

Ácido fólico y vitamina B12 en niños, adolescentes y mujeres embarazadas en Venezuela

Maria Nieves García-Casal¹, Maritza Landaeta- Jiménez², Crisol Osorio¹, Irene Leets¹, Patricia Matus¹, Fili Fazzino¹, España Marcos³.

Resumen: Las consecuencias de la deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 en el apropiado desarrollo y funcionamiento del organismo están bien documentadas. Este trabajo tiene como objetivo determinar la magnitud de la deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 en grupos vulnerables, pertenecientes a los estratos socioeconómicos bajos (Graffar IV y V) en Venezuela. La muestra proviene de tres encuestas de Condiciones de Vida, cuyo trabajo de campo ejecutó Fundacredesa, entre los años 2001 y 2003 en 14 ciudades del país, en la Gran Caracas y en el Estado Vargas. Se procesaron 5658 muestras de suero y se determinó ácido fólico y vitamina B12 por radio inmuno ensayo, de infantes, niños, adolescentes y mujeres embarazadas de los estratos más pobres. La prevalencia de deficiencia de ácido fólico varió entre 27,5 a 81,79% en los diferentes grupos estudiados. La deficiencia de vitamina B12 en la muestra de las principales ciudades (Nacional) fue de 11,4%, pero existió también un porcentaje similar de exceso de vitamina B12 sérica. La prevalencia de deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 en embarazadas de la Gran Caracas fue de 36,32 y 61,34%, respectivamente. La prevalencia de deficiencia de ácido fólico fue alta, especialmente en mujeres en edad reproductiva, adolescentes embarazadas y en la población estudiada en el Estado Vargas. Es perentorio que esta situación reciba una intervención inmediata, por medio de programas de suplementación a los grupos vulnerables y la ampliación del espectro de la fortificación de alimentos con este nutriente. *An Venez Nutr 2005; 18(2):155-166.*

Palabras clave: deficiencia de ácido fólico, deficiencia de vitamina B-12, niño, adolescentes, embarazadas, Venezuela.

Folic acid and vitamin B12 in children, adolescents and pregnant women in Venezuela

Abstract: Due to the consequences of folic acid and vitamin B12 deficiencies in the appropriate development and functioning of the individual, the objective of this study was to determine the magnitude of the deficiencies of folic acid and vitamin B12 in vulnerable groups from labor and poor socioeconomic strata of the Venezuelan population. A total of 5,652 serum samples were processed by radio immunoassay, to determine folic acid and vitamin B12 concentrations. The study involved 3 surveys performed during 2001-2003 and included infants, children, adolescents and pregnant women from labor and poor socioeconomic strata of the population. Prevalence of folic acid deficiency was between 27.5 and 81.79% for all groups evaluated. Vitamin B12 deficiency was 11.4% nationwide, but there was also a similar prevalence of high serum levels. Prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in pregnant women was 36.32 and 61.34%, respectively. There is a high prevalence of folic acid deficiency, especially for women of reproductive age, pregnant adolescents and for the whole population studied in Vargas State. This situation requires immediate intervention as supplementation or food fortification programs. *An Venez Nutr 2005; 18(2): 155-166.*

Keywords: folic acid deficiency, vitamin B12 deficiency, infants, children, adolescents, pregnant women. Venezuela

Introducción

El ácido fólico o pteroglutámico, pertenece al grupo de las vitaminas del complejo B. Es una molécula

hidrosoluble que debe su nombre a que fue sintetizado a partir de hojas de espinaca. Se considera un nutriente esencial. El organismo humano no es capaz de sintetizarlo, constituyendo las únicas fuentes de ácido fólico la dieta y la síntesis a partir de algunas bacterias intestinales, aunque el aporte de estas últimas es muy poco debido a que se encuentran en el intestino grueso, mientras que la absorción de ácido fólico ocurre en el yeyuno (1).

Algunas de las funciones de esta vitamina incluyen la

¹Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC). Centro de Medicina Experimental. Laboratorio de Fisiopatología. Carretera Panamericana Km 11. Apartado 21827. Caracas 1020-A Venezuela. mngarcia@medicina.ivic.ve Telef. (58212) 504-1426 Fax (58212) 504-1086. ²Fundación: Centro de Estudios sobre Crecimiento y Desarrollo de la Población Venezolana (Fundacredesa). ³Instituto Nacional de Nutrición (INN). Correo electrónico: accaniace@cantv.net accaniaso@cantv.net

síntesis de ácidos nucleicos, células sanguíneas y tejido nervioso. El ácido fólico está también involucrado en el metabolismo proteico a través de la síntesis de metionina no sólo formando parte de las proteínas, sino también como precursora de SAM (S-adenil metionina), donante universal de grupos metilo para más de 100 reacciones orgánicas, algunas de las cuales son vitales (1,2).

La deficiencia de ácido fólico es una de las más comunes en el mundo y se produce como consecuencia de una ingesta inadecuada, absorción defectuosa, metabolismo alterado o requerimientos aumentados. Algunas de las consecuencias de la deficiencia de ácido fólico incluyen: anemia macrocítica o megaloblástica, incremento en la incidencia y severidad de algunos tipos de cáncer (3,4,5), defectos del tubo neural (6,7), incremento de homocisteína y alteraciones cardiovasculares (8,9,10).

El término vitamina B12 hace referencia a un grupo de compuestos que contienen cobalto denominados cobalaminas. La importancia de esta vitamina es su papel en la síntesis de mielina, degradación de ácidos grasos, síntesis de aminoácidos e indirectamente en la síntesis de ADN (1, 10).

Toda la vitamina B12 de la naturaleza es producida por microorganismos por lo que los alimentos fermentados contienen pequeñas cantidades. Las frutas, las verduras, los cereales y sus derivados carecen de vitamina B12, salvo cuando han sido contaminados con materia fecal utilizadas como abono (2, 11).

La vitamina B12 está presente sólo en alimentos de origen animal y en vegetales contaminados con bacterias, ya que estas son capaces de sintetizarla. Junto con la vitamina D es la única vitamina que podría causar problemas de deficiencia en personas vegetarianas estrictos, aunque estén adecuadamente alimentados.

La deficiencia de vitamina B12 produce anemia megaloblástica (caracterizada por glóbulos rojos grandes e inmaduros) y alteraciones neurológicas que incluyen debilidad, parestesia, glositis, ataxia espástica, etc. Cabe destacar que la causa más común de esta anemia no es la deficiencia primaria de vitamina B12 sino la del factor intrínseco (FI), la cual se conoce entonces como anemia perniciosa, donde la deficiencia de vitamina B12 es consecuencia de la carencia de FI. En general, la deficiencia de vitamina B12 es poco usual y está asociada a las etapas avanzadas de la vida (12).

Los grupos a riesgo de sufrir deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 incluyen: toda la población donde los problemas de desnutrición son comunes, los grupos

económicamente no favorecidos como los ancianos, las personas en dietas especiales o que padecen enfermedades gástricas e intestinales, neoplasias, epilepsia, infección, alcoholismo, enfermedades renales o usan anticonceptivos orales (1, 2,13).

En el país existe solo información puntual en grupos específicos para la deficiencia de ácido fólico (14), pero se desconoce la magnitud de las deficiencias de ácido fólico y vitamina B12 de los grupos más vulnerables. Sin embargo, el acelerado deterioro en la calidad de vida del venezolano, ha provocado una reducción importante en el consumo de alimentos fuentes de estos nutrientes en los grupos más desfavorecidos. Este problema ha sido motivo de inquietud de las personas involucradas en nutrición en Venezuela, debido a la importancia de estos nutrientes para el normal funcionamiento del organismo, así como también por las consecuencias negativas de las deficiencias y por la estrecha interrelación entre las funciones del ácido fólico y de la vitamina B12, que es motivo de creciente preocupación en el mundo.

Este trabajo tiene como objetivo determinar la situación actual del ácido fólico y de la vitamina B12 en distintos grupos de la población, con la finalidad de aportar información, que sustente la toma de las medidas correctivas a las que hubiere lugar, de existir algún grado de deficiencia.

Métodos

Muestra de los Estudios 2001-2002

Se procesaron 5.652 muestras de suero, que provienen de los niños, adolescentes y mujeres embarazadas seleccionados en los estudios que ejecutó Fundacredesa entre el año 2001 y 2002: Indicadores de Situación de Vida y Movilidad Social, Condiciones de Vida de la Población del Estado Vargas y Salud Integral de la Mujer Embarazada de la Gran Caracas. (15, 16,17)

En el estudio de Indicadores de Situación de Vida y Movilidad Social se realizó entre Octubre 2001- Mayo 2002, en una muestra de 1649 niños (as) de 6 meses a 7 años. La muestra proviene de la consulta de niños sanos de los centros de salud y ambulatorios del Ministerio de Salud y Desarrollo Social y instituciones escolares públicas. Esta muestra se seleccionó en las ciudades de San Fernando de Apure, Barinas, Trujillo, Valera, Boconó, Mérida, San Cristóbal, Maracay, Barcelona, Puerto la Cruz, Valencia, Maturín, Barquisimeto, San Félix, Puerto Ordaz, Calabozo y el Área Metropolitana de Caracas. Para este trabajo, esta muestra se considera como una muestra nacional de zonas urbanas de las

principales ciudades del país. Los grupos de edad de los niños (as) fueron 6m a 1 año, 2 a 4 años, 5 y 7 años (15).

Todos los resultados se presentan estratificados con el Método Graffar Méndez Castellano (18), que utiliza para clasificar el estrato las siguientes variables: principal fuente de ingreso, nivel de instrucción de la madre, profesión del jefe de la familia y las condiciones de alojamiento. Con estas variables se calculan cinco estratos sociales, siendo los de mejor nivel socioeconómico los estratos I-II (Graffar 4-9) y el menos favorecido el estrato V (Graffar 17-20) (18).

El Estudio de Salud Integral de la Mujer Embarazada, tuvo como objetivo analizar las condiciones de vida de la mujer embarazada de estratos bajos y los factores socio ambientales que determinan los riesgos para su salud durante la gestación. La muestra de 1283 mujeres embarazadas, se obtuvo en los centros de salud y en la red de ambulatorios del Ministerio de Salud y Desarrollo Social desde octubre de 2001 hasta mayo de 2002, en mujeres de estratos IV y V de Graffar. El ámbito del estudio fue la Gran Caracas, que integran las ciudades de Guarenas y Guatire, Valles del Tuy y el Área Metropolitana de Caracas (16).

El Estudio Condiciones de Vida de la Población del Estado Vargas (17), comprendió una muestra de 2720 niños (as) de los grupos anteriores más un grupo de adolescentes de 11 y 15 años niños (as). La muestra proviene de instituciones públicas de salud para los niños pequeños y de instituciones escolares públicas y privadas del Estado Vargas. El trabajo de campo fue realizado por Fundacredesa de julio a octubre del año 2002. Este estudio tuvo como finalidad analizar las condiciones socioeconómicas, culturales, nutricionales, de consumo de alimentos, bioquímicas, de salud y de infraestructura del Estado Vargas. La muestra se estratificó con el método Graffar modificado por Méndez Castellano (18). Esta muestra no se pudo incluir como parte del estudio nacional de las principales ciudades del país, pues es muy grande y se necesitaría calcular el tamaño proporcional, que realmente correspondería según los cálculos estadísticos. Se presentan los resultados del Estado Vargas por separado según grupos de edad.

Método de análisis

Para la determinación de ácido fólico y vitamina B12 en suero, se utilizó un método que emplea proteína de captación de folato de alta afinidad (proveniente de leche), para determinar folato y de factor intrínseco para determinar vitamina B12 por captación competitiva.

Es un método radiactivo de alta sensibilidad y especificidad, que no es susceptible a antibióticos y metotrexato en la muestra y que permite determinar simultáneamente ambos nutrientes. El kit utilizado es un radioinmunoensayo de la compañía DPC (*Diagnostic Product Corporation*) (19), y el procesamiento de las muestras involucra:

1. Desnaturalización alcalina de proteínas endógenas. El ácido fólico y la vitamina B12 de las muestras son separados de proteínas transportadoras mediante incubación a pH elevado con ditiotreitól y cianuro de potasio. (este tratamiento garantiza la inactivación de cualquier anticuerpo contra Factor Intrínseco y de cualquier proteína transportadora de B12).
2. Competencia por proteínas de unión purificadas a pH 9,3. Los "enlazadores o proteínas unidoras" utilizados en este ensayo son la proteína unidora de folato y Factor Intrínseco purificados, ambas sustancias unen sus respectivas moléculas con gran afinidad. Otra ventaja de este kit comercial es que las proteínas unidoras seleccionadas, no interactúan con análogos de B12, además que el pH utilizado garantiza máxima actividad del factor Intrínseco y de la proteína unidora de folatos.
3. Separación en fase sólida. Las proteínas unidoras están inmovilizadas en partículas de celulosa microcristalina, por lo que la separación de ácido fólico y vitamina B12 en las muestras problema es cuestión de centrifugar y decantar. Las cuentas por minuto del precipitado son convertidas a concentración usando la curva standard correspondiente a cada compuesto.

El kit utilizado es de alta precisión, tiene un límite de detección de aproximadamente 35 pg/mL para vitamina B12 y 0,3 ng/mL para ácido fólico. Es altamente específico para las dos sustancias a determinar, mostrando que la reactividad cruzada con cobinamida es de 0,0001%. Las recuperaciones cuando se añaden cantidades conocidas de los nutrientes a muestras problema son de 95% para vitamina B12 y 104% para ácido fólico (19).

Las muestras colectadas fueron separadas y el suero se congeló hasta su uso. Las pruebas se realizaron por duplicado a los sueros que solo fueron descongelados una vez. Las muestras se mantuvieron protegidas de la luz natural y artificial.

Los puntos de corte usados en este estudio para el análisis del ácido fólico y vitamina B12 fueron los siguientes:

Categorías	Deficiencia	Def. Moderada	Normal
Folato sérico (ng/ml)	<3,0	3,0-6,0	> 6,0
Vitamina B12 sérica (pg/ml)	< 200	80-130	200-900

Resultados

Deficiencia de ácido fólico y de vitamina B12 en niños (as) de 6 meses a 7 años del interior del país y Caracas.

Deficiencia de ácido fólico en niños de 6 meses a 7 años

La prevalencia de deficiencia de ácido fólico en niños(as) urbanos de 6 meses a 7 años del interior del país y de Caracas fue de 31,5% (Cuadro 1). La incidencia fue semejante en los grupos de edad estudiados, variando desde un valor inferior de 27,5% en niños de 7 años, hasta 35,05% en el grupo de niños de 2 a 4 años. En estos niños la prevalencia no varió al clasificarlos por estrato socioeconómico y por sexo, aún cuando, la prevalencia resultó más baja en las niñas de los estratos socioeconómicos altos (Graffar II+III). Al agrupar los niños con deficiencia de ácido fólico (<3 ng/ml) y los que tienen niveles bajos (3-6 ng/ml), la prevalencia de niños en riesgo se incrementó a 72,1%.

No hubo diferencia en la prevalencia de la deficiencia de ácido fólico por ubicación geográfica, entre los niños y niñas de Caracas y del interior del país (Cuadro 2 y 3). Tampoco se encontraron diferencias significativas por sexo o condición socioeconómica (Datos no mostrados).

Deficiencia de Vitamina B12 en niños (as) de 6 meses a 7 años

La deficiencia la vitamina B12 en toda la muestra urbana del país en el grupo de niños(as) de 6 meses a 7 años fue de 11,4% y la totalidad de los niños clasificaron

Cuadro 1. Prevalencia de deficiencia de ácido fólico en niños y niñas urbanos de 6 meses a 7 años. Venezuela. 2002-2003

Edad (años)	Total	Niveles de ácido fólico					
		Deficiencia (<3 ng/ml)		Bajo (3-6 ng/ml)		Adecuado (>6 ng/ml)	
		n	%	n	%	n	%
6 m - 1	315	98	31,11	115	36,51	102	32,38
2 - 4	639	224	35,05	245	38,34	170	26,60
5	237	72	30,38	103	43,46	62	26,16
7	458	16	27,51	206	44,98	126	27,51
Total	1649	520	31,53	669	40,57	460	27,89

Cuadro 2. Prevalencia de deficiencia de ácido fólico en niños y niñas urbanos de 6 meses a 7 años de Caracas

Edad (años)	Total	Niveles de ácido fólico					
		Deficiencia (<3 ng/ml)		Bajo (3-6 ng/ml)		Adecuado (>6 ng/ml)	
		n	%	n	%	n	%
6 m - 1	59	22	37,29	20	33,89	17	28,81
2 - 4	159	53	33,33	56	35,22	50	31,45
5	57	14	24,56	26	45,61	17	29,82
7	94	24	25,53	46	48,94	24	25,53
Total	369	113	30,62	148	40,11	108	29,27

Cuadro 3. Prevalencia de deficiencia de ácido fólico en niños y niñas urbanos del interior del país

Edad (años)	Total	Niveles de ácido fólico					
		Deficiencia (<3 ng/ml)		Bajo (3-6 ng/ml)		Adecuado (>6 ng/ml)	
		n	%	n	%	n	%
6 m - 1	256	76	29,69	95	37,11	85	33,20
2 - 4	480	171	35,63	18	39,38	120	25,00
5	180	58	32,22	77	42,78	45	25,00
7	364	102	28,02	160	43,96	102	28,02
Total	1280	407	31,79	52	40,70	352	27,50

con deficiencia moderada. Sin embargo, es importante destacar que en este nutriente, el 75% de la población estudiada tiene niveles adecuados (entre 200 y 900 pg/ml) y aproximadamente 14%, tiene niveles superiores a lo recomendado (Cuadro 4).

La distribución de la prevalencia fue similar en cualquiera de los estratos y el mayor porcentaje de individuos deficientes se ubicó en los varones del estrato más bajo (Graffar V). No se encontraron diferencias en las prevalencias por estrato socioeconómico. Los niveles altos de vitamina B12 séricos fueron mas comunes en los estratos II+III, en especial en las niñas de estos estratos. (Datos no mostrados). Sin embargo, aún cuando, las deficiencias no son muy grandes, contrastan con las altas prevalencias de deficiencia de ácido fólico en esta misma muestra.

La distribución de la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 entre Caracas y el interior del país, por edad, sexo y estrato socioeconómico fue similar en ambas localidades geográficas (Cuadro 5 y 6). La prevalencia por estrato siempre fue más alta en el estrato con menos recursos socioeconómico, mientras que la prevalencia por grupo de edad fue homogénea.

Cuadro 4. Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en niños y niñas urbanos de 6 meses a 7 años. Nacional.

Edad (años)	Niveles de vitamina B12								
	Total	Deficiencia (<200 pg/ml)		Deficiencia Moderada (80-200 pg/ml)		Adecuado (200-900 pg/ml)		Alto (>900pg/ml)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
6 m - 1	315	50	15,87	43	13,65	234	74,29	31	9,84
2 - 4	639	62	9,70	54	8,45	473	74,02	104	16,28
5	237	21	8,86	20	8,44	186	48,48	30	12,66
7	458	55	12,01	52	11,35	342	74,67	61	13,32
Total	1649	188	11,40	169	10,25	1235	74,89	226	13,71

Cuadro 5. Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en niños y niñas urbanos de 6 meses a 7 años de Caracas

Edad (años)	Niveles de vitamina B12								
	Total	Deficiencia (<200 pg/ml)		Deficiencia Moderada (80-200 pg/ml)		Adecuado (200-900 pg/ml)		Alto (>900pg/ml)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
6 m - 1	59	8	13,56	7	11,86	44	74,58	7	11,86
2 - 4	159	13	8,18	12	7,55	121	76,10	25	15,72
5	57	4	7,02	4	7,02	46	80,70	7	12,28
7	94	14	14,89	14	14,89	72	76,59	8	8,51
Total	369	39	10,57	37	10,03	283	76,69	47	12,74

Cuadro 6. Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en niños y niñas urbanos de 6 meses a 7 años del interior del país

Edad (años)	Niveles de vitamina B12								
	Total	Deficiencia (<200 pg/ml)		Deficiencia Moderada (80-200 pg/ml)		Adecuado (200-900 pg/ml)		Alto (>900pg/ml)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
6 m - 1	256	42	16,41	36	14,06	190	74,22	24	9,38
2 - 4	480	49	10,21	42	8,74	352	73,33	79	16,46
5	180	17	9,44	16	8,89	140	77,78	23	12,78
7	364	41	11,26	38	10,44	270	74,18	53	14,56
Total	1280	149	11,64	132	10,31	952	74,38	179	13,98

Una característica que se repite, tanto para la deficiencia de vitamina B12 como para el ácido fólico, fue que la prevalencia de deficiencia resultó considerablemente menor en las niñas de 7 años que en los varones de la misma edad. También las niñas resultaron, aparentemente, más susceptibles que los varones a presentar niveles altos de vitamina B12.

Deficiencia de ácido fólico y de vitamina B12 en niños (as) y adolescentes del Estado Vargas

Deficiencia de ácido fólico

La prevalencia de deficiencia de ácido fólico en el Estado Vargas fue de 53,53%, considerablemente mas alta, que la obtenida en el ámbito nacional en los

mismos grupos de edad. Cuando se incluyen los niños que clasificaron con algún grado de deficiencia (niveles de ácido fólico sérico menores a 6 ng/ml), la deficiencia abarca a prácticamente el 83% de la población estudiada, quienes presentaron algún grado de deficiencia de folato. Solamente 17% de los niños y adolescentes presentaron niveles adecuados de ácido fólico (Cuadro 7).

No hubo diferencias significativas por sexo en las prevalencias, excepto en el grupo de 11 años, donde la prevalencia fue mas alta en niñas que en varones. La deficiencia en el Estado Vargas no mostró diferencias por estrato socioeconómico, aún cuando la deficiencia resultó ligeramente mayor en el estrato más bajo (Graffar V).

Cuadro 7. Prevalencia de deficiencia de ácido fólico en niños y niñas de 6 meses a 15 años. Estado Vargas

Edad (años)	Total	Niveles de ácido fólico					
		Deficiencia (<3 ng/ml)		Bajo (3-6 ng/ml)		Adecuado (>6 ng/ml)	
		n	%	n	%	n	%
6m - 1	432	200	46,29	124	28,70	108	25,00
2 - 4	753	298	39,58	267	35,46	188	24,97
5	325	142	43,69	119	36,62	64	19,69
7	424	233	54,95	131	30,89	60	14,15
11	440	300	68,18	10	24,09	34	7,73
15	346	283	81,79	52	15,03	11	3,18
Total	2720	1456	53,53	799	29,38	465	17,09

Los adolescentes de 15 años resultaron con la prevalencia de deficiencia de ácido fólico más alta, encontrándose que 81,79% clasificó con deficiencia franca y 97% presentó algún grado de deficiencia, siguieron en importancia los adolescentes de 11 años con 68.18% de deficiencia y 92% con algún grado de deficiencia. Los demás grupos estudiados presentaron prevalencias de deficiencia de ácido fólico entre 40 y 55% (Cuadro 7).

Deficiencia de vitamina B12

En el Estado Vargas, la prevalencia de deficiencia vitamina B12 fue de 20,99%, mientras que el exceso fue de 5,77%, lo que significa que el 73.24% de la población estudiada tiene niveles séricos adecuados de vitamina B12 (Cuadro 8). La prevalencia más alta de se encontró en los niños menores de dos años (26,62%) y en los adolescentes de 11 y 15 años (25% y 36,99%) respectivamente. El grupo de adolescentes, especialmente los de 15 años, tan igual que en ácido fólico, presentaron la mayor prevalencia de deficiencia.

En la distribución de la muestra por estrato socioeconómico y por sexo, en general se observó, que la prevalencia fue mayor en los estratos IV y V y predominó en el estrato V. La distribución por sexo no mostró diferencias, sin embargo, para todos los grupos estudiados, las hembras resultaron menos afectadas por la deficiencia, característica más intensa de los cinco años en adelante. En cuanto al otro extremo del espectro, es decir la prevalencia de niveles séricos de vitamina B12 altos, la distribución fue similar para los dos sexos, aún cuando, en el grupo de menores de 2 años y en el de 7 años, el porcentaje de niñas con niveles altos fue aproximadamente el doble que en los varones

Cuadro 8. Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en niños y niñas urbanos de 6 meses a 15 años. Estado Vargas

Edad (años)	Total	Niveles de vitamina B12							
		Deficiencia (<200 pg/ml)		Deficiencia Moderada (80-200 pg/ml)		Adecuado (200-900 pg/ml)		Alto (>900pg/ml)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
6m - 1	432	115	26,62	100	23,15	296	68,52	21	4,86
2 - 4	753	114	15,14	103	13,68	562	74,63	77	10,23
5	325	46	14,15	45	13,85	259	79,36	20	6,15
7	424	58	13,68	54	12,74	347	81,84	19	4,48
11	440	110	25,00	103	23,41	317	72,05	13	2,95
15	346	128	36,99	109	31,50	211	60,98	7	2,02
Total	2720	571	20,99	514	18,89	1992	73,24	157	5,77

de las mismas edades. En los adolescentes de 11 y 15 años, dicha tendencia, aunque menos marcada, también se presentó.

En general, la prevalencia de deficiencia de ácido fólico en el Estado Vargas fue de 54,95%, más alta que en el resto del país (31,53%). Esta tendencia estuvo presente en todos los grupos entre 6 meses y 7 años (Cuadro 9).

Cuadro 9. Comparación de las prevalencias de deficiencia de ácido fólico en niños de 6 meses a 7 años. Estado Vargas y Nacional

Edad (años)	Prevalencia de deficiencia			
	Acido Fólico		Vitamina B12	
	Edo Vargas (%)	Nacional (%)	Edo Vargas (%)	Nacional (%)
	6 m - 1	46,29	31,11	26,62
2 - 4	39,58	35,05	15,14	9,70
5	43,69	30,38	14,15	8,86
7	54,95	27,51	13,68	12,01
Total	45,14	31,53	17,21	11,40

Deficiencia de ácido fólico y de Vitamina B12 en embarazadas de la Gran Caracas.

Deficiencia de ácido fólico en embarazadas

La deficiencia de ácido fólico en embarazadas de la Gran Caracas que comprende el área Metropolitana de Caracas, Guarenas y Guatire y los Valles del Tuy, alcanzó una prevalencia de 36,32%. La deficiencia fue ligeramente mayor en las embarazadas más jóvenes, con valores de 38,02 % en el grupo de adolescentes de 14 a 18 años, 39,23% en el grupo de 19 y 25 años y de 31,63% en las de 26 años y más. Si se consideran niveles séricos menores de 6 ng/ml, que indican no solo deficiencia sino niveles bajos de ácido fólico sérico, la prevalencia de deficiencia fue de 56,35%. Este valor

es muy alto, sobre todo, si se considera que el ácido fólico tiene un importante papel durante el desarrollo embrionario temprano, específicamente durante el cierre del tubo neural (Cuadro 10).

Cuadro 10. Prevalencia de deficiencia de ácido fólico en embarazadas de la Gran Caracas por grupos de edad

Edad (años)	Total	Niveles de ácido fólico					
		Deficiencia (<3 ng/ml)		Bajo (3-6 ng/ml)		Adecuado (>6 ng/ml)	
		n	%	n	%	n	%
14 a 18	263	100	38,02	60	22,81	103	39,16
19 a 25	571	224	39,23	162	28,37	185	32,39
> 26	449	142	31,63	111	24,72	196	43,65
Total	1283	466	36,32	333	25,95	484	37,72

En las embarazadas de la Gran Caracas la mayor prevalencia de deficiencia se presentó en el estrato más desfavorecido (Graffar V), tanto para la deficiencia como para los niveles bajos de ácido fólico. La distribución por edad y estrato socioeconómico confirmó el porcentaje más alto de deficiencia en adolescentes de 14 a 18 años del estrato más desfavorecido (Estrato V).

En las localidades que integraron la Gran Caracas, la situación en el área metropolitana de Caracas, fue considerablemente mejor que en el resto de las localidades. Las prevalencias fueron de 28,92%, 44,64% y 37,25% para Caracas, Guarenas y Guatire y Valles del Tuy, respectivamente (Cuadro 11).

En Guarenas y Guatire se encontró la prevalencia más alta de deficiencia (44,89%) y las mujeres embarazadas con algún grado de deficiencia fue de 71%. En esta zona del país la prevalencia fue similar en todas las edades, aún cuando el grupo más afectado fue el de 19 a 25

Cuadro 11. Prevalencia de deficiencia de ácido fólico en mujeres embarazadas de la Gran Caracas según localidad

Edad (años)	Total	Niveles de ácido fólico					
		Deficiencia (<3 ng/ml)		Bajo (3-6 ng/ml)		Adecuado (>6 ng/ml)	
		n	%	n	%	n	%
Area Metropolitana de Caracas	491	28.92	27.90	43.18	22,81	103	39,16
Guarenas y Guatire	392	44.89	26.02	29.08	28,37	185	32,39
Valles del Tuy	400	37.89	23.25	39.50	24,72	196	43,65
Total	1283	36.32	25.95	37.72	25,95	484	37,72

Cuadro 12. Prevalencia de deficiencia de ácido fólico (<3 ng/ml) en embarazadas de la Gran Caracas según trimestre de embarazo

Edad (años)	Trimestres de embarazo											
	Primero			Segundo			Tercero			Total deficiencia		
	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%
14 a 18	34	21	61,8	131	45	34,3	98	33	33,7	263	99	37,6
19-25	86	34	39,5	243	100	41,1	234	83	35,5	563	217	38,5
> 26	43	19	44,2	187	55	29,4	204	63	30,9	434	13	31,6
Total	163	74	45,4	561	200	35,6	536	179	33,4	1260	453	35,9

años. La distribución por estrato socioeconómico mostró un alto porcentaje de mujeres con deficiencia (50,68%) en el estrato V, proporción que se mantuvo por edad y estrato socioeconómico. La mitad de las mujeres embarazadas con deficiencia de ácido fólico se ubicó en el estrato V, independiente de la edad de la mujer.

En la tercera localidad de la Gran Caracas, los Valles del Tuy, la prevalencia de deficiencia de ácido fólico fue de 37,25%, cifra que aumentó a 60,5% cuando el rango se amplió a 6 ng/ml para incluir niveles séricos bajos. (Cuadro 11). El 45% de la muestra que presentó deficiencia de ácido fólico se ubicó en el estrato V, el más desfavorecido, mientras que, las mujeres embarazadas con niveles adecuados fue de 39,5% y de ellas el 60% se ubicó en los estratos II + III.

La deficiencia resultó muy alta en las mujeres durante el primer trimestre del embarazo, donde 45% de las mujeres presentaron deficiencia, siendo además mayor (61,76%) en el grupo de embarazadas adolescentes. Aunque el número de mujeres reclutadas durante el primer trimestre es relativamente bajo y representa aproximadamente el 13% de la muestra, la tendencia es clara y se repite en las tres regiones estudiadas (Cuadro 12).

Deficiencia de vitamina B12 en embarazadas

En a muestra de la Gran Caracas (Caracas, Guarenas y Guatire y Valles del Tuy), se encontró una alta prevalencia de deficiencia vitamina B12 que afectó al 61,34% de las embarazadas. Solamente 37,33% de las mujeres resultaron con niveles adecuados de esta vitamina y 1,33% presentaron niveles séricos altos (Cuadro 13). La distribución por estrato socioeconómico fue similar, siempre más preponderante entre los estratos IV y V para todas las edades analizadas, excepto en el grupo de adolescentes embarazadas entre 14 y 18 años, en las cuales hubo un ligero incremento de la deficiencia en el estrato V.

En las embarazadas de Caracas, la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 , fue de 56,82%, con 42,57% con niveles adecuados y 0,61% con niveles séricos mayores de 900 pg/ml, indicativos de exceso. La distribución por estrato socioeconómico y edad, mostró una distribución semejante entre los diferentes estratos socioeconómicos, con una leve tendencia al aumento en el estrato V, específicamente en el grupo de 14 a 18 años. La prevalencia por trimestre de embarazo mostró una clara tendencia al incremento a medida que avanzó el embarazo, con prevalencias de 45,24 %; 55,56 % y 62,50% en el 1º, 2º y 3º trimestres respectivamente.

Cuadro 13. Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 en mujeres embarazadas de la Gran Caracas según localidad

Localidad	n	Niveles de vitamina B12					
		Deficiencia (<200 pg/ml)		Normal (200-900 pg/ml)		Alto (>900 pg/ml)	
		n	%	n	%	n	%
Area Metropolitana de Caracas	491	56,82	42,57	0,61	37,11	85	33,20
Guarenas y Guatire	392	64,03	34,69	1,28	39,38	120	25,00
Valles del Tuy	400	64,25	33,50	2,25	42,78	45	25,00
Total	1283	61,34	37,33	1,33	43,96	102	28,02

Cuadro 14. Prevalencia de deficiencia de vitamina B12 (<200 pg/mL) en embarazadas de la Gran Caracas según trimestre de embarazo

Edad (años)	Trimestres de embarazo											
	Primero			Segundo			Tercero			Total deficiencia		
	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%	Total	n	%
14 a 18	36	17	50,00	131	77	58,78	98	71	72,45	263	165	62,74
19-25	86	38	44,19	243	143	58,85	234	162	63,29	563	343	60,92
> 26	43	18	41,86	187	109	58,29	204	139	68,14	434	266	61,29
Total	163	73	49,79	561	329	58,65	536	372	69,40	1260	774	61,42

En Guarenas y Guatire la prevalencia fue: deficiencia 64%, adecuado 34,69% y exceso 1,28%. La distribución por nivel socioeconómico fue muy homogénea entre los estratos IV y V, con una ligera tendencia a ser mayor en el estrato V en las embarazadas de 14 a 18 años. La incidencia de deficiencia de vitamina B12 aumentó con la edad gestacional, incrementándose de forma alarmante con el embarazo, con valores de 42,86%; 59,78% y 73,72%, respectivamente.

En los Valles del Tuy también se presentó una alta prevalencia de deficiencia de vitamina B12 que correspondió a 64,25%, con niveles adecuados 33,5% y de exceso 2,25%. La distribución fue similar entre los estratos socioeconómicos IV y V y entre los diferentes grupos de edad. De igual forma, la distribución por trimestre mostró una clara tendencia a aumentar con el embarazo.

Finalmente, tal como ocurre al considerar cada una de las zonas de la Gran Caracas por separado así como en las embarazadas en general, la prevalencia de deficiencia de vitamina B12 aumentó a medida que se incrementó la edad gestacional. La prevalencia fue de 44,79%, 58,65 y 69,40% durante el primero, segundo y tercer trimestres, respectivamente (Cuadro 14).

Discusión

La deficiencia sobre todo de ácido fólico, fue alta en los grupos que integraron las tres investigaciones. Los valores de deficiencia de vitamina B12, aunque más bajos, también requieren inmediata atención y acción. Para agravar aún más el panorama en cuanto a defectos del tubo neural, el riesgo de su aparición parece ser que aumenta, no sólo por la deficiencia de ácido fólico, sino también, por que la deficiencia de vitamina B12 se considera un factor de riesgo aislado para los defectos del tubo neural. La explicación del problema radica, en que la deficiencia de vitamina B12 reduce la captación de folato por las células, lo cual ocasiona un aumento

del folato sérico y la disminución de folatos dentro del glóbulo rojo (20).

Todos los grupos de edad analizados presentan prevalencias de deficiencia de ácido fólico superiores al 30% y de vitamina B12 entre 11 y 62%. Ambas deficiencias afectan a todos los grupos de población en ambos sexos, especialmente a los más desposeídos, corroborando que la causa principal de la deficiencia de ambos nutrientes es la ingesta insuficiente, con excepción de la vitamina B12 en las embarazadas. Llama la atención en el grupo de adolescentes de 11 y 15 años, pero especialmente en las de 15 años, que la prevalencia de algún grado de deficiencia de ácido fólico supera el 95%. Son estas niñas y las mujeres en edad reproductiva, en general, los grupos con mayores riesgos de padecer la deficiencia, por lo tanto, es imprescindible prevenir la deficiencia de ácido fólico, no sólo por las repercusiones que ella tiene en estas mujeres, sino por las consecuencias en el embarazo y en el incremento de defectos del tubo neural.

Es importante destacar, la grave situación de deterioro en las condiciones nutricionales de la población estudiada en el estado Vargas, que no sólo se refleja en las altas deficiencias de ácido fólico y vitamina B12, sino también, tal como se señala en el estudio Condiciones de Vida del Estado Vargas, presentan una alta prevalencia de anemia, deficiencia de hierro, desnutrición y condiciones de vida en general precarias (17).

En el ámbito nacional, la prevalencia de deficiencia de ácido fólico fue de 31,53%, mientras que, para los mismos grupos de edad la deficiencia en el Estado Vargas fue de 45,14%. En cuanto a vitamina B12, la prevalencia en el país fue de 11,4% y en Vargas 17,21%.

También estos resultados indican que aún cuando la prevalencia de deficiencia de ácido fólico en Caracas fue alta y más intensa en el estrato mas bajo, siempre resultó menor que en el interior del país. Esto probablemente

se deba a que la población de más bajos recursos, en nuestro estudio el estrato V, en las grandes ciudades, tiene acceso a servicios y algunos alimentos que están más limitados en las ciudades pequeñas (15).

Algunos estudios en los mismos grupos de edad en América Latina, muestran una amplia variabilidad de resultados y situaciones por país. En 961 pre-escolares menores de 7 años de Costa Rica, la prevalencia de deficiencia de ácido fólico fue de 11,4% (21,22). En Colombia, datos Nacionales de 1980 indican una prevalencia de deficiencia y de algún grado de deficiencia de ácido fólico de 7,1 y 23,4%, respectivamente, en niños de ambos sexos de 6 meses a 14 años (Heredía 2002, comunicación personal). En México en 1999 se llevó a cabo la Encuesta Nacional de Nutrición en niños de 0 a 11 años y mujeres de 12 a 44 años. La prevalencia de deficiencia de folatos fue de 8,8% en menores de 2 años y 2,3% en adolescentes de 11 años. Entre las mujeres en edad reproductiva, la prevalencia de deficiencia y algún grado de deficiencia de ácido fólico fue de 5 y 8%, respectivamente (23). Otro estudio en México determinó la prevalencia de anemia, deficiencia de folato eritrocitario y deficiencia de vitamina B12 en 117 mujeres en edad reproductiva de Ciudad de México, encontrando prevalencias de 12,28 y 20%, respectivamente (24).

Otro país de la región con información sobre prevalencia de deficiencia de ácido fólico es Chile, que ya comenzó de manera muy exitosa un programa de fortificación de harina de trigo con ácido fólico y vitamina B12. En 1998 se midió el ácido fólico sérico en 128 adultos (90 mujeres), entre 22 y 78 años y el nivel promedio de ácido fólico fue 6.1 ng/ml, encontrándose que el 24% de la muestra tenía concentraciones de ácido fólico por debajo de 4 ng/ml (25). También en Costa Rica, se estudiaron 884 mujeres en edad reproductiva y la prevalencia de algún grado de deficiencia de folato fue de 24,7%. (21).

Valores semejantes a los obtenidos en Venezuela, son reportadas por la Organización Panamericana de la Salud (26) en su perfil de países, donde señala que la prevalencia de deficiencia de ácido fólico en Cuba afecta al 50% de los niños entre 6 y 12 meses, al 40-50% de los niños entre 1 y 3 años y al 20-25% de las mujeres en edad reproductiva (26).

En otras regiones en el mundo, algunos estudios muestran también una amplia variedad de situaciones. En España en 3528 adultos sanos se determinó una prevalencia de deficiencia de ácido fólico de 42,4% y de vitamina B12 de 10,9% (27). En Polonia la prevalencia de deficiencia de ácido fólico en mujeres en edad

reproductiva fue de 32% (28) y en niñas turcas en edad escolar, la prevalencia de deficiencia de ácido fólico y vitamina B12 fue de 23,3 y 5,9%, respectivamente (29).

Consideración especial merece las mujeres embarazadas, no solo por la alta prevalencia de deficiencia de ácido fólico que amerita una intervención inmediata, debido a los riesgos que involucra tanto para la futura madre como para el niño, situación que se complica por la deficiencia asociada en cuanto a la vitamina B12. La disminución de los valores séricos de B12 durante el embarazo han sido reportados en estudios en los Estados Unidos, Canadá y Australia, entre otros y, aún cuando no está claro el mecanismo como se origina, la disminución podría explicarse por los cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, los cuales incluyen el aumento del volumen sanguíneo, la transferencia de nutrientes al feto, el aumento del requerimiento y la malabsorción del nutriente, deficiencia que se presenta sobre todo en países en vías de desarrollo (30, 31, 32,33).

Es importante resaltar, que el aumento de la deficiencia de B12 durante el embarazo ha sido reportado en varias ocasiones (35,36), pero llama la atención que en la muestra del estudio, desde el primer trimestre del embarazo la prevalencia de deficiencia es alta con casi 45% de la población afectada, con especial incidencia en el grupo de adolescentes de 14 a 18 años.

Para determinar la prevalencia de deficiencia tanto de ácido fólico como de vitamina B12 en embarazadas y mujeres lactantes, se han realizado varios estudios. Uno de ellos en el 2000 en Newfoundland, Canadá, una zona con alta incidencia de defectos del tubo neural, mostró una prevalencia de deficiencia de vitamina B12 de 43,6%, y de ácido fólico eritrocitario de 27%. Estos resultados provienen de mujeres que asisten a su primera consulta prenatal (37). En un interesante estudio que incluyó a 130 mujeres turcas que fueron seguidas durante todo el embarazo, la prevalencia de deficiencia de ácido fólico fue de 48,8% durante el embarazo temprano (13 a 17 semanas), 80,9% al final del embarazo (28 a 32 semanas y 60% durante el post parto (13 a 17 semanas post parto). La prevalencia de deficiencia de folato en esos mismos lapsos fue de 59,7, 76,4 y 73,3%, respectivamente (38).

En nuestro continente, se reportan prevalencias de deficiencia tanto de ácido fólico como de vitamina B12 muy variables. En Argentina de acuerdo a la información suministrada por el Dr. Raul Uicich (Comunicación personal), la prevalencia de deficiencia de ácido fólico sérico en mujeres embarazadas es de 52,8% para la muestra total y 72,7, 41,4 y 56,3% para cada trimestre. En un estudio de mujeres lactando en Guatemala, la

prevalencia de deficiencia de vitamina B12 alcanzó 46,7%, señalando como factores importantes causantes de la deficiencia a la malabsorción junto con una ingesta deficiente (31).

En el estudio se determinó una alta prevalencia de deficiencia de ácido fólico en grupos vulnerables de la población Venezolana, tales como mujeres en edad reproductiva, embarazadas (especialmente las adolescentes) y los grupos de niños y adolescentes en el Estado Vargas. La situación de la vitamina B12 debe también vigilarse con cuidado, ya que existe un déficit importante de este nutriente en la población. Estos resultados deben dar las bases, para que se tomen algunas decisiones de política nutricional, orientadas a proteger a los grupos con mayor riesgo, tales como, la población con menores recursos socioeconómicos que integran los estratos más bajos de la población.

Las acciones deben circunscribirse a estudiar medidas de suplementación y fortificación de alimentos adecuadas para los diferentes grupos de edad, con la finalidad de revertir la presencia en nuestra población de múltiples carencias de nutrientes fundamentales para una vida sana, tales como hierro, ácido fólico, vitamina B12 y calcio, entre otros. Estas junto a otras medidas, que permitan a la población adquirir una alimentación balanceada, conducirán en el mediano plazo, a resolver tan importantes deficiencias nutricionales.

Referencias

- Machlin L, Hüni J. Vitamins basics. Hoffmann-La Roche LTD. Basel Switzerland. pp 37-40, 49-51. 1994.
- ILSI-OPS. Instituto Internacional de ciencias para la Vida (ILSI), Organización Panamericana de la Salud (OPS). Conocimientos actuales sobre nutrición. Séptima edición. Ziegler y Filer Eds. Washington DC, USA. 1997.
- Giovanucci E, Stampfer M. Folate, methionine and alcohol intake and the risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1993; 87: 895-904.
- Woon Choi S, Mason J. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr* 2000; 130: 129-132.
- Woon Choi S, Friso S, Dolnikowski G, Bagley P, Edmonson A, Smith D, Mason J. Biochemical and molecular aberrations in the rat colon due to folate depletion are age-specific. *J Nutr* 2003; 133: 1206-1212.
- Czeizel A. Folic acid in the prevention of neural tube defects. *J Pediatr Gastroenterol* 1995; 2: 4-16.
- Medical Research Council. Prevention of neural tube defects: results of the Medial Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338: 131-137.
- Brattström L, Wilcken D. Homocysteine and cardiovascular disease: cause or effect?. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 315- 323.
- McKinley M, McNulty H, McPartlin J, Strain J, Pentieva K, Ward M, Weir D, Scott J. Low-dose vitamin B6 effectively lowers fasting plasma homocysteine in healthy elderly persons who are folate and riboflavin replete. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 759-764.
- Stipanuk M. Folic acid, vitamin B12 and vitamin B6. In: *Biochemical and physiological aspects of human nutrition*. W.B Saunders Company. Philadelphia pp 483-518.2000.
- Hebert V. Vitamin B12: Plant sources, requirements and assay. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 852-858.
- Hebert V. Staging Vitamin B12 status in vegetarians. *Am J Clin Nutr* 1994; 59(Suppl): 1213S- 1222S.
- Rodríguez G. Acido fólico y vitamina B12 en la nutrición humana. *Rev Cubana Aliment Nutr* 1998; 12(2):107-19.
- Barón MA, Peña E, Sánchez A, Solano L. Estado de ácido fólico en embarazadas adolescentes y adultas en el primer trimestre del embarazo. *An Venez Nutr* 2002; 15(2): 87-3.
- Fundacredesa. Situación de Vida y Movilidad Social. 1995-2001. Tomo I y II Caracas, 2001 (Informe técnico).
- Fundacredesa. Salud Integral de la Mujer Embarazada. Tomo I y II. Caracas, 2002. (Informe Técnico).
- Fundacredesa. Estudio Condiciones de Vida de la Población del Estado Vargas. Tomo I, II y III. Caracas, 2002 (Informe Técnico)
- Méndez Castellano H, Méndez MC. Sociedad y Estratificación: Método Graffar-Méndez Castellano. Fundacredesa. Caracas-Venezuela. 1994.
- DPC Diagnostic Product Corporation. Dualcount Solid Phase No Boil Assay for Vitamin B12 and Folic Acid. Brochure included with the kit. California. USA 1999.
- Allen L. Vitamin B12 metabolism and status during pregnancy, lactation and infancy. *Adv Exp Med Biol* 1994; 352: 173-186.
- Blanco A, Cunningham L, Ascencio M, Chávez M, Núñez L. Prevalencia de anemias nutricionales de mujeres en edad fértil, Costa Rica. Encuesta nacional de nutrición 1996. *Arch Latinoam Nutr* 2001; 51(1): 19-24.
- Cunningham L, Blanco A, Rodríguez S, Ascencio M. Prevalencia de anemia, deficiencia de hierro y folatos en niños menores de 7 años, Costa Rica 1996. *Arch Latinoam Nutr* 2001; 51 (1): 37-43.
- SSA/INSP/INEGI (Secretaria de Salud/ Instituto Nacional de Salud Pública/ Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Encuesta Nacional de nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos. 2001
- Casanueva E, Carsolio A, Garza M, Pfeffer F. Deficiencia de hierro, ácido fólico y vitamina B12 en mujeres Mexicanas urbanas en edad reproductiva. *Perinatol Reprod Hum* 2000; 14(4): 192-196.
- Bunout D, Petermann M, De La Maza M, Kauffmann R, Suazo M, Hirsch S. Niveles de homocisteína en adultos sanos Chilenos. *Rev Méd Chile* 1998; 126 (8): 905-910.
- Organización Panamericana de la Salud OPS. Perfiles de salud básicos de los países de las Américas Resúmenes 1999. [http://165.158.1.110/ English/sha/profiles.htm](http://165.158.1.110/English/sha/profiles.htm)

27. Planeéis E, Sánchez C, Montellano M, Mataix J, Llopis J. Vitamins B6, B12 and folate status in adult Mediterranean population. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 777–785.
28. Wartanowicz M, Ziemiński S, Bilhak J, Konopla L. Assessment of nutritional folate status and selected vitamin status of women of childbearing age. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 743-747.
29. Wetherilt H, Ackurt F, Brubacher G, Okan B, Aktas S, Turdu S. Blood vitamin and mineral levels in 7-17 years old Turkish children. *Int J Vitam Nutr Res* 1992; 62: 21-29.
30. Allen L, Rosado J, Casterline J, Martinez H, Lopez P, Muñoz E, Black A. Vitamin B12 deficiency and malabsorption are highly prevalent in rural Mexican communities. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 1013-1019.
31. Carterline J, Allen L, Ruel M. Vitamin B12 deficiency is very prevalent in lactating Guatemalan women and their infants at the months post partum. *J Nutr* 1997; 127: 1966-1972.
32. Knight E, Spurlock B, Johnson E, Oyemade U, Cole O, West W, Maning M, James H, Laryea H. Biochemical profile of African American women during their trimesters of pregnancy and at delivery. *J Nutr* 1994; 124: 943S-953S.
33. Mc Grath M, Bennett M, Hyland K, Bottiglieri T. Biochemical indices of vitamin B12 nutrition in pregnant patients with subnormal serum vitamin B12 levels. *Am J Hematol* 1995; 48: 251-255.
34. O'Connor D. Biochemical folate, B12 and iron status of a group of pregnant adolescents assessed through the public health system in southern Ontario. *J. Adolesc Health* 1995; 16: 465-474.
35. Zamorano A, Arnalich F, Sanchez E, Sicilia A, Solis C, Vázquez J. Levels of iron, B12 and folic acid and their binding proteins during pregnancy. *Acta Haematol* 1985; 74: 92-96.
36. Linder M. Vitamin B12 and folic acid. In: *Nutritional biochemistry and Metabolism with clinical applications*. Second Edition. Elsevier New York 1991, pp 137-143.
37. House J, March S, Ratnam S, Ives E, Brosnan J, Friel J. Folate and vitamin B12 status in Newfoundland at their first prenatal visit. *Can Med Asso J* 2000; 162: 1557-1559.
38. Ackurt F, Wetherlit H, 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: 613-622.