cobalto, son metilcobalamina, hidroxicobalamina, acuacobalamina, cianocobalamina y deoxiadenosilcobalamina. Su forma predominante en plasma es metilcobalamina, y la forma predominante en citosol es deoxiadenosilcobalamina.

La vitamina B12 tiene distintas proteínas de unión para su absorción y transporte. La glucoproteína factor intrínseco es secretado por las células parietales en el estómago, y se requiere para la absorción intestinal de vitamina B12 a nivel de íleon distal. Hay tres tipos de proteínas transportadoras: transcobalaminas I, II y III. Transcobalamina I está presente en casi todos los fluidos corporales, incluyendo el jugo gástrico. Transcobalamina II se encuentra en plasma y se encarga de transportar vitamina B12 a receptores en membrana celular. Por lo tanto, sólo la porción de cianocobalamina unida a transcobalamina II es biológicamente activa. Por su parte, distintivamente la transcobalamina III es sintetizada por granulocitos.<sup>1</sup>

El ácido fólico, ácido pteroilglutámico o folato es el nombre de una familia de sustancias que contienen un anillo de pteridina unido a un ácido *p*-aminobenzoico, el cual a su vez está unido a un ácido glutámico. Dicho de otra forma, se compone de ácido pterico y ácido glutámico. La pteridina, que en el ácido fólico es la 2-amino-4-hidroxi-6-metilpteridina, es el compuesto nitrogenado bicíclico originado de las pterinas, en este caso 6-metilpterina.<sup>4</sup>

El ácido pteroilglutámico se convierte por reducción en dos etapas en su forma de coenzima, ácido tetrahidrofólico (FH<sub>4</sub>) y actúa en la transferencia de algunos fragmentos monocarbonados.<sup>4</sup> De ahí su capacidad de función de transportador intermediario de grupos hidroximetilo, formilo o metilo, etc., entre metabolitos o por interconversión. Cada una de estas formas está envuelta en funciones metabólicas claves. La forma que incluye un metileno está envuelta en el metabolismo de serina/glicina y en la síntesis de timidilato; formino, en el catabolismo de la histidina; metil, en la síntesis de metionina; y metenil y formil están relacionados a la síntesis de purinas. FH<sub>4</sub> funcionaría como donador de un grupo metilo para la formación de metilcobalamina para la síntesis de metionina. En plasma se encuentran distintos tipos de folato, pero en mayor medida el metiltetrahidrofolato.

Homocisteína es un aminoácido, resultado de la desmetilación de metionina. Homocisteína se encuentra en plasma, principalmente como un dímero compuesto de dos moléculas oxidadas unidas por una unión disulfuro. Pero puede encontrarse como un dímero de moléculas oxidadas y unidas por uniones de cisteína. Y en menor medida se le encuentra reducida y libre.

La síntesis de metionina se da básicamente en cuatro pasos:<sup>4</sup>

- 1) Formación de O succinil-homoserina por transferencia del grupo succinilo del succinil coenzima-A a la homoserina, reacción a cargo de la homoserina-acil transferasa.
- 2) Cisteína desplaza al succinilo de la O succinil-homoserina por acción de la enzima cistatiotina **Y**-sintetasa, formando así cistatiotina.
- 3) La cistatiotina es hidrolizada y a través de la acción de la cistatiotina **B**-liasa se forma homocisteína, ácido pirúvico y NH<sub>3</sub>.
- 4) La metil-transferasa metila a la homocisteína para formar metionina a través de la metilcobalamina, utilizando al grupo metilo donado desde el metil-tetrahidrofolato.

Aunque hay otros donadores directos de grupo metilo para la biosíntesis de metionina, betaína y dimetiltetaina, en *E. Coli* se ha demostrado que ampliamente la más importante, y única relevante clínicamente, es el sistema N<sup>5</sup> metil- FH<sub>4</sub>-metilcobalamina.

