

Efecto de la administración semanal de ácido fólico sobre los valores sanguíneos

Laura E. Martínez-de Villarreal, M.C.,⁽¹⁾ Carmen Limón-Benavides, M.C.,⁽¹⁾ Ramón Valdez-Leal, Q.C.B.,⁽²⁾ María Alejandra Sánchez-Peña, Lic. en Nutr.,⁽¹⁾ Jesús Z. Villarreal-Pérez, M.C.⁽²⁾

Martínez-De Villarreal LE, Limón-Benavides C, Valdez-Leal R, Sánchez-Peña MA, Villarreal-Pérez JZ. Efecto de la administración semanal de ácido fólico sobre los valores sanguíneos. *Salud Publica Mex* 2001;43:103-107.

El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Martínez-De Villarreal LE, Limón-Benavides C, Valdez-Leal R, Sánchez-Peña MA, Villarreal-Pérez JZ. The effect of weekly administration of folic acid on folic acid blood levels. *Salud Publica Mex* 2001;43:103-107.

The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Resumen

Objetivo. Evaluar el efecto de la administración de 5 mg por semana de ácido fólico sobre los valores sanguíneos. **Material y métodos.** Estudio de comparación concurrente realizado en zonas urbanas y rurales del estado de Nuevo León, México, en 1998, a 74 mujeres, 39 de ellas con antecedente de un producto con defecto de cierre del tubo neural y 35 sin dicho antecedente. La muestra sólo incluyó a mujeres que parieron durante 1997. Las mujeres recibieron 5 mg de ácido fólico por semana durante tres meses. El AF sanguíneo fue determinado por radioinmunoanálisis (RIA), al inicio y una semana después de la última tableta. Se calcularon promedios y desviaciones estándar. **Resultados.** El 90% de las mujeres aumentó significativamente los valores sanguíneos. El ácido fólico intraeritrocitario se incrementó de 150.49 ± 31.17 ng/ml a 184.21 ± 35.53 ng/ml ($p < 0.005$) y el plasmático de 5.93 ± 1.98 ng/ml a 7.03 ± 2.5 ng/ml ($p < 0.05$). El 82% alcanzó cifras mayores de 160 ng/ml. **Conclusiones.** La administración semanal de 5 mg de ácido fólico puede ser una estrategia adecuada y costo eficiente para la suplementación con esta vitamina a la población de escasos recursos. El texto completo en inglés de este artículo está disponible en: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Palabras clave: ácido fólico; defectos del tubo neural/preven-
ción & control; México

Abstract

Objective. To evaluate the effect of weekly administration of 5 mg. folic acid (FA) intake on folic acid blood levels. **Material and methods.** This concurrent comparative study was conducted in 1998, in urban and rural areas of Nuevo Leon State, Mexico. The study population consisted of 74 women who delivered a child during 1997, 39 of whom had a child with a neural tube defect. Women were given 5 mg. of folic acid, weekly for 3 months. Blood levels of folic acid were determined by radioimmunoassay (RIA) at baseline, and a week after taking the last folic acid dose. Data are presented as means and standard deviations. **Results.** Ninety per cent of the women had significantly increased folic acid intraerythrocytary blood levels. Red cell folate increased from 150.49 ± 31.17 ng/ml to 184.21 ± 35.53 ng/ml ($p < 0.005$). Plasma folate increased from 5.93 ± 1.98 ng/ml a 7.03 ± 2.5 ng/ml ($p < 0.05$). Eighty-two per cent of women reached intracellular levels above 160 ng/ml. **Conclusions.** The weekly administration of folic acid is a simple and efficient method that could be used to supplement this vitamin to low-income populations. The English version of this paper is available at: <http://www.insp.mx/salud/index.html>

Key words: folic acid; neural tube defects/prevention & control; Mexico

(1) Departamento de Patología, Unidad de Genética y Defectos Congénitos, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León (NL), Monterrey, NL, México.

