

La deficiencia de ácido fólico en la población venezolana: ¿un ejemplo de mala praxis en salud pública?*

Dr. Rafael J. Apitz-Castro**

e-mail:

INTRODUCCIÓN

La evolución del proceso arteroesclerótico es el resultado de la conjunción multifactorial de factores intrínsecos y extrínsecos. Este concepto deriva de la evidencia acumulada en los últimos 50 años, proveniente tanto de estudios experimentales como poblacionales. Desde el punto de vista poblacional, se puede considerar que el “Framingham Heart Study”, iniciado en 1948 bajo la dirección del Dr. Thomas Dawber (1), ha sido y continúa siendo el estudio más relevante en la identificación de los factores comunes que contribuyen al desarrollo a largo plazo, de enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular en sujetos aparentemente sanos. En términos generales, estos factores se denominan “factores de riesgo arteroesclerótico”. Desde la óptica de la salud pública, los organismos de toma de decisiones deberían implementar medidas que modifiquen el impacto de estos factores en la salud del colectivo. En la práctica, esos factores se agrupan en dos grandes categorías: Modificables y No modificables (Cuadro 1).

Cualquier intervención que se desee implementar sobre alguno(s) de los factores modificables requiere de un adecuado estudio epidemiológico, que si está bien diseñado va a aportar también datos sobre la prevalencia y distribución de estos en una muestra representativa de la población general. Medidas tendientes a modificar el tabaquismo o disminuir los

Cuadro 1

Factores de riesgo atero-trombóticos

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

niveles de colesterol y triglicéridos han contribuido significativamente a la prevención de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, estudios patológicos y epidemiológicos sugieren que no más del 50 % al 70 % del riesgo general para enfermedad vascular arteroesclerótica puede ser atribuido a estos factores “clásicos” de riesgo (2). Estos hallazgos han llevado a la investigación de nuevos factores de riesgo. Entre estos factores de riesgo “emergentes”, resalta los niveles plasmáticos moderadamente elevados del aminoácido homocisteína (3,4).

Homocisteína, ácido fólico y su relación metabólica

La homocisteína, descrita por primera vez por Butz y du Vigneaud en 1932 (5), es un aminoácido sulfurado producto de la demetilación de la metionina

*Trabajo de Incorporación a la Academia Nacional de Medicina como Miembro Correspondiente Puesto 41.

**Dr. en Ciencias Médicas, PhSc en Bioquímica.

(Figura 1). La homocisteína no forma parte del esqueleto polipeptídico de las proteínas. La enzima responsable de la incorporación de metionina durante la síntesis de proteínas, la metionina-RNA-transferasa, es capaz de ligar homocisteína pero en lugar de ser esta incorporada a proteína, es transformada en la tiolactona (Figura 2). La tiolactona es un compuesto altamente reactivo, capaz de reaccionar rápidamente con grupos amino libres de las proteínas. Se considera que la tiolactona es responsable de buena parte del daño celular derivado de la hiperhomocisteinemia (6).

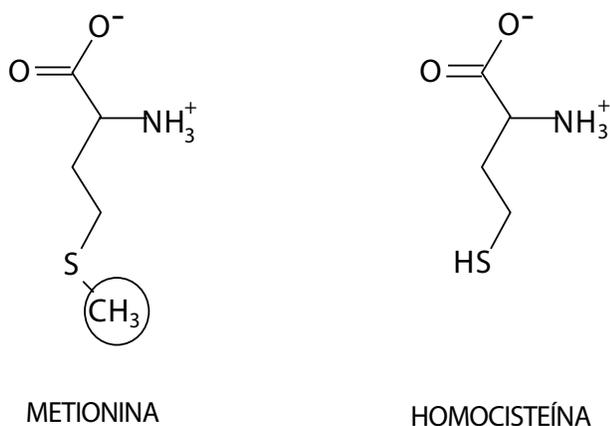


Figura 1. Diferencias estructurales entre metionina y homocisteína.

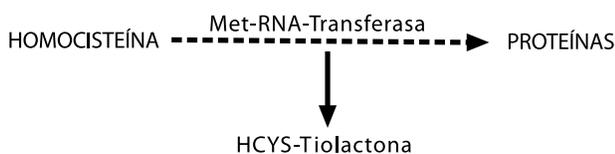


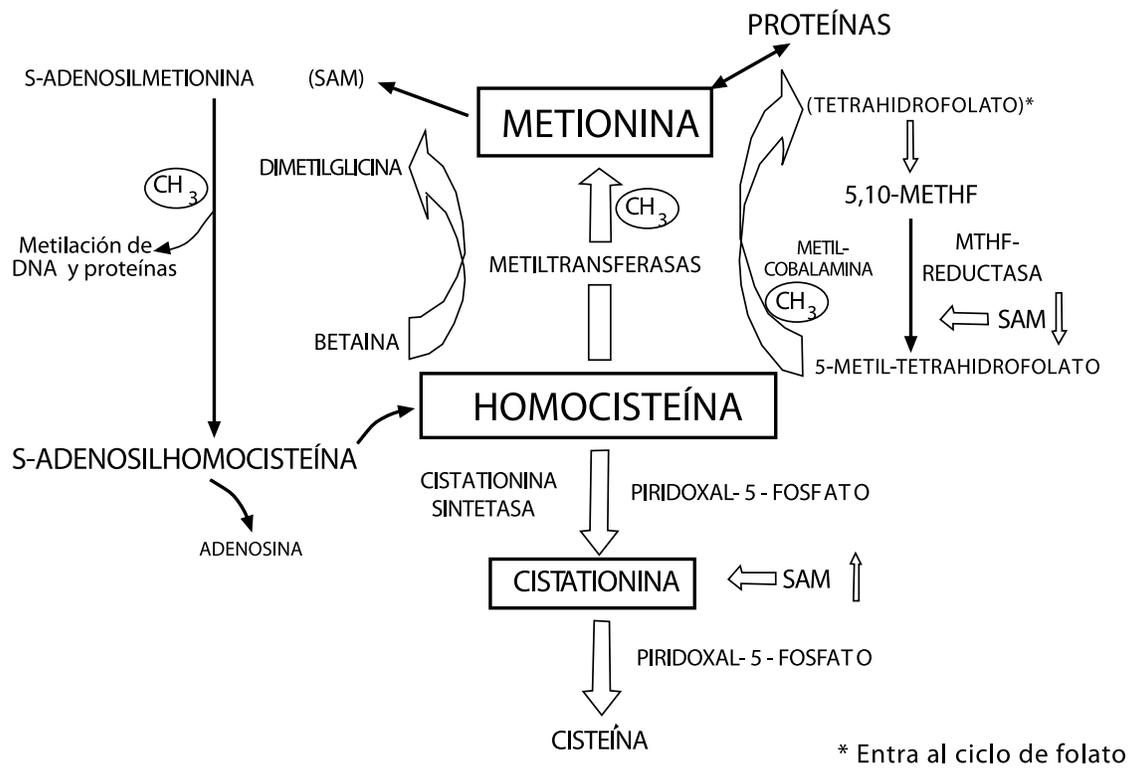
Figura 2. Mecanismo de formación de la Tiolactona de homocisteína.

La Figura 3 muestra esquemáticamente las vías metabólicas relacionadas a la homocisteína. Como puede verse, la homocisteína constituye un metabolito intermediario, común a los ciclos de la metionina, de los folatos y a la vía de la transulfuración. La metionina es convertida a S-adenosilmetionina en una reacción que requiere Mg⁺ y K⁺, catalizada por la ATP:L-metionina S-adenosiltransferasa (EC

2.5.1.6), la cual existe en muchos tejidos (7). La S-adenosilmetionina constituye la principal fuente donadora de grupos metilos. La resultante S-adenosilhomocisteína es posteriormente hidrolizada para rendir homocisteína y adenosina. La homocisteína puede ser remetilada a metionina por dos vías: a) una catalizada por la 5-metil-tetrahidrofolato-homocisteína-metiltransferasa, reacción que es vitamina B12 y ácido fólico dependiente y, b) otra catalizada por la betaína-homocisteína metiltransferasa. Por otra parte, la homocisteína puede ser trans-sulfurada en una serie de reacciones que resultan en la producción de cisteína como intermediario y sulfatos como producto final. La principal enzima, responsable de esta vía es la b-cistationina sintetasa (8,9).

Los niveles plasmáticos de homocisteína están básicamente determinados por los aportes de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12, los cuales a su vez dependen de los hábitos nutricionales de la población (10).

La determinación de homocisteína fue introducida en el laboratorio de diagnóstico en 1962, cuando se describen los primeros pacientes con homocistinuria congénita (11,12). Desde entonces se han desarrollado diversos procedimientos analíticos para separar y detectar, en el plasma, la homocisteína y compuestos relacionados (13-15). Por convención, se define como homocisteinemia total (tHcy), a la suma de todas las formas de homocisteína presentes en el plasma después de la reducción cuantitativa de los tioles plasmáticos (15) (Figura 4). En la sangre circulante, la forma libre o tiólica que representa 1 % a 2 % del total, se encuentra en equilibrio con la forma unida a proteínas (> 80 % del total) y con sus derivados disulfuros (homocisteína-cisteína y homocistina), los cuales representan de 10 % a 20 % del total. Una pequeña fracción de homocisteína está representada por la forma nitrosilada (S-nitrosohomocisteína) y por la forma cíclica ya mencionada, la tiolactona (6). La homocisteína plasmática total, por convención se llama homocisteinemia y es definida como la suma de homocisteína y los residuos homocisteinil de la homocistina y del complejo cisteína-homocisteína, libre o ligado a proteína. De acuerdo con los niveles de concentración detectados en el plasma, la homocisteinemia ha sido clasificada arbitrariamente como normal (promedio 10 μmoles/L; rango entre 3,5 y 15 μmoles/L). Sin embargo, estudios posteriores sugieren que en individuos sanos, con niveles plasmáticos adecuados de ácido fólico y vitamina B12, la concentración plasmática de homocisteína



* Entra al ciclo de folato

Figura 3. Vías metabólicas relacionadas a homocisteína, folato y las vitaminas B6 y B12.

