



# La deficiencia de ácido fólico en la población venezolana: Sugerencias para su corrección a corto plazo

Rafael Apitz-Castro<sup>1</sup>.

Alberto Garcia<sup>2</sup>.

Cladimar Niño<sup>3</sup>.

Flor López<sup>4</sup>.

Ana Z Fernandez<sup>5</sup>.

Alfonso Tablante

Jesús Valero

<sup>1</sup>Doctor en Ciencias Médicas, Universidad Central de Venezuela (UCV), PhD Bioquímica, Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Investigador Titular Emérito, Jefe del Laboratorio de Trombosis Experimental, Centro de Biofísica y Bioquímica, rapitz@ivic.ve

<sup>2</sup>Médico-Cirujano

<sup>3</sup>Bioanalista

<sup>4</sup>Licenciada en Biología

<sup>5</sup>Bioanalista

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 31 de Diciembre del 2000 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

## RESUMEN

Los autores presentan los resultados del análisis parcial de datos epidemiológicos obtenidos en un proyecto nacional sobre factores de riesgo cardiovascular, "emergentes", en la población venezolana (periodo 2000-2003). Por razones éticas consideramos relevante el dar a conocer los resultados obtenidos de la evaluación preliminar de los datos sobre niveles de ácido fólico plasmático en la población general, con énfasis en personas del sexo femenino en edad fértil. Nuestros resultados indican que existe un serio déficit en los niveles de ácido fólico, a nivel poblacional. El valor promedio obtenido de 3200 sujetos de ambos sexos, aparentemente sanos, de 6.26 nM, corresponde a un 50% del valor mínimo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 12 nM. Estos bajos valores, independientemente de su repercusión en la incidencia de enfermedades cardiovasculares, son altamente preocupantes especialmente en la población femenina de edad fértil (5.96 nM), ya que es bien conocida la relación existente entre la aparición de efectos congénitos (espina bifida especialmente) y síndrome de Down y la deficiencia materna de ácido fólico. Se hacen recomendaciones relativas a las políticas de salud pública que se requieren para modificar esta situación a corto plazo y con un bajo costo-beneficio.