(2) Servicios de Salud de Nuevo León, Monterrey, NL, México.

Fecha de recibido: 14 de octubre de 1999 • Fecha de aprobado: 19 de diciembre de 2000

Solicitud de sobretiros: Dra. Laura Elia Martínez de Villarreal. Unidad de Genética y Defectos Congénitos, Departamento de Patología, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León. Avenida Madero y Doctor E. Aguirre Pequeño, colonia Mitras, Centro, 64460 Monterrey, Nuevo León, México.
Correo electrónico: laurmart@ccr.dsi.uanl.mx

Los defectos del tubo neural (DTN) anencefalia, espina bífida y encefalocele son un problema de salud pública en el ámbito mundial. México ocupa el segundo lugar en incidencia, con una tasa de 36 por 10 000, precedido solamente por China.¹ En Nuevo León, estas malformaciones son una causa muy importante de morbilidad y mortalidad infantil. De 1994 a 1998, la tasa promedio de mortalidad por DTN observada en menores de un año fue de 9.0 por 10 000.² Estos defectos han sido asociados a la deficiencia de ácido fólico y se consideran dentro de los defectos congénitos que se pueden prevenir.³

El ácido fólico es una vitamina del grupo B y toma su nombre del latín *folium* que significa hoja, ya que por primera vez se le aisló de las verduras de hoja verde, como la espinaca, también se le conoce como folato. Después de su absorción, el ácido fólico puede ser almacenado en el hígado y los glóbulos rojos; su medición refleja la reserva de folatos de tres meses, mientras que el que se encuentra en el plasma es dependiente del consumo de las últimas 24 horas. Dentro de sus funciones destacan las metabólicas como donador de grupos metilo para la conversión de homocisteína a metionina y de carbonos para la síntesis de ácidos nucleicos (ADN y ARN). Su deficiencia conduce a defectos en la reproducción celular y a alteraciones en la síntesis de proteínas, siendo esto más evidente en los tejidos de rápido crecimiento.⁴

La deficiencia de folatos es más común en los países en desarrollo, sin embargo, se puede encontrar en todos los niveles socioeconómicos de la población mundial. Los grupos de población de mayor riesgo incluyen adolescentes, mujeres embarazadas, personas con alto consumo de bebidas alcohólicas, de la tercera edad y personas con consumo crónico de anticonvulsivantes y anticonceptivos orales, y con una dieta inadecuada. La deficiencia severa de folatos produce anemia megaloblástica.

La dosis recomendada de ácido fólico para la prevención de DTN es de 0.4 mg por día, sin pasar de 1.0 mg diario debido al riesgo de enmascarar una anemia por deficiencia de vitamina B₁₂; sin embargo, en los casos en que existe el antecedente de familiares o hijos con DTN se deben consumir 4.0 mg diarios.⁵

Varios estudios han demostrado que la administración de ácido fólico, desde tres meses antes de la concepción y hasta doce semanas de gestación, puede prevenir los DTN en el feto en desarrollo. La razón de administrar el requerimiento necesario desde antes de la concepción se debe a que el tubo neural se cierra entre los días 25 a 27 de la gestación, antes de que la mayoría de las mujeres se den cuenta de que están embarazadas. Recientemente se reportó que China logró disminuir hasta en 85% la incidencia de

estos problemas con la administración periconcepcional de 0.4 mg de ácido fólico.⁶

En varios países se han desarrollado diversas estrategias para llevar a cabo esta recomendación, como fomentar una dieta bien balanceada e incrementar el consumo de alimentos ricos en la vitamina y la fortificación con ésta de harinas y cereales. La medida adoptada por la mayoría de los países industrializados para aumentar el aporte de ácido fólico a la población ha sido el fortalecimiento de harinas, pastas y cereales con las cantidades necesarias para que proporcionen los requerimientos.⁷ Sin embargo, a pesar de las campañas de promoción no se ha logrado aumentar el consumo diario de folatos antes del embarazo⁸ y estudios recientes indican que aun en esos países no ha sido posible disminuir la incidencia de DTN mediante estas medidas.⁹

Al inicio la recomendación iba dirigida a las mujeres que pensaban embarazarse; sin embargo, en 1998, el Instituto de Medicina en Estados Unidos de América (EUA) recomendó que todas las mujeres en edad fértil tomaran ácido fólico diariamente, ya sea en suplementos o alimentos fortificados para reducir los DTN.

Debido a la importancia que tienen los DTN en nuestro estado y a la falta de aporte de alimentos ricos en ácido fólico a nuestra población de escasos recursos, ya sea por su costo o por su inaccesibilidad* se hace necesario el diseño de una estrategia que además de simple, sea costo eficiente para el suministro adecuado de esta vitamina a las mujeres de nuestra comunidad para la prevención de los DTN.

Con el propósito de contar con alternativas de suplementación de ácido fólico que puedan ser aplicadas en gran escala a las poblaciones de escasos recursos económicos, nos propusimos desarrollar el presente trabajo que pretende evaluar el efecto de la administración de 5.0 mg por semana de ácido fólico, sobre los valores intraeritrocitario y plasmático, y de la vitamina B₁₂, con la finalidad de considerar esta forma de dosificación como una estrategia de salud pública para el suministro de la vitamina.

Material y métodos

Setenta y cuatro mujeres fueron incluidas para un estudio de comparación concurrente, de las cuales, 39 tenían el antecedente de un producto con DTN (grupo

* Diagnóstico nutricional de las familias y menores de cinco años del estado de Nuevo León. Facultad de Salud Pública y Nutrición de la U.A.N.L., Monterrey, Nuevo León, 2000. Documento no publicado.

A), y 35 habían tenido un hijo sano (grupo B); fueron invitadas a participar en el estudio un año después del evento obstétrico. Las mujeres del grupo A fueron seleccionadas por medio de los certificados de defunción de menores de un año, que en 1997 habían fallecido por un DTN (CIE 700 -702 9ª edición). El grupo B fue integrado por mujeres que durante el mismo año habían tenido un producto sano; las características personales (edad, nivel socioeconómico) y geográficas (lugar de residencia habitual) fueron coincidentes en ambos grupos.

A cada persona se le instruyó sobre la importancia del ácido fólico en la prevención de los DTN y de la relevancia de su participación en la investigación, y previo consentimiento informado se les entregó un frasco con 12 tabletas de 5.0 mg de ácido fólico (Laboratorio Valdecasas), indicándoles tomar una tableta por semana, por tres meses. Una semana después de la última tableta fueron citadas y nuevamente interrogadas sobre el apego al tratamiento y la aparición de efectos adversos durante este tiempo. A todas las mujeres se les aplicó un cuestionario para obtener información sobre datos personales y demográficos.

Se hicieron mediciones de ácido fólico y de vitamina B₁₂ con la finalidad de analizar el comportamiento de los valores de esta última en relación con la administración de ácido fólico.

Las mujeres fueron citadas en ayuno, al inicio del estudio y una semana después de la ingesta de la última tableta. Previo consentimiento, se les tomó una muestra de sangre venosa, utilizando ácido etileno diamino tetra acético (EDTA) como anticoagulante. De los 5.0 ml obtenidos se tomó una alícuota de 0.1 ml y se añadieron 2 ml de ácido ascórbico al 1% preparado inmediatamente antes de la dilución; para hemolizar las células sanguíneas y cuantificar el ácido fólico intracelular, durante todo el proceso, las muestras fueron protegidas de la luz. Los 4.9 ml restantes fueron centrifugados a 1 500 r.p.m. durante 10 minutos, obteniéndose el plasma para la medición del ácido fólico y la vitamina B₁₂. Las muestras fueron colocadas en tubos de plástico y mantenidas a -35 °C.

Las determinaciones de ácido fólico y de vitamina B₁₂ se hicieron por radioinmunoensayo de fase sólida (Dual Cont) obtenido de Diagnostic Products Corporation (DPC, Los Angeles, California, EUA). Los valores de ácido fólico plasmático y de vitamina B₁₂ fueron tomados directamente de los valores de referencia. El valor intracelular se obtuvo multiplicando por el factor de dilución dividido entre el hematocrito. El valor normal de ácido fólico plasmático es de 3.5-17

ng/ml y el intraeritrocitario de 160-700 ng/ml, el valor normal de vitamina B₁₂ es de 200-950 pg/ml.

Se determinaron los valores promedio y las desviaciones estándar de cada una de las mediciones. Para las comparaciones entre los grupos de los valores obtenidos antes y después de la administración de la vitamina, se utilizó la prueba de Wilcoxon y para la comparación entre las proporciones se utilizó la prueba de ji cuadrada, considerando un valor de $p < 0.05$ como nivel de significancia.

Resultados

En 1997, se presentaron en Nuevo León 73 casos de defunción por DTN en menores de un año, de los cuales 56 fueron anencefalia, y 17, espina bífida. Los casos fueron distribuidos geográficamente de acuerdo con el lugar de residencia habitual de la madre. La mayoría (92%) se presentaron en las Jurisdicciones Sanitarias 1, 2, 3 y 4 ubicadas en el área metropolitana y el resto (8%) se presentó en la Jurisdicción 8 correspondiente a una área rural en el sur del estado de Nuevo León. Al momento de la búsqueda domiciliaria, únicamente se localizaron 44 mujeres, ya que muchos de los domicilios eran inexistentes o ya no vivían en el lugar; de éstas, solamente 39 aceptaron participar (35 con producto anencefálico y cuatro con espina bífida). Se debe mencionar que tres de ellas tenían antecedentes de un producto previo con DTN. Se identificaron 35 mujeres para el grupo B.

El promedio de edad en el grupo A fue de 33.6 años (rango de 18 - 40 y cuatro menores de 20 años) y en el grupo B, de 29.6 años (rango de 17 - 43 y dos menores de 20 años). En ambos grupos la principal ocupación de las mujeres en más de 90% era el hogar. Con excepción del antecedente de un mayor número de abortos en las mujeres del grupo A ($p < 0.05$), no se encontraron diferencias significativas en cuanto a enfermedades o exposición a medicamentos, sustancias químicas o radiaciones durante el embarazo. La mayoría de las mujeres, particularmente las del área rural, pertenecían a un nivel socioeconómico bajo.

Al momento de iniciar el estudio se excluyeron dos mujeres del grupo A por encontrarse ingiriendo la vitamina. De las 72 mujeres que iniciaron el estudio, dos fueron excluidas por haber recibido adicionalmente otra fórmula vitamínica que contenía ácido fólico, por embarazo. Al interrogatorio sobre el apego a la ingesta del medicamento seis admitieron haberlo tomado en forma irregular o incompleta. Únicamente aquellas que tomaron 10 o más tabletas continuaron en el estu-

dio. En total, 64 mujeres completaron el esquema de administración (91.4 %). Ninguna refirió efectos adversos.

Después de tres meses, 90% de las mujeres en ambos grupos incrementó el valor de ácido fólico plasmático e intraeritrocitario. Antes de la administración semanal de ácido fólico, únicamente 37.5% de las mujeres tenían valores superiores a 160 µg/ml, y después de la administración, 81.2% ($p < 0.005$). Se debe mencionar que al inicio, 75.6% de las mujeres del grupo A tenía valores de ácido fólico intraeritrocitario por debajo de 160 µg/ml comparado con 51.2% de las mujeres del grupo B ($p < 0.05$).

Los valores intraeritrocitario y plasmático de ácido fólico, así como de vitamina B₁₂ de las mujeres con y sin antecedente de DTN se presentan en el cuadro I, donde se observa un incremento estadísticamente significativo en ambos parámetros, siendo mayor en las mujeres con antecedente de DTN. Los valores de vitamina B₁₂ también se incrementaron significativamente.

Discusión

La alta prevalencia de los DTN en el estado de Nuevo León y la gran cantidad de estudios que demuestran una disminución hasta en 70% de los casos con la administración de ácido fólico, nos obliga a implementar estrategias para incrementar los valores de ácido fólico en las mujeres de esta entidad federativa.

Daly y colaboradores¹⁰ demostraron que el riesgo de tener un niño con DTN está relacionado con los valores sanguíneos de ácido fólico, principalmente el intraeritrocitario (IE). Con valores IE menores de 150 ng/ml, el riesgo es de 6.6 por 1 000, disminuyendo hasta 50% al alcanzar valores de 150 a 199 ng/ml. En el presente estudio, 54% de las mujeres de ambos grupos tenían valores de ácido fólico IE menores de 150 ng/ml. Al aumentar el valor de corte a 160 ng/ml, y comparar las mujeres con antecedente de DTN con las del grupo B, encontramos un porcentaje signifi-

cativamente mayor de mujeres en el grupo A con valores bajos de ácido fólico (75.6% vs. 52.1%, $p < 0.05$).

Antes de la administración semanal de la vitamina, 62.5% de las mujeres de ambos grupos presentaban un valor IE menor de 160 ng/ml, y después de tres meses de consumo semanal de 5 mg sólo 18.8%. El valor promedio de ácido fólico intraeritrocitario en ambos grupos al final del estudio fue de 184.21 ng/ml, lo que disminuye el riesgo de tener un producto con DTN.

El objetivo de la suplementación es el de elevar los valores sanguíneos de ácido fólico para disminuir el riesgo de tener un producto con DTN. Con la forma de administración probada en este estudio se observó que estos valores se encontraban elevados aún una semana después de la ingesta de la tableta.

En un estudio realizado por Daly y Mills,¹¹ se encontró que las mujeres que recibieron 100 µg diarios de ácido fólico incrementaron el valor IE 67 ng/ml en promedio, y en las que recibieron 200 µg diarios el incremento fue de 130 ng/ml. En el presente estudio se encontró que con la dosificación semanal se obtiene un incremento promedio de 35 ng/ml en ambos grupos, siendo mayor en el de mujeres con antecedente de producto con DTN, lo cual era de esperarse por estar más motivadas a tomarlo por la experiencia previa. Se debe tomar en cuenta que la población que no ha tenido productos con DTN es nuestro principal blanco para la prevención primaria.

La dosis recomendada de ácido fólico para la prevención de los DTN es de 400 ng/día, y fue establecida en función de los requerimientos de la vitamina en una mujer sana, después de haber hecho una serie de estudios y probado diferentes esquemas de dosificación.⁷ Sin embargo, es importante mencionar que uno de los principales problemas que se han tenido con este esquema de dosificación, es la falta de apego de las mujeres al consumo diario de la vitamina, el cual en la mayoría de los casos es menor de 50%.¹¹

Para implementar una estrategia de prevención e intervención a gran escala se requiere que ésta sea

Cuadro I
VALORES INTRAERITROCITARIO Y PLASMÁTICO DE ÁCIDO FÓLICO, ANTES Y DESPUÉS DE TRES MESES DE ADMINISTRACIÓN DE 5 MG POR SEMANA. NUEVO LEÓN, MÉXICO, 1998

	Mujeres con antecedentes DTN			Mujeres sin antecedentes DTN			Total de mujeres		
	Antes	Después	p	Antes	Después	p	Antes	Después	p
Acido fólico plasmático ng/ml	5.7 ± 2.3	7.2 ± 2.7	<0.0005	6.16 ± 1.6	6.86 ± 2.35	> 0.05	5.93 ± 1.98	7.03 ± 2.5	<0.05
Acido fólico intraeritrocitario ng/ml	148.30 ± 31.3	190.8 ± 40.0	<0.0001	152.65 ± 31	177.6 ± 29.7	<0.005	150.49 ± 31.17	184.0 ± 35.53	<0.005
Vitamina B ₁₂ pg/ml	634.35 ± 255	807.51 ± 284.51	<0.0005	660.53 ± 180.73	775.56 ± 248.8	<0.05	647.44 ± 219.92	791.53 ± 265.62	<0.05

sencilla y de bajo costo. Pensamos que el esquema de administración de ácido fólico utilizado en el presente estudio es simple y puede ser aceptado por la población, ya que de las mujeres que participaron, 91% completó el tratamiento voluntariamente, además de normalizar los valores sanguíneos de ácido fólico en la mayoría de los casos tratados. Por otro lado, es importante mencionar que no se encontraron efectos colaterales indeseables.

Se considera que la administración de dosis altas de ácido fólico pudiera enmascarar los signos neurológicos de la anemia producida por deficiencia de vitamina B₁₂, por lo cual la dosis límite superior recomendada de ácido fólico es de 1 000 µg / día.¹² Es relevante mencionar que esta deficiencia vitamínica se presenta principalmente en personas mayores de 60 años, lo cual no corresponde al grupo de edad sobre el que se pretende llevar a cabo esta estrategia. Por otro lado, la elevación de la vitamina B₁₂ observada en este estudio, se pudiera deber a una mejor absorción de la misma, al normalizarse los valores de ácido fólico, sin embargo, esta observación requiere de un estudio posterior.

Es necesario, además, que la estrategia empleada sea costo-efectiva, lo cual en este caso se cumple satisfactoriamente. Se ha calculado que el tratamiento de un niño con espina bífida cuesta en nuestro medio alrededor de \$80 000.00 mexicanos durante el primer año y de \$40 000.00 en los siguientes años, sin tomar en cuenta el alto costo moral y social de estos problemas. El costo anual de esta forma de dosificación sería de \$2.50 por mujer (\$0.05 por tableta). Tomando en cuenta el efecto que tendría en la prevención de los DTN, este esquema resulta por demás de gran beneficio, por lo que se propone sea probado para bajar la incidencia de DTN en nuestra entidad.

En conclusión, el presente estudio demuestra que la administración de 5 mg / semana de ácido fólico es capaz de elevar los valores plasmático e intraeritrocitario y puede ser una estrategia para llevar a cabo la suplementación dietética de esta vitamina a la población de escasos recursos económicos.

Referencias

1. Botto LD, Moore CA, Houry MJ, Erickson JD. Neural tube defects (Review). *N Engl J Med* 1999; 341(20):1509-1519.
2. Arredondo P, Velazco MR, Hernández R, Villarreal JZ, Martínez LE. Mortality due to neural tube defects in the State of Nuevo Leon, Mexico. *Teratology* 2000;61(6):473.
3. Petrini J, Damus K, Johnston R. An overview of infant mortality and birth defects in the United States. *Teratology* 1997;56(1-2):8-9.
4. Tinkle M. Folic acid and food fortification: Implications for the primary care practitioner. *Nurse Pract* 1997;27(3):105-114.
5. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992;327:1832-1835.
6. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H *et al.* China- U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med* 1999;341(20):1485-1490.
7. Oakley G, Adams M, Dickinson Ch. More folic acid for everyone, now. *Am Inst Nutr* 1996;126(13):751S-755S.
8. Use of folic acid by Women of Child Bearing Age – United States. 1995–1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 1998;47 (07):131-134.
9. Palomaki G, Williams J, Haddow J. Prenatal screening for neural tube defects in Maine. *N Engl J Med* 1999;340(13):1049-1050.
10. Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects: Implications for prevention. *JAMA* 1995; 274:1698-1702.
11. Daly S, Mills JL, Molloy AM, Conley M, Lee YJ, Kirke PN *et al.* Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural tube defects. *Lancet* 1997;350:1666-1669.
12. Mills JL. Fortification of foods with folic acid: How much is enough? *N Engl J Med* 2000;342(19):1442-1444.