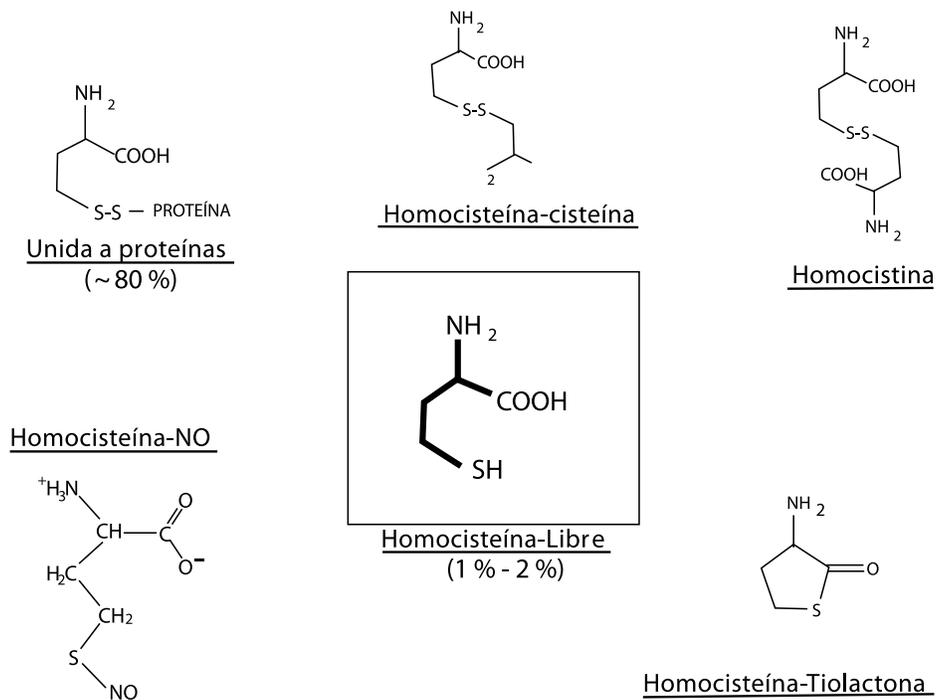


Figura 4. Especies químicas de la homocisteína presentes en plasma.

LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

debe ser menor de 10 $\mu\text{moles/L}$ (15-17). El aumento de la concentración plasmática de homocisteína ha sido considerado, arbitrariamente como: moderada (15 a 30 $\mu\text{moles/L}$), intermedia (30 a 100 $\mu\text{moles/L}$) y severa (>100 $\mu\text{moles/L}$), respectivamente (15).

Un buen número de factores se han incriminado como determinantes de la concentración de homocisteína plasmática en humanos (Cuadro 2). Entre los determinantes más relevantes se encuentran, el estado nutricional, especialmente relacionado a la ingesta de vitaminas del complejo B (B6, B12, folatos), la edad, el sexo, y el perfil genético de las enzimas involucradas en el metabolismo de la homocisteína (10,15,18,19).

La Figura 4 muestra la estrecha interrelación entre las vías metabólicas ligadas por una parte a la remetilación de la homocisteína para mantener los niveles adecuados de metionina, y por la otra, a la transferencia de unidades de un solo carbono, no solo mediadas por la S-adenosilmetionina (SAM), sino también directamente a través del N5,N10-meteniltetrahidrofolato y del N10-formiltetrahidrofolato.

El folato es una de las vitaminas del grupo B cuya función biológica es la de servir como compuesto donador de grupos metilo en el ciclo de Una Unidad de Carbono. El término folato identifica a todos los derivados naturales, con la actividad biológica del ácido pteroylmonoglutámico (ácido fólico). En la naturaleza, coexisten varias formas reducidas de folato que contienen uno o más residuos de glutamato; mientras que el ácido fólico, es decir, la forma completamente oxidada del monoglutamato del ácido pteroylglutámico, no está presente en cantidades

significantes sino que es comercialmente sintetizado (Figura 5). La actividad biológica del ácido fólico fue descubierta por Lucy Wills (1898-1964), durante su permanencia en la India, cuando investigaba la causa de la anemia macrocítica durante el embarazo en mujeres trabajadoras de la industria textil. Si bien Wills no identificó el compuesto, presente tanto en extractos de hígado como en extractos de levadura, sus investigaciones así como las de otros investigadores, entre 1938 y 1943, establecieron claramente que ese factor era diferente del factor que mejoraba la anemia megalocítica hiperocrómica (20). El ácido fólico fue aislado de hojas (folium) de espinaca en 1941 y obtenido en forma pura cristalina en 1943 (21,22). Fue sintetizado en 1945 en un esfuerzo conjunto entre Lederle Laboratories, NY y American Cyanamid Co, NJ (23).

La Figura 6 muestra esquemáticamente las vías metabólicas involucradas en el llamado "Ciclo de una Unidad de Carbono". Como se observa, la síntesis de la forma biológicamente activa del ácido fólico es crucial para el funcionamiento de este ciclo. Los folatos de la dieta constituyen una mezcla de varios pteroylmono- y poliglutamatos, conteniendo entre 2 y siete unidades de glutamato. Antes de su absorción en el yeyuno, estos folatos deben ser primero hidrolizados por una enzima ligada a la membrana celular, la pteroylpoliglutamato hidrolasa (conjugasa), a la forma monoglutamilo (ácido fólico). La absorción intestinal se hace por un sistema de transporte activo que es saturable, específico y mediado por una proteína de membrana, la proteína receptora de ácido fólico (FABP, folic acid binding protein) (24).

A bajas concentraciones de folato, la forma

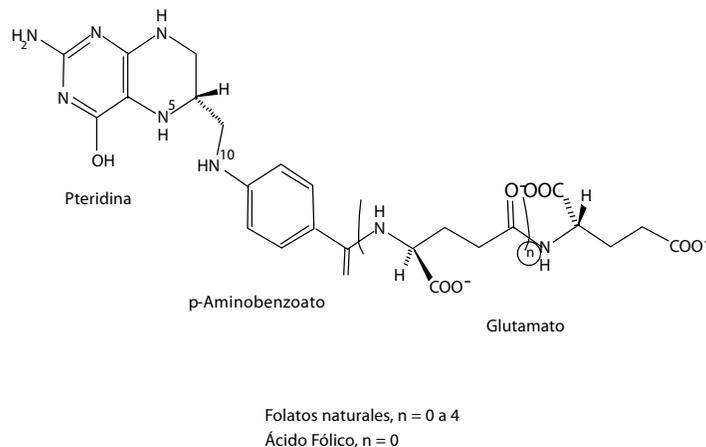


Figura 5. Estructura química del ácido fólico y folatos naturales.

Cuadro 2

Determinantes de la concentración de homocisteína plasmática

Fisiológicos	Edad ↗ Sexo (M) ↗ Embarazo ↘ Dieta (Veg-Veg) ↗ Alcohol/Tabaquismo ↗
Patológicos	Deficiencias vitamínicas ↗ Enfermedad renal ↗ Mutaciones genéticas ↗ Cáncer ↗ Hipotiroidismo ↗ Anemia perniciosa ↗ Pos-ACV ↘ Trasplantes ↗ Psoriasis severa ↗
Medicamentos	Contraceptivos orales/reemplazo hormonal ↘ Corticosteroides ↗ Ciclosporina ↗ Anticonvulsivos ↗ Teofilina ↗ Metotrexato ↗ Penicilamina ↘ N-Acetilcisteína ↘

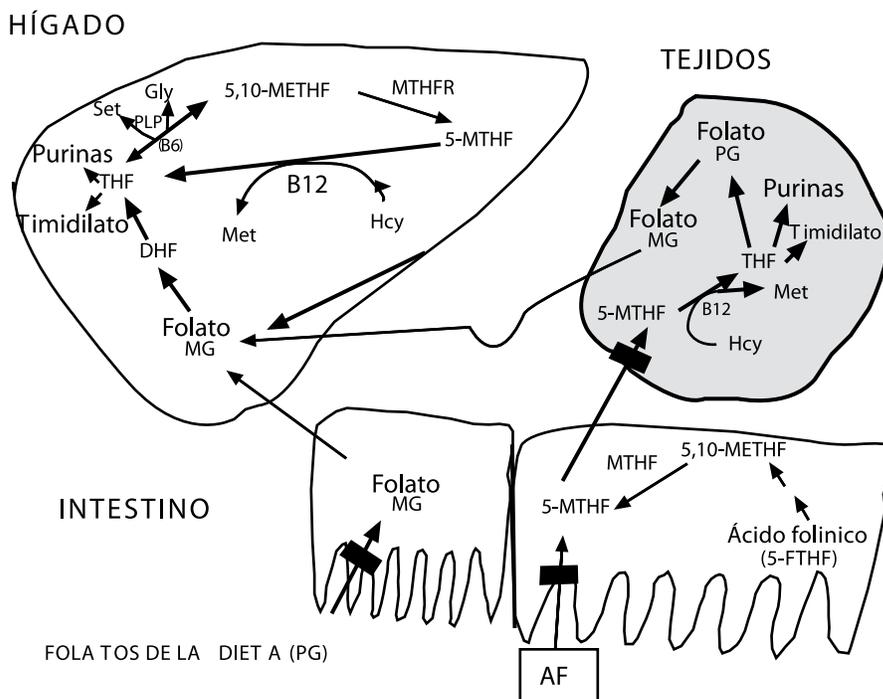


Figura 6. Vías metabólicas de los folatos.

monoglutamil es mayormente reducida y metilada o formilada en el enterocito, antes de pasar a la circulación portal. Sin embargo, este no parece ser un requisito para el transporte del ácido fólico hacia el hígado, ya que a altas concentraciones de la forma monoglutamil, este es transportado sin modificaciones. La forma monoglutamato (ácido fólico) puede ser reducida en el enterocito, dando lugar a la producción de tetrahidrofolato el cual es seguidamente transformado en el derivado formilado (ácido folínico). A su vez, este es convertido a la forma metilada (5-MTHF), vía el intermediario 5,10-meteny-tetrahidrofolato (5,10-METHF) antes de entrar a la circulación y ser utilizado directamente en los tejidos (25-28). Esta ruta metabólica no tiene mayor relevancia bajo condiciones fisiológicas debido a la escasa concentración de 5-MTHF y de 5,10-METHF entre los folatos naturales que se ingieren en la dieta. Sin embargo, si tiene importancia desde el punto de vista terapéutico, ya que la absorción de ácido folínico sintético (Leucovorina, comercial) no depende del receptor para ácido fólico ni requiere de otras transformaciones ulteriores (29).

Bajo condiciones fisiológicas, la forma monoglutamato, pasa rápidamente a la circulación portal para su procesamiento en el hígado. En el hepatocito, los folatos son transformados en las formas reducidas, dihidro- y tetrahidrofolato (DHF y THF) por las correspondientes reductasas. La actividad de estas enzimas depende de niacina (NADPH) como cofactor. El THF es transformado en 5,10-meteny-tetrahidrofolato (5,10-METHF) en una reacción que utiliza el aminoácido serina como fuente de la unidad de carbono. Esta transformación es catalizada por la enzima serina hidroximetiltransferasa y utiliza piridoxal fosfato (PLP, vitamina B6) como cofactor. Una parte del 5,10-METHF es transformado en forma irreversible en el 5-MTHF por la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR)(30). El 5-MTHF es específicamente utilizado para la remetilación de la homocisteína, en una reacción en la que participa la cobalamina (vitamina B12) (Figura 3). Como se mencionó al describir el ciclo de la metionina, la S-adenosilmetionina (SAM) constituye el más importante donador de grupos metilos y es en parte responsable por la metilación de ADN, de gran importancia en los mecanismos de expresión de múltiples genes (31). Otra parte del 5,10-METHF formado es directamente utilizado en el metabolismo de ácidos nucleicos, para la síntesis de pirimidinas (timidilato) o transformado en 10-formiltetrahidrofolato (10-Formil-THF) para

la síntesis de purinas (32,33).