**PALABRAS CLAVE:** Ácido fólico, factores de riesgo, enfermedad cardiovascular, fortificación de alimentos.

## FOLIC ACID DEFICIENCY IN THE VENEZUELAN POPULATION

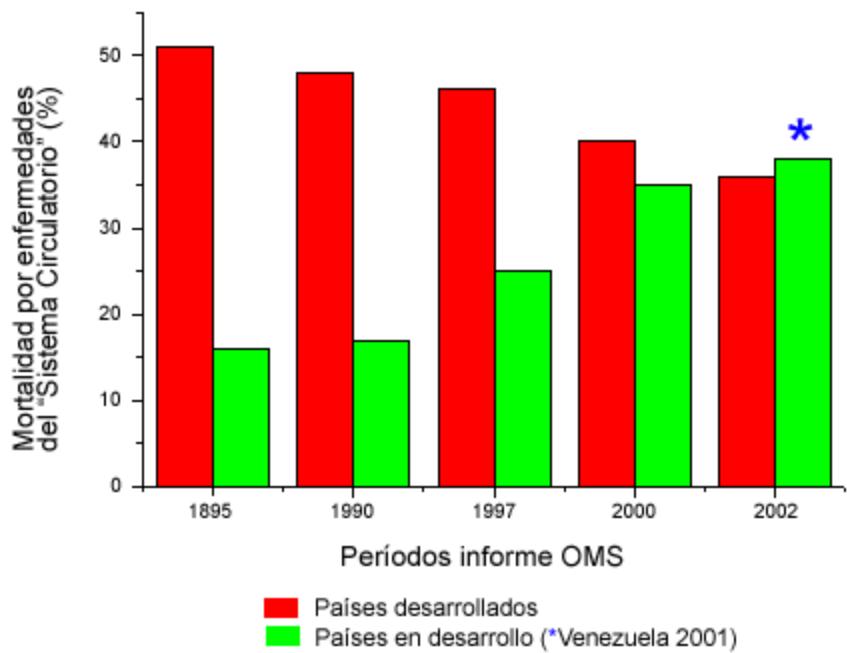
### SUMMARY

Ethical considerations compelled us to report results from the preliminary analysis on plasma folate levels, of data obtained from a national survey on "emergent" cardiovascular risk factors, in apparently healthy individuals ( $N = 3200$ ) in the period from 2000 to 2003. Our results indicate the existence of a serious deficit of plasma folate in the general population (6.26 nM) corresponding to about 50% below the minimal recommended value established by the World Health Organization (WHO) of 12 nM. This value in females in the age range of 15 to 45 years (reproductive period) is even a little lower (5.96 nM). This situation is highly concerning due to the well-known association of maternal folate deficiency with the development of congenital anomalies (spina bifida) and the apparition of Down syndrome. We suggest some public health policies (already implemented in other countries) with a low cost/benefit index and the possibility of modifying the situation in a relatively short time.

**KEY WORDS:** Folic acid, risk factors, cardiovascular disease, food fortification

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, según la Organización Mundial de la Salud, las enfermedades cardio y cerebrovasculares son la causa más importante de muerte en la población mundial (36% en los países desarrollados) [1]. En Venezuela, las enfermedades del sistema circulatorio constituyen también la causa más importante de mortalidad y morbilidad y las cifras, aunque un poco más elevadas, no son muy diferentes de las reportadas internacionalmente (37%) [2]. Llama la atención, que al contrario de lo que se observa en países desarrollados, en los países en desarrollo las cifras van en aumento [1] (Figura 1).



**Figura 1**

Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio, adaptada del reporte 2002 y 2003 de la OMS y del Anuario Estadístico del MSDS de Venezuela 2003

\*Representa valor de 2001 en Venezuela

El concepto "multifactorial" del proceso arterioesclerótico ha conducido, en la práctica, a agrupar los diversos factores de riesgo en dos grandes categorías: Modificables y No Modificables. Entre los primeros se incluyen aquellos relacionados con la "calidad de vida", como son los hábitos nutricionales, el tabaquismo, la actividad física, etc., así como aquellos relacionados con ciertas patologías primarias, susceptibles de ser tratadas médicaamente, tales como diabetes e hipertensión arterial, entre otras.

Modificables	No modificables
Calidad de vida <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hábitos nutricionales</li> <li>• Tabaquismo</li> <li>• Actividad física</li> </ul> Patologías primarias Diabetes Hipertensión arterial	Edad Sexo Genotipo

En los últimos cinco años, se ha establecido que niveles plasmáticos de homocisteína moderadamente elevados constituyen un factor de riesgo aterotrombótico que es independiente de los otros factores clásicos conocidos (p.ej. dislipidemias) [3]. Existe una estrecha relación entre los niveles de Homocisteína plasmática y los niveles de ácido fólico y vitamina B12 [4], que a su vez son, en cierta forma, un reflejo de los hábitos alimenticios de la población. Por otra parte, la deficiencia de ácido fólico ha sido clásicamente asociada a la aparición de defectos

congénitos del tubo neural y a malformaciones cardíacas, y más recientemente se ha considerado como un factor de riesgo para la aparición de síndrome de Down [5]. Estos factores de riesgo (Deficiencia de ácido fólico y la hiperhomocisteinemia asociada) son fácilmente susceptibles de ser disminuidos, ya sea a través de campañas educativas sobre calidad de la alimentación o, más rápida y efectivamente a través de la fortificación de alimentos de consumo masivo con ácido fólico. Esta última opción ha sido oficialmente implementada en USA desde 1996 [6], en Canadá desde 1998 [7], en Chile desde comienzos del 2001[8] y en Costa Rica desde el 2002 [9]. En Venezuela no se conoce el nivel plasmático de este factor de riesgo ni los niveles actuales de ácido fólico o vitamina B12. El deterioro de la calidad de vida de la población general en la última década hace sospechar que puede existir tal deficiencia en estas vitaminas, sin embargo, la recomendación de una política de fortificación de alimentos de consumo masivo (que ya se realiza para hierro y vitamina A), con ácido fólico y B12, requiere de un sustento experimental apropiado. La hipótesis planteada es que la corrección de la(s) eventuales deficiencias de las vitaminas mencionadas, debe traducirse en una sensible disminución de los niveles de Homocisteina plasmática así como de las patologías asociadas. Evidencia experimental reciente indica que la disminución de los niveles de Homocisteina con ácido fólico corrige dramáticamente la disfunción endotelial experimental [10]. A largo plazo, el control de éste y otros factores de riesgo debería contribuir a una disminución de la incidencia de enfermedad arterial y de los defectos congénitos ya mencionados.

Estos resultados fueron presentados como Informe Técnico a la Comisión de Ciencia, Tecnología y Comunicación de la Asamblea Nacional en Octubre del 2003 y a la Comisión del CODEX Alimentario en Noviembre del 2003.

## OBJETIVO DEL PROYECTO ORIGINAL

Evaluando una serie de parámetros bioquímicos y antropométricos que en su conjunto reflejan el riesgo de enfermedad arterial (cardiovascular, cerebrovascular), en una muestra poblacional representativa del universo del país. En el presente reporte, sólo presentamos los resultados del análisis de los datos correspondientes a los niveles de ácido fólico en la población estudiada. Este proyecto ha sido financiado por el IVIC y por la adjudicación del Premio del Fondo ProSalud 2002 de CAVEFACE.

### Muestra poblacional

Con base en las fórmulas generales de muestreo aleatorio y tomando en cuenta la precisión de los métodos bioquímicos de interés en el estudio, se calculó el número de sujetos a evaluar en 3500, de ambos sexos y edad comprendida entre los 9 y los 65 años, aparentemente sanos. Teniendo presente que este estudio no constituye una evaluación de carácter "sanitario" obligatorio, por razones de ética de investigación se decidió que la participación, por parte de la población sería de carácter voluntario. El reclutamiento de los participantes se realizó a través del contacto con asociaciones comunitarias, quienes a su vez se encargaron de difundir en las comunidades respectivas los objetivos generales del proyecto, utilizando para ello medios impresos escritos en lenguaje sencillo. Se hizo hincapié en que el objetivo era evaluar personas "aparentemente sanas", aunque de ninguna manera se rechazó personas que no cumplieran los requisitos de inclusión. Los resultados de estos últimos no se toman en cuenta para el análisis

final. A todos los evaluados se les entregó por escrito el resultado de los exámenes practicados. El protocolo experimental fue evaluado y aprobado por la Comisión de Bioética del IVIC.

Hasta el momento se han evaluado 3200 personas en las siguientes áreas geográficas: Zona Metropolitana de Caracas (La Vega, Antímano, Baruta), Estado Miranda (San Antonio, Los Teques), Estado Aragua (Maracay), Estado Carabobo (Valencia), Estado Anzoátegui (Puerto La Cruz, El Rincón, Pekin), Estado Lara (Barquisimeto) y Estado Sucre (Cumaná). Se pretende completar la muestra con personas de los Estados Falcón y Portuguesa.

Estamos concientes de que por el carácter "voluntario" del diseño experimental, existe un sesgo muestral, ya que en general, sólo aquellas personas que de alguna manera se interesan en el aspecto de salud van a estar interesadas en participar en el estudio. Esto hace que al momento de la interpretación de los resultados, estos reflejen, básicamente, el escenario "más favorable".

#### Parámetros evaluados

##### Bioquímicos

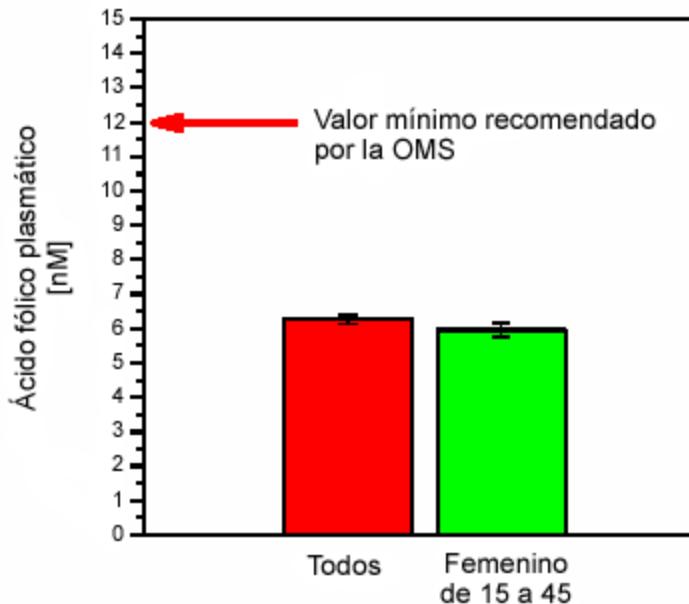
- a) Clásicos: Colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja y alta densidad, glicemia, fibrinógeno, creatinina.
- b) Emergentes: Homocisteína plasmática, ácido fólico, vitamina B12, Proteína C reactiva, insulina, mutaciones genéticas relacionadas con homocisteína.

##### Antropométricos

- a) Historia clínica con énfasis en antecedentes de enfermedad arterial e ingestión de suplementos vitamínicos.
- b) Talla, peso, tensión arterial, medidas de cintura y cadera.

#### Resultados del análisis preliminar de los niveles de ácido fólico

Como se muestra en la figura 2, el nivel de ácido fólico plasmático en la población estudiada ( $N = 3200$ ) se encuentra muy por debajo del valor mínimo recomendado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 12 nM. Para esta muestra, el valor promedio es de 6,26 nM con un Intervalo de Confianza de 95% de 6,13 a 6,39 nM. En esta muestra poblacional, el 87% de los evaluados presentan valores por debajo del mínimo recomendado por la OMS. Al analizar los resultados obtenidos en esta muestra, de mujeres en edad fértil (15 a 45 años,  $N = 900$ ), se encuentra un valor promedio de 5,96 nM con un Intervalo de Confianza de 95% de 5,75 a 6,18 nM. El 89,5% de las mujeres evaluadas presenta valores por debajo de 10 nM.



**Figura 2**

Valores promedio (IC 95%) de ácido fólico plasmático en la muestra poblacional estudiada total y en las mujeres de esa misma muestra en edad fértil. Incluye personas que toman polivitamínicos

Este resultado, obtenido en una muestra poblacional que se puede considerar representativa de la población general, indica claramente que estamos en presencia de una deficiencia importante de ácido fólico. Resultados similares han sido encontrados en un estudio realizado en la ciudad de Maracaibo en sujetos mayores de 50 años (Comunicación personal, Doctora Gladys Maestre, Laboratorio de Neurociencias, Universidad del Zulia). El análisis preliminar de los niveles plasmáticos de vitamina B12 indica que solo el 17% de la población estudiada por nosotros se encuentra por debajo del nivel mínimo recomendado de 180 pM.

Las consecuencias a mediano y largo plazo del déficit de ácido fólico se van a traducir en un incremento en las patologías ligadas a la misma y mencionadas más arriba: Defectos congénitos del tubo neural (espina bífida), malformaciones cardíacas, síndrome de Down y posiblemente potenciación de otros factores de riesgo de enfermedad arterial.

## MEDIDAS NECESARIAS PARA CORREGIR ESTA DEFICIENCIA

A diferencia de los otros factores de riesgo modificables mencionados en la introducción, la deficiencia de ácido fólico (al igual que la de hierro) es fácil de corregir a corto plazo. Se basa en la decisión de Estado de fortificar ciertos alimentos, de consumo masivo, con concentraciones adecuadas de ácido fólico sintético. Los alimentos susceptibles de fortificación son fundamentalmente los granos (arroz), cereales, las pastas, las harinas de maíz y de trigo. La suma de la oferta diaria de ácido fólico proveniente de alimentos fortificados no debe ser menor a 400 microgramos ni mayor de 1 miligramo (a fin de proteger a una pequeña sub-población que podría padecer de anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B12 y a los ancianos que son propensos a este tipo de deficiencia).

Decisiones de Estado de este tipo han sido implementadas en USA desde 1996, Canadá desde 1998, Chile desde 2000 y Costa Rica desde 2002. El seguimiento en el tiempo de este tipo de

intervención nutricional ha demostrado su eficacia en USA y Canadá y está en proceso en Chile.

En el caso de USA, la FDA reglamentó el nivel de fortificación de "todos" los cereales.

#### Productos a fortificar y niveles de fortificación

Producto a enriquecer (CFR 21)	Ácido fólico ( $\mu\text{g}$ por 100 g)
Productos de panificación (Part 136)	
Pan, panecillos, buñuelos, etc	95
Harinas de cereales y productos relacionados (Part 137)	
Harina	154
Sémola	154 - 220
Hojuelas de maíz	154 – 220
Fécula	154 – 192
Arroz	154 - 308
Pastas alimenticias (Part 139)	
Macarrones	198 – 264
Fideos	198 - 264

En el caso de Chile, por medio de la Resolución Exenta N° 543 del año 2000, emitida por el Ministerio de Salud, se ordenó la fortificación de la harina de panificación con un nivel de ácido fólico de 220  $\mu\text{g}$  por 100 g de producto.

En Costa Rica, por medio de la Resolución N° 30031 de enero de 2002, emanada de la Presidencia de la Republica y del Ministerio de Salud, se ordenó la fortificación del arroz con 180  $\mu\text{g}$  de ácido fólico por 100 g de producto.

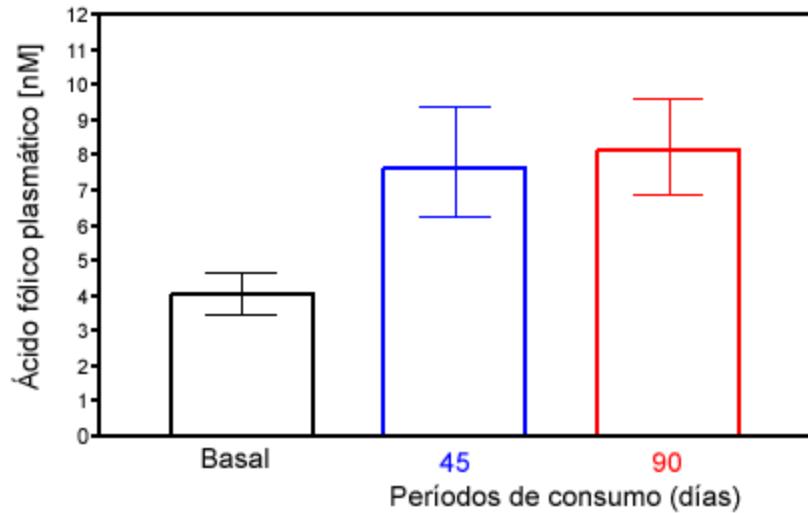
En Europa, la mayoría de los países no han emitido resoluciones similares, sin embargo, el Departamento de Salud del Reino Unido ha recomendado la fortificación de cereales con 240  $\mu\text{g}$  de ácido fólico por 100 g de producto.

En nuestro caso, a objeto de tener un punto de partida para la eventual implementación de medidas similares, diseñamos un protocolo piloto, simple, para evaluar el efecto de la ingestión de arepa preparada con harina de maíz precocida, fortificada con aproximadamente 190 microgramos de ácido fólico sintético por 100 gramos de producto. Se estudió la variación de los niveles de ácido fólico plasmático en 25 adultos sanos a los cuales se les había demostrado previamente niveles muy bajos de ácido fólico (< 5 nM).

El protocolo empleado fué el siguiente:

1. Manteniendo el régimen dietético usual de cada sujeto participante, se les suministró a cada uno una arepa (50-75 gr) preparada con harina de maíz fortificada con ácido fólico a una concentración nominal de 190  $\mu\text{g}/100$  gr de producto (rango = 170 a 220  $\mu\text{g}/100$  gr de producto), en el desayuno diario.
2. A los 45 y 90 días después de iniciado el protocolo, se determinaron los niveles de ácido fólico y Homocisteína plasmáticos.
3. Los valores obtenidos para cada periodo se compararon con los valores basales (t-Test pareado).

La Figura 3 resume los resultados obtenidos a los 45 y a los 90 días de iniciado el protocolo.



**Figura 3**

Niveles promedio (IC 95%) de ácido fólico plasmático a los 45 y 90 días de iniciado el consumo diario de una arepa (50 a 75 gr.) preparada con harina de maíz enriquecida con ácido fólico

Este resultado sugiere que:

1. El ácido fólico sintético agregado a la harina de maíz resiste la cocción y es satisfactoriamente absorbido por el organismo.
2. La respuesta se traduce en un incremento apreciable, estadísticamente significativo, de aproximadamente el doble de los valores iniciales.
3. Se requiere elevar la concentración de ácido fólico en la harina de maíz o complementarlo con la fortificación de otros alimentos de consumo masivo, ya que no fué posible alcanzar el valor mínimo recomendado por la OMS de 12 nM aún despues de 90 días (24 semanas).

Recomendaciones para implementar medidas correctivas a corto plazo

1. Comenzar a la brevedad el estudio de una ley o Resolución ministerial sobre la implementación de la fortificación de ciertos alimentos de consumo masivo con ácido fólico sintético. Existe en nuestra legislación una disposición similar sobre la fortificación de la leche con hierro y vitamina A.
2. Realizar en un corto plazo, los estudios correspondientes que permitan escoger el nivel de fortificación apropiado para modificar la deficiencia en nuestra población. Ampliar el estudio piloto hecho por el IVIC sería la vía más rápida.
3. Escoger uno o dos alimentos de uso masivo para la primera etapa de fortificación. Pareciera que harina de maíz y pastas alimenticias serían los más adecuados. Ya algunas marcas de arroz han sido fortificadas con ácido fólico (Primor Enriquecido, 17,7 µg por 100 g de producto)
4. Iniciar campañas educativas que abarquen la mayor parte de la población.
5. Proveer los fondos necesarios para el diseño y la implementación del protocolo de seguimiento de la efectividad de dicha fortificación al año y a los dos años de iniciada.
6. Establecer, de manera confiable, la incidencia de defectos del tubo neural en la población, previo al inicio de la fortificación. Igualmente para las patologías aterotrombóticas, aún

cuando el posible efecto benéfico de la fortificación con ácido fólico sobre estas patologías requiere de un lapso de seguimiento bastante más largo. Ambos datos serán de gran ayuda en la evaluación del beneficio derivado de las medidas que se implementen.

## REFERENCIAS

1. The World Health Report on Global Health 2003. World Health Organization, 2003.
2. Anuario de Mortalidad 2001. Ministerio de Salud y Desarrollo Social, Junio 2003.
3. DACH-LIGA Homocysteine (German, Austrian and Swiss Homocysteine Society): Consensus Paper on the Rational Clinical Use of Homocysteine, Folic Acid and B-Vitamins in Cardiovascular and Thrombotic Diseases: Guidelines and Recommendations. Clin. Chem. Lab. Med., 2003; 41: 1392-1403.
4. Jacob Selhub, Paul F. Jacques, Irving H. Rosenberg, Gail Rogers, et al. Serum Total Homocysteine Concentrations in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1991-1994): Population Reference Ranges and Contribution of Vitamin Status to High Serum Concentrations. Ann. Intern. Med., 1999; 131: 331-339.
5. Hobbs, C.A., Sherman, S.L., Yi, P., Hopkins, S.E., et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. Am. J. Hum. Genet., 2000; 67: 623-630.
6. Food and Drug Administration. Food Standards: Amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. 21 CFR Parts 136, 137, 139. Fed. Regist., 1996; 61: 8781-8797.
7. Health Canada 1997. Regulations Amending the Food and Drug Regulations (1066). Canada Gazette, Part I, pp 3702-3705.
8. Fortificación Obligatoria de la Harina de Panificación. Resolución Exenta N° 543 de 2002.
9. Resolución N° 30031, 02ene02 de la Presidencia de la República y el Ministro de Salud.
10. Jeetendra Thambyrajah, Martin J. Landray, Heathet J. Jones, et al. A randomized Double-Blind Placebo-controlled Trial of the effect of Homocysteina-Lowering Therapy with Folic Acid on Endothelial Function in Patients eith Coronary Artery Disease. J. Am. Coll. Cardiol., 2001; 37: 1858-1863.