Por otra parte, es imprescindible repasar el papel del ácido fólico en la formación del ácido desoxitimidílico (timina) y de las purinas. Aunque los pasos precisos para llegar a la síntesis de timina y purina son largos, aquí solo concierne la parte donde actúa el FH<sub>4</sub>, que es en la etapa final. El ácido desoxitimidílico se forma a partir del ácido desoxiuridílico por acción de la timidilato-sintetasa. Esta última cataliza la metilación del resto uracilo en una reacción que requiere la participación de N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup> metileno- FH<sub>4</sub>, que actúa como donador de grupo metilo. Para la formación de purinas, la última etapa consiste en la adición del grupo monocarbonado formilo al grupo  $\alpha$ -amino libre de la 5' fosforribosil-glicinamida, formando lo que será el carbono 8 del anillo de purina. Debe señalarse que el grupo formilo es donado por los portadores de grupos formilo N<sup>10</sup> formil- FH<sub>4</sub> o N<sup>5</sup> formil- FH<sub>4</sub>.

## Funciones metabólicas

Se conocen dos roles metabólicos para vitamina B12: síntesis de metionina a partir de homocisteína y conversión de metilmalonil coenzima-A a succinil coenzima-A. Para el folato se describen cinco funciones metabólicas: metabolismo de serina y glicina, catabolismo de histidina, síntesis de timidilato, síntesis de metionina y síntesis de purina. Señalado su origen anteriormente.

## Interrelación

Esta interrelación describe un circuito y se explica de la siguiente manera: en primer lugar, una unidad de carbono de la serina o de la glicina reacciona con el tetrahidrofolato, permitiendo que se forme N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup> metileno- FH<sub>4</sub>. Se dice que la glicina y la serina utilizan directamente o al ácido fólico o a la cianocobalamina como cofactores.<sup>1,5</sup> El metileno tetrahidrofolato es reducido por la acción de la N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup> metileno- FH<sub>4</sub> reductasa y se forma N<sup>5</sup> metil- FH<sub>4</sub>, la forma más biodisponible del folato.<sup>3</sup> La formación de metil- FH<sub>4</sub> desde ácido fólico sucede a nivel de la mucosa intestinal, y llega a plasma como metil- FH<sub>4</sub>. Del metil FH<sub>4</sub>, como se señaló anteriormente, depende la síntesis de timidilato, un nucleótido de ADN.

Una vez formado el metil- FH<sub>4</sub>, la metionina sintetasa transfiere un grupo metilo a la vitamina B12, formando metilcobalamina. De nuevo, metionina sintetasa cataliza la remetilación de la homocisteína, de la que se forma metionina;<sup>6</sup> debe considerarse a la metilcobalamina como un intermediario en la cinética enzimática de dichas reacciones, debido a que la reacción que cataliza la metionina sintetasa es una reacción de dos pasos, y que no está completa hasta que la homocisteína se transformó en metionina. Del metil- FH<sub>4</sub> surge tetrahidrofolato, de la metilcobalamina surge cobalamina, y entonces puede volver a comenzar el ciclo.

Así se describen dos interacciones en el metabolismo del folato y la vitamina B12. La primera está relacionada en la transferencia de un grupo metil del N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofolato a la homocisteína para formar tetrahidrofolato y metionina. En la segunda, ambas vitaminas son imprescindibles como cofactores cuando una unidad ya sea de serina interactúa con tetrahidrofolato para formar N<sup>5</sup>, N<sup>10</sup> metileno- FH<sub>4</sub>, glicina y agua.

En la ausencia de vitamina B12, el folato no puede ser reciclado. Y en la ausencia de folato no se puede llevar a cabo ninguna parte del ciclo. Así la deficiencia de cualquiera detiene el circuito. La deficiencia de vitamina B12 en la reducción de la síntesis de ADN es ex-

plicada por la "teoría del atrapamiento de folato como metil-tetrahidrofolato".<sup>5</sup> Puesto que la metionina sintetasa no puede ser activada y el folato se queda como metil- FH<sub>4</sub>, lo que causa también un déficit funcional de folato; lo que explica así la anemia megaloblástica.

La acumulación de homocisteína es otro resultado de la deficiencia de cianocobalamina y ácido fólico, se conoce como hiperhomocisteinemia, y es resultado de la falta de FH<sub>4</sub> o de la incapacidad funcional de la metionin sintetasa. La hiperhomocisteinemia puede ser resultado de déficits genéticos que van desde la mala absorción, los déficits de transcobalaminas, hasta la deficiencia de las enzimas metileno- FH<sub>4</sub> reductasa, metionina sintetasa y  $\beta$ -cistationina sintetasa.<sup>1,6,7</sup> Los mecanismos de la interrelación vitamina B12-tetrahidrofolato parecen confirmarse especialmente durante el embarazo, donde la deficiencia de ácido fólico en realidad no causa hiperhomocisteinemia (tema que se tratará más adelante).

Por otra parte, un considerable porcentaje de la metionina que resulta de la remetilación de la homocisteína se convierte en S-adenosilmetionina.<sup>5,8</sup> Esta enzima regula la disponibilidad de metionina al inhibir a la metileno- FH<sub>4</sub> reductasa y al activar a la enzima  $\beta$ -cistationina sintetasa,<sup>5</sup> que se encarga de eliminar homocisteína.

S-adenosilmetionina también sirve como único donador de metilos en el sistema nervioso central que sirven para la síntesis de neurotransmisores del SNC, serotonina, dopamina y norepinefrina,<sup>9</sup> lo que explica que su déficit cause un cuadro depresivo o demencia. S-adenosilmetionina cumple importantes roles también en la síntesis de ácidos nucleicos, proteínas, hormonas y fosfolípidos.

La neuropatía clásica resultado de la carencia de vitamina B12 es una desmielinización central devastadora conocida como degeneración combinada de la espina dorsal. El mecanismo preciso por el que se llega a dicha enfermedad permanece incierto, lo que sugiere que aún faltan pasos por esclarecer en la interrelación entre el folato y la vitamina B12, sobre todo por el hecho de que esta neuropatía se presenta con la deficiencia de vitamina B12, pero no con la de ácido fólico. Aunque se ha afirmado a través de experimentos en ratas que la deficiencia crónica de cianocobalamina está asociada a la producción anormal de los Factores de Necrosis Tumoral  $\alpha$  y  $\beta$ 1 así como de IL-6, tres factores que serían responsables de la neuropatía central asociada a la deficiencia de cianocobalamina.<sup>10</sup>

Otra consecuencia única de la deficiencia de vitamina B12 es la incapacidad de la mitocondria por isomerizar metilmalonil coenzima-A en succinil coenzima-A. Esta reacción es característica solo de la deficiencia de cianocobalamina porque no requiere folato.

### **Enfermedades relacionadas a vitamina B12 y a ácido fólico**

Las enfermedades principales causadas por la deficiencia de vitamina B12 y de ácido fólico son la anemia megaloblástica y las neuropatías, el origen de dichas enfermedades se explicó anteriormente. En este apartado es preciso señalar que existe gran discrepancia entre los autores en relación a lo que sucede con el exceso y/o deficiencia de una, ambas, o cuando una vitamina está en exceso y la otra normal o baja, y viceversa.

Un estudio realizado por Martha S. Morris y colaboradores a través de la National Health and Nutrition Examination Survey encontró que la mayoría de los sujetos con niveles altos de ácido fólico en la sangre y bajos de vitamina B12 presentaban deterioro cognoscitivo.<sup>6</sup> Por otro lado, se encontró que quienes presentaron niveles normales de vitamina B12 pero con ácido fólico alto no presentaban deterioro cognoscitivo.<sup>8</sup> Lo que demuestra la capacidad neuroprotectora del folato solo si no hay deficiencia de vitamina B12. El citado estudio demuestra también la importancia de ambas vitaminas en relación con la anemia. Ya que los sujetos que tenían déficit de cualquiera de las dos presentaba anemia megaloblástica, aun con niveles muy altos de ácido fólico. La vitamina B12 parece ser más determinante debido a su relación antes explicada con la metionina sintetasa. Por otra parte, tanto el daño vascular de los pequeños vasos (de lo que se hablará posteriormente en este mismo texto) como las fallas de mielinización pueden explicar las alteraciones cognitivas.<sup>11</sup>

