

# *Ácido fólico: requerimientos e importancia en cerdas y lechones*

## *Folic acid: requirements and importance in sows and piglets*

Jimmy Rolando Quisirumbay Gaibor<sup>1</sup>

✉ Autor para correspondencia: jrquisirumbay@uce.edu.ec

<sup>1</sup> Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Central del Ecuador

### **Resumen**

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble perteneciente al grupo del complejo B, cuya importancia en el organismo está dada por su capacidad de transportar unidades de un carbono, para la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos. Su deficiencia produce retraso en el desarrollo y anemia en animales en crecimiento, y en cerdas gestantes produce mal formaciones congénitas en sus crías. La suplementación dietaria de ácido fólico ha mostrado mejorar la eficiencia reproductiva y el rendimiento productivo en cerdos. En la actualidad hay varias guías nutricionales que publican los niveles sugeridos de ácido fólico en cerdas y lechones. El objetivo de la elaboración de esta revisión es proporcionar una fuente de información que presente de manera resumida y concreta la importancia del ácido fólico en la nutrición de cerdas y lechones permitiendo al nutricionista elaborar una dieta que incluya los niveles adecuados de esta vitamina. Los requerimientos de ácido fólico para cerdas están entre 1,3 a 5,5 mg/kg de alimento y para lechones el rango está entre 0,3 a 3 mg/kg. Debido a la variabilidad en el contenido de esta vitamina en los principales ingredientes usados en la alimentación porcina se hace necesaria su inclusión en el alimento a través de una pre-mezcla vitamínica.

**Palabras clave:** alimentación, nutrición, cerdos, vitaminas, ácido fólico

### **Abstract**

Folic acid is a water-soluble vitamin belonging to the group of complex B, whose importance in the organism is given by its capacity to transport units of carbon, for the synthesis of proteins and nucleic acids. Its deficiency causes developmental delay and anemia in growing animals, and in pregnant sows, it produces bad congenital formations in its offspring. Dietary supplementation of folic acid has been shown to improve reproductive efficiency and productive performance in pigs. At present, there are several nutritional guides that publish the suggested levels of folic acid in sows and piglets. The objective of the preparation of this review is to provide a source of information that presents in a summarized and concrete way the importance of folic acid in the nutrition of sows and piglets allowing the nutritionist to elaborate a diet that includes the adequate levels of this vitamin. The folic acid requirements for sows are between 1.3 to 5.5 mg/kg of feed and for piglets, the range is between 0.3 to 3 mg/kg. Due to the variability in the content of this vitamin in the main ingredients used in swine feeding, it is necessary to include it in the feed through a vitamin pre-mix.

**Keywords:** feeding, nutrition, pigs, vitamins, folic acid

## 1. Introducción

El ácido fólico es un nutriente esencial para los mamíferos, es necesario para modular la transferencia de unidades de un carbono para la síntesis de proteínas y ADN, metilación y expresión genética. Participa en la degradación de histidina (Bailey & Gregory, 1999), según la National Research Council (NRC, 2012) el ácido fólico está involucrada en la conversión de la serina a glicina y de la homocisteína a metionina. Está bien reconocido que la administración dietaria de ácido fólico juega un rol central en la biogénesis y función de la regulación mitocondrial (Chang *et al.*, 2007; Chou *et al.*, 2007). El ácido fólico cumple la función de antioxidante a través del descenso de los niveles del factor pro-oxidante homocisteína (Huang *et al.*, 2002; van Wettere *et al.*, 2013). La deposición de proteína y la síntesis tisular dependen en gran medida del aporte de ácido fólico. El inadecuado consumo maternal de ácido fólico durante la gestación está asociado con un incremento del riesgo de enfermedades degenerativas tales como enfermedad cardiovascular (Boushey *et al.*, 1995), defectos del tubo neural, disfunción cognitiva y cáncer en la descendencia (Bailey & Berry, 2005; Johnston, 2009; van Beynum *et al.*, 2009). Uno de los signos más prominentes de deficiencia de folacina en animales, aparte del crecimiento reducido, es una anemia hiperocrómica macrocítica, leucopenia y trombocitopenia (Church *et al.*, 2012). La suplementación de ácido fólico en cerdas gestantes incrementa el tamaño de camada al mejorar el desarrollo y la sobrevivencia embrionaria, el efecto es menos pronunciado en cerdas nulíparas (Harper *et al.*, 1994; Lindemann & Kornegay, 1989; Matte *et al.*, 1984; Thaler *et al.*, 1989; Tremblay *et al.*, 1989). Los efectos del ácido fólico sobre el desarrollo embrionario están asociados al incremento del contenido intrauterino de prostaglandina E2 (PGE2) durante los periodos de apareamiento y post-apareamiento (Giguère *et al.*, 2000; Matte *et al.*, 1996; Matte *et al.*, 2006). En la actualidad existe una variedad de guías nutricionales: Guía Nacional de Nutrición de los Estados Unidos (NSNG) (U.S. Pork Center of Excellence, 2010), NRC (2012), Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal (FEDNA) (FEDNA, 2013), DSM (2016), PIC (2016), Tablas Brasileñas (Rostagno *et al.*, 2017). Entidades de reconocido prestigio internacional que brindan información respecto a las necesidades de ácido fólico en la especie porcina con el propósito de optimizar el desempeño productivo y reproductivo del cerdo. El objetivo de la elaboración de este manuscrito es proporcionar una fuente de información que presente de