Es clara la estrecha interrelación entre las vías metabólicas correspondientes al ciclo de la homocisteína/metionina y las vías responsables por las transformaciones metabólicas de folatos, vitamina B12 y vitamina B6. Del buen funcionamiento de estas vías metabólicas dependen los dos mecanismos más importantes del proceso de metilación (incorporación de unidades de un solo carbón) en proteínas, ácidos nucleicos y otros metabolitos relevantes para la vida celular. El nivel de folatos se puede medir en plasma (P-folato) o en los eritrocitos (E-folato). El folato eritrocítico representa el nivel estacionario de folatos y está sujeto a menor variación temporal, sin embargo, el parámetro comúnmente usado es el nivel de folato plasmático, aun cuando este tiene una relativa mayor dependencia temporal (34). Se considera un nivel deficiente cuando el E-folato es menor de 140 ng/mL (0,3 μ moles/L) o el P-folato es menor de 3 ng/mL (6 nmoles/L). Una alta y consistente correlación entre ambos parámetros y entre ellos y los niveles de homocisteinemia ha validado el uso clínico del nivel de P-folato (34).

Manifestaciones patológicas asociadas a defectos funcionales en las vías responsables de la transferencia de unidades de un solo carbono (metilación).

Alteraciones de cualquiera de estas vías han sido asociadas con múltiples manifestaciones patológicas (19), las más relevantes se indican en la Figura 3. Estas alteraciones, se expresan, comúnmente, por un aumento de intensidad variable, de los niveles plasmáticos de homocisteína. Aun cuando se han descrito defectos de carácter genético para casi todas las enzimas involucradas en estas vías, en la práctica, el funcionamiento inadecuado de estas se debe mayoritariamente a deficiencias nutricionales que afectan en mayor o menor grado la disponibilidad metabólica de folatos, y en menor grado de vitamina B12 y B6. Entre las variantes genéticas que afectan el funcionamiento adecuado de estas vías, el polimorfismo C677→T, una sustitución única (SNP, Single Nucleotide Polymorphism) del nucleótido citosina por timina en el exón 5 de la 5,10-metilentetrahidrofólico reductasa (MTHFR) es la más común y mejor estudiada. El producto de este polimorfismo es una enzima en la cual el aminoácido alanina en la posición 222 es sustituido por valina. La variante homocigota, que da lugar a una enzima termolábil, con una actividad biológica menor del 40 %

de la variante normal (35-37) tiene una prevalencia de alrededor del 15 % en la población general caucásica de origen europeo y en la población japonesa, mientras en los países mediterráneos se observa una mayor prevalencia y en la población africana es prácticamente inexistente (36,37). La variante heterocigota, la más común, tiene una actividad de aproximadamente 65 % de la variante normal (35).

Todas las alteraciones que conducen a disfunción de este complejo sistema de metilación dan lugar a aumentos de intensidad variable de los niveles plasmáticos de homocisteína (hiperhomocisteinemia). Desde el punto de vista de la medicina preventiva, la hiperhomocisteinemia moderada (15 a 30 $\mu\text{moles/L}$) es la que ha recibido mayor atención. Múltiples y variadas patologías han sido asociadas a niveles moderadamente elevados de homocisteína (38), sin embargo, la mayoría de los estudios se han enfocado en la posible asociación de niveles moderadamente elevados de homocisteína con enfermedad cardiovascular y con la aparición de defectos del tubo neural.

En 1969, McCully reporta la primera observación clínica que relaciona las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína con enfermedad vascular (39). McCully observó que un infante que murió como resultado de una afección hereditaria rara del metabolismo de la cobalamina con homocistinuria severa, presentaba lesiones ateroscleróticas severas y generalizadas, similares a las lesiones encontradas en casos severos de homocistinuria causada por deficiencia genética de la enzima cistationina- β -sintetasa. Debido a que la hiperhomocisteinemia severa ($> 100 \mu\text{moles/L}$) era la única condición común a esos dos desórdenes metabólicos, propuso una relación causal entre hiperhomocisteinemia y enfermedad aterosclerótica.

Entre 1970 y 1985 aparecieron varias publicaciones, tanto en modelos animales como en humanos, que le daban soporte experimental a la hipótesis de McCully (40-42). En el año 2000, con la revisión publicada por Finkelstein (43), se dio inicio al llamado “boom de la homocisteína”. Este se tradujo en un incremento marcado del número de publicaciones/año, referidas a algún efecto indeseable de los niveles moderadamente elevados de homocisteína (Figura 7), mayormente en relación con la enfermedad cardiovascular y sus secuelas (19). La Figura 8 sintetiza los mecanismos propuestos para explicar el daño vascular inducido por la homocisteína.

Sin embargo, a pesar del cumulo de evidencias

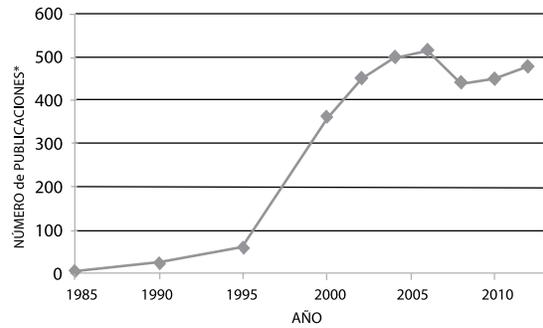


Figura 7. El boom de la homocisteína. *Datos obtenidos de PubMed.

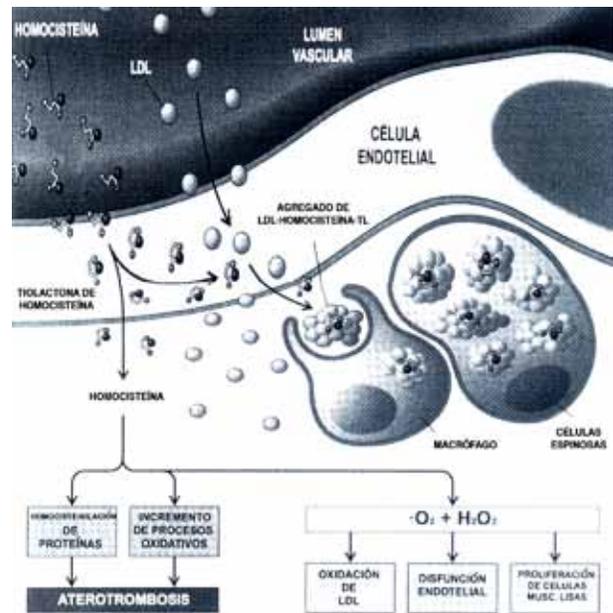


Figura 8. Mecanismos potenciales de daño vascular inducido por homocisteína (Adaptada de: Welch GN, et al: Hosp. Pract. 1997;32(6):81-92).

experimentales, obtenidas tanto en humanos, modelos animales e *in vitro*, que demuestran una clara asociación entre niveles elevados de homocisteína y daño vascular (44-46), esta asociación se ha visto debilitada por los resultados de una serie de ensayos clínicos en los cuales no se ha podido demostrar beneficio significativo de la administración terapéutica o dietética de ácido fólico (con o sin agregado de vitaminas B12 y B6), sobre el curso clínico de la enfermedad cardiovascular (47-50). En los últimos tres

LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

años han aparecido tres importantes meta-análisis de los resultados de los más importantes ensayos clínicos aleatorizados, diseñados para aclarar el posible efecto benéfico de disminuir la concentración plasmática de homocisteína por la administración de vitaminas del grupo B (B12, B6 y folato) (51-55). Estos meta-análisis cubren entre 24 000 y 50 000 individuos, estudiados en no menos de 12 ensayos clínicos seleccionados de la literatura y con un seguimiento de hasta 7 años. La conclusión más importante de estos meta-análisis es que no existe evidencia de beneficio terapéutico en el uso de vitaminas del grupo B para la prevención de enfermedad cardiovascular y sus secuelas, aun cuando es indudable el rápido descenso de los niveles de homocisteína plasmática inducido por la intervención.

Estos resultados nos llevan a una interrogante cuya respuesta con seguridad será relevante para la terapia preventiva de la enfermedad cardiovascular: Cuál es la relación real entre los niveles plasmáticos de homocisteína y el ulterior desarrollo de aterosclerosis y sus secuelas? En este sentido, se podría especular que el daño vascular inducido por niveles moderadamente elevados de homocisteína es tiempo-dependiente e irreversible, es decir, las lesiones vasculares van a depender del tiempo de exposición de los tejidos a la homocisteína y al mismo tiempo, una vez establecidas, la disminución de los niveles de esta no va a revertir el daño. Esto podría explicar la ineffectividad de la suplementación con ácido fólico, B6 y/o B12 para revertir el daño o prevenir las secuelas. Los estudios analizados (51-55) cubren un seguimiento de hasta siete años, quizás, la situación ideal sería un estudio a largo plazo (tipo Framingham) iniciado en una población que aún no haya implementado la

fortificación de alimentos con folato, establecer la línea de base de morbi-mortalidad cardiocirculatoria, establecer la fortificación de los alimentos y hacer seguimiento a la cohorte adolescente por los siguientes 40 años. Lamentablemente, por razones económicas y académicas, solo habrá un estudio Framingham. Una explicación alterna, no excluyente, es que la homocisteína no sea la causa sino una manifestación más de la enfermedad aterosclerótica, íntimamente ligada a la disfunción del metabolismo de folatos. Tal disfunción, se expresaría no solo como un aumento de los niveles de homocisteína plasmática, pero muy probablemente, también como alteraciones de la metilación de ADN e histonas, induciendo modificaciones epigenéticas que pueden alterar la expresión de genes pro-aterogénicos y otros, relevantes al buen funcionamiento del sistema vascular (55). Los resultados negativos referidos, contrastan con los de estudios publicados en 2002 y 2006, cuatro y ocho años respectivamente después de la fortificación obligatoria de los cereales en EE.UU. y Canadá (56-57). Ambos estudios reportan incremento de los niveles de folato en plasma, disminución de los niveles de homocisteína y más importante, una reducción acelerada de la mortalidad por accidentes cerebrovasculares, aun después de corregir por los factores clásicos de riesgo cardiovascular. Más adelante, al referirnos a la implementación de políticas de salud pública destinadas a mejorar la deficiencia nutricional de ácido fólico a nivel poblacional, volveremos a discutir estos aspectos.

Las otras patologías, asociadas con la disfunción del metabolismo de folatos, son aquellas que afectan el desarrollo embrionario (Figura 9). Estas incluyen, defectos del tubo neural, mayoritariamente espina

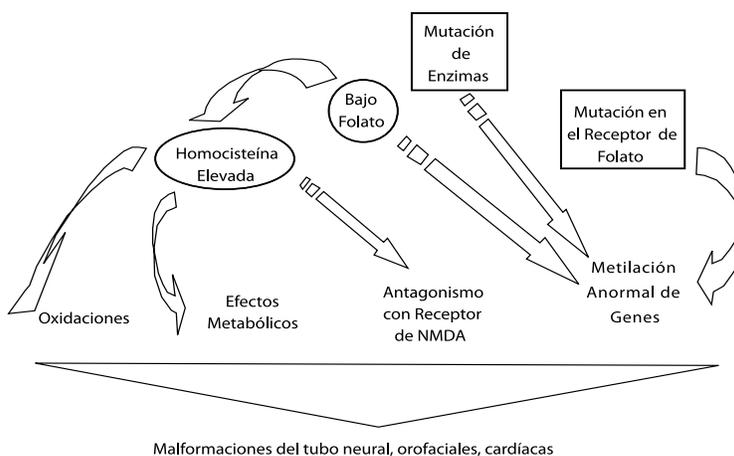


Figura 9. La relación entre homocisteína, folato y las malformaciones embrionarias.

bífida, ruptura de placenta, parto prematuro, síndrome de Down, entre otras. Estos defectos del desarrollo han sido, en su mayoría asociados con la deficiencia pre-gestacional de folato y/o B12, agravada en algunos casos por la coexistencia del polimorfismo C677T (58-66). Como ya se ha mencionado, el aumento de los niveles plasmáticos de homocisteína es un factor común de las patologías asociadas a defectos de la función del metabolismo de los folatos. Sin embargo, es difícil separar los mecanismos moleculares involucrados en estas patologías. Como muestra la Figura 9, niveles elevados de homocisteína conducen a un aumento de compuestos pro-oxidantes y a un mayor nivel de estrés oxidativo; pero, al mismo tiempo, las alteraciones en los procesos metabólicos de metilación, sean estos por vía de la S-adenosylmetionina (SAM) o por la vía de la síntesis de purinas y pirimidinas, van a afectar la expresión de genes involucrados en el correcto desarrollo embrionario (inestabilidad de ADN, errores en la reparación, error en la incorporación de uracilo, segregación cromosómica anormal, etc.) (67,68). Un estudio reciente realizado en una cohorte de madres en Noruega demostró una importante asociación entre la deficiencia de folato en el período pre-concepcional y la aparición de trastornos del lenguaje en la descendencia (N = 38 900; seguimiento a tres años) (69).

La homocistenemia en Venezuela y su relación con el estado nutricional de la población.

Los estudios epidemiológicos de los niveles de folato, vitamina B12 y homocisteína en Venezuela han sido escasos. Vizcaíno y col., en un estudio sobre la relación entre homocisteinemia, niveles de ácido fólico plasmático y vitamina B12 y la prevalencia de los polimorfismos de la MTHFR, en una muestra de 80 indios de la etnia Yukpa, habitantes del noroeste de Venezuela (70). En esta pequeña muestra, no se encontró deficiencia de los niveles de folato y vitamina B12. El polimorfismo 677TT estuvo presente en 15 % de los sujetos estudiados y solo en estos se demostró elevación del nivel de homocisteína plasmática. El mismo grupo, realizó posteriormente un estudio comparativo de la prevalencia de polimorfismo de la MTHFR entre 60 miembros de la etnia Wayú (alta Goajira venezolana), 42 inmigrantes de origen italiano y 77 venezolanos mestizos, todos residentes en el estado Zulia. Llama la atención los altos niveles de folato en todos los grupos (> 12 nmoles/L), aun en el grupo que presentó hiperhomocisteinemia asociada a los polimorfismos C677T y 677TT (71). Martí-

Carvajal y col. publicaron en 2007 resultados de un estudio en pacientes afectados de HIV (n = 80) en el Estado Carabobo (72), en el cual demuestran una prevalencia de hiperhomocisteinemia (> 15 μ moles/L) de 23 %, deficiencia de folato plasmático en 19 % y de vitamina B12 en 9 %.

Con relación a los niveles de folato, el grupo liderado por el Dr. Miguel Layrisse (IVIC), realizó en 1983, dentro del Proyecto Venezuela determinaciones de los niveles de folato a nivel nacional, utilizando la técnica microbiológica. Gracias a la amabilidad del Dr. Layrisse, en el año 2003 tuvimos acceso parcial a la data original (Estados Portuguesa y Lara y Gran Caracas (N = 1627). Lamentablemente, no se especificaba sexo ni edad para la mayoría de los sujetos estudiados. Sin embargo, el análisis de la data nos permitió estimar que, para el período de estudio, en la muestra analizada, el nivel de folato plasmático promedio era de 15 ± 9 nmoles/L, distribuidos en 5,8 % francamente deficientes (< 6 nmoles/L), 37,29 % moderadamente bajo (> 6 y < 12 nmoles/L) y el 57,51 % con niveles óptimos (> 12 nmoles/L) de folato plasmático.

Para el año 2001, no existía estudio realizado en Venezuela que abordara en su conjunto, la relación entre los niveles plasmáticos de homocisteína, como factor de riesgo emergente, los factores clásicos de riesgo ateroesclerótico y el estado nutricional de la población en cuanto a los niveles plasmáticos de folato y de las vitaminas B12 y B6. Debido al área de interés de nuestro laboratorio en el IVIC (Laboratorio de Trombosis Experimental, Centro de Biofísica y Bioquímica), iniciamos en el año 2002 un protocolo experimental cuyo objetivo era la evaluación poblacional de uno de los factores de riesgo atero-trombótico emergente (homocisteína), así como su relación con los niveles de las vitaminas B12 y ácido fólico, y su relación con defectos genéticos de la MTHFR, que en conjunto con encuestas de calidad de vida nos proporcionarían una imagen razonable de los hábitos alimenticios de la población en estudio. Es de hacer notar que los niveles de homocisteína plasmática constituyen un marcador sensible de los defectos en el metabolismo de folato y/o vitamina B12 (34).

Para ese momento, el boom de la homocisteína estaba en su apogeo y, por otra parte, las enfermedades cardio-circulatorias eran globalmente, responsables, y aún lo son, de la mayor proporción de muertes por patologías no transmisibles (~31 %) (72-73). En Venezuela, sorprendentemente, los datos

LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

de mortalidad combinada (cardiovascular más cerebrovascular), obtenidos de los Anuarios de Mortalidad emitidos por el MPPS desde 2001 hasta 2009 (74) se han mantenido sin variación (Cuadro 3). Es de hacer notar que el dato correspondiente a 2008 (28,1 %) difiere sensiblemente del aportado por la OMS para el mismo año (31 %) (75).

En relación con las otras patologías, ya discutidas, asociadas a defectos en las vías metabólicas de folato, su prevalencia no está, en general, bien documentada. La prevalencia de espina bífida en Venezuela es muy similar a la de otros países latinoamericanos y ronda los 2 casos por 1 000 nacidos vivos, esto significa aproximadamente 950 casos nuevos cada año (76). Se estima que aparte del importante desarreglo familiar que implica, se suma el costo por año que ocasiona el cuidado y tratamiento de estos pacientes, que oscila alrededor de los 800.000 dólares americanos/año

(76). Si bien la prevalencia de 2 por 1 000 nacidos vivos representa la media nacional, esta prevalencia, por razones no determinadas, es hasta 4 veces mayor en ciertas zonas del Estado Lara y algunos poblados del sur del Estado Mérida (Comunicación Personal, Dr. José Ramón Medina Bereciartu, Asociación Venezolana de Espina Bífida).

El protocolo realizado por el laboratorio de Trombosis Experimental (IVIC), se enfocó en el estudio de la prevalencia de hiperhomocisteinemia y su relación con determinantes genéticos, nutricionales y factores clásicos de riesgo cardiovascular.

Este estudio de prevalencia incluyó una muestra razonablemente representativa de la población, seleccionada al azar en Venezuela. Se evaluaron 3 400 sujetos aparentemente sanos con edades comprendidas entre 9 y 60 años, provenientes de áreas rurales y urbanas de 9 estados del país (Figura 10). A todos

Cuadro 3

Datos de mortalidad combinada cardio y cerebrovascular en Venezuela

Año	2001	2005	2008	2009
Mortalidad* (% del total)	28,7	28,2	28,1*	27,7

Mortalidad combinada cardiovascular y cerebrovascular (Anuarios de Mortalidad 2001 al 2009, MPPS, Venezuela 31 % según OMS.



Figura 10. Distribución geográfica del muestreo para el estudio descrito en la Ref. 79.

los participantes se les realizó una evaluación clínica y antropométrica, así como cuantificación de glucosa sanguínea en ayunas, perfil lipídico, creatinina, fibrinógeno, proteína C reactiva, homocisteína total plasmática, ácido fólico, vitamina B12. La muestra total analizada fue de 3 062 sujetos (femeninos = 1 608; masculinos = 1 454). El polimorfismo MTHFR C677T fue evaluado en una muestra de 650 participantes, seleccionada al azar (mestizos = 535; negros = 115). Los sujetos de estudio, aparentemente sanos, fueron reclutados en el período de septiembre de 2000 a junio de 2004. La participación fue voluntaria y el reclutamiento se hizo con la ayuda de las organizaciones comunitarias reconocidas en cada sitio de estudio. A los líderes comunitarios se les entregó información escrita, acompañada de charlas explicativas, sobre los objetivos, riesgos y posibles beneficios del estudio y se les solicitó la difusión y discusión con aquellos miembros de la comunidad que estuviesen interesados en participar. Se hizo hincapié en el reclutamiento familiar. Los participantes fueron reclutados en al menos una ciudad y un pueblo rural de los estados Aragua, Anzoátegui, Carabobo, Falcón, Lara, Miranda, Sucre, Yaracuy y el Distrito Metropolitano. Estas localizaciones incluyen, en conjunto, más del 60 % del total de la población del país. Aunque por razones éticas, el diseño del protocolo fue hecho sobre la base de la participación voluntaria, se tuvo el cuidado de mantener la proporción adecuada correspondiente a la población total en cada área geográfica estudiada. Todos los sujetos que aceptaron participar, recibieron información escrita, en lenguaje no académico, de los objetivos y del procedimiento de toma de muestra, así como una forma separada del consentimiento válido informado. Una forma especial de este se preparó para niños y adolescentes menores de 18 años de edad. En esta forma, además del consentimiento del representante legal, se requería el consentimiento del participante (niños mayores de 9 años de edad). Los criterios de exclusión fueron: Enfermedad aterotrombótica establecida, diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedades infecciosas o inflamatorias, y embarazo. El protocolo en su totalidad, así como las formas para la obtención del consentimiento válido informado, fueron evaluados y aprobados por el Comité Institucional de Bioética del IVIC. Se reclutó un total de 3 400 sujetos, 338 fueron excluidos del análisis final por tener datos incompletos o por alguno de los criterios de exclusión. De los 3 062 sujetos restantes, 1 608 (52,5 %) fueron femeninos y 1 454 (47,5 %) masculinos.

A cada participante se le realizó examen físico que comprendía tensión arterial, peso, talla, y medida de la circunferencia de cadera y cintura. La historia clínica incluyó antecedentes patológicos (personales y familiares), medicación, suplementos vitamínicos, tabaquismo y actividad física. Los parámetros bioquímicos estudiados fueron: glucemia en ayunas, creatinina, colesterol total, colesterol-VLDL, colesterol-LDL, colesterol-HDL, triglicéridos, proteína C reactiva, homocisteína plasmática total, folato plasmático, vitamina B12 plasmática y en un subgrupo de 300 participantes, se midió también los niveles de vitamina B6. El resultado de estos análisis se entregó a cada participante (o representante legal), a través de la respectiva organización comunal o escuela en los 15 días siguientes a la toma de muestra.

En el análisis preliminar de los valores de folato plasmático en la sub-población de mujeres aparentemente sanas, en edad fértil (20 a 60 años de edad, N = 1114), encontramos que el 89,5 % de las evaluadas presentaba valores por debajo de 10 nmoles/L y, que el valor promedio era de 5,96 nmoles/L con un intervalo de confianza de 95 % de 5,75 a 6,18 nmoles/L. Como fue mencionado, estos valores se encuentran en el límite superior de lo que se consideraría como deficiencia severa. Consideramos que dada la estrecha relación entre los niveles de folato y la aparición de malformaciones congénitas (59-69), se decidió llamar la atención sobre estos hallazgos a las autoridades competentes. Presentamos un informe detallado, que incluía algunas sugerencias en materia de política de salud pública (que serán discutidas en detalle más adelante) ante las Comisiones de Ciencia y Tecnología (adscripción del IVIC) y Salud, de la Asamblea Nacional (octubre 2003) así como ante la Comisión del CODEX Alimentario (noviembre 2003). Decidimos hacer pública nuestra preocupación por la situación planteada y publicamos el informe preliminar a mediados del año 2004 (78).

El análisis final de todos los parámetros estudiados fue publicado en 2006 (79). La prevalencia de hiperhomocisteinemia ($>12 \mu\text{moles/L}$) fue de 12 % en mujeres y 26 % en hombres, con un nivel promedio de $9 \mu\text{moles/L}$ en el rango etario ≥ 18 años. Deficiencia importante de folato ($<6 \text{ nmoles/L}$) se encontró en 45 % de la población estudiada, valores bajos (>6 y $<12 \text{ nmoles/L}$) en 42 % de los estudiados, para un gran total de valores por debajo del nivel recomendado por la OMS de 87 %. La Figura 11 muestra la relación inversa homocisteína/folato en la población estudiada. Solo en un 12,9 % de la muestra

LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

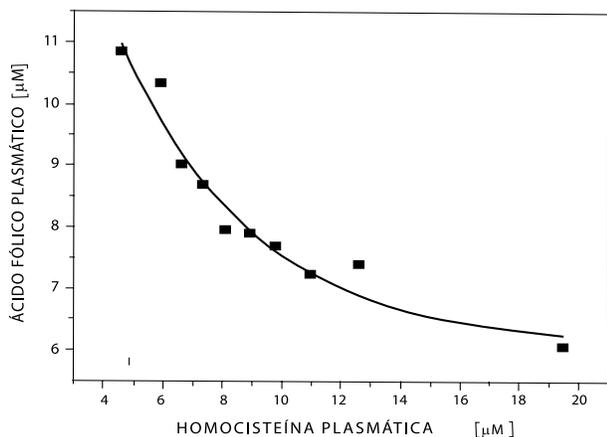


Figura 11. Relación de los niveles plasmáticos de homocisteína y folato.

se encontró valores considerados como óptimos (> 12 nmoles/L). En este pequeño grupo, el promedio de los niveles de homocisteína plasmática fue de 7,4 μmoles/L (IC95 % de 7,01 a 7,60 y, el percentil 95 de 11,32 μmoles/L (IC95 % de 11,15 a 11,28). El 34 % de esta sub-población refirió consumo regular de suplementos vitamínicos, mientras que solo el 8 % del resto refiere consumo de suplementos vitamínicos, de forma irregular. A pesar del tamaño reducido de esta sub-población, consideramos que esos valores se pueden considerar un estimado razonable de los valores de referencia deseables para homocisteína plasmática en nuestra población.

Llama la atención, que el nivel promedio de homocisteína se encuentre por debajo de 10 μmoles/L a pesar de la importante deficiencia de folato. En nuestra opinión, esto puede explicarse por la deficiencia nutricional general que ha sido demostrada en los últimos años en Venezuela (80), ya que los requerimientos de metionina son básicamente aportados por alimentos cárnicos. Aun cuando el estudio no se diseñó para diferenciar estratos socio-

económicos, los valores de folatos y vitamina B12 encontrados en muestras provenientes de sectores populares no fueron diferentes significativamente de aquellos provenientes de áreas de mayor poder adquisitivo. Estamos conscientes de que por tratarse de un estudio de carácter voluntario, se introduce al menos un sesgo, en el sentido de que los participantes que demuestran preocupación por su estado de salud y que probablemente mantienen un aceptable estilo de vida serían más proclives a participar de este tipo de estudio. Eso se reflejaría en que nuestros resultados pueden ser tomados como correspondientes al mejor escenario posible.

El estudio comparativo de la relación entre niveles de folatos plasmático y mutaciones de la enzima MTHFR en dos poblaciones de diferente origen étnico, representadas por a) Una muestra al azar de 535 participantes clasificados como venezolanos mestizos con un porcentaje de mezcla étnica de 0,5 – 0,7 española, 0,08–0,2 africana y 0,2–0,3 amerindia (81), y b) 115 participantes con una importante carga génica africana, cuyos ancestros, provenientes de África (~1528), fueron establecidos como esclavos en las minas de Buria, y actualmente residentes en el poblado de Farriar, Edo. Yaracuy. El Cuadro 4, muestra la prevalencia de los polimorfismos de la MTHFR en las muestras estudiadas, así como los niveles promedio de homocisteinemia. En la población mestiza, se observa la distribución característica de la penetración génica española, con una proporción de 677TT de casi 11 %, mientras que en la muestra poblacional de origen africano, esta mutación no fue detectada. Estos resultados coinciden con los obtenidos en poblaciones de origen africano en Brasil (82). Los niveles de homocisteína como de folatos plasmáticos o vitamina B12 no presentaron diferencias significativas entre los dos grupos, lo que sugiere que la deficiencia de folatos no está relacionada a los polimorfismos de la MTHFR sino a deficiencia nutricional.

Los niveles plasmáticos de vitamina B12 indicaron que un 20 % de la población estudiada presentaban

Cuadro 4

Distribución de las mutaciones de la MTHFR en dos sub-poblaciones de diferente origen étnico (Reproducida de la ref. 81)

Población	N	CC (%)	CT (%)	TT (%)
Mestiza	535	61,2 (11,2)	27,8 (7,4)	10,9 (6,7)
Origen africano	115	87,8 (7,9)	12,2 (7,1)	ND

valores considerados bajos (<190 pmoles/L), mientras el 5 % tenía valores considerados como de riesgo de deficiencia severa (<130 pmoles/L). Es de hacer notar, que en Venezuela no existen datos epidemiológicos sobre la prevalencia de anemia por deficiencia de vitamina B12 en el país. Los especialistas consultados la consideran extremadamente rara (Dra. Norma Blumenfeld de Bosch, Dra. Olympia Pérez Bandés, comunicación personal). Este es un aspecto de gran importancia que discutiremos más adelante al referirnos a las medidas de fortificación de alimentos con folato.

Los resultados del informe preliminar (78) fueron confirmados en un estudio poblacional que incluyó 5 658 muestras de suero, obtenidas en tres evaluaciones realizadas durante el período 2001-2002 en el cual se incluyó el análisis de 4 564 muestras de suero de la encuesta realizada por el proyecto Venezuela en 1980 (83). De especial significado, es que en el estudio poblacional del Edo. Vargas, a tres años del desastre natural de 1999, se reporta un nivel de deficiencia de ácido fólico (< 6 nmoles/L) en 53,3 % de los niños y adolescentes estudiados, mientras que solo de 21 % en relación con valores bajos de vitamina B12. Es de hacer notar, que en el estudio mencionado (83) se incluyeron 1 289 embarazadas del área de la Gran Caracas. En esta sub-población, se encontró que 63 % presentaban valores bajos o deficientes de ácido fólico, con una mayor prevalencia en los sectores más pobres de la población.

Es claro, de los resultados obtenidos en los estudios poblacionales discutidos (78,79,83) que para los períodos cubiertos (2000 – 2003), existía una deficiencia importante nutricional, reflejada en la elevada prevalencia de los bajos niveles plasmáticos de folatos y de hiperhomocisteinemia en la población general, independiente del rango etario o el género. Hasta el presente, no habiéndose implementado medidas tendientes a mejorar esa situación lamentable en materia de salud pública, creemos que en el mejor de los casos la situación continúa igual o agravada.

Medidas a nivel poblacional (salud pública) que deben ser implementadas para la corrección a corto plazo de estas deficiencias.

Como ha sido descrito, un número importante de vías metabólicas dependen de folato como fuente de metilos (un solo carbono) para su óptimo funcionamiento. Estas vías incluyen metilación de ADN, ARN y proteínas, así como la síntesis y mantenimiento apropiados de ADN (66-69). Dos

grupos de patologías han sido asociadas a defectos en el ciclo de metilación (folato-homocisteína-metionina): a) patologías cardio-circulatorias y b) patologías relacionadas al desarrollo embrionario.

Sin embargo, pesar de la abundante evidencia experimental existente, que demuestra el daño endotelial asociado a hiperhomocisteinemia, la evidencia negativa obtenida de ensayos clínicos, sobre el posible efecto beneficioso de la ingesta de ácido fólico como terapia adyuvante en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares ha creado controversia sobre la validez de su uso en este tipo de patologías (51-57). Es de hacer notar, que en ningún caso, los mecanismos moleculares asociados se conocen en detalle, por lo cual la posibilidad de que el posible efecto benéfico del folato sea más bien preventivo primario no puede ser descartada.

Por otra parte, los defectos del desarrollo embrionario, básicamente defectos del desarrollo del tubo neural (DTN), asociados con disfunción de las vías metabólicas de folato, están bien documentados, tanto experimentalmente como a través de estudios epidemiológicos (58-69). De nuevo, se debe insistir en que el estudio de los mecanismos moleculares de tales efectos constituye igualmente un área muy activa de investigación actual.

La aparente relación entre la deficiencia de folato y la aparición de DTN fue inicialmente propuesta en 1965 por Hibbard y col. (84). Los primeros estudios clínicos comparativos sobre el efecto de la administración de multivitamínicos para prevenir la aparición de DTN (85-87) claramente mostraron una disminución significativa de estas patologías en la cohorte que recibió el tratamiento. Es de hacer notar, que el suplemento multivitamínico (Pregnavite Forte F), proveía 4000 UI de vitamina A, 400 UI de vitamina D, 1,5 mg de tiamina, 1,5 mg de riboflavina, 1 mg de piridoxina, 15 mg de nicotinamida, 40 mg de ácido ascórbico y 0,36 mg de ácido fólico por día. En vista de estos resultados, el British Medical Research Council diseñó un estudio clínico aleatorizado y con doble enmascaramiento, en 33 centros de cuatro países europeos, además de Israel, Canadá y Australia, para evaluar la efectividad de la suplementación con ácido fólico vs otras vitaminas para prevenir la recurrencia de DTN (58). El resultado del estudio demostró que la ingesta de 4 mg/día de ácido fólico, comenzando desde el inicio del embarazo, redujo el riesgo de recurrencia de DTN en un 70 %. Este estudio fue seguido de uno similar realizado en Hungría (88). A diferencia del anterior, este estudio, también aleatorizado (N = 4

LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

753), dio por resultado una reducción del riesgo de una primera ocurrencia de DTN del 100 %, en mujeres que planificaron su embarazo y que suplementaron su dieta con 0,8 mg/día de ácido fólico comenzando desde el período pre-gestacional. El riesgo de otras malformaciones congénitas fue 23 % en las mujeres que no tomaron el suplemento vs 13 % en aquellas que lo hicieron.

Estos estudios impulsaron el diseño de lineamientos en políticas de salud pública recomendando la ingesta de 0,4 mg/día, y de al menos de 0,8 mg/día de ácido fólico en población general y a mujeres que planificaran su embarazo, respectivamente.

No obstante, este tipo de lineamientos presenta serias limitaciones como programa primario de salud pública. Es bien sabido que la mayoría de los embarazos no son planificados. Por otra parte, el tubo neural termina de cerrarse alrededor de 28 días después de la concepción, y lo usual es que la mujer se entere que está embarazada después de una segunda falta menstrual, cuando ya no se puede corregir un eventual defecto del desarrollo fetal. Campañas educativas promoviendo el uso de suplementos vitamínicos (fundamentalmente ácido fólico) no han sido exitosas y han tenido poca penetración en los sectores de la población de mayor riesgo (89). Algunos países han desarrollado programas alimentarios que estimulan el consumo de alimentos ricos en folatos, así como la fortificación “voluntaria” con ácido fólico sintético

de algunos alimentos, sin embargo, estas medidas no han logrado ningún impacto apreciable en la aparición de DTN (90,91). Estas consideraciones han llevado a impulsar las iniciativas que desde 1996 se iniciaron en Estados Unidos con la autorización de la FDA para la fortificación “obligatoria” de los cereales, y que completó su implementación en 1998 (92). Actualmente, la fortificación obligatoria de la harina de trigo y/o de otros productos alimenticios de consumo masivo está vigente en 53 países, aunque lamentablemente, en la práctica no en todos se han implementado (Figura 12) (93). La fortificación se realiza con ácido fólico sintético. La razón fundamental es que este es químicamente más estable a las condiciones de cocción que los folatos naturales, tiene una mayor biodisponibilidad y rápida absorción intestinal y, por otra parte, la síntesis tiene un muy bajo coste (94-96).

La implementación de la fortificación obligatoria ha tenido un impacto extraordinario como medida de salud pública en aquellos países donde se ha implementado, especialmente en la marcada disminución de los defectos del desarrollo del tubo neural (93). La Figura 12 (reproducida de la Ref. 93) deja ver que en Latinoamérica, el único país que aparece como “sin programa activo” es Venezuela.

Entre los países de la Región, Costa Rica fue el primero en implementar la fortificación obligatoria, en el año 1997, seguido de Chile en 2000 (97,98).



Figura 12. Distribución geográfica de los programas de fortificación obligatoria (Reproducido de la Ref. 93).

El resto de los países de la Región iniciaron sus programas después de 2005. Solo en Chile y Costa Rica se ha evidenciado una importante disminución de defectos del desarrollo embrionario (70 % – 80 %), predominantemente en la aparición de DTN (97-101). Un estudio de coste/efectividad de este tipo de programas, para el caso de Chile, demostró un ahorro neto de 2.3 millones de dólares por año, en salud pública, relativo al costo por tratamiento de este tipo de casos (102).

Previa a la implementación de la fortificación, la prevalencia de DTN en los diferentes países que lo han hecho, estaba entre 1 y 2 por mil nacidos vivos. Después de la fortificación obligatoria, en aquellos que siguieron las recomendaciones la prevalencia se hizo más uniforme, declinando a niveles de 0,5 – 1,0 por mil nacidos vivos (97-101). Este nivel parece representar la más baja prevalencia que se puede obtener con la práctica actual de fortificación con ácido fólico, quedando un remanente de DTN no dependientes de este nutriente (93). Este podría estar relacionado a deficiencia materna de vitamina B12 (103,104).

Aun cuando no se han demostrado efectos indeseables derivados de la administración de ácido fólico con las dosis recomendadas por el Institute of Medicine (IOM) en 1998 (máximo aceptable = 1 mg/día)(105), es razonable que cualquier intervención en salud pública, genere inquietud sobre potenciales consecuencias adversas. A este respecto, las más importantes son: A) El enmascaramiento de anemia por deficiencia de vitamina B12 y de las neuropatías asociadas con esta deficiencia. Este aspecto no se ha demostrado en estudios pre- y pos-fortificación (105-109), y además, como se mencionó, esta patología es extremadamente rara en Venezuela. B) Un buen número de publicaciones han sugerido que una dieta rica en folato (frutas, vegetales verdes) está asociada con un menor riesgo de cáncer. Sin embargo, recientemente el enfoque ha cambiado a la posibilidad de que bajo ciertas condiciones, el ácido fólico pudiese conducir a cambios en los patrones epigenéticos. Se ha sugerido que en presencia de tumores, la ingestión de ácido fólico podría promover el crecimiento de estos. Sin embargo, un meta-análisis reciente de ensayos clínicos aleatorizados, del efecto de folato y otras vitaminas del grupo B en 37 000 sujetos, no demostró efecto alguno en la incidencia y/o mortalidad asociada con cáncer (110). Por otra parte, desde la entrada en efecto de la implementación obligatoria de fortificación con ácido fólico en EE.UU (1998),

tanto la incidencia como la mortalidad por cáncer colorrectal han tenido un continuo declive, aunque no necesariamente debido al ácido fólico (111). A una similar conclusión arribó el estudio de la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (112). C) Otro aspecto preocupante, aunque a muy largo plazo, sería el relacionado con una posible selección genética del gen que codifica para la mutación 677T en la MTHFR. Esto sería en teoría posible, ya que la administración de folato durante el período prenatal propiciaría la supervivencia de embriones que de otra forma (bajo folato) tendrían una menor viabilidad (113), seleccionando de esa forma individuos con una definida dependencia de folato. No se dispone en la actualidad de evidencia científica que avale esta hipótesis.

La evidencia científica disponible demuestra que los programas de fortificación “obligatoria” han sido totalmente exitosos en la prevención de la aparición de trastornos del desarrollo embrionario, especialmente espina bífida y sus secuelas. Este tipo de programas, a diferencia de los puramente educativos o de fortificación voluntaria, tienen además la gran ventaja de que bien aplicados alcanzan a la gran mayoría de la población, independientemente de las diferencias de nivel socio-económico de la misma. Como toda política pública, en este caso de salud, es necesario un apropiado y sostenido seguimiento del programa, para ejecutar rápidamente las correcciones que fuesen necesarias. Además, en el caso que nos ocupa, el coste/beneficio es absolutamente favorable. Aquellos países que por negligencia burocrática no han implementado aún un programa de fortificación de alimentos de consumo masivo, pueden sin lugar a dudas ser catalogados como culpables de mala praxis en materia de salud pública.

¿Cuál es la situación actual en la República Bolivariana de Venezuela en relación con la demostrada deficiencia poblacional de folato?

Como ha sido evidenciado en estudios poblacionales amplios (78,79,83), en Venezuela existe una alta prevalencia de niveles bajos de folato plasmático, cercana a los niveles considerados como deficiencia. Estos estudios, coinciden en que al menos el 70 % de la población femenina en edad fértil presentan niveles de folato plasmático alrededor de 50 % por debajo del nivel mínimo recomendado por la OMS. Los resultados de estos estudios fueron publicados en 2004, 2005 y 2006 en revistas nacionales (78,79) e internacionales (83). Como ya ha sido mencionado,

un informe preliminar (78) fue presentado a la Comisión de Ciencia, Tecnología y Comunicación (con participación de miembros de la Comisión de Salud) de la Asamblea Nacional en octubre de 2003 y al CODEX Alimentario en noviembre del mismo año. En ambos casos se solicitó la instauración de una política seria de fortificación con ácido fólico de alimentos de consumo masivo y al mismo tiempo se sugirieron medidas específicas en relación con su implementación a corto plazo. Algunos organismos de carácter privado (Fundación Bengoa, Asociación Venezolana de Espina Bífida) así como profesionales de la salud han expresado en diversas oportunidades la misma preocupación, sin embargo, para el año 2012, no se avizora ningún cambio relacionado con este importante problema de salud, por lo que seguimos en solitario como el único país de la Región que ni siquiera dispone de un programa de fortificación.

El Estado debe comenzar por emitir una Ley o Resolución ministerial reconociendo el problema, su importancia y decretando la implementación del programa respectivo. Realizar, en corto plazo los estudios necesarios para decidir el nivel apropiado y los alimentos de consumo masivo susceptibles de ser incluidos en el programa. Los resultados de los programas implementados en Costa Rica y Chile podrían servir de base para el inicio, facilitando la escogencia del tipo de alimento a fortificar (arroz, harina de maíz y/o trigo, pastas). Ya que existen datos precisos sobre la situación actual de los niveles de folatos en la población, estos deben constituir la línea de base para el seguimiento de los efectos del programa. Un estudio piloto realizado por el Laboratorio de Trombosis Experimental del IVIC (resultados no publicados) demostró que el consumo, durante 90 días, de arepas (~ 60 g/día) preparadas a partir de harina de maíz fortificada con 200 µg de ácido fólico por 100 g de harina, era capaz de disminuir el nivel de homocisteína en plasma hasta valores menores de 10 µmoles/L. Sin embargo, aunque los niveles de folato en plasma aumentaron significativamente, no alcanzaron al cabo de 90 días el valor recomendado por la OMS. Estos resultados preliminares sugieren la necesidad de fortificar al menos un segundo rubro alimenticio de consumo masivo.

Desde el comienzo, debe también iniciarse la implementación del seguimiento de los efectos del programa sobre la población (niveles de ácido fólico plasmático y eritrocitario, niveles de homocisteína), quizás con la asesoría de la Fundación Bengoa. Se debe implementar un estudio nacional de la prevalencia

real de defectos del tubo neural y otras patologías del desarrollo embrionario (Sociedad Venezolana de Obstetricia y Ginecología, Asociación Venezolana de Espina Bífida, OPS, Sociedad Venezolana de Puericultura y Pediatría, entre otras), que servirán de base para implementar las correcciones que fuesen necesarias en los primeros dos años de la implementación de la fortificación. Estos estudios deben contar con los fondos apropiados para su desarrollo cabal y de largo plazo, ya que las primeras evaluaciones deben ser realizadas al cabo de los primeros dos años y posteriormente por lo menos cada dos años. Es importante educar a la industria alimentaria (pública y privada) en los beneficios en materia de salud pública de dicho programa, así como el ahorro importante de fondos que podrían ser dedicados a otros aspectos preventivos de salud.

La experiencia personal de quien suscribe en relación con la interacción con los organismos oficiales aparentemente responsables por implementar las políticas de salud pública, de carácter nutricional (INHRR, INN, CODEX Alimentario), me permite sugerir que este tipo de planteamiento debe ser llevado al más alto nivel ministerial, ya que se trata de una decisión de Estado. Considero que el interlocutor ideal debería ser la Academia Nacional de Medicina, ya que constitucionalmente es el asesor natural del Estado en materia de salud.

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a todos mis estudiantes y técnicos en el laboratorio de Trombosis Experimental del Centro de Biofísica y Bioquímica del Instituto Venezolano de Investigaciones Científicas (IVIC), así como a muchas otras personas que hicieron posible obtener la evidencia experimental parcialmente descrita en esta revisión (Referencias 19, 78 y 79). Igualmente, a los Drs. Arturo Martí-Carvajal y José Miguel Avilán Rovira, que dedicaron buena parte de su tiempo a mejorar sustancialmente el texto de esta revisión, vaya para ellos mi mas profundo agradecimiento.

REFERENCIAS

1. Dawber TR, Meadors GF, Moore FE, Jr. Epidemiological approaches to heart disease: The Framingham Study. *Am J Public Health.* 1951;41(3):279-286.
2. Fruchart JC, Nierman MC, Stroes ESG, Kastelein JJP, Duriez P. New risk factors for atherosclerosis and

- patient risk assesment. *Circulation*. 2004;109(Suppl III):III-15 - III-19.
3. Clarke R, Lewington S, Donald A, Johnston C, Refsum H, Stratton I, et al. Underestimation of the importance of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in epidemiological studies. *Journal of Cardiovascular Risk*. 2001;8:363-369.
 4. Global Atlas on Cardiovascular Disease Prevention and Control. Geneva, World Health Organization, 2011.
 5. Butz LW, du Vigneau V. The formation of a homologue of cystine by the decomposition of methionine with sulfuric acid. *J Biol Chem*. 1932;99:135-142.
 6. Jakubowski H. Protein homocysteinylation: Possible mechanism underlying pathological consequences of elevated homocysteine levels. *FASEB J*. 1999;13:2277-2283.
 7. Jacques PF, Bostom AG, Selhub J, Rich S, Ellison, RC, Eckfeldt JH, et al. Effects of polymorphisms of methionine synthase and methionine synthase reductase on total plasma homocysteine in the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis*. 2003;166:49-55.
 8. Finkelstein JD. The metabolism of homocysteine: Pathways and regulation. *Eur J Pediatr*. 1998;157(Suppl 2):40-44.
 9. Fowler B. Disorders of homocysteine metabolism. *J Inher Metab Dis*. 1997;20:270-285.
 10. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PWF, Rich S, Rosenberg IH, Selhub J. Determinants of plasma total homocysteine concentration in the Framingham offspring cohort. *Am J Nutr*. 2001;73:613-621.
 11. Gerritsen T, Vaughn JG, Waisman HA. The identification of homocysteine in the urine. *Biochim Biophys Res Commun*. 1962;9:493-496.
 12. Carson NAJ, Neill DW. Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backwards individuals in northern Ireland. *Arch Dis Child*. 1962;37:505-513.
 13. Garcia AJ, Apitz-Castro R. Plasma total homocysteine quantification: An improvement of the classical high-performance liquid chromatographic method with fluorescence detection of the thiol-SBD derivatives. *J Chromatog B*. 2002;779:359-363.
 14. Ducros V, Demuth K, Sauvart M-P, Quillard M, Caussé E, Candito M, et al. Methods for homocysteine analysis and biological relevance of the results. *J Chromatog B*. 2002;781:207-226.
 15. Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: An expert opinion. *Clin Chem*. 2004;50(1):3-32.
 16. Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, Chambless LE, Bond G. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocyst(e)ine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation*. 1993;87:1107-1113.
 17. de Bree A, Verschuren WMM, Bloom HJ, de Graaf-Hess A, Trijbels FJM, Kromhout D. The homocysteine distribution: (Mis)judging the burden. *J Clin Epidemiol*. 2001;54:462-469.
 18. Graham I. Homocysteine in health and disease. *Ann Intern Med*. 1999;131(5):387-388.
 19. García A, Ramos MI, Apitz-Castro R. Homocisteína y aterosclerosis. Consideraciones actuales. En: Soltero I, editor. *Aterosclerosis al Día VII*. Caracas: Asociación Venezolana de Aterosclerosis; 2009.p.184-207.
 20. Hofbrand AV, Weir DG. The history of folic acid. Historical review. *British J Haematol*. 2001;113:579-589.
 21. Mitchell HK, Snell EE, Williams RJ. The concentration of 'folic acid'. *J Am Chem Soc*. 1941;63:2284.
 22. Stokstad ELR. Some properties of a growth factor for *Lactobacillus casei*. *J Biol Chem*. 1943;149:573-574.
 23. Angier RB, Boothe JH, Hutchings BL, Mowat JH, Semb J, Stokstad ELR, et al. Synthesis of a compound identical with the *L. casei* factor isolated from liver. *Science*. 1945;102:227-228.
 24. Durand Ph, Prost M, Blache D. Folate deficiencies and cardiovascular pathologies. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36:419-429.
 25. Perry J, Chanarin I. Formylation of folates as a step in physiological folate absorption. *British Med J*. 1973;ii:58-59.
 26. Strum WB. Enzymatic reduction and methylation of folate following pH-dependent carrier-mediated transport in rat jejunum. *Biophys Biochim Acta*. 1979; 554: 249-257.
 27. Selhub J, Dhar GJ, Rosenberg IH. Gastrointestinal absorption of folates and antifolates. *Pharmacology and Therapeutics*. 1983;20:397-418.
 28. Massy ZA. Reversal of hyperhomocyst(e)inaemia in chronic renal failure – is folic or folinic acid the answer? *Nephrol Dial Transplant*. 1999;14:2810-2812.
 29. Bailey LB, Gregory III JF. Folate metabolism and requirements. *J Nutr*. 1999;129:779-782.
 30. Niculescu MD, Zeisel SH. Diet methyl donors and DA methylation: Interactions between dietary folate, methionine and choline. *J Nutr*. 2002;132(Suppl):2333-2335.
 31. Duthie SJ, Hawdon A. DNA instability (strand

- breakage, uracyl misincorporation, and defective repair) is increased by folic acid depletion in human lymphocytes in vitro. *FASEB J.* 1998;12:1491-1497.
32. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L. *Biochemistry*. 5ª edición. Nueva York: W H Freeman editorial; 2002.
 33. FAO/WHO. FAO/WHO Expert Consultation. 1988. Requirements of vitamin A, iron, folate and vitamin B12. Chapter 4, pp. 53-62. Rome, FAO (2001).
 34. Milman N, Byg K-E, Hvas A-M, Bergholt T, Eriksen L. Erythrocyte folate, plasma folate, and plasma homocysteine during normal pregnancy and postpartum: A longitudinal study comprising 404 Danish women. *Eur J Haematol.* 2006;76:200-205.
 35. Yamada K, Chen Z, Rozen R, Matthews RG. Effects of common polymorphisms on the properties of recombinant human methylenetetrahydrofolate reductase. *Proc Nat Acad Sci US.* 2001;98(26):14853-14858.
 36. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: A common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nature Genetics.* 1995;10(1):111-113.
 37. Rosenberg N, Murata M, Ikeda Y, Opere-Sem O, Zivelin A, Geffen E, et al. The frequent 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism is associated with a common haplotype in whites, japanese and africans. *Am J Hum Genet.* 2002;70:758-762.
 38. Selhub J. The many facets of hyperhomocysteinemia: Studies from the Framingham Cohorts. *J Nutr.* 2006;136(Suppl):1726-1730.
 39. McCully KS. Vascular pathology of homocysteinemia: implications for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am J Pathol.* 1969;56:111-128.
 40. McCully KS, Ragsdale B D. Production of arteriosclerosis by homocysteinemia. *Am J Pathol.* 1970;61(1):1-11.
 41. Wilcken DEL, Wilcken B. The pathogenesis of coronary artery disease. A possible role for methionine metabolism. *J Clin Invest.* 1976;57(4):1079-1082.
 42. Mudd SH. Vascular disease and homocysteine metabolism. *N Engl J Med.* 1985;313(12):751-753.
 43. Finkelstein JD. Homocysteine: A history in progress. *Nutr Rev.* 2000;58(7):193-204.
 44. Welch GN, Gilbert R, Upchurch JR, Loscalzo J. Homocysteine, oxidative stress, and vascular disease. *Hosp Pract.* 1997;32(6):81-92.
 45. Antoniadou Ch, Antonopoulos AS, Tousoulis D, Marinou K, Stefanadis Ch. Homocysteine and coronary atherosclerosis: From folate fortification to the recent clinical trials. *Eur Heart J.* 2009;30:6-15.
 46. Dietrich M, Jacques PF, Polak JF, Keyes MJ, Pencina MJ, Evans JC, et al. Segment-specific association between plasma homocysteine level and carotid artery intima-media thickness in the Framingham offspring study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011;20(2):155-161.
 47. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, Jukema JW, van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: Effects on clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:2105-2113.
 48. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: The Vitamin Intervention for stroke prevention (VISIP) randomized controlled trial. *JAMA.* 2004; 291: 565-575.
 49. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med.* 2006;354:1567-1577.
 50. Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;354:1578-1588.
 51. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events. *Cochrane data base of systematic reviews.* 2009; Issue 4:Art. No.: CD006612.
 52. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al; (for the B-Vitamin treatment trialists' collaboration). Effects of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality. Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1622-1631.
 53. Miller III ER, Juraschek S, Pastor-Barriuso R, Bazzano LA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis of folic acid supplementation trials on risk of cardiovascular disease and risk interaction with baseline homocysteine levels. *Am J Cardiol.* 2010;106:517-527.
 54. Martí-Carvajal AJ, Solà I, Lathyris D, Salanti G, Karakitsiou D-E, Simancas-Racine D. Homocysteine lowering interventions for preventing cardiovascular events: Update. *Cochrane data base of systematic reviews.* 2012(1): artículo N° CD006612.
 55. Loscalzo J. Homocysteine trials – clear outcomes for complex reasons. *N Engl J Med.* 2006;354:1629-1632.
 56. Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: A meta-analysis. *JAMA.* 2002;288:2015-2022.

57. Yang Q, Botto LD, Erickson JD, Berry RJ, Sambell C, Johansen H, et al. Improvement in stroke mortality in Canada and the United States, 1990 to 2002. *Circulation*. 2006;113:1335-1343.
58. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338(8760):131-137.
59. van der Put NMJ, Steegers-Theunissen RPM, Frosst P, Trijbels FJM, Eskes TKAB, van den Heuvel LP, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet*. 1995;346:1070-1071.
60. van der Put NMJ, Gabreëls F, Stevens EMB, Smeitink JAM, Trijbels FJM, Eskes TKAB, et al. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: An additional risk factor for neural tube defects?. *Am J Human Genet*. 1998;62:1044-1051.
61. James SJ, Pogribna M, Pogribny IP, Melnyk S, Hine RJ, Gibson JB, et al. Abnormal folate metabolism and mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene may be maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:495-501.
62. Wilson A, Platt R, Wu Q, Leclerc D, Christensen B, Yang H, et al. A common variant in methionine synthase reductase combined with low cobalamine (vitamin B12) increases risk for spina bifida. *Mol Genet Metab*. 1999;67:317-323.
63. Mills JL, Kirke PN, Molloy AM, Burke H, Conley MR, Lee YJ, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase thermolabile variant and oral clefts. *Am J Med Genet*. 1999;86:71-74.
64. Hobbs Ch, Sherman SL, Yi P, Hopkins SE, Torfs CP, Hine RJ, et al. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome. *Am J Hum Genet*. 2000;67:623-630.
65. van der Put NMJ, van Straaten HWM, Trijbels FJM, Blom HJ. Folate, homocysteine and neural tube defects: An overview. *Experimental Biology and Medicine*. 2001;226(4):243-270.
66. Zijno A, Andreoli C, Leopardi P, Marcon F, Rossi S, Caiola S, et al. Folate status, metabolic genotype, and biomarkers of genotoxicity in healthy subjects. *Carcinogenesis*. 2003;24(6):1097-1103.
67. Coppede F. The complex relationship between folate/homocysteine metabolism and risk of Down syndrome. *Mutat Res*. 2009;682(1):54-70.
68. Bean LJH, Allen EG, Tinker, SW, Hollis ND, Locke AE, Druschel Ch, et al. Lack of maternal folic acid supplementation is associated with heart defects in down syndrome: A report from the National Down Syndrome Project. *Birth Defects Res (Part A)* 2011;91(10):885-893.
69. Roth Ch, Magnus P, Schjølberg S, Stoltenberg C, Surén P, McKeague IW, et al. Folic acid supplements in pregnancy and severe language delay in children. *JAMA*. 2011; 306(14):1566-1573.
70. Vizcaino G, Diez-Ewald M, Herrmann FH, Schuster G, Pérez-Requejo JL. Relationships between homocysteine, folate and vitamin B12 levels with the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism, in indians from western Venezuela. *Thromb Haemost*. 2001;85:186-187.
71. Vizcaino G, Diez-Ewald M, Herrmann FH, Schuster G, Torres-Guerra E, Arteaga-Vizcaino M. La homocisteinemia y su relación con el polimorfismo de la metilene tetrahidrofolato reductasa en varios grupos étnicos del occidente de Venezuela. *Invest Clin*. 2005;46:347-355.
72. Martí-Carvajal A, Nicita G, Palma A, Leal U, Brito N, Chacin A. Hiperhomocisteinemia en adultos venezolanos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Gac Méd Caracas*. 2007; 115(4): 297-303.
73. The World Health Report. Geneva, World Health Organization, 2003.
74. Alwan A, MacLean DR, Riley LM, Tursan d'Espaignet E, Mathers CD, Stevens GA, et al. Monitoring and surveillance of chronic noncommunicable diseases: Progress and capacity in high-burden countries. *Lancet*. 2010;376:1861-1868.
75. Anuarios de Mortalidad 2001, 2005, 2008, 2009. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS).
76. World Health Organization: www.who.int/countries/ven/en
77. Diaz T. Espina Bifida. www.tuortopedia.com/articulos/espina-bifida.html 2011.
78. Apitz-Castro R, García A, Niño C, López F, Fernández A, Tablante A. La deficiencia de ácido fólico en la población venezolana: Sugerencias para su corrección a corto plazo. *VITAE*. Abril-Junio 2004; número 19 (<http://caibco.ucv.ve>).
79. García A, López F, Niño C, Fernández AZ, Ramos MI, Valero J. Prevalence of folate deficiency and hyperhomocysteinemia in a developing country: Results of a large population study in Venezuela. *Acta Cient Venez*. 2006;57(1):15-21.
80. Landaeta-Jimenez M, Fossi M, Cipriani M, del Busto K, García K, Escalona J. El hambre y la salud integral. *Arch Ven Nutr*. 2003;16(2):105-111.
81. Rodríguez-Larralde A, Castro de Guerra D, González-Coira M, Morales J. Frecuencia génica y porcentaje de mezcla en diferentes áreas geográficas de Venezuela

LA DEFICIENCIA DE ÁCIDO FÓLICO

- de acuerdo a los grupos RH y ABO. *Interciencia*. 2001;26(1):8-13.
82. Arruda VR, Siquiera LH, Gonçalves MS, von Zuben PM, Soares MCP, Menezes R, et al. Prevalence of the mutation C677T in the methylene tetrahydrofolate reductase gene among distinct ethnic groups in Brazil. *Am J Med Genet*. 1998;78(4):332-335.
 83. García-Casal MN, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J clin Nutr*. 2005;59:1064-1070.
 84. Hibbard BM, Hibbard ED, Jeffcoate TN. Folic acid and reproduction. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1965;44:375-400.
 85. R W Smithells, S Sheppard, C J Schorah, M J Seller, N C Nevin, et al. Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Arch Dis Childhood*. 1981;56(12):911-918.
 86. Smithells RW, Seller MJ, Harris R, Fielding DW, Schorah CJ, Nevin NC, et al. Further experience of vitamin supplementation for prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet*. 1983;321(8332):1027-1031.
 87. Mulinare J, Cordero JF, Erickson D, Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA*. 1988;260:3141-3145.
 88. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992;327(26):1832-1835.
 89. Ray JG, Singh G, Burrows RF. Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *Br J Obstet Gynaecol*. 2004;111:399-408.
 90. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollet SE, Mastroiacovo P, et al.: International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: Are the recommendations working? *BMJ*. 2005;330(Feb):571-573.
 91. Busby A, Armstrong B, Abramsky L, Dolk H. Preventing neural tube defects in Europe: Population based study. *BMJ*;330:574-575.
 92. Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. Final rule. 21 CFR Parts 136, 137, and 139. *Fed Regist*. 1996;61:8781-8789.
 93. Centers for Disease Control and Prevention. CDC Grand Rounds: Additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2010;59:980-984.
 94. O'Broin JD, Temperley IJ, Brown JP, Scott JM. Nutritional stability of various naturally occurring monoglutamate derivatives of folic acid. *Am J Clin Nutr*. 1975;28:438-444.
 95. Flour Fortification Initiative. Wheat flour fortification: Current knowledge and practical applications. Cuernavaca, Mejico, Dic 2004. www.ffinetwork.org.
 96. Flour Fortification Initiative. Second Technical Workshop on Wheat Flour Fortification. Stone Mountain, GA, EE.UU, Abril 2008. www.ffinetwork.org.
 97. Tacsan-Chen L, Ascencio-Rivera M. The Costa Rican experience: Reduction of neural tube defects following food fortification programs. *Nutrition Reviews*. 2004;62(6 Suppl):40-43.
 98. Hertrampf E, Cortés F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutrition Reviews*. 2004;62(6 Suppl):44-48.
 99. López-Camelo JS, Orioli IM, Dutra MG, Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda MG, Canessa A, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet*. 2005;135A:120-125.
 100. Gottlieb J. Case 16 Prevention of neural-tube defects in Chile. En: Levine R, editor. *Case studies in global health: Millions saved*. Boston: Jones & Barlett; 2007.p.121-126.
 101. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: Impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet Part A*. 2010;152A(10):2444-2458.
 102. Llanos A, Hertrampf E, Cortés F, Pardo A, Grosse SD, Uauy R. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy*. 2007;83:295-303.
 103. Molloy AM, Kirke PN, Troendle JF, Burke H, Sutton M, Brody LC, et al. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic acid fortification. *Pediatrics*. 2009;123:917-923.
 104. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid fortification its history, effect, concerns, and future directions. *Nutrients*. 2011;3:370-384.
 105. Institute of Medicine. Folate, dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. National Academy Press: Washington DC, EE.UU, 1998, Appendix D, pp 51-63.
 106. Mills JL, von Kohorn I, Conley MR, Zeller J, Cox Ch, Williamson RE, et al. Low vitamin B12 concentrations

- in patients without anemia: The effect of folic acid fortification of grain. *Am J Clin Nutr.* 2003;77:1474-1477.
107. Metz J, McNeil AR, Levin M. The relationship between serum cobalamin concentration and mean red cell volume at varying concentrations of serum folate. *Clin Lab Haematol.* 2004;26:323-325.
108. Brouwer I, Verhoef P. Folic acid fortification: Is masking of vitamin B12 deficiency what we should really worry about? *Am J Clin Nutr.* 2007;89:7-898.
109. Wyckoff KF, Ganji V. Proportion of individuals with low serum vitamin B12 concentrations without macrocytosis is higher in the post folic acid fortification period than in the pre folic acid fortification period. *Am J Clin Nutr.* 2007;86:1187-1192.
110. Clarke R, Halsey J, Lewington S, Lonn E, Armitage J, Manson JE, et al. Effect of lowering homocysteine levels with B vitamins on cardiovascular disease, cancer, and cause-specific mortality: Meta-analysis of 8 randomized trials involving 37 485 individuals. *Arch Intern Med.* 2010;170(18):1622-1631.
111. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation of the status of cancer, 1975 – 2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. *Cancer.* 2010;116:544-573.
112. EFSA (2009): ESCO Report on analysis. ESCO report prepared by the EFSA Scientific Cooperation Working Group on analysis of risks and benefits of fortification of food with folic acid. www.efsa.europa.eu.
113. Lucock M, Yates Z. Folic acid-vitamin and panacea or genetic time bomb? *Nature Reviews-Genetics.* 2005;6:235-240.
-

Gac Méd Caracas 2013;121(1):23-34

Anomalías congénitas y adquiridas de la glándula mamaria

Dr. Miguel Jose Saade Aure

Miembro Correspondiente Nacional

e-mail: miguelsaade@yahoo.com

INTRODUCCIÓN

Las anomalías de la glándula mamaria pueden ser congénitas cuando están presentes desde el nacimiento, otras veces son adquiridas, es decir, las mamas en el nacimiento son normales pero en el transcurso de la vida se modifican y experimentan alteraciones.

Se han descrito diversas alteraciones en la morfología y estructura de la glándula mamaria, como resultado de variaciones en los mecanismos

reguladores de su desarrollo.

Puede decirse, que en conjunto, las anomalías del desarrollo mamario no son infrecuentes, lo que ocurre es que, en muchos casos, por tratarse de pequeñas alteraciones no se les concede importancia y en otros, no se investigan en las exploraciones clínicas habituales. Sin embargo, cuando se considera su posible existencia y se buscan sistemáticamente, se pueden encontrar anomalías de número, tamaño, forma y localización. En una gran cantidad de casos, muchas de las formaciones consideradas inicialmente