La hiperhomocisteinemia ha sido relacionada a la enfermedad cardiovascular en estudios observacionales, y con base en que experimentalmente se ha demostrado que la homocisteína es capaz de causar estrés oxidativo, daña al endotelio vascular e impulsa la trombogénesis.<sup>2,12</sup> Puesto que se ha señalado que inhibe la cascada anticoagulante de la trombomodulina endotelial y la proteína C, aunque es capaz de afectar otras interacciones anticoagulantes, por ejemplo, el hecho de que reduce directamente la cantidad de antitrombina III unida a las células.<sup>12</sup>

Sin embargo, un estudio publicado por Eva Lonn y colaboradores encontró una mejoría en solo 1 % de los pacientes que tuvieron terapia con ácido fólico, vitamina B12 y B6 durante cinco años respecto a los que tomaron placebo. Por lo que no se puede afirmar una reducción del riesgo a enfermedad cardiovascular al reducir la cantidad de homocisteína en plasma.<sup>13</sup> Así, estos resultados sugieren que la profilaxis con ácido fólico y vitamina B12 no disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular. También se ha asociado la hiperhomocisteinemia específicamente con la enfermedad coronaria prematura, sin embargo, no se han encontrado relaciones directas.<sup>14</sup>

Por otra parte, se ha sugerido que el folato, la vitamina B6 y la vitamina B12 serían útiles para la prevención del cáncer. Esto debido a su importante papel en la síntesis de ADN, y a que hay evidencia epidemiológica que indica que la deficiencia de folato está asociada a cambios premalignos en varios tejidos epiteliales.<sup>15</sup> Existe la preocupación de que el incremento generalizado del consumo de folato por la población pueda causar carcinogénesis, puesto que el folato puede jugar dos roles casi opuestos en la carcinogénesis.<sup>16,17</sup> Experimentos en animales han demostrado y definido ambos roles del folato en la carcinogénesis, en el primero, si se suplementa con ácido fólico antes del establecimiento de un foco neoplásico, el desarrollo y progresión del tumor se ven interrumpidos. Si la suplementación es comenzada después del establecimiento del foco neoplásico, el crecimiento y la progresión se ven impulsados. Aunque en realidad el rol del folato en la carcinogénesis es mucho más complejo que lo mostrado aquí.<sup>18</sup> A los dos efectos mostrados anteriormente en este mismo párrafo, habría que añadir dos factores que harían que variaran ambos puntos: la cantidad de folato biodisponible y el tiempo de su biodisponibilidad.

Además de los mecanismos obvios que facilitan la neoplasia, que tienen que ver con la síntesis de ADN, otra consecuencia de niveles altos de folato en plasma es la disminución de la citotoxicidad de los linfocitos *Natural Killer*,<sup>17</sup> lo que conlleva a la disminución en la inmunidad frente a células con errores apoptóticos y predisposición a ciertas infecciones.<sup>19</sup>

Sin embargo, un estudio realizado en Estados Unidos en el que se daba como prevención ácido fólico, vitaminas B6 y B12, demostró que no hay una disminución del riesgo a cáncer de mama o a cáncer invasivo.<sup>16</sup> Por lo tanto, no se encuentra información contundente que apoye el uso de dichas vitaminas para la prevención del cáncer.



Es necesario mencionar el papel del folato y las vitaminas B12 y B6 en el cáncer de próstata. Se ha encontrado ADN hipermetilado o hipometilado en distintos tumores prostáticos. Y otra influencia especial de estas vitaminas en el cáncer de próstata es que la activación de los receptores de estrógeno en las células cancerígenas prostáticas está regulada por su metilación,<sup>20</sup> la cual depende en cierto porcentaje del circuito del folato; aunque experimentalmente no se asocia el exceso ni la deficiencia de vitaminas B6, B12 o ácido fólico con el cáncer de próstata.<sup>20</sup> Así, es imposible determinar a estas vitaminas como prevención del cáncer. Además, se ha demostrado que el metabolismo del hígado humano para el folato, atendiendo a la enzima dehidrofolato reductasa, es en realidad pobre comparado con otras especies,<sup>18</sup> por lo que las dosis altas de ácido fólico suelen en su mayoría excretarse por la orina sin haberse convertido a tetrahidrofolato.

Otra enfermedad que suele asociarse en la literatura a la deficiencia de vitamina B12 y ácido fólico es la degeneración macular relacionada a la edad, que resulta en ceguera permanente. Diversos estudios han relacionado directamente a la hiperhomocisteinemia con el deterioro macular.<sup>21,22</sup>

La etiología precisa de esta enfermedad permanece incierta; sin embargo, es posible hablar de factores de riesgo. La forma exudativa de la enfermedad se asocia a atrofia tisular geográfica relacionada con hiperbarismo arterial, exposición prolongada a rayos UV, hipercolesterolemia y fumar cigarrillos; y se asocia a la formación de una membrana coroidea neovascular. La homocisteína sería capaz de llevar a cabo disfunción vascular a nivel de la mácula gracias al estrés oxidativo que puede causar.<sup>21,23</sup>

En un estudio realizado durante 7 años para determinar si es viable el uso de suplementación vitamínica para la prevención de la degeneración macular, los resultados mostraron que la suplementación con ácido fólico, piridoxina y cianocobalamina disminuyó considerablemente el riesgo de degeneración macular relacionada a la edad.<sup>22</sup>

Por otra parte, en una revisión sistemática realizada en 1999, se acordó en general que la deficiencia de folatos, la hiperhomocisteinemia y el estado homocigoto para la variante termolábil de la metionina-FH4 reductasa, constituyen factores de riesgo para preeclampsia, abortos espontáneos y desprendimiento placentario; la deficiencia de vitamina B12 se considera un factor de riesgo menor.<sup>25</sup> Sin embargo, en realidad no se ha encontrado una relación directa experimentalmente.<sup>24</sup>

## Conclusión

La interrelación entre la vitamina B12 y el ácido fólico es especialmente complicada, y se espera que se siga llevando a cabo investigación con el fin de resolver las dudas presentadas en este artículo, así como otras que no se encuentran citadas en estos párrafos. La importancia de conocer la información repasada en este texto radica en que el diagnóstico debe ser más preciso, con el fin de no cometer errores que parecen simples pero que en realidad son bastante graves. Las opiniones en estos temas son bastas de la comunidad médica, pero faltan caminos por recorrer para llegar a conclusiones fehacientes.

## Referencias bibliográficas

1. Geroge G. Klee. Cobalamin and Folate Evaluation: Measurement of Methylmalonic Acid and Homocysteine vs Vitamin B12 and Folate. Beckman Conference. Clinical Chemistry 2000; 46:8.
2. E. Lonn y colaboradores. Homocysteine Lowering with Folic Acid and B Vitamins in Vascular Disease. The New England Journal of Medicine 2006; 354:1567-77.
3. R. C. Mannix, M. W. Shannon. Poisonings in children with unique metabolism. En: M. W. Shannon, S. W. Borron, M. J. Burns Haddad and Winchester's Clinical Management of Poisoning and Drug Overdose. Saunders, Elsevier. Chapter 20, Childhood poisonings.
4. A. L. Lehninger. Biochemistry, 2nd edition. Worth Publishers 1985. New York, USA.
5. J. Selhub, M. S. Morris, P. F. Jacques, I. H. Rosenberg. Folate-vitamin B-12 interaction in relation to cognitive impairment, anemia, and biochemical indicators of vitamin B-12 deficiency. The American Journal of Clinical Nutrition 2009; 89:702S-6S.
6. S. Gulati, Z. Chen, L. C. Brody, D. S. Rosenblatt. Defects in auxiliary redox proteins lead to functional methionine synthase deficiency. The Journal of Biological Chemistry 1997; 272:31.
7. D. S. Rosenblatt, D. Watkins. Genetic diseases and polymorphisms. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. American Society of Hematology 2003; 73-77.
8. M. S. Morris, P. F. Jacques, I. H. Rosenberg, J. Selhub. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older americans in the age of folic acid fortification. The American Journal of Clinical Nutrition 2007; 85:193-200.
9. T. A. Stern, J. F. Rosebaum, M. Fava, J. Biederman, S. L. Rauch. Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. Mosby, Elsevier. Philadelphia, USA 2008. Chapter 52, natural medications in psychotherapy.
10. F. R. Buccellato, M. Miloso, M. Braga, G. Nicolini, A. Morabito, G. Pravettoni, G. Tredici, G. Scalabrino. Myelinolytic lesions in spinal cord of cobalamin deficient rats are TNF- $\alpha$ -mediated. The FASEB Journal 1999; 13:297-304.
11. M. I. Behrens, V. Díaz, C. Vásquez, A. Donoso. Demencia por déficit de vitamina B12. Caso clínico. Revista Médica de Chile 2003; 131:915-919.
12. M. Nishinaga, T. Osawa, K. Shimada. Homocysteine, a Thrombogenic Agent, Suppresses Anticoagulant Heparan Sulfate Expression in Cultured Porcine Aortic Endothelial Cells. The

- American Society for Clinical Investigation 1993; 92:1381-1386.
13. R. Green. Homocysteine today: the folate-cobalamin connection. Update on Cobalamin, Folate, and Homocysteine. *American Society of Hematology* 2003; 69-73.
14. J. D. Serra, B. F. Lorente, V. M. Alapont, M. G. Domínguez, R. V. Gomis, D. C. Piquer, M. L. Cabello T., A. M. García G. Concentración plasmática de homocisteína: relación con los niveles plasmáticos de ácido fólico y con el polimorfismo 677CàT de la 5,10-metilenotetrahidrofolato reductasa. *Anales Españoles de Pediatría* 2002; 56:409-415.
15. M. L. Cravo, J. B. Mason, Y. Dayal, M. Hutchinson, D. Smith, J. Selhub, I. H. Rosenberg. Folate deficiency enhances the development of colonic neoplasia in dimethylhydrazine-treated rats. *Cancer Research* 1992; 52: 5002-5006.
16. S. M. Zhang, N. R. Cook, C. M. Albert, J. M. Gaziano, J. E. Buring, JA. E. Mason. Effect of Combined Folic Acid, Vitamin B6 and Vitamin B12 on Cancer Risk Women.
17. A. D. Smith, YI Kim, H. Refsum. Is folic acid good for everyone? *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008;87:517-33.
18. S. W. Bailey, J. E. Ayling. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. *Proceedings of National Academy of Sciences* 2009; 106:36.
19. C. L. Navarrete S., C. Ibáñez G. Rol de la apoptosis en la fisiopatología del Lupus Eritematoso Sistémico. *Revista Chilena de Reumatología* 2008; 24:30-38.
20. S. J. Weinstein, T. J. Hartman, R. Stolzenberg-Solomon, P. Pietinen, M. J. Barrett, P. R. Taylor, J. Virtamo, D. Albanes. Null Association between Prostate Cancer and Serum Folate, Vitamin B6, Vitamin B12, and Homocysteine. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2003; 12:1271-1272.
21. K. Coral, R. Raman, S. Rath, M. Rajesh, K.N. Sulochana, N. Angayarkanni, P.G. Paul, S. Ramakrishnan. Plasma homocysteine and total thiol content in patients with exudative age related macular degeneration. *Eye*, Nature Publishing Group 2006; 20:203-207.
22. W. G. Christen, R. J. Glynn, E. Y. Chew, C. M. Albert, JA. E. Mason. Folic Acid, Pyridoxine, and Cyanocobalamin Combination Treatment and Age-Related Macular Degeneration in Women. *Archives of Internal Medicine* 2009; 169:335-341.
23. Y. Totan, O. Çekiç, M. Borazan, E. Uz, S. Sögüt, Ö. Akyol. Plasma malondialdehyde and nitric oxide levels in age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology* 2001; 85:1426-1428.
24. M. Fernández, G. Fernández, M. Diez-Ewald, E. Torres, G. Vizcaíno, N. Fernández, J. Narváez, M. Arteaga-Vizcaíno. Concentraciones de Homocisteína Plasmática en Embarazadas y su Relación con el Desarrollo de Preeclampsia. Efecto de la Administración Prenatal de Ácido Fólico. *Investigación Clínica* 2005; 46:179-186.
25. J. G. Ray, C. A. Laskin. Folic Acid and Homocyst(e)ine Metabolic Defects and the Risk of Placental Abruption, Pre-eclampsia and Spontaneous Pregnancy Loss: A Systematic Review. *Placenta* 1999; 20:519-529.

---

**Correspondencia:**

Dr. Bernardo Condado Arenas

Email: A00802676@itesm.mx