manera resumida y concreta la importancia del ácido fólico en la nutrición de cerdas y lechones permitiendo al nutricionista (nutriólogo) elaborar una dieta que incluya los niveles adecuados de esta vitamina.

## 2. Requerimientos de ácido fólico en cerdas

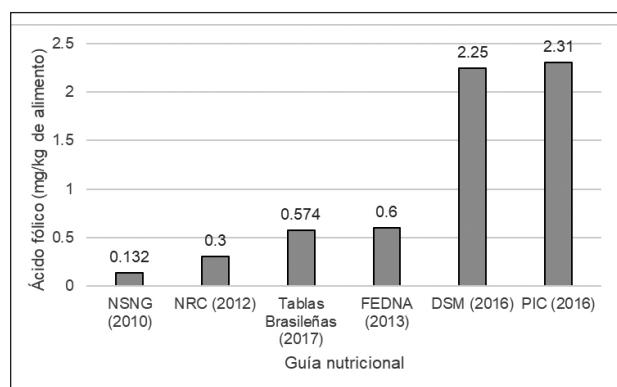
El valor medio de ácido fólico recomendado está en 2,09 mg/kg de alimento, este valor es un promedio calculado a partir de los datos publicados por las guías nutricionales de la Tabla 1 y Figura 1. El nivel mínimo es de 1,3 mg/kg y es el recomendado por NRC (2012) coincidiendo con las Tablas Brasileñas para Aves y Cerdos (Rostagno *et al.*, 2017). Cabe destacar que los valores aconsejados por NRC (2012) son niveles mínimos para evitar el apareamiento de signos de deficiencia clínica y surgen en su mayoría a partir de estudios experimentales pertenecientes a Universidades e Institutos de Investigación. El valor máximo recomendado pertenece a la empresa DSM (DSM, 2016) cuyo valor medio sugerido es de 4,5 mg/kg, con un rango entre 3,5 a 5,5 mg/kg, siendo aproximadamente 3,5 veces superior al recomendado por el NRC y las Tablas Brasileñas, esto se debe a que las recomendaciones de esta casa comercial han sido diseñadas para obtener el máximo potencial productivo de los animales. FEDNA (2013) uno de los máximos referentes en nutrición animal en Europa sugiere un nivel medio de ácido fólico de 2,5 mg/kg, sin embargo, considera un rango de 1,5 a 3 mg/kg. Valores muy próximos a los sugeridos por NRC (2012) son los presentados por la casa genética porcina PIC (PIC, 2016) y por NSNG (2010), 1,325 y 1,65 mg/kg de alimento respectivamente. Si bien ninguna de las guías nutricionales hace una diferenciación en el requerimiento de ácido fólico para los distintos estados fisiológicos (crecimiento de la nulípara, gestación, lactancia) el ácido fólico ha sido generalmente considerado como un factor que mejora la prolificidad en las cerdas gestantes. En un estudio realizado por Matte y Girard (1999) sugiere un nivel de ácido fólico sintético de 15 ppm (mg/kg) en la etapa inicial de la gestación (semana 1 de gestación) y 10 ppm en el periodo restante y así optimizar la utilización corporal total de esta vitamina (metabolismo celular y tisular, catabolismo y almacenamiento). El efecto del ácido fólico en la prolificidad es debido probablemente al descenso en la mortalidad embrionaria durante el primer mes de la gestación (Tremblay *et al.*, 1989). El ácido fólico posiblemente actúa a dos niveles: directamente en el desarrollo embrionario (síntesis de ADN, proteínas y secreción de estrógenos; (Guay *et al.*, 2002a, 2002b;

Matte *et al.*, 1996) e indirectamente mediante la estimulación de la secreción uterina de promotores del crecimiento y de otros factores que benefician la aceptación de los embriones por parte del útero como la prostaglandina E2 (Giguère *et al.*, 2000; Guay *et al.*, 2004a, 2004b; Matte *et al.*, 1996).

**Tabla 1.** Requerimientos nutricionales de ácido fólico en cerdas

Guía nutricional	Ácido Fólico (mg/kg*)
NSNG (2010)	1,65
NRC (2012)	1,3
FEDNA (2013)	2,5
DSM (2016)	4,5
PIC (2016)	1,325
Tablas Brasileñas (2017)	1,3

\*kg de alimento



**Figura 1.** Requerimientos nutricionales de ácido fólico en cerdas

### 3. Recomendaciones de ácido fólico en lechones

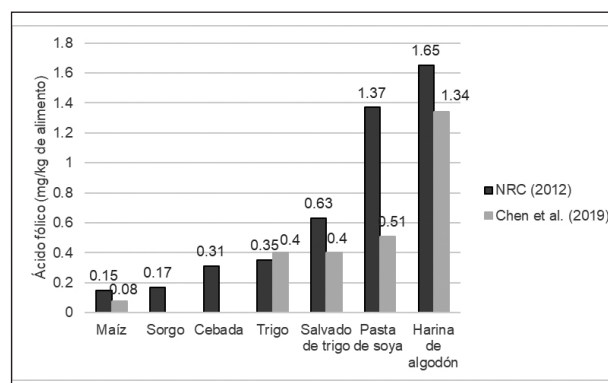
El requerimiento de ácido fólico en lechones (pre-destete y post-destete) está entre 0,132 a 2,31 mg/kg de alimento, con un valor promedio de 1,03, como se presenta en la Tabla 2. La tendencia en los valores sugeridos de ácido fólico en lechones se puede apreciar claramente en la Figura 2, los niveles más bajos son los publicados por NRC (2012) y NSNG (2010), 0,3 y 0,132 mg/kg respectivamente que para el caso de NRC

(2012) corresponde a aquellos que evitan el inicio de una deficiencia y por lo tanto el apareamiento de la enfermedad. Los valores más altos son los correspondientes a DSM (2016) y PIC (2016), 2,25 y 2,31 mg/kg respectivamente, cuyo objetivo en ambos casos es alcanzar el máximo potencial productivo del lechón. Adicionalmente DSM (2016) presenta un rango para esta vitamina entre 1,5 a 3 mg/kg, llegando a ser el valor máximo recomendado y que representa un nivel 10 veces mayor al propuesto por el NRC (2012). Niveles intermedios son los recomendados por Tablas Brasileñas (2017) y FEDNA (2013), 0,574 y 0,6 mg/kg respectivamente, ambas están sugeridas para sistemas de producción con manejo y estado sanitario óptimos. El ácido fólico es requerido para satisfacer la necesidad de síntesis de ADN y proteína en los lechones, pues estos presentan un rápido crecimiento en la etapa inicial post-nacimiento que se acompaña de una activa división y desarrollo celular, así como deposición de proteína (Whittemore *et al.*, 1988). Esto se confirma con varios estudios realizados en lechones a los cuales se les suplementó ácido fólico y se observó una mejora en la ganancia diaria promedio de peso (Corassa *et al.*, 2006; Lindemann & Kornegay, 1986; Yu *et al.*, 2010).

**Tabla 2.** Requerimientos de ácido fólico para lechones

Guía nutricional	Rango de peso vivo (kg)	Ácido Fólico (mg/kg*)
NSNG (2010)	4 – 5	0,132
NRC (2012)	5 – 7	0,3
FEDNA (2013)	–	0,6
DSM (2016)	<5	2,25
PIC (2016)	3,3 – 5,5	2,31
Tablas Brasileñas (2017)	5,5 – 9	0,574

\*kg de alimento



**Figura 2.** Requerimientos de ácido fólico para lechones

#### 4. Ácido fólico en Lechones de Bajo Peso al Nacimiento (LBPN)

El apareamiento de lechones de bajo peso al nacimiento es cada vez mayor en la producción porcina teniendo como causa principal a la selección genética en busca de obtener mayor número de lechones al nacimiento y al destete mediante el uso de cerdas hiper-prolíficas (Quisirumbay-Gaibor *et al.*, 2018). Estas cerdas presentan un crecimiento intrauterino retardado de sus fetos que se conoce como síndrome de crecimiento intrauterino retardado o IUGR de las siglas en inglés *Intrauterine growth restriction*, que es una interrupción de la armonía materno-feto-placenta (Abu-Amero *et al.*, 2006). Una de las desventajas es el menor desempeño productivo de este tipo de animales debido a las alteraciones orgánicas funcionales que padecen. Se ha observado disfunción mitocondrial en individuos con bajo peso al nacimiento que se evidencia por una disminución en la síntesis de ATP, reducción de la actividad enzimática antioxidante, aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno y alteración de los niveles de expresión de los genes responsables de la fosforilación oxidativa y de la cadena de transporte de electrones (Lee & Wei, 2005; Ogata *et al.*, 1990; Park *et al.*, 2003; Simmons *et al.*, 2005). Adicionalmente en ratas que padecen de IUGR se ha encontrado disfunción en la fosforilación oxidativa mitocondrial en hígado y músculo (Peterside *et al.*, 2003; Selak *et al.*, 2003). El ácido fólico debido a su rol en la biogénesis y funcionamiento de la mitocondria (Chang *et al.*, 2007; Chou *et al.*, 2007) ha sido utilizado en varios estudios en LBPN con el propósito de mejorar el desempeño mitocondrial. En un estudio realizado por Liu *et al.* (2012) en lechones desde los 14 hasta los 35 días post-nacimiento se suplementó ácido fólico a través de la dieta a un nivel de 5 mg/kg de alimento y se encontró un aumento en la concentración plasmática de ácido fólico, aumento en la actividad de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px) y disminución de los niveles plasmáticos de homocisteína ( $P < 0,05$ ). También la suplementación de ácido fólico disminuyó la carbonilación de las proteínas y la concentración de malondialdehído (MDA) en el hígado de lechones con IUGR ( $P < 0,05$ ). En un estudio similar en LBPN realizado por Ying *et al.* (2013) (14 a 35 días de edad) se encontró efectos positivos en el desempeño productivo y en el metabolismo proteico hepático tras la suplementación de ácido fólico a una dosis de 5 mg/kg, sin embargo, a una dosis de 10 mg/kg existe una reducción significativa de la ganancia diaria de peso, aumento en la conversión alimenticia, alteración del

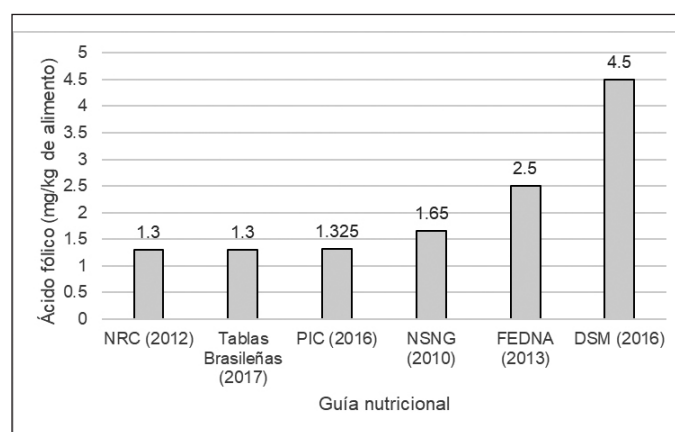
metabolismo proteico en hígado y reducción en los niveles plasmáticos de homocisteína.

#### 5. Contenido de ácido fólico en los principales macro-ingredientes usados en la alimentación porcina

El principal ingrediente energético usado en la alimentación porcina corresponde al maíz y en algunos países se emplea trigo, sorgo y cebada (solos o mezclados con el maíz). De acuerdo con NRC (2012) el contenido de ácido fólico en el maíz se encuentra en alrededor de los 0,15 mg/kg Tabla 3 y Figura 3, sin embargo, en un estudio recientemente publicado en 2019 (Chen *et al.*, 2019) se menciona que el contenido promedio es de 0,08 mg/kg es decir apenas un 53,33%. En el estudio realizado por Chen *et al.* (2019) se utilizó un total de 10 muestras provenientes de diferentes lugares que determinaron un rango (R) para el contenido de esta vitamina en el maíz entre 0,01 a 0,26 y un coeficiente de variación (CV) de 87,16%. El trigo por su parte presenta un contenido similar de esta vitamina en ambas fuentes de información 0,35 (NRC, 2012) y 0,40 (Chen *et al.*, 2019). Sin embargo, el rango reportado por Chen *et al.* (2019) está entre 0,11 y 0,62 mg/kg, con un CV de 44,92%. Valores muy cercanos también los presenta su derivado fibroso el salvado de trigo: 0,63 (NRC, 2012) y 0,4 mg/kg (R= 0,16-0,70 mg/kg y CV=45,07 %) (Chen *et al.*, 2019). Los ingredientes proteicos tienen el mayor contenido de ácido fólico con valores de 1,37 mg/kg (NRC, 2012) y 0,51 mg/kg (R= 0,40-0,70 y CV=20,66 %) (Chen *et al.*, 2019) para la pasta de soya. La harina de algodón por su parte presenta un valor de 1,65 mg/kg (NRC, 2012) y 1,34 mg/kg (R= 0,55-2,13 y CV=35,04%) (Chen *et al.*, 2019). El NRC (2012) menciona que la contribución de ácido fólico por parte de los ingredientes comúnmente utilizados en la alimentación porcina en combinación con la síntesis bacteriana que ocurre dentro del tracto digestivo satisfacen adecuadamente el requerimiento de todas las categorías (estados fisiológicos) del cerdo. Sin embargo, debido a la gran variabilidad en el contenido de esta vitamina en los ingredientes destinados a la alimentación del cerdo y con la finalidad de evitar estados deficitarios de este micronutriente, se incluye en la formulación de dietas una pre-mezcla vitamínica cuyo nivel de ácido fólico cubre directamente el requerimiento del animal sin depender del aporte que puedan hacer los macro-ingredientes que conforman el alimento. Adicionalmente el nivel de vitaminas presente en la pre-mezcla considera el valor de las mermas que puede sufrir el alimento durante el proceso de fabricación como por ejemplo el generado por el pelletizado.

**Tabla 3.** Contenido de ácido fólico en los principales macro-ingredientes (mg/kg de alimento)

Guía/ Ingrediente	Maíz	Trigo	Pasta de soya	Harina de algodón	Salvado de trigo
NRC (2012)	0,15	0,35	1,37	1,65	0,63
Chen et al. (2019)	0,08	0,4	0,51	1,34	0,4

**Figura 3.** Contenido de ácido fólico en los principales macro-ingredientes

## 6. Consideraciones finales

El ácido fólico cumple un rol importante en el metabolismo de proteínas y ácidos nucleicos permitiéndole a la cerda una mejora en el desempeño reproductivo (mayor prolificidad) y una mayor tasa de crecimiento en lechones. El nivel de suplementación sugerido de esta vitamina a través de la dieta varía ampliamente según la guía nu-

tricional utilizada. Adicionalmente existe una amplia variabilidad en el nivel de ácido fólico en los ingredientes comúnmente usados en la alimentación porcina, cuyo contenido no es completamente disponible para el animal o en muchos casos no corresponde al valor real. Por lo tanto, existe la necesidad de suplementar ácido fólico en el alimento terminado a través de una fuente sintética (pre-mezcla vitamínica).

## Referencias

- Abu-Amero, S., Monk, D., Apostolidou, S., Stanier, P., & Moore, G. (2006). Imprinted genes and their role in human fetal growth. *Cytogenetic and genome research*, 113(1-4), 262-270. <https://doi.org/10.1159/000090841>
- Bailey, L. B., & Berry, R. J. (2005). Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *The American journal of clinical nutrition*, 81(5), 1213S-1217S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/81.5.1213>
- Bailey, L. B., & Gregory III, J. F. (1999). Folate metabolism and requirements. *The Journal of nutrition*, 129(4), 779-782. <https://doi.org/10.1093/jn/129.4.779>
- Boushey, C. J., Beresford, S. A., Omenn, G. S., & Motulsky, A. G. (1995). A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: probable benefits of increasing folic acid intakes. *Jama*, 274(13), 1049-1057. [doi:10.1001/jama.1995.03530130055028](https://doi.org/10.1001/jama.1995.03530130055028)



- Chang, C., Yu, C., Lu, H., Chou, Y., & Huang, R. (2007). Folate deprivation promotes mitochondrial oxidative decay: DNA large deletions, cytochrome c oxidase dysfunction, membrane depolarization and superoxide overproduction in rat liver. *British Journal of Nutrition*, *97*(5), 855-863. <https://doi.org/10.1017/S0007114507666410>
- Chen, Y. F., Huang, C. F., Liu, L., Lai, C. H., & Wang, F. L. (2019). Concentration of vitamins in the 13 feed ingredients commonly used in pig diets. *Animal Feed Science and Technology*, *247*, 1-8. <https://doi.org/10.1016/j.anifeedsci.2018.10.011>
- Chou, Y.-F., Yu, C.-C., & Huang, R.-F. S. (2007). Changes in Mitochondrial DNA Deletion, Content, and Biogenesis in Folate-Deficient Tissues of Young Rats Depend on Mitochondrial Folate and Oxidative DNA Injuries. *The Journal of Nutrition*, *137*(9), 2036-2042. <https://doi.org/10.1093/jn/137.9.2036>
- Church, D. C., Pond, K. R., & Pond, W. G. (2012). *Fundamentos de Nutrición y Alimentación del Animal* (Segunda edición ed.). México DF: Limusa.
- Corassa, A., Lopes, D. C., Ostermann, J. D., Sanfelice, A. M., Teixeira, A. O., Silva, G. F., & Pena, S. M. (2006). Levels of folic acid in diets containing formic acid for piglets from 21 to 48 days old. *Revista Brasileira de Zootecnia Brazilian Journal of Animal Science*, *35*, 462-470. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-35982006000200018>
- DSM. (2016). Guía de Suplementación Vitamínica para la nutrición animal. [https://www.dsm.com/markets/anh/en\\_US/products/products-vitamins/products-vitamins-ovn/swine.html](https://www.dsm.com/markets/anh/en_US/products/products-vitamins/products-vitamins-ovn/swine.html)
- Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal. (2013). *Necesidades Nutricionales para Ganado Porcino: Normas FEDNA* (Segunda Edición ed.). FEDNA. [http://www.fundacionfedna.org/sites/default/files/Normas%20PORCINO\\_2013rev2.pdf](http://www.fundacionfedna.org/sites/default/files/Normas%20PORCINO_2013rev2.pdf)
- Giguère, A., Girard, C. L., Lambert, R., Laforest, J. P., & Matte, J. J. (2000). Reproductive performance and uterine prostaglandin secretion in gilts conditioned with dead semen and receiving dietary supplements of folic acid. *Canadian Journal of Animal Science*, *80*(3), 467-472. <https://doi.org/10.4141/A99-107>
- Guay, F., Matte, J. J., Girard, C. L., Palin, M. F., Giguère, A., & Laforest, J. P. (2002a). Effect of folic acid and glycine supplementation on embryo development and folate metabolism during early pregnancy in pigs. *Journal of animal science*, *80*(8), 2134-2143. <https://doi.org/10.1093/ansci/80.8.2134>
- Guay, F., Matte, J. J., Girard, C. L., Palin, M. F., Giguère, A., & Laforest, J. P. (2002b). Effects of folic acid and vitamin B 12 supplements on folate and homocysteine metabolism in pigs during early pregnancy. *British Journal of Nutrition*, *88*(3), 253-263. <https://doi.org/10.1079/BJN2002653>
- Guay, F., Matte, J. J., Girard, C. L., Palin, M. F., Giguère, A., & Laforest, J. P. (2004a). Effects of folic acid supplement on uterine prostaglandin metabolism and interleukin-2 expression on day 15 of gestation in white breed and crossbred Meishan sows. *Canadian journal of animal science*, *84*(1), 63-72. <https://doi.org/10.4141/A02-076>
- Guay, F., Matte, J. J., Girard, C. L., Palin, M. F., Giguère, A., & Laforest, J. P. (2004b). Effect of folic acid plus glycine supplement on uterine prostaglandin and endometrial granulocyte-macrophage colony-stimulating factor expression during early pregnancy in pigs. *Theriogenology*, *61*(2-3), 485-498. [https://doi.org/10.1016/S0093-691X\(03\)00213-9](https://doi.org/10.1016/S0093-691X(03)00213-9)
- Harper, A. F., Lindemann, M. D., Chiba, L. I., Combs, G. E., Handlin, D. L., Kornegay, E. T., & Southern, L. L. (1994). An assessment of dietary folic acid levels during gestation and lactation on reproductive and lactational performance of sows: a cooperative study. S-145 Committee on Nutritional Systems for Swine to Increase Reproductive Efficiency. *Journal of animal science*, *72*(9), 2338-2344.
- Huang, R.-F. S., Hsu, Y.-C., Lin, H.-L., & Yang, F. L. (2001). Folate Depletion and Elevated Plasma Homocysteine Promote Oxidative Stress in Rat Livers. *The Journal of Nutrition*, *131*(1), 33-38. <https://doi.org/10.1093/jn/131.1.33>
- Johnston, R. B. (2009). Folic acid: preventive nutrition for preconception, the fetus, and the newborn. *NeoReviews*, *10*(1), e10-e19.
- Kruman, I. I., Kumaravel, T. S., Lohani, A., Pedersen, W. A., Cutler, R. G., Kruman, Y., &

- Mattson, M. P. (2002). Folic acid deficiency and homocysteine impair DNA repair in hippocampal neurons and sensitize them to amyloid toxicity in experimental models of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroscience*, 22(5), 1752-1762. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-05-01752.2002>
- Lee, H. C., & Wei, Y. H. (2005). Mitochondrial biogenesis and mitochondrial DNA maintenance of mammalian cells under oxidative stress. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 37(4), 822-834. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2004.09.010>
- Lindemann, M. D., & Kornegay, E. T. (1986). Folic acid additions to weanling pig diets. *Journal of Animal Science*, 63(Suppl. 1), 35.
- Lindemann, M. D., & Kornegay, E. T. (1989). Folic Acid Supplementation to Diets of Gestating-Lactating Swine over Multiple Parities 1, 2. *Journal of Animal Science*, 67(2), 459-464.
- Liu, J., Yao, Y., Yu, B., Mao, X., Huang, Z., & Chen, D. (2012). Effect of folic acid supplementation on hepatic antioxidant function and mitochondrial-related gene expression in weanling intrauterine growth retarded piglets. *Livestock Science*, 146(2-3), 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.livsci.2012.02.027>
- Matte, J. J., & Girard, C. L. (1999). An estimation of the requirement for folic acid in gestating sows: the metabolic utilization of folates as a criterion of measurement. *Journal of animal science*, 77(1), 159-165. <https://doi.org/10.2527/1999.771159x>
- Matte, J. J., Farmer, C., Girard, C. L., & Laforest, J. P. (1996). Dietary folic acid, uterine function and early embryonic development in sows. *Canadian Journal of Animal Science*, 76(3), 427-433. <https://doi.org/10.4141/cjas96-062>
- Matte, J. J., Girard, C. L., & Brisson, G. J. (1984). Folic acid and reproductive performances of sows. *Journal of Animal Science*, 59(4), 1020-1025. <https://doi.org/10.2527/jas1984.5941020x>
- Matte, J. J., Guay, F., & Girard, C. L. (2006). Folic acid and vitamin B12 in reproducing sows: new concepts. *Canadian journal of animal science*, 86(2), 197-205. <https://doi.org/10.4141/A05-059>
- National Research Council. (2012). *Nutrient requirements of swine*. Washington, DC: National Academies Press.
- Ogata, E. S., Swanson, S. L., Collins Jr, J. W., & Finley, S. L. (1990). Intrauterine growth retardation: altered hepatic energy and redox states in the fetal rat. *Pediatric Research*, 27(1), 56-73. <https://doi.org/10.1203/00006450-199001000-00017>
- Park, K. S., Kim, S. K., Kim, M. S., Cho, E. Y., Lee, J. H., Lee, K. U., & Lee, H. K. (2003). Fetal and early postnatal protein malnutrition cause long-term changes in rat liver and muscle mitochondria. *The Journal of nutrition*, 133(10), 3085-3090. <https://doi.org/10.1093/jn/133.10.3085>
- Peterside, I. E., Selak, M. A., & Simmons, R. A. (2003). Impaired oxidative phosphorylation in hepatic mitochondria in growth-retarded rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 285(6), E1258-E1266. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00437.2002>
- PIC. (2016). Manual de especificación de nutrientes. [http://es.pic.com/sites/es\\_picgenus\\_com/Uploads/files/Downloads/Manuals/2016\\_Nutrient\\_Specifications\\_Manual\\_Spanish.pdf](http://es.pic.com/sites/es_picgenus_com/Uploads/files/Downloads/Manuals/2016_Nutrient_Specifications_Manual_Spanish.pdf)
- Quisirumbay-Gaibor, J., Rodríguez-Saldaña, D., & Mena Pérez, R. (2018). Lechones de bajo peso al nacimiento en la producción porcina. Revisión de literatura-Low-birthweight piglets in pig. *Revista electrónica de Veterinaria*, 19(2), 1-9. <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n020218/021810.pdf>
- Rostagno, H. S., Texeira Albino, L. F., Hannas, M. I., Lopes Donzele, J., Sakomura, N., Perazzo, F. G., de Oliveira Brito, C. (2017). *Tablas Brasileñas para Aves y Cerdos* (Cuarta edición ed.). (H. Rostagno, Ed.) Viçosa: Universidad Federal de Viçosa. <https://eliasnutri.files.wordpress.com/2018/09/tablas-brasilec3blas-aves-y-cerdos-cuarta-edicion-2017-11.pdf>
- Selak, M. A., Storey, B. T., Peterside, I., & Simmons, R. A. (2003). Impaired oxidative phosphorylation in skeletal muscle of intrauterine growth-retarded rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 285(1), E130-E137. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00322.2002>
- Simmons, R. A., Suponitsky-Kroyter, I., & Selak, M. A. (2005). Progressive accumulation of

- mitochondrial DNA mutations and decline in mitochondrial function lead to  $\beta$ -cell failure. *Journal of Biological Chemistry*, 280(31), 28785-28791. 10.1074/jbc.M505695200
- Thaler, R. C., Nelssen, J. L., Goodband, R. D., & Allee, G. L. (1989). Effect of Dietary Folic Acid Supplementation on Sow Performance through Two Parities 1, 2. *Journal of animal science*, 67(12), 3360-3369.
- Tremblay, G. F., Matte, J. J., Dufour, J. J., & Brisson, G. J. (1989). Survival Rate and Development of Fetuses during the First 30 Days of Gestation after Folic Acid Addition to a Swine Diet 1, 2. *Journal of Animal Science*, 67(3), 724-732.
- U.S. Pork Center of Excellence. (2010). National Swine Nutrition Guide. Communities of National Cooperation. United States of America. <https://www.usporkcenter.org/product/national-swine-nutrition-guide/>
- van Beynum, I. M., Kapusta, L., Bakker, M. K., den Heijer, M., Blom, H. J., & de Walle, H. E. (2009). Protective effect of periconceptional folic acid supplements on the risk of congenital heart defects: a registry-based case-control study in the northern Netherlands. *European heart journal*, 31(4), 464-471. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehp479>
- van Wettere, W. E., Smits, R. J., & Hughes, P. E. (2013). Methyl donor supplementation of gestating sow diets improves pregnancy outcomes and litter size. *Animal Production Science*, 53(1), 1-7. <https://doi.org/10.1071/AN11350>
- Whittemore, C. T., Tullis, J. B., & Emmans, G. C. (1988). Protein growth in pigs. *Animal Science*, 46, 437-445. <https://doi.org/10.1017/S0003356100019048>
- Ying, Y. A., Bing, Y. U., Chen, D. W., Gang, T. I., Mao, X. B., Zheng, P., & Liu, J. B. (2013). Effect of dietary folic acid supplementation on growth performance and hepatic protein metabolism in early-weaned intrauterine growth retardation piglets. *Journal of Integrative Agriculture*, 12(5), 862-868. [https://doi.org/10.1016/S2095-3119\(13\)60262-2](https://doi.org/10.1016/S2095-3119(13)60262-2)
- Yu, B., Yang, G. B., Liu, J. B., & Chen, D. W. (2010). Effects of folic acid supplementation on growth performance and hepatic folate metabolism-related gene expressions in weaned piglets. *Frontiers of Agriculture in China*, 4, 494-500. 10.1007/s11703-010-1047-1