

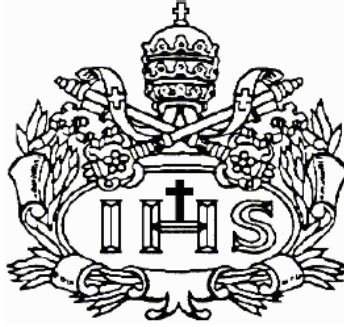
**ANÁLISIS DE LOS VALORES DE ÁCIDO FÓLICO EN SANGRE EN UNA
POBLACIÓN COLOMBIANA.**



LYDA PILAR SALAMANCA CARDOZO

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2011**

**ANÁLISIS DE LOS VALORES DE ÁCIDO FÓLICO EN SANGRE EN UNA
POBLACIÓN COLOMBIANA.**



LYDA PILAR SALAMANCA CARDOZO

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar al título de

Bacterióloga

ADRIANA ORDOÑEZ VÁSQUEZ, BAC. MSc. MPhil

Directora

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
BOGOTÁ, D.C
2011**

**ANÁLISIS DE LOS VALORES DE ÁCIDO FÓLICO EN SANGRE EN UNA
POBLACIÓN COLOMBIANA.**



LYDA PILAR SALAMANCA CARDOZO

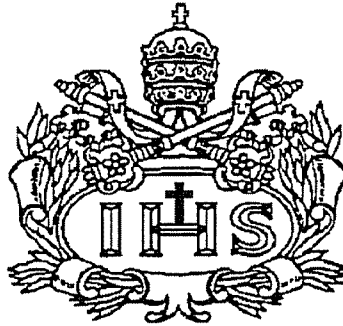
APROBADO

**Dra. INGRID SCHULER
DECANA ACADÉMICA**

**Dra. DIANA PATIÑO
DIRECTORA DE CARRERA**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2011**

**ANÁLISIS DE VALORES EN SANGRE DE ÁCIDO FÓLICO EN UNA
POBLACIÓN COLOMBIANA.**



LYDA PILAR SALAMANCA CARDOZO

APROBADO

**Dra. ADRIANA ORDÓÑEZ, MSc. MPhil.
DIRECTORA**

**Dra. PAOLA AYALA, Ph.D
JURADO**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA
FACULTAD DE CIENCIAS
CARRERA DE BACTERIOLOGÍA
BOGOTÁ D.C.
2011**

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la resolución No. 13 de Julio de 1946

“La universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velara porque no se publique nada contrario al dogma y la moral católica y porque la tesis no contenga ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo por buscar verdad y justicia.”

DEDICATORIA

A mis padres porque con su amor, sacrificio y apoyo incondicional pude sacar fuerzas ante la adversidad, ellos me enseñaron que el sacrificio siempre tiene su recompensa y en este caso es la culminación de una de mis metas.

Lyda Pilar Salamanca Cardozo.

AGRADECIMIENTOS

Primeramente a Dios porque me permitió culminar esta etapa de mi vida, por darme la sabiduría y la perseverancia para el cumplimiento de mis objetivos.

A la DRA. ADRIANA ORDOÑEZ, quien me estuvo acompañando y orientando con sus conocimientos, durante la realización de este trabajo.

A la Dra. Claudia Cardozo, directora del laboratorio clínico del Hospital Universitario San Ignacio y a todas las personas que de una u otra forma aportaron con su conocimiento para culminación de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
RESUMEN.....	12
INTRODUCCIÓN.....	13
1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
2. MARCO TEÓRICO.....	16
2.1 ÁCIDO FÓLICO Y LA PREVENCIÓN ENFERMEDADES.....	16
2.2 MEDICIÓN DEL ÁCIDO FÓLICO EN UNA MUESTRA SANGUÍNEA.....	17
2.2.1 HISTORIA DE LAS MEDICIONES	17
2.2.2 TIPO DE MUESTRA.....	18
2.2.3 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	19
2.2.3 TÉCNICAS UTILIZADAS.....	20
2.3 FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO EN SANGRE.....	22
2.3.1 FACTORES SOCIALES.....	22
2.3.2 CONSUMO DE MEDICAMENTOS.....	23
2.3.3 ENFERMEDADES.....	24
2.3.4 EL ESTADO DE EMBARAZO.....	25
2.3.5 LA GENÉTICA.....	26
2.4 RECOMENDACIONES.....	27
3. OBJETIVOS.....	28
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	28
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4. METODOLOGÍA.....	29
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	29

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA.....	29
4.3 VARIABLES.....	30
4.4 PROCEDIMIENTO.....	30
4.4.1 RECOLECCIÓN DE DATOS.....	30
4.4.2 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS.....	30
5. RESULTADOS.....	31
6. DISCUSIÓN.....	41
7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	46

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Ingesta recomendada de folatos ($\mu\text{g}/\text{día}$).....	19
Tabla 2. Valores de referencia en ácido fólico hecho en otras partes del mundo.....	21
Tabla 3. Valores normales de los indicadores de folatos según la edad en Chile.....	22
Tabla 4. Costo Ácido fólico por laboratorios.....	33
Tabla 5. Muestras realizadas en ácido fólico por año en el HUSI.....	34

LISTA DE GRAFICAS

	Pág.
Grafica 1. Número de análisis realizados de ácido fólico. Relación por año....	34
Grafica 2. Total consultas por género en ácido fólico.....	35
Gráfica 3. Estado del ácido fólico en la población estudiada.....	36
Grafica 4. Estado del ácido fólico por género.....	37
Grafica 5. Ácido fólico por edad.....	39
Grafica 6. Ácido fólico con hemoglobina y hematocrito.....	40

RESUMEN

El Ácido Fólico es una vitamina hidrosoluble, también llamada vitamina B9, importante para el ser humano al cumplir funciones referentes a la formación de eritrocitos y leucocitos en la medula ósea, a la prevención de daños en el desarrollo del tubo neural durante la gestación y su deficiencia está relacionada con la salud cardiovascular y el desarrollo de enfermedad tumoral; sin embargo en las personas la importancia de su consumo sigue siendo un tema de desconocimiento. Es importante saber la concentración de esta vitamina en nuestro organismo a través de la cuantificación de ácido fólico, la cual nos puede ayudar a diagnosticar precozmente patologías relacionadas con su estado deficiente; por eso este trabajo busca dar un acercamiento a los valores en sangre de ácido fólico en un grupo específico de personas en Bogotá, con el fin de analizarlos y compararlos con los valores de referencia utilizados en otras poblaciones.

Se realizó un análisis retrospectivo de la cuantificación en sangre venosa, de ácido fólico en una población de 2270 personas que consultaron al Hospital Universitario San Ignacio (HUSI), desde Enero de 2007 hasta Mayo de 2011. Los datos analizados incluyen variables como: edad, sexo, valores de hematocrito, valores de hemoglobina y valor de ácido fólico sérico, entre otros.

El análisis de los datos demostró que con el tiempo se ha ido incrementando el número de consultantes para Ácido fólico por año, lo que nos lleva a pensar que se ha ido fortaleciendo el conocimiento con respecto a esta vitamina, también mostró tener una mayor proporción de consultantes femeninas (53.92%) así como fue mayor el número de consultantes mayores de 40 años (43.52%), el servicio en el hospital que más solicitó el examen de Ácido fólico durante estos cuatro años y medio fue Nefrología (15.86%). Sin embargo hay falta de información en la base de datos que nos impide asociar la concentración de ácido fólico en sangre con el diagnóstico médico de las personas en el momento de la consulta.

Palabras clave: *Ácido Fólico, Defectos del Tubo Neural, Cuantificación de ácido fólico.*

INTRODUCCIÓN

El interés de la comunidad científica por los folatos ha venido en constante cambio debido a que se evidencia la asociación del estado carencial de esta vitamina con efectos adversos en la salud humana, tales como malformaciones congénitas, riesgo cardiovascular y diferentes tipos de cáncer, sobre todo de colon y recto. (1)

En este estudio se pretende proponer un valor de referencia para ácido fólico en una población de 2270 personas, al mismo tiempo que pretende hacer una revisión y actualización de los conocimientos sobre cuantificación de folatos, dado la escasa literatura disponible sobre el tema en nuestro país; para análisis se utilizó una base de datos del Hospital Universitario San Ignacio con pacientes que consultaron desde el año 2007 hasta mayo de 2011.

Desde hace más de veinte años, es sabida la importancia de la intervención de la vitamina en el crecimiento y la reproducción celular, al igual que la importancia de su déficit en el proceso de la hematopoyesis, pues su déficit conduce a anemia megaloblastica, malformaciones congénitas, cáncer, riesgo cardiovascular, entre otros.

Desde 1930 se conoce en la comunidad científica mundial, el metabolito y su metabolismo gracias a la Dra Lucy Wills quien describió por primera vez al folato como un factor curativo de la anemia carencial en la mujer embarazada, pero el interés científico en el ácido fólico empezó en 1964 con la publicación de Hibbard sobre la vinculación entre ciertas malformaciones y la carencia de folato; en 1976 smithells estableció la relación entre carencia de folato y defectos del tubo neural (DTN). (2) En 1994, Canadá sugiere la suplementación de ácido fólico pero no tuvo cambio, sin embargo en 1998 la fortificación en granos disminuyó la tasa de recurrencia y severidad de DTN; desde entonces en diferentes partes del mundo se fortifican los alimentos y se siguen campañas de promoción de la vitamina. (3) Desde 1983 una publicación hecha por la revista chilena de pediatría estableció un rango de normalidad para el folato sérico y eritrocitario, gracias a la cuantificación hecha en lactantes, en donde se tomó como criterio de anormalidad el folato sérico menor de 3 ng/mL y el folato eritrocitario menor de 160 ng/mL. (4)

Hay en la literatura distintos valores de referencia que van dependiendo de la población estudiada, unos indican que el valor normal está entre 2.7 y 17 ng/mL y otros entre 3.1 y 17.5 ng/mL, estos valores de referencia han ayudado a conocer su comportamiento frente al consumo de alimentos contenedores de folatos y la importancia de promover su consumo. En nuestro país hay un gran desconocimiento del tema, y no se encuentra ningún dato que indique si un valor de ácido fólico puede considerarse normal o no, es por esto que este trabajo lejos de dar los valores normales, busca dar luces frente a los valores de referencia en la población estudiada.

Aporte que consideramos necesario, para continuar en la línea de trabajo en ácido fólico y defectos del tubo neural que inició hace varios años, proponiendo en un futuro, proyectos de investigación que permitan concluir si la fortificación de alimentos sirve o no sirve en nuestro país.

1. JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El ácido fólico o ácido pteroil-L-glutámico, es una vitamina hidrosoluble del complejo de vitaminas B necesaria para la formación de proteínas estructurales, se encuentra en algunos alimentos como en verduras de hoja verde, legumbres, frutos secos y granos enteros como las almendras y la levadura de cerveza. (1,5) Debido a que esta vitamina es hidrosoluble, debe ser consumida todos los días, ya que su carencia tiene relación con la alta la prevalencia de defectos del tubo neural.

Un estudio realizado por Kestler y colaboradores en Guatemala, establecen como valor normal sérico de ácido fólico en madres de 3 a 17 ng/mL. (6) En nuestro país no hay ningún estudio que indique los valores de referencia de nuestra población, y no es claro en qué momento es solicitado el examen de los niveles de ácido fólico en sangre, ni que especialistas los hacen. Frente a la necesidad de buscar algún parámetro de relación con la enfermedad y poder hacer un aporte significativo en lo que se refiere a las campañas de prevención, este trabajo se plantea la pregunta ¿Hay una relación entre el valor en sangre de la vitamina, con la edad de los individuos, o con los posibles diagnósticos por los que se consulta? Podremos acercarnos a dar alguna luz sobre los valores de referencia en nuestra población?

Para resolver estas preguntas se pretende hacer un estudio retrospectivo observacional acerca de los niveles de la vitamina B9 ácido fólico obtenidos de la misma manera, a iguales condiciones, sistemáticamente en un solo lugar durante 4 años y medio; relacionar estos datos con variables como edad, sexo y valores de laboratorio.

Esta información es extraída de la base de datos general perteneciente al Laboratorio del Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá, contando con las autorizaciones debidas.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ÁCIDO FÓLICO Y LA PREVENCIÓN ENFERMEDADES

El ácido fólico o vitamina B9 es una vitamina hidrosoluble importante para la prevención de algunas enfermedades de origen genético, siendo esta una de las principales causas de mortalidad infantil en el mundo. (7) También, es indispensable tenerla diariamente en nuestro organismo, porque el cuerpo no la sintetiza; aunque existen bacterias en el intestino grueso que sintetizan esta vitamina, es muy poca debido a que la absorción de ácido fólico ocurre en el yeyuno, por esto es tan importante su ingestión. (2,8,9)

Entre las principales funciones que ejerce esta proteína en el hombre está la prevención de daños en el desarrollo del tubo neural durante la gestación. (10) es por esto que hoy en día las mujeres en edad reproductiva deben tener claro que si quieren procrear, necesitan tener en su organismo niveles óptimos en ácido fólico; esta vitamina se sustituye tomando como primera medida la ingestión de ciertos alimentos como vegetales de hoja verde por ejemplo las espinacas, frutas como la naranja y el aguacate, los frutos secos, cereales, legumbres, entre otros; como segunda medida están los suplementos vitamínicos, es decir el ácido fólico en forma sintética (ácido pteroilmonoglutámico). (5,11)

La población objeto en la cuantificación de ácido fólico, principalmente por el riesgo que representa para ellas la deficiencia de esta vitamina son: las mujeres en edad fértil, embarazadas, lactantes y sobretodo en mujeres con antecedentes DTN, en sus embarazos. (12)

Las recomendaciones realizadas en 1992 por el centro para el control y prevención de enfermedades (CDC) son que una mujer adulta necesita la ingestión de folatos en 200 microgramos por día y una mujer gestante en 400 microgramos por día, por lo menos cuatro semanas antes de la concepción y 12 semanas después (5), lo que nos indica que los requerimientos se incrementan con el embarazo. (13)

Más recientemente el CDC, el instituto de medicina (IOM) y el servicio de salud pública de los estados unidos, recomendaron la administración de 0,4 mg diarios de ácido fólico en las mujeres en edad fértil para lograr un aumento en sus niveles sanguíneos y de 4.0 mg por día para prevenir la recurrencia en las mujeres con antecedentes de DTN. (2,14,15) Comités nacionales en todo el mundo concuerdan con esta recomendación, incluso indican que se deben consumir de 4 a 5 mg por día de ácido fólico en tabletas. (16) En un estudio realizado por Sánchez et al., demostró que la administración de 5.0 mg de ácido fólico una vez por semana durante tres meses, aumenta de forma significativa el folato eritrocitario y plasmático, al igual que hematocrito; también sugiere que la elevación del folato plasmático podría ser condicionado por el consumo de polisacáridos no almidonado como los frijoles. (14) Houghton y colaboradores proponen incrementar en la dieta polisacáridos no almidonados para promover la síntesis intestinal de folatos, mostrando aumento del folato sérico; es decir por cada gramo de polisacárido no almidonado ingerido, incrementa 1.8% la concentración de folato sérico. (17)

El organismo utiliza el ácido fólico en sus requerimientos diarios, como por ejemplo en la incorporación hacia el glóbulo rojo, esta se hace solo durante la eritropoyesis y la liberación durante la lisis; debido a lo anterior para obtener una condición estable de ácido fólico en los glóbulos rojos se logra después de 24 semanas de suplementación con 400µg de Ácido fólico. (18)

2.2 MEDICIÓN DEL ÁCIDO FÓLICO EN UNA MUESTRA SANGUÍNEA

2.2.1 HISTORIA DE LAS MEDICIONES

Un estudio hecho en la ciudad de Chihuahua, México del 1 de agosto de 2001 al 1 de agosto de 2002; determino la asociación entre los niveles de ácido fólico, vitamina B12 y homocisteina en maternas quienes reportaron casos de DTN, labio

hendido con y sin paladar hendido; se estableció la deficiencia de Ácido fólico: eritrocitario <160 ng/mL y plasmático <3.5 ng/mL. (19)

Un estudio realizado en España por Gutiérrez y colaboradores, en un grupo de personas que comprendía las edades de 1 semana, hasta 18 años; estableció que el folato eritrocitario óptimo está entre los 160-640 ng/mL, considerándose déficit por debajo de 140 ng/mL; otro estudio realizado por Delvin et al., establecieron un valor de referencia de ácido fólico plasmático de 4,14 a 17,5ng/mL en niños de 2-8 años. (20)

2.2.2 TIPO DE MUESTRA

El ácido fólico es medido en suero, plasma y orina; cualquiera de ellos tienen la utilidad de darnos una visión general de la cantidad de ácido fólico presente en nuestro organismo; pero el mejor indicador del estado del ácido fólico, es en los glóbulos rojos (2,3), ya que nos muestra su estado en un periodo más largo de tiempo. El ácido fólico dentro del glóbulo rojo tiene el mismo tiempo de vida: 120 días (8,18), su valor normal está entre 150 a 640 ng/mL (3) y está relacionado con los niveles tisulares. (4) El incremento del folato eritrocitario depende de la dosis de ácido fólico o suplementación de folatos y la concentración basal en los glóbulos rojos. (18) La cantidad de ácido fólico presente en una muestra de plasma es dependiente del consumo de las últimas 24 horas (21); la mitad del folato está libre y el resto está unido inespecíficamente a la albúmina. (22)

En general la concentración de ácido fólico en una muestra de suero o plasma refleja tan solo la concentración transitoria de la vitamina entre la absorción, utilización y almacenamiento. (20)

La cuantificación de ácido fólico en el Hospital Universitario San Ignacio, es realizada en muestra sérica, recogida en tubos tapa amarilla con gel separador. La cuantificación del ácido fólico sérico nos da un indicador de la exposición y disponibilidad que tiene el feto para esta vitamina (23), sin embargo su

concentración es transitoria y cae de 3 a 6 semanas. Una mujer debe suplementar muy bien su dieta con ácido fólico, durante y después de la gestación, debido a que sus hijos cuando son lactantes su concentración de ácido fólico sérico y eritrocitario va descendiendo a nivel gradual del tiempo de vida (4), por eso Pérez y colaboradores hacen la recomendación de la ingesta diaria para ácido fólico en los 0 meses hasta los 18 años. **(Ver tabla 1)**

Tabla 1. Ingesta recomendada de folatos ($\mu\text{g}/\text{día}$)

Ingesta recomendada de folatos ($\mu\text{g}/\text{día}$)	
0 - 6 meses	80
7 - 12 meses	80
1 - 3 años	160
4 - 6 años	200
7 - 9 años	300
10 - 18 años	400

Tomado de: Adaptado de Pérez V, Hertrampf E, Olivares M. Folato y Vitamina B12 en Pediatría: Mirada actual. Rev. Ped. Elec. [en línea] 2005, Vol 2, N° 2. ISSN 0718-0918.

2.2.3 CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

En el plasma para su análisis en el laboratorio, se recomienda que no haya ingestión de un desayuno rico en folatos, durante las dos horas previas a la toma de la muestra, pues la estabilidad en la concentración del folato en plasma es hasta dos horas después; por esto el no estar en ayuno ocasiona datos erróneos

(12), reflejando los cambios inmediatamente en relación al volumen del consumo en folatos. (18)

Al hacer el análisis en el laboratorio para la concentración de ácido fólico en una muestra sanguínea según un estudio realizado en el 2002, se puede realizar su medición varios días después la extracción de una muestra sanguínea, pues su concentración promedio es similar, sin embargo para mantener esta estabilidad es necesario mantener las muestras de plasma protegidas de la luz y congeladas a -70°C almacenadas hasta por 120 días. (12)

Según el inserto de la técnica de laboratorios Abbott para medir folatos, las condiciones de las muestras son: no utilizar muestras inactivadas con calor, no mezcladas, no hemolizadas y tampoco con presencia de contaminación microbiana evidente. Además para obtener óptimos resultados las muestras de suero y plasma no deben presentar fibrina, eritrocitos ni otras partículas en suspensión.

2.2.4 TÉCNICAS UTILIZADAS

Para su medición en plasma, son utilizadas técnicas como el Radioinmunoanálisis (RIA) y la Quimioluminiscencia una técnica mejorada que ofrece mayor sensibilidad y facilidad para su medición, (24) tiene como principio la emisión de radiación electromagnética (normalmente en la región del visible o del infrarrojo cercano) producida por una reacción química, usando micropartículas magnéticas para fijar anticuerpos. (25)

En el Hospital Universitario San Ignacio (HUSI) para la cuantificación sanguínea de ácido fólico utiliza el equipo ARCHITECT de laboratorios Abbot, esta marca es un derivado de acridina patentado, la cual produce una alta emisión de luz, y por consiguiente alta sensibilidad.

Es una tecnología de inmunoanálisis quimioluminiscente con micropartículas, denominado chemiFlex.

La extracción de sangre total se hace en tubos tapa amarilla con gel el cual nos permite la obtención del suero. Para iniciar el proceso de medición del folato en este ensayo se hace dos pasos de pretratamiento; primero, la muestra y el reactivo de pretratamiento 2 (ditiotreititol o DTT) se apiran y se dispensan en una cubeta de reacción; segundo, una alícuota de la mezcla anterior se aspira y se dispensa en otra cubeta, a continuación se añade el reactivo de pretratamiento 1 (hidróxido de potasio o KOH). De nuevo la mezcla anterior es transferida a una tercera cubeta, a la que se le añade micropartículas paramagnéticas recubiertas de proteína folato-ligante y diluyente de ensayo específico (el folato presente en la muestras une a las micropartículas). Después de hacer un lavado, se añade el conjugado de ácido pterico marcado con acridinio, el folato presente en la muestra se une a los puntos que no han sido ocupados en las micropartículas. La solución preactivadora y activadora al añadirse a la mezcla de reacción produce una reacción quimioluminiscente, la cual se mide en unidades relativas de luz (URL). Existe una relación inversamente proporcional entre la concentración de folato presente en la muestra y las URL detectadas por el sistema óptico de ARCHITECT.

Tabla 2. Valores de referencia en ácido fólico hecho en otras partes del mundo.

PAÍS	AUTOR	FOLATO ERITROCITARIO	FOLATO PLASMÁTICO	FOLATO SÉRICO
ARGENTINA	Gaspar et al., 2006.	Optimo >140 ng/mL.	Deficiente: <5.3 ng/mL. <i>Valor de referencia.</i> 5,3 – 14,4 ng/mL.	
MÉXICO	Chávez et al., 2008.	Deficiencia: <160 ng/mL.	Deficiencia <3.5 ng/mL.	
ESPAÑA	Gutiérrez et al., 2004.	Optimo en edades de 1 semana a 18 años: 160-640	Optimo en edades de 1 semana a 18 años: >	

		ng/mL. Déficit: ng/mL.	<140	25,41ng/mL.	
CHILE	Pérez et al., 2005.	VER TABLA 3.			VER TABLA 3.
VENEZUELA	García et al., 2005				Deficiencia: <3,0 ng/mL Deficiencia moderada: 3,0- 6,0 ng/mL Normal: > 6,0 ng/mL.

Tabla 3. Valores normales de los indicadores de folatos según la edad en Chile.

	4 días	6 semanas a 6 meses	1 a 10 años	10.5 a 15 años	15.5 a 19 años
Folato sérico, ng/mL					
Media	11.9	13.9	6.5	5.2	4.2
Rango	9-16	9.3-19.1	5.2-9.3	3.9-6.6	3.3-5.5
Folato en sangre total, ng/mL					
Media	234	132	119	93	108
Rango	193-319	105-169	89-159	77-109	90-138

Tomado de: Adaptado de Pérez V, Hertrampf E, Olivares M. Folato y Vitamina B12 en Pediatría: Mirada actual. Rev. Ped. Elec. [en línea] 2005, Vol 2, N° 2. ISSN 0718-0918.

2.4 FACTORES QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO EN SANGRE.

2.3.5 FACTORES SOCIALES

El nivel socio-económico es un factor ambiental involucrado en la prevalencia de tener un hijo con DTN, es decir a menor ingreso económico mayor riesgo de padecer la enfermedad. (3)

El factor ambiental documentado por ser el más importante para la prevención del 50 y 75% defectos del tubo neural (DTN) es la ingesta de ácido fólico. (8, 14) Algunos alimentos como por ejemplo los vegetales de hoja verde son fuente de folatos, pero durante su cocción, preparación y incluso durante el almacenamiento de los vegetales a temperatura ambiente, pueden perderse del 50 al 95% de los folatos; en su composición química las moléculas de folato tienen unidas moléculas de ácido glutámico que deben ser convertidas en monoglutamato para ser absorbidas por el intestino delgado. (10) Cuanto mayor sea el número de moléculas de ácido glutámico, menor es su biodisponibilidad; por eso los folatos se diferencian del ácido fólico sintético, en que éste ya se encuentra en forma de monoglutamato, por tanto es mayor su biodisponibilidad. (2)

2.3.6 CONSUMO DE MEDICAMENTOS

Existen medicamentos antifolatos que disminuyen la concentración de ácido fólico en el organismo como las drogas antiepilépticas y los antineoplásicos que inhiben la enzima dihidrofolato reductasa; los antiinflamatorios no esteroideos, la aspirina, aminopterín, y sustancias como el cigarro que inhiben la enzima folato conjugasa, produciendo así la disminución del nivel de folato sérico y eritrocitario que a su vez se asocia con los altos niveles de homocisteína en plasma. Los antifolatos como fenobarbital, fenotoina, cloranfenicol, metotrexato, triamterene, barbitúricos, entre otros, puede causar la inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa e

impedir la actividad del Ácido fólico aumentando el riesgo de padecer un DTN. (11,27,28) Además de una dieta insuficiente hay otras situaciones en las que puede existir un déficit de folatos, como el alcoholismo, ya que el alcohol disminuye la absorción de los folatos. (5, 27)

2.3.7 ENFERMEDADES

El ácido fólico tiene funciones importantes en el organismo, como lo es la formación de eritrocitos, leucocitos y el grupo heme, este último al ser afectado por el bajo nivel de ácido fólico, puede causar la anemia megaloblástica. (10)

También la deficiencia de ácido fólico puede estar implicado en alteraciones morfológicas en células epiteliales como las del estómago, intestino, vagina y cerviz, por ser células de rápida reproducibilidad la escasez de folato genera una síntesis incorrecta de ADN, que se asocia con un mayor riesgo de padecer cáncer rectal, gástrico, de mama, cervix y cuello uterino. (8,10, 27)

Debido a que el papel de los folatos es mantener la metilación normal del ADN podría ser un mecanismo de acción por el cual los folatos intervienen en el riesgo de padecer cáncer (1), además al ubicarse un uracilo en lugar de timina aumenta el riesgo de un posible error de codificación favoreciendo el desarrollo de células malignas. (23)

El efecto benéfico que tiene la ingesta óptima de folatos, es la reducción de ataques de corazón en un 25 %. (29) Rodríguez et al., describen la asociación entre la deficiencia de ácido fólico y el funcionamiento cerebral, ya que el 5 metiltetrahidrofolato participante en el metabolismo del ácido fólico, es transportado activamente al sistema nervioso central. (30)

Una baja ingesta de folatos provoca hiperhomocisteinemia leve, es decir elevación de las concentraciones plasmáticas de homocisteína lo que representa un factor de riesgo para la aparición de enfermedades cardiovasculares (1,22); también se ha demostrado que las altas concentraciones de homocisteína está asociado al Síndrome de Down por el metabolismo anormal del folato y la hipo metilación del ADN aumenta el riesgo de una segregación anormal de los cromosomas durante la meiosis lo cual origina la enfermedad. (31)

Otras complicaciones, igualmente ocasionada por el bajo nivel de folatos en los bebés son las cardiopatías congénitas, paladar hendido, labio leporino, malformaciones del tracto urinario, síndrome de Down, demencia, Alzheimer. (27)

2.3.8 EL ESTADO DE EMBARAZO

Durante el embarazo las necesidades de folato aumentan para el desarrollo fetal, teniendo en cuenta que tiene a su cargo efectos fisiológicos importantes, por ser un cofactor de las enzimas que sintetizan ADN y ARN. (19)

El aumentar el folato sanguíneo en las mujeres embarazadas se hace necesario por el efecto protector que este aporta, sobretodo en mujeres que han tenido hijos con DTN. (3) La recomendación del CDC, dada gracias al estudio de British Medical Research Council Vitamin Study (MRC) en 1991, es que para las mujeres con alto riesgo de recurrencia de DTN deben tener la información necesaria sobre el riesgo que representa un posterior DTN, deben ser advertidas de la necesidad de consulta médica si planifican un nuevo embarazo, tomar suplementos de folatos (según el consenso de las sociedades científicas fue de 4 mg/día al menos 4 semanas antes y durante el primer trimestre de embarazo) con prescripción médica. (5)

Es importante seguir estas recomendaciones ya que existen complicaciones ocasionada por el bajo nivel de folatos como es el desprendimiento prematuro de la placenta y la toxemia del embarazo (13), además que en lactantes con deficiencia en ácido fólico, podría tener relación con alteraciones como la falla funcional y morfológica de la médula ósea, retardo en el crecimiento, alteraciones fisiológicas en el intestino delgado, en la maduración cerebral y estar más propenso a infecciones. (4)

2.3.9 LA GENETICA

Otro factor influyente es la genética, las mutaciones en el gen que codifica para la metil-tetrahidrofolato-reductasa (MTHFR), una enzima involucrada en el metabolismo del ácido fólico y la homocisteína; este polimorfismo existente, nos permite entender la falla en esta vía metabólica y su interacción de manera diferencial con el ambiente. (31, 32)

Este polimorfismo se da por el cambio en la secuencia 677C-T (Alanina por Valina) en pacientes homocigotos muestra una mayor prevalencia de padecer DTN y sus parientes, además está asociado a una hiperhomocisteinemia (8), sin embargo hay mayor asociación de las altas concentraciones de homocisteína con el estado del folato. (20)

La homocisteína es un aminoácido tóxico por ser sulfurado y se origina en el proceso de metilación de aminoácidos. Su transformación es necesaria, por lo que se requiere la donación de un grupo metilo proveniente del ácido fólico, para convertirse en metionina. (10) Al haber una alteración en el metabolismo del ácido fólico no permite esta transformación y produce la acumulación de homocisteína en el cuerpo convirtiéndose así en un metabolito embriotóxico. (33)

La hiperhomocisteinemia tiene relación con la disminución en el contenido de ácido fólico y vitamina B12 en sangre, además es un factor de riesgo importante para el embarazo y la salud fetal, por estar relacionado con DTN, abortos repetitivos, desprendimiento prematuro de la placenta, preeclampsia, entre otras complicaciones. (34) La suplementación con ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo tiene una reducción del riesgo de DTN y otras complicaciones, la evidencia más convincente la demuestra el ensayo clínico multicéntrico aleatorizado del *United Kingdom Medical Research Council*, el cual encontró que con 4 mg al día de ácido fólico reduce la recurrencia de los DTN en un 72 %. (5, 18)

La metilación de la homocisteína ocurre gracias también a la donación de grupos metilo provenientes de la cascada de reacciones que ocurren desde 5,10 metil tetrahidrofolato (5,10MTHF) hasta la transformación en tetrahidrofolato (THF). Esta

metilación con la ayuda del cofactor B12, permite el paso de homocisteína a metionina y posteriormente por acción de la metioninadenosiltransferasa la metionina se convierte en S-adenosilmetionina (SAM), la SAM se transforma en S-adenosilhomocisteína (SAH) y por último en homocisteína por medio de la adenosilhomocisteínasa. (34)

2.5 RECOMENDACIONES

La recomendación de la CDC (American centers for disease control) indica que la mujer en edad fértil debe consumir 400 µg diarios de ácido fólico y las mujeres con riesgo de tener un hijo afectado por un DTN deben tomar 4 mg/día de ácido fólico para disminuir la aparición (5); además el consumo diario de 5 a 10 mg de ácido fólico no genera toxicidad, pero si se debe consumir con prescripción médica en pacientes epilépticos. (35)

Es importante la ingesta de forma natural en los alimentos y sintética en los suplementos farmacológicos y en alimentos fortificados. En 1996 la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) estableció de forma obligatoria la fortificación de los alimentos, (7) países de Latinoamérica como Colombia tienen implementado políticas de educación nutricional y de fortificación de los alimentos para controlar el déficit de ácido fólico y otros micronutrientes, lo que ayuda a mejorar el estado nutricional en la población y tiene efectos positivos en la reducción de defectos del tubo neural. (32, 36, 37) en Colombia con el estudio ECLAMC informó una prevalencia de DTN en 9.9 por cada 10.000 nacimientos entre el 2001-2007 sin embargo se desconocen datos que demuestren el impacto del consumo preconcepcional de ácido fólico. (32) Es importante también tener niveles óptimos de vitamina B12 ya que a largo plazo su baja puede actuar en sinergia con la baja de folato para ocasionar un DTN en el embarazo. (38)

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

En respuesta a la necesidad de conocer los niveles normales de ácido fólico en nuestra población, este estudio pretende dar luces acerca de los valores de referencia del nivel de folatos en sangre en una población Colombiana específica constituida por 2270 individuos. Información extraída de una base de datos general perteneciente al Hospital Universitario San Ignacio en Bogotá.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar si existe una relación entre los niveles de ácido fólico y los resultados de otras pruebas sanguíneas.

- Analizar los valores encontrados de ácido fólico en sangre y relacionarlos con Edad y Sexo de los individuos que se hacen el examen de laboratorio.

- Establecer que servicios hospitalarios solicitan el examen y los motivos para hacerlo.

- Realizar un cuadro comparativo de estudios a nivel mundial en donde se ha realizado cuantificaciones de ácido fólico, y el rango de lo que se considere normal.

4. METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Es un estudio básico retrospectivo de análisis de datos asociado a una revisión bibliográfica respecto a la cuantificación de ácido fólico y rango considerado como normal para la prevención del defecto del tubo neural en recién nacidos. Se realizara una revisión sistemática de la literatura en las bases de datos MEDLINE/PubMed, OVID, entre otras.

Los datos para hacer el análisis retrospectivo se harán gracias a la autorización del comité de la oficina de investigaciones y el apoyo del laboratorio clínico del HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN IGNACIO (HUSI).

4.2 POBLACIÓN Y MUESTRA

La muestra total está constituida por 2270 individuos que asistieron al hospital universitario san Ignacio en la ciudad de Bogotá en un periodo de cuatro años y medio, a quienes en las mismas condiciones de ayuno se les extrajo una muestra de sangre total en tubos con gel. En este caso no se solicitó consentimiento informado debido a que fueron muestras voluntarias y no fueron analizadas posteriormente sino descartadas. Lo único que se utilizó en este trabajo son los datos.

Se extrajeron las muestras sanguínea y se colectaron en tubos con gel los cuales produjeron una buena separación del paquete globular y fueron útiles para la conservación de las muestras, se separó el suero y se almacenó en tubos plásticos máximo por 1 semana a -70°C , ya que solo un día en la semana es destinado para correr esta prueba. Fue importante no tener muestras hemolizadas, pues están podían producir concentraciones falsamente elevadas.

4.3 VARIABLES

EDAD, SEXO, VALORES DE HEMATOCRITO Y HEMOGLOBINA, SERVICIO QUE LO SOLICITA

4.4 PROCEDIMIENTO

4.4.1 RECOLECCIÓN DE DATOS

Se accede a la información sobre los resultados de cuantificación de ácido fólico desde el año 2007, gracias a un permiso autorizado por la Coordinadora del laboratorio clínico del HUSI. La base de datos fue facilitada y organizada con la información requerida en un programa reporteador de exámenes, llamado "cristal", luego los datos son exportados a una hoja de Excel. El ácido fólico sérico, la hemoglobina y el hematocrito; al ser pruebas diferentes no se pudieron obtener en una única tabla, por lo que fue necesario primero sacar un filtro de todos los ácidos fólicos hechos a pacientes por año desde el 2007 hasta Mayo de 2011, después sacar otro filtro con todos los hematocritos y hemoglobinas por año de igual forma.

Se tuvo en cuenta el número de identificación como dato en común para las dos tablas y así hacer un enlace de la información quedando en una única hoja que además contenía otros datos como la edad, el sexo, el servicio quien lo solicita y el año.

4.4.2 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS

Los datos obtenidos se organizaron empleando el uso de tablas y gráficos. Sera realizado un análisis de estadística descriptiva y medidas de tendencia central.

Posteriormente se hizo un análisis de frecuencia de los valores.

Se analizó un análisis estadístico básico de cruce de variables dependientes e independientes, con filtros específicos aplicados a los datos en Excel.

5. RESULTADOS

Número de exámenes y servicios solicitantes:

Tratando de tener una idea del número de exámenes para ácido fólico sérico, se encontró que en el año donde mayor se hizo cuantificaciones séricas de ácido fólico fue el año 2010 con 736 consultas (32.42%), en segundo lugar el año 2009 con 417 consultas (18.37%), en tercer lugar está el año 2008 con 379 consultas (16.74%), en cuarto lugar está el año 2007 con 374 consultas (16.48%) y por último el año 2011 con 364 consultas (15.99%); pero no podría decir que este último año tuvo menos consultas, este dato está sujeto al cambio puesto que el análisis no se hizo hasta el término del año, sino hasta el 31 de mayo del 2011.

El dato del número de exámenes solicitados solamente nos da una idea del número de personas sospechosas de anemia, antecedentes de hijos con problemas en la formación neurológica del feto, causas más comunes de la cuantificación. Al querer analizar qué servicios del hospital lo solicitan en mayor medida, nos encontramos con que: De un total de 2270 individuos, no se anotó el servicio solicitante en 203 de ellos, esto es el 8.94%, entre pacientes ambulatorios y remitidos de laboratorios externos se llegó a un total de 654 individuos, siendo esto el 28.81%, los pacientes hospitalizados a los que se les hizo el examen fueron 846, es 37.27 %, y finalmente los servicios del hospital reportados como solicitantes de este tipo de examen están en primer lugar Nefrología con 360 del total es decir el 15.86%, en segundo lugar Urgencias con 205 individuos es decir el 9.03%, finalmente Hematología 1 individuo y Cirugía Cardiovascular 1 individuo cada uno representa el 0.08%

La solicitud de este tipo de examen por el servicio de Nefrología, es clara porque están sospechando insuficiencia renal crónica que puede tener relación con el estado anémico, ya que el deterioro del riñón puede disminuir la producción de la hormona llamada eritropoyetina, importante porque actúa sobre la diferenciación y maduración de precursores de la serie roja en la médula ósea, pero es necesario hacer un diagnóstico

diferencial puesto que también puede estar relacionada con otros factores como por ejemplo los carenciales que influyen en la aparición del síndrome anémico del insuficiente renal crónico. Sin embargo la anemia de la insuficiencia renal crónica, no cursa con déficit absoluto de ácido fólico, por el contrario sus niveles tienden a aumentar a medida que empeora la función renal. (39)

La solicitud del examen por los servicios de Hematooncología y Cirugía Cardiovascular, es clara ya que el ácido fólico se relaciona con la regulación de determinados factores de riesgo cardiovascular impidiendo la oclusión vascular, y se considera factor de prevención de determinados tipos de cáncer (tumores epiteliales) frenando el crecimiento de cáncer como el de estómago y colon.

En un principio creímos que los servicios de Pediatría y de Neurología encabezarían la lista de los solicitantes, pero sorpresivamente no encontramos ninguno de ellos, de la misma manera nos equivocamos en pensar que Hematooncología lo solicitaría con más frecuencia ya que el Metotrexate es un tratamiento antitumoral que exige se suministre y monitorice los niveles de ácido fólico.

Debe quedar claro que estos datos no son conclusivos, deben ser tomados con precaución, ya que muchos factores pueden influir en el número que aparece en la base de datos, estos podrían ser; tener los datos incompletos y/o la poca especificidad, al momento de hacer el registro. Por otro lado aunque la prueba es cubierta por el plan obligatorio de salud su costo puede ser una limitante, para algunos pacientes, así lo demuestra la consulta hecha a diferentes laboratorios sobre lo que cuesta hacerse la cuantificación del ácido fólico. **(Ver tabla 4)**

Tabla 4. Costo Ácido fólico por laboratorios.

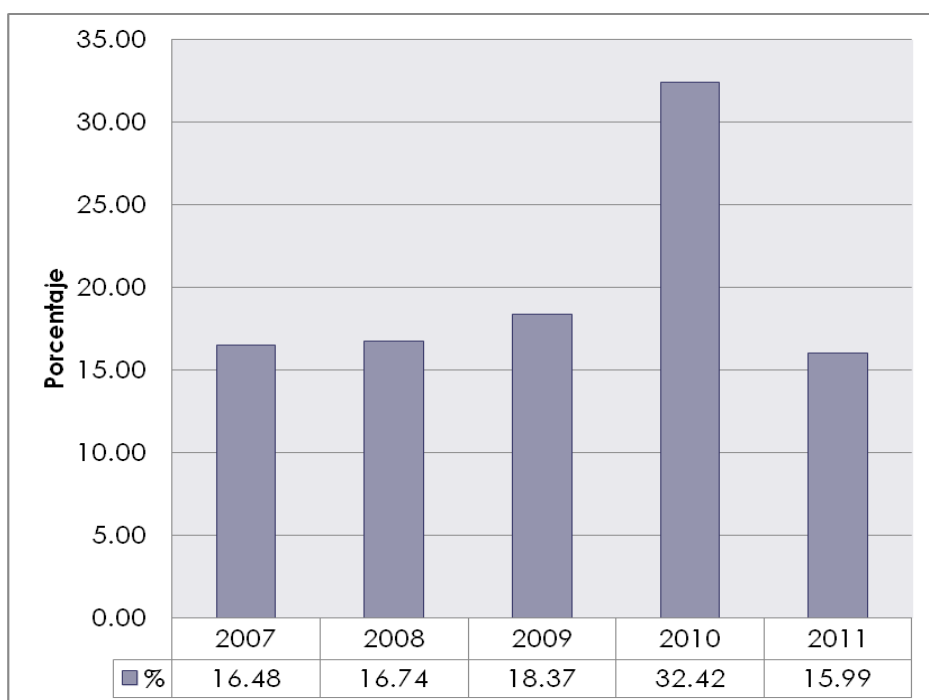
LABORATORIO	EXAMEN	MUESTRA	VALOR
LABORATORIO CLÍNICO HOSPITAL SAN IGNACIO	Ácido fólico	Suero	\$ 50.600
ANALIZAR LABORATORIO CLÍNICO AUTOMATIZADO S.A.S.	Ácido fólico	Suero	\$70.000
ANALIZAR LABORATORIO CLÍNICO AUTOMATIZADO S.A.S	Ácido fólico	Suero	\$34.000
GÓMEZ VESGA LABORATORIO CLÍNICO	Ácido fólico	Suero	\$ 82,700
LABORATORIO BIO- CLÍNICO PASTEUR.	Ácido fólico	Suero	\$ 30,000
LABORATORIO CLÍNICO CALLE 53	Ácido fólico	Suero	\$ 40,000
LABORATORIO CLÍNICO ESPECIALIZADO.	Ácido fólico	Suero	\$ 58,000
LABORATORIO MÉDICO ECHAVARRÍA S.A.	Ácido fólico	Suero	\$ 75,700
LABORATORIO CLÍNICO ANDRADE NARVÁEZ	Ácido fólico	Suero	\$ 32,000

En promedio el número de pacientes por año quienes son atendidos en el laboratorio del Hospital universitario san Ignacio es de 275.827 personas por año. Estos datos no son exactos teniendo en cuenta que en promedio por paciente se hace 2.8 pruebas al año; pero nos da un indicio de que es alta la concurrencia de personas que asisten al laboratorio para realizarse diferentes exámenes. Un dato exacto establecido fue el número de pruebas por año para ácido fólico. (Ver tabla 5)

Tabla 5. Muestras realizadas en ácido fólico por año en el HUSI.

AÑO	NÚMERO DE MUESTRAS DE ÁCIDO FÓLICO
2007-2008	374
2008-2009	380
2009-2010	417
2010- 2011	736
2011- Mayo 2011	363

Grafica 1. Número de análisis realizados de ácido fólico. Relación por año



Número de exámenes por género:

