

Estado de ácido fólico en embarazadas adolescentes y adultas en el primer trimestre del embarazo

María Adela Barón,¹ Evelyn Peña,¹ Armando Sánchez,¹ Liseti Solano.¹

Resumen: El embarazo está asociado con una disminución de las reservas corporales de ácido fólico, lo que puede llevar a deficiencia, especialmente en mujeres de bajo nivel socioeconómico. El propósito del estudio fue evaluar el estado de ácido fólico en el primer trimestre del embarazo. Se trata de una investigación transversal, descriptiva, de 214 embarazadas adolescentes y adultas del Estado Carabobo (1997). Se determinó ácido fólico sérico y eritrocitario por radioensayo. Se calcularon estadísticos descriptivos, chi-cuadrado y prueba "t". Para el ácido fólico sérico se consideró balance negativo o deficiente, niveles menores a 3 ng/ml, y riesgo de deficiencia entre 3-6 ng/ml. El ácido fólico eritrocitario fue deficiente si el nivel era menor a 140 ng/ml y en riesgo entre 140 a 160 ng/ml. El 61,7% eran adolescentes y 38,3% adultas. El promedio para ácido fólico sérico fue 12,1±9,0 ng/ml, con 4,2% de embarazadas en balance negativo y 21,0% a riesgo. Para ácido fólico eritrocitario el promedio fue 375,6±186,3 ng/ml, con 7,6% de deficiencia y 3,8% de riesgo. De las adolescentes, 2,3% tenía deficiencia de folato y 13,6% estaban a riesgo, mientras que en las adultas, un 1,9% tenía deficiencia y 7,5% estaba a riesgo. No hubo diferencias significativas ($p>0,05$) en la prevalencia de alteraciones de folatos entre adolescentes y adultas. El grupo estudiado presentó déficit subclínico, lo cual antes o en el primer trimestre de embarazo es de suma importancia ya que podría alterar el crecimiento celular incrementando el riesgo de defectos del tubo neural. *An Venez Nutr 2002; 15(2): 74-81.*

Palabras clave: ácido fólico, embarazo, anemia, adolescentes, adultas, deficiencia de ácido fólico.

Folic acid in pregnant adolescents and adults in the first trimester of pregnancy

Abstract: Pregnancy is associated with a decrease of the body reserves of folic acid, which could lead to deficiency; especially in women of low socioeconomic level. This study was aimed to evaluate folic acid status in the first trimester of pregnancy. A cross - sectional descriptive study of 214 pregnant adolescents and adults from Carabobo state in 1997 was designed. Serum and erythrocyte folic acid was measured by radioassay. Statistical analysis included descriptive, chi-square and "t" test. Serum folic acid was considered in negative balance or deficient when it was below 3 ng/ml and at risk of deficiency between 3 and 6 ng/ml. Erythrocyte folic acid was deficient when levels were below 140 ng/ml and at risk when levels were between 140 to 160 ng/ml. 61.7% of the pregnant women were adolescents and 38.3% adults. Mean serum folic acid was 12.1±9.0 ng/ml, and 4.2% of pregnant women were in negative balance and 21.0% at risk. For erythrocyte folic acid, the mean was 375.6 ±186.3 ng/ml, and 7.6% of women were deficiency and 3.8% at risk. According to age, 2.3% of adolescents had folate depletion and 13.6% were at risk, while 1.9% of adults were folate depleted and 7.5% at risk. There were no significant differences ($p>0.05$) between adolescents and adult pregnant women. Even though folate levels were within normal range, an important proportion of subclinical deficiency was present. This situation in the first trimester of pregnancy is relevant due to the increased risk for fetal cellular growth and consequent neural tube alterations. *An Venez Nutr 2002; 15(2): 74-81.*

Key words: folic acid, pregnancy, anemia, adolescents, adults, folic acid deficiency.

Introducción

El embarazo está frecuentemente asociado con una disminución de las reservas corporales de algunos nutrientes, especialmente en mujeres jóvenes, de nivel socioeconómico bajo, multíparas y de bajo

consumo dietético, lo que puede conducir a deficiencias específicas de nutrientes; entre ellos el ácido fólico, el hierro y la vitamina B12 (1-3).

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble, cuya función más importante es servir como coenzima en diferentes vías metabólicas. Esta vitamina tiene un papel relevante durante el embarazo, al ser responsable del aumento de la síntesis de ácidos nucleicos, debido al incremento en sus demandas en respuesta al rápido crecimiento de tejidos, por el crecimiento uterino, el

¹Centro de Investigaciones en Nutrición "Dr. Eleazar Lara Pantin". (CEINUT). Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad de Carabobo. AP 3458. Valencia. Estado Carabobo. Venezuela. 2002-A. E-mail: mbaron@uc.edu.ve y mariadelab@telcel.net.ve

desarrollo de la placenta, la expansión del volumen sanguíneo y el crecimiento fetal (4,5). La importancia de estudiar el ácido fólico reside en que esta vitamina es un elemento esencial para la hematopoyesis durante el crecimiento corporal per sé del organismo y durante el embarazo. Su deficiencia causa defectos del tubo neural, tales como: espina bífida, anencefalia, inencefalia, encefalocefalia y sirenomelia, siendo para Venezuela, la prevalencia tanto de anencefalia como de espina bífida de 0,5 a 2 por mil nacidos vivos (5-12).

La deficiencia nutricional de folato tiene una amplia distribución mundial con diferentes grados de severidad, siendo la forma subclínica la más prevalente en las mujeres embarazadas. Adicionalmente, se debe considerar la baja biodisponibilidad de esta vitamina en los alimentos (13), así como también sus pérdidas que pueden alcanzar hasta un 50% durante la preparación comercial o casera de los alimentos, por prácticas inadecuadas de cocción (14); con lo cual no se pueden cubrir los requerimientos del embarazo. Esto favorece el desarrollo de deficiencia, comprometiendo seriamente la salud de la madre y el crecimiento de su hijo (15,16).

Es importante destacar que para Venezuela, los datos del aporte dietario de folato no están contenidos en la Tabla de Composición de Alimentos para Uso Práctico (17), por lo cual es muy difícil estimar este aporte, a menos que se usen los contenidos de Tablas extranjeras, lo cual de todos modos genera inconsistencias en las estimaciones.

A nivel mundial, la población de adolescentes asciende a más de 1.000 millones y en los países en desarrollo, una de cada cuatro personas es adolescente, a diferencia de una de cada siete en los países desarrollados (1). Venezuela es uno de los países del mundo con mayor índice de natalidad (25,60/00 habitantes) y con un 80% de la población menor de 35 años de edad. En las consultas de obstetricia de los distintos centros asistenciales del país, el porcentaje de adolescentes embarazadas (19,6%) es mucho más alto que en países desarrollados (3,3%), contribuyendo al aumento del grupo de pacientes consideradas de alto riesgo obstétrico, y como consecuencia, estos embarazos han pasado a constituir un problema de salud pública (18-21). Además, si la adolescente se embaraza es posible que el riesgo de desarrollar deficiencias nutricionales sea más alto (9-11).

Debido a la escasa información que existe en Venezuela sobre la relación entre folato y embarazo; así como sobre la situación de este nutriente en la población, este estudio tuvo como propósito evaluar el estado de ácido

fólico en mujeres venezolanas (adolescentes y adultas) durante el primer trimestre del embarazo a fin de aportar información en un grupo de alta vulnerabilidad.

Materiales y Métodos

Se trata de una investigación de tipo transversal, descriptiva y de observación de campo, a fin de conocer los niveles de ácido fólico y parámetros hematológicos en un grupo de embarazadas adolescentes y adultas que asisten la Maternidad del Sur "Dr. Armando Arcay", en la ciudad de Valencia. Estado Carabobo, Venezuela.

La población estuvo constituida por el 100% de las embarazadas que acudieron a su primer control prenatal, en la mencionada institución dependiente de la Fundación Instituto Carabobeño para la Salud (INSALUD), durante el año 1997.

La muestra estuvo formada por 214 embarazadas primigestas o múltiparas, con edad cronológica entre 13 y 39 años, de las cuales 132 (61,7%) eran adolescentes (entre 13-18 años) y 82 (38,3%) eran adultas (entre 19-39 años). Para ser incluidas, debían tener una edad gestacional menor de 14 semanas (primer trimestre del embarazo), no estar sometidas a regímenes alimentarios especiales, no haber recibido algún tipo de suplementación antes del control prenatal, no presentar alguna patología, y no ingerir bebidas alcohólicas, ni usar drogas o medicamentos que interfirieran en el metabolismo del folato, tales como: anticonceptivos orales en los meses previos al embarazo, antiácidos, anticonvulsivantes, entre otros (22,23).

Para la realización de este estudio se obtuvo el consentimiento del Comité de Ética de la Maternidad. Las embarazadas fueron informadas sobre los objetivos del estudio, así como sobre los beneficios y posibles riesgos para ellas y sus hijos. Se mantuvo en estricta confidencialidad la identificación de las participantes y los datos recolectados durante el estudio se utilizaron para fines científicos y de beneficio para la embarazada.

A cada embarazada se les practicaron las siguientes evaluaciones:

1. Socioeconómica, por el método Graffar Modificado para Venezuela por Méndez Castellano (24).
2. Hematológica, mediante determinación de hemoglobina, hematocrito, conteo eritrocitario, usando un contador hematológico semi-automatizado modelo Sysmex F-500 y con estas variables se calculó el Volumen Corpuscular Medio (VCM).

3. Bioquímica, se determinaron los niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario mediante ensayo radiométrico con el Kit comercial "Solid Phase No Boil Assay Folic Acid Kit, de Diagnostic Products Corporation, DPC.

Para las determinaciones hematológicas y bioquímicas se tomaron en condiciones de ayuno, 7 ml de sangre periférica mediante punción venosa y en ambiente de penumbra. Cuatro mililitros se colocaron en tubos de polipropileno envueltos previamente con papel de aluminio para evitar la acción de la luz sobre el ácido fólico. El suero, libre de hemólisis, se obtuvo mediante centrifugación y se almacenó en tubos de polietileno color ámbar a -70°C y se usó para la determinación de ácido fólico sérico. Los 3 ml de sangre restantes, se colocaron en tubos de vidrio conteniendo 25 μl de EDTA como anticoagulante y se destinó para las determinaciones hematológicas de: hemoglobina, hematocrito, recuento eritrocitario y VCM; así como también la determinación de folato eritrocitario.

Esta determinación de folato eritrocitario se inició con la preparación de un hemolizado de 100 μl de sangre anticoagulada con 2 ml de ácido ascórbico al 1% (para prevenir la oxidación del folato). Dicha preparación se hizo el mismo día de la toma de la muestra y se almacenó en alícuotas a -70°C , en tubos de polietileno color ámbar, hasta el momento de su análisis.

Los datos fueron tabulados y se realizó análisis estadístico, aplicando medidas de tendencia central (media aritmética, desviación estándar), distribución de frecuencia, chi-cuadrado, y prueba "t" (25,26).

Los puntos de corte para definir "anemia" durante el primer trimestre de gestación, fueron inferiores a 11g/dL para hemoglobina y menor a 33% para hematocrito (27-31). Se consideró macrocitosis, cuando el VCM fue superior a 94 fL (29,32,33).

Dado que los niveles de ácido fólico se determinaron en dos compartimientos: suero y eritrocito, los indicadores se utilizaron según el compartimiento. El ácido fólico sérico se usó como indicador de balance negativo o deficiencia aguda de folato, ya que sus niveles se modifican debido a cambios recientes en el consumo o a cambios temporales en su metabolismo; aún cuando las reservas tisulares permanecen estables (20,23). Se establecieron como puntos de corte, niveles inferiores a 3,0 ng/ml como "balance negativo", "a riesgo" entre 3.0 y 6,0 ng/ml y "aceptable" mayor de 6,0 ng/ml.

El ácido fólico eritrocitario se usó como indicador de deficiencia, ya que proporciona información acerca de las reservas corporales de esta vitamina (5,13,20,23). Se

consideró como "deficiente" cifras menores de 140 ng/ml, "a riesgo" de 140 a 160 ng/ml, y "aceptable" mayor de 160 ng/ml (20,33,34).

Resultados

De las 214 mujeres embarazadas que se estudiaron, 94,3% pertenecía a los estratos más pobres de la población (estrato IV y V según Graffar) correspondientes a pobreza relativa y pobreza crítica. En el Cuadro 1 se presentan los resultados para las variables bioquímicas y hematológicas de todas las embarazadas evaluadas, encontrándose que para las variables: ácido fólico sérico, ácido fólico eritrocitario, hemoglobina, hematocrito y VCM, los valores promedio fueron normales. Para el ácido fólico sérico, hubo una prevalencia de 4,2% en balance negativo y 21,0% a riesgo. Para el eritrocitario, 7,6% de las embarazadas estaban deficientes y 3,8% a riesgo de deficiencia y el 15,4% de las embarazadas presentó anemia.

En el Cuadro 2, se presentan los estadísticos descriptivos por grupo de edad, para las variables bioquímicas y hematológicas, observándose que no hubo diferencias significativas ni en los niveles de folato sérico ni eritrocitario entre las adolescentes y las adultas.

Cuadro 1. Variables bioquímicas y hematológicas de todas las embarazadas evaluadas.

Variables	Valor	Categorías
Acido fólico sérico (X± DS)	12,1± 9,0 ng/ml	
<3 ng/ml (%)	4,2	Balance negativo
3 - 6 ng/ml (%)	21,0	A riesgo
Acido fólico eritrocitario (X± DS)	375,6± 186,3 ng/ml	
< 140 ng/ml (%)	7,6	Deficiente
140 - 160 ng/ml (%)	3,8	A riesgo
Hemoglobina (X± DS)	12,1± 1,0 g/dl	
< 11 g/dl (%)	15,4	Anemia
Hematocrito (X± DS)	36,8± 2,9%	
< 33% (%)	7,0	Bajo
VCM (X± DS)	86,4± 6,7 fL	
Mayor de 94 fL	13,6%	Macrocitosis

VCM: Volumen Corpuscular Medio

Cuadro 2. Distribución de las variables bioquímicas y hematológicas de las embarazadas evaluadas.

	Adolescentes	Adultas	p
Ac. fólico sérico (X± DS)	11,8± 9,1 ng/ml	12,6± 8,9 ng/ml	0,461
<3 ng/ml (%)	2,3	1,9	
3 - 6 ng/ml (%)	13,6	7,5	
Ac. fólico eritrocitario (X± DS)	377,6± 191,3 ng/ml	363,8± 156,9 ng/ml	0,913
< 140 ng/ml (%)	7,6		
140 - 160 ng/ml (%)	2,3	1,3	
Hemoglobina (g/dl) (X± DS)	12,1± 1,1 g/dl	12,3± 1,0 g/dl	0,205
< 11 g/dl (%)	9,3	6,1	
Hematocrito (X± DS)	36,6± 3,03%	37,1± 2,84%	0,176
< 33% (%)	4,7	2,3	
VCM (%) (X± DS)	85,7± 6,8 fL	87,6± 6,4 fL	0,037*
>94 fL(%)	7,0	6,5	

t de Student: -2,096 *p<0,05

Las prevalencias de balance negativo de folato y de riesgo, según el folato sérico, fueron similares entre las adolescentes (2,3% y 13,6% respectivamente) y las adultas (1,9% y 7,5%); mientras que para el eritrocitario, las adolescentes tuvieron 7,6% de deficiencia de folato y 2,3% de riesgo, con el hallazgo de que en las embarazadas adultas, no hubo deficiencia de folato.

Con respecto a la hemoglobina y hematocrito no se observaron diferencias significativas entre los grupos de embarazadas estudiadas, reportándose un 9,3% anemia en las adolescentes y 6,1% en las adultas. Las prevalencias de hematocrito bajo fueron de 4,7% en las adolescentes y 2,3% en las adultas.

En cuanto al VCM, se encontró que las adultas tenían valores significativamente mayores para este índice que las adolescentes (87,6±6,4 fL vs 85,7±6,8 fL; t: -2,096, p: 0,037).

Discusión

El embarazo y la maternidad representan un reto para muchos aspectos de la vida y cuando éste ocurre durante

la adolescencia, se pueden generar situaciones adversas para la salud de la madre y la de su hijo (35,36). Por lo tanto, si se toman en cuenta las circunstancias sociales y económicas desfavorables que puedan rodear a la gestante adolescente; el embarazo podría ocasionar un riesgo adicional desde el punto de vista biológico y nutricional (21).

En este estudio se encontró un valor promedio de ácido fólico sérico dentro del rango normal (12,1±9,0 ng/ml), similares a los reportados por Trugo (10,1 ng/ml) en embarazadas brasileras (37) y por House en embarazadas canadienses (38). Sin embargo, el promedio de ácido fólico sérico hallado en el presente estudio fue superior al reportado para Venezuela por Agüero (5 ng/ml) en 1994, tomando como base los estudios realizados por Diez-Ewald en la ciudad de Maracaibo en 1972 (39). Esta diferencia pudiera deberse a la metodología empleada para la determinación del ácido fólico, ya que el estudio realizado en Venezuela en 1972 utilizó el método microbiológico, el cual no solo es de complicada realización sino que tiene limitaciones importantes en la sensibilidad y especificidad, lo que se ha modificado favorablemente en el método radiométrico (23,40).

A pesar de que los valores séricos estaban dentro del rango aceptable, se observó que 4,2% tenían niveles séricos bajos, indicando “balance negativo” de folato; lo cual fue inferior al reportado por Bailey en adolescentes embarazadas norteamericanas (41). Aún cuando se observó una prevalencia de balance negativo de folato baja, se encontró que el 21% de embarazadas estaban “a riesgo” de deficiencia para esta vitamina; prevalencia también inferior a la reportada por Bailey (48%) y por Ackurt en embarazadas de Turquía (59,7%) (41,42).

Esta diferencia con respecto a los estudios mencionados, se puede deber a que la cifra de prevalencia de éstos fue obtenida del promedio de los niveles de ácido fólico en los tres trimestres de embarazo; mientras que en el presente estudio el 4,2% de prevalencia de deficiencia corresponde a los niveles de ácido fólico sérico en las primeras semanas de gestación; en las cuales hay cambios menores si se compara con las necesidades del resto del embarazo (23,43).

La concentración de ácido fólico eritrocitario es muy importante como indicador del estado de folato ya que refleja la concentración de éste en los depósitos tisulares, es menos sensible a fluctuaciones de corta duración que el folato sérico y disminuye solamente después de varios meses de privación (13,23). En este estudio se obtuvieron valores considerados aceptables para este indicador, los cuales fueron superiores a los reportados por otros autores (37,38,44,45).

Sin embargo el hallazgo de que 7,6% ya había agotado sus reservas tisulares de folato, muestra el riesgo nutricional en el grupo estudiado. La prevalencia de deficiencia fue inferior a otros estudios, los cuales han reportado cifras hasta de 59,7% (3,38,42,46), diferencia que encuentra explicación parcial en el hecho de que en algunos de estos estudios existían embarazadas con alto riesgo de defectos del tubo neural y en otros, la mayor proporción de embarazadas estudiadas tenían edad gestacional superior a 16 semanas, etapa en la cual los niveles de folato declinan a causa de una mayor utilización y expansión del volumen plasmático.

Aún cuando no hubo diferencias estadísticamente significativas, las adolescentes tenían una prevalencia de balance negativo y de "a riesgo" de ácido fólico sérico y de deficiencia (eritrocitario) ligeramente superior al de las adultas, lo cual era de esperarse; ya que en las adolescentes, el embarazo les impone mayores riesgos de tipo nutricional debido a la suma del aumento de los requerimientos por crecimiento materno con los propios del embarazo (21). Esta situación ubica al grupo de adolescentes estudiadas en alto riesgo desde el punto de vista biológico, nutricional y de complicaciones durante el embarazo, tales como abortos espontáneos, partos pretérminos o retardo del crecimiento intrauterino (5,16,20,21,28,47).

Por lo tanto, el estado nutricional de ácido fólico es un aspecto importante para la preparación del embarazo, especialmente en las primeras semanas; ya que es una etapa fundamental en el desarrollo del sistema nervioso central (48); tomando en cuenta que la placa neural del embrión se cierra para formar el tubo neural entre los 24 y 28 días después de la concepción, período en el que la mayoría de las mujeres no se han dado cuenta de que están embarazadas (49).

De modo que una deficiencia en las primeras semanas del embarazo perjudica el crecimiento y la división celular, resultando en anomalías en el feto y la placenta, que pueden traer como consecuencia la aparición de defectos del tubo neural (5,20,28,41).

Se conoce que el embarazo es un estado fisiológico en el cual es muy frecuente la anemia debido a la mayor necesidad por parte del organismo de nutrientes esenciales para la eritropoyesis, con el fin de hacerle frente al incremento del volumen sanguíneo de la madre y rápido crecimiento del feto y placenta (50,51).

En este estudio la prevalencia de anemia observada (15,4%) fue similar a la reportada por Bolzan y Fujimori en adolescentes embarazadas argentinas (15,9%) y brasileras (14,2%) respectivamente (52,53).

Sin embargo, el porcentaje de embarazadas anémicas fue inferior al reportado por Layrisse y García, tomando como base los estudios realizados por Diez-Ewald en la ciudad de Maracaibo (18%) en el período 1989-1990 (54,55) y al reportado por Fundacredesa (40,9%) para 1996-1998 (56,57). Esta disminución en la prevalencia de anemia respecto a otros estudios venezolanos; pudiera ser el resultado de la fortificación de la harina de maíz y de trigo con hierro y vitaminas; la cual ha contribuido en la reducción de la prevalencia de anemia en la población venezolana (55,56).

La prevalencia de anemia observada, también se ubicó por debajo de la reportada en otros estudios latinoamericanos, con cifras de prevalencia entre 17,0 y 35,1% (51,57-60).

Se debe tener en cuenta que la anemia del embarazo es de origen multicarenal, en el que pueden estar involucrados factores nutricionales y no nutricionales. En este estudio se evaluó como factor nutricional, únicamente las concentraciones de ácido fólico sin tomar en cuenta a otros nutrientes. Entre los factores no nutricionales, se debe considerar a las enfermedades infecciosas e inflamatorias crónicas (61), cuya presencia fue considerada como criterio de exclusión en la investigación, de manera que el porcentaje bajo de la anemia observada pudiera explicarse, entre otras, por esta razón.

Una tendencia a mayor prevalencia de anemia en las adolescentes se presenta al analizar las embarazadas por grupo de edad. Del total de anémicas, solo tres adolescentes embarazadas estaban anémicas por deficiencia de folato, y de estas solo una presentó anemia macrocítica característica de esta deficiencia, lo cual refleja que para el momento del estudio muy pocas embarazadas habían alcanzado la última etapa de la deficiencia de folato, correspondiente a la anemia megaloblástica (44,62,63).

Respecto al Volumen corpuscular medio (VCM), a pesar de que el valor promedio estuvo dentro del rango normal, sí hubo valores significativamente inferiores en las adolescentes embarazadas. Esto pudiera explicarse debido a que la deficiencia de hierro y de folato pueden estar presentes dentro de un mismo individuo, dificultando la interpretación de esta variable y el diagnóstico tanto de microcitosis como macrocitosis (64).

Esta pequeña muestra de embarazadas anémicas por deficiencia de folato hace pensar que ante una prevalencia de anemia de 15%, el resto debería representar a la generada por deficiencia de hierro, la

cual es muy frecuente en mujeres embarazadas (65,66). Estudios complementarios sobre los micronutrientes hierro, vitamina B12 y vitamina A, que también se encuentran involucrados en el proceso hematopoyético, deben ser realizados para lograr un diagnóstico integral de la situación.

Se concluye que la prevalencia de anemia y deficiencia de folato en la población de embarazadas estudiadas revela una situación relativamente favorable desde el punto de vista de salud pública. Sin embargo, la presencia de una alta proporción de embarazadas "a riesgo" es una alerta que debe ser tomada en cuenta ya que su progresión puede traer consecuencias, tales como incremento en la incidencia de defectos del tubo neural. Especial consideración debe tener las adolescentes embarazadas, por representar un grupo de alto riesgo desde el punto de vista biológico y nutricional.

Referencias

1. Uzcátegui O. El embarazo en la adolescente precoz. *Rev Panam Salud Publica* 1998;3(4):262-3.
2. Freire W. Deficiencia de hierro en Latinoamérica. Estrategias de intervención. En: O'Donnell A, Viteri F, Carmuega, E. Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en América Latina. CESNI;1997.p.313-21.
3. Trugo N. Micronutrient regulation in pregnant and lactating women from Rio de Janeiro. *Arch Latinoam Nutr* 1997; 47(2) (suppl):30-4.
4. Caudill M, Cruz A, Gregory J, Hutson A, Bailey L. Folate status response to controlled folate intake in pregnant women. *J Nutr* 1997; 127: 2363-70.
5. Scholl TO and Johnson W. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000;71(suppl):1295S-303S.
6. Bower C. Folate and neural tube defects. *Nutr Rev* 1995; 53 (Pt2):33-8.
7. Perales I, Ramos Y, Perfetto P, Mendoza E, Gonzales F, Suarez J. Sirenomelia asociada a defectos del tubo neural. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2000; 60(2):127-30.
8. Anónimo. Se multiplican casos de espina bífida en el país. Caracas, Venezuela. *El Universal* 1996. Nov 12; Col 12. Disponible en: URL: <http://www.el-universal.com/1996/11/12/C12MUL.shtml>
9. Marín L, González G, Martínez B, Guevara F, Tortolero M, Brady J. Incefalia: un raro defecto del Sistema Nervioso Central. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1996; 56(3):171-5.
10. Garofflalo R, Simosa V, Moren F. Defectos de cierre del tubo neural. *Arch Venez Pueric Pediatr* 1990; 53(2): 85-9.
11. Pineda L, Navarro G, Del Villar A. Defectos del tubo neural en el Hospital Pedro García Clara, Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin* 1993; 34(1):41-52.
12. Moreno H, Valera V, Socorro L, Bracho A, Herrera M, Rodríguez Z, Concho E. Programa preventivo de defectos de nacimiento: incidencia de anencefalia en Maracaibo, Venezuela: período 1993-96. *Invest Clin* 1996; 37(4):271-8.
13. Bailey L. New standard for dietary folate intake in pregnant women *Am J Clin Nutr* 2000; 71(suppl):1304S-7S.
14. Mahan, K; Arlin, M. Vitaminas. En: *Nutrición y Dietoterapia*. Capítulo 6. Octava Edición. Editorial Interamericana; 1995.p.71-108.
15. National Research Council Recommended Dietary Allowances. 10 th Edition. National Academy Press. Washington D.C; 1989.
16. Scholl TO, Hediger M, Schal C, Khoo C. Dietary and serum folate: Their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 520-25.
17. Ministerio de Sanidad y Asistencia Social. Instituto Nacional de Nutrición. Dirección Técnica: División de Investigación en Alimentos. Tabla de composición de alimentos para uso práctico. Revisión 1999. Publicación N° 52. Serie de Cuadernos Azules. Caracas-Venezuela; 1999.
18. Castro C, Cortes M, Hernández M, Izaguirre G, Pérez J, Rey E, Roa A, Rodríguez I, Sánchez J. Aproximación a la realidad de la adolescente embarazada. *Arch Hosp Vargas* 1995; 37(3): 157-60.
19. Oficina Central de Estadística e Informática. OCEI. Anuario Estadístico de Venezuela 1994. República de Venezuela. Presidencia de la República; 1995.
20. Bailey L. The role of folate in human nutrition. *Nutr Today* 1990; 25(4):12-9.
21. Arcos E, Olivos A, Romero J, Cortez J, Saldivia J, Carretta L. Relación entre el estado nutricional de madres adolescentes y el desarrollo neonatal. *Bol Oficina Sanit Panam* 1995; 118 (6):488-97.
22. Roe, D. Diet and drug interactions. Editorial Van Nostrand. Reinhold. New York;1989.p. 60-145.
23. Sauberlich H. Folate. Water-Soluble vitamins. In: *Laboratory tests for the assessment of nutritional status*. Section II. Second Edition. CRC Press; 1999.p.103-34.
24. Méndez-Castellano, H; Méndez, MC. Sociedad y Estratificación. Método Graffar-Méndez Castellano; 1994.
25. Dawson-Saunders, B.; Trapp, R. Basic and Clinical Biostatistics. Editorial Appleton & Lange;1990.
26. Hernández R, Fernández C, Baptista P. Análisis de los Datos. Cap. 10. En: *Metodología de la Investigación*. Editorial McGraw-Hill; 1991.p.347-50.
27. Carriaga M, Skikne B, Finley B, Cutler B, Cook J. Serum transferrin receptor for the detection of iron deficiency in pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1991; 54:1077-81.
28. Institute of Medicine. Status during pregnancy and lactation. *Nutrition during pregnancy*. Washington D.C. National Academy Press;1990.
29. Scholl TO, Hediger M, Fischer R, Shearer J. Anemia vs iron deficiency: Increased risk of preterm delivery in a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1992; 57:135-39.

30. Allen L. Embarazo y deficiencia de hierro. En: O'Donnell A, Viteri F, Carmuega E. Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en América Latina. CESNI; 1997.p.135-52.
31. Viteri F. Resumen y conclusiones de las discusiones de la mesa redonda sobre evaluación del estado de nutrición en hierro. En: O'Donnell A, Viteri F, Carmuega, E. Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en América Latina. CESNI; 1997.p.153-62.
32. Balcells A. La Clínica y el Laboratorio. Interpretación de Análisis y Pruebas Funcionales. Exploración de los Síndromes. Cuadro Biológico de las Enfermedades. Editorial Masson-Salvat. 15a Edición; 1992.
33. Gibson R. Assessment of vitamin status. Chapter 11. In: Nutritional Assessment Laboratory Manual; 1993.p.163-65.
34. Gibson R. Assessment of the status of folate and vitamin B12. Chapter 22, In: Principles of Nutritional Assessment; 1990.p.461-83.
35. Wagner M, Beltrán L. La Adolescente embarazada. Ministerio de Estado para la Promoción de la Mujer. Caracas; 1991.
36. Beard J. Iron deficiency: assessment during pregnancy and its importance in pregnant adolescent. Am J Clin. Nutr 1994; 59 (Suppl):502S-10S.
37. Trugo N, Donangelo C, Henriques C. Folate and iron status of non-anemic women during pregnancy: Effect of routine folate and iron supplementation and relation of erythrocyte folate with iron stores. Nutr Res 1996;16(8):1267-76.
38. House J, March S, Ratman S, Ives E, Brosnan J, Friel J. Folate and vitamin B12 status of women in Newfoundland at their first prenatal visit. Can Med Assoc J 2000; 162(11):1557-9.
39. Agüero O. Datos antomo-fisiológicos del embarazo en Venezuela. Gac Med Caracas 1994; 102(2):127-37.
40. McNeely M. Acido fólico. En: Pesce A y Kaplan L. Química clínica. Métodos. Capítulo 70. Editorial Médica Panamericana. 1ª Edición; 1990.p.550-54.
41. Bailey L, Mahan C. Folic acid and iron status in low-income pregnant adolescent and mature women. Am J Clin Nutr 1980; 33:1997-2001.
42. Ackurt F, Wetherilt, Loker M, Hacibekiroglu M. Biochemical assessment of nutritional status in pre- and post-natal Turkish women and outcome of pregnancy. Eur J Clin Nutr. 1995; 49(8):6313-22.
43. Rondó C, Tomkis A. Folate and intrauterine growth retardation. Ann Trop Paediatr 2000; 20:253-58.
44. Kirke P, Molloy A, Daly L. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factor for neural tube defects. Q J Med 1993; 86:703-08.
45. Walker M, Smith G, Perkins S, Keely E. Change in homocysteine levels during normal pregnancy. Am J Obstet Gynecol 1999;180(3):600-4.
46. Gadowsky S, Gale K., Wolfe S, Jory J, Gibson R, O'Connor D. Biochemical folate, B12, and iron status of a group of pregnant adolescent accessed through the public health system in Southern Ontario. J Adolesc Health 1995;16(6):465-74.
47. Tan Ploog Y. Embarazo en adolescentes. UPCH. Facultad de Medicina. Lima, 1991:66.
48. Pita G. Acido fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. Rev Cubana Aliment Nutr 1998; 12(2):107-19.
49. Scott J. La importancia del ácido fólico. En: Dieta y Salud. Organó informativo de la Kellogg's 1996; 5 (1):1-7.
50. King J. Physiology of pregnancy and nutrient metabolism. Am J Clin Nutr 2000; 71(suppl):1218S-25S. Reboso J, Riveron M, Peñate M, Sánchez M, Peraza F, Escoto F. Ingesta dietética y estado de nutrición del hierro en embarazadas según índice de masa corporal. Rev Cubana Aliment Nutr 2000;14(1):33-8.
51. Bolzan A, Norry M. Perfil epidemiológico de embarazadas adolescentes en el Municipio de La Costa. Argentina. Rev Soc Argentina Ginecol 2001; 8(1):18-24.
52. Fujimori E, Oliveira I, Cassana L, Szarfarc S. Estado nutricional de hierro de gestantes adolescentes, Sao Paulo. Arch Latinoam Nutr 1999; 49(1):8-12.
53. Layrisse M. Pasado, presente y futuro de la deficiencia de hierro en Venezuela. An Venez Nutr 1994; 7:43-4.
54. García-Casal M, Layrisse M. Iron fortification of flours in Venezuela. Nutr Rev 2002; 60(7) (2 suppl):S26-S29.
55. Ministerio de la Secretaria. Impacto del enriquecimiento de las harinas en niños, jóvenes y adultos en la población venezolana. Fundacredesa;.Caracas-Agosto 1998.
56. Organización de las Naciones Unidas para la agricultura y la Alimentación (FAO). Perfil nutricional de Venezuela. FAO Roma; Diciembre 2000.
57. O'Donnell A, Carmuega E, Duran P. Deficiencia de hierro en Argentina En: 'Donnell A, Viteri F, Carmuega, E. Deficiencia de hierro. Desnutrición oculta en América Latina. CESNI; 1997.p.297-312.
58. Gay J, Padrón M, Amador M. Prevención y control de la anemia y la deficiencia de hierro en Cuba. Rev Cubana Aliment Nutr 1995; 9:52-61.
59. Gutiérrez M, Ortiz B, Carillo A, Collazo J, Fierro M, Prevalencia de anemia en mujeres con embarazo normal de una población urbana. Rev Med Hosp. Gen Mex 1997;60(1):20-5.
60. Pajuelo J, Muñoz C, Casquero J, Fernández A. Características nutricionales de las gestantes en el Hospital Nacional Dos de Mayo. An Fac Med (Perú) 1997; 58(2):99-104.
61. Meda N, Mandelbrot L, Cartoux M, Dao B, Ouangre A, Dabis F. Anaemia during pregnancy in Burkina Faso, West Africa, 1995-96: prevalence and associated factors. Bull World Health Organ 1999; 77(11):916-21.
62. Cuskelly C, Mc Nulty H and Scott, J. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: Implications for prevention of neural tube defects. Lancet 1996; 347:657-59.
63. Daly L, Kirke P, Molloy A., Weir D and Scott J. Folate levels and neural tube defects. Implication for prevention. J Am Med Assoc 1995; 274:1698-702.

64. Black A, Allen L, Pelt G, Mata P, Chavez A. Iron, vitamin B12 and folate status in Mexico: Associated factors in men and women and during pregnancy and lactation. *J Nutr* 1994;121:1179-88.
65. World Health Organization (WHO). Indicator and strategies for iron deficiency and anaemia programmes. Report of a WHO/UNICEF/UNU Consultation: Geneva: WHO, 1994:33-47.
66. Zavaleta N, Caufield LE, García T. Changes in iron status during pregnancy in Peruvian women receiving prenatal iron and folic acid supplements with or without zinc. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(4):956-61.

Recibido: 23-03-2001

Aceptado: 28-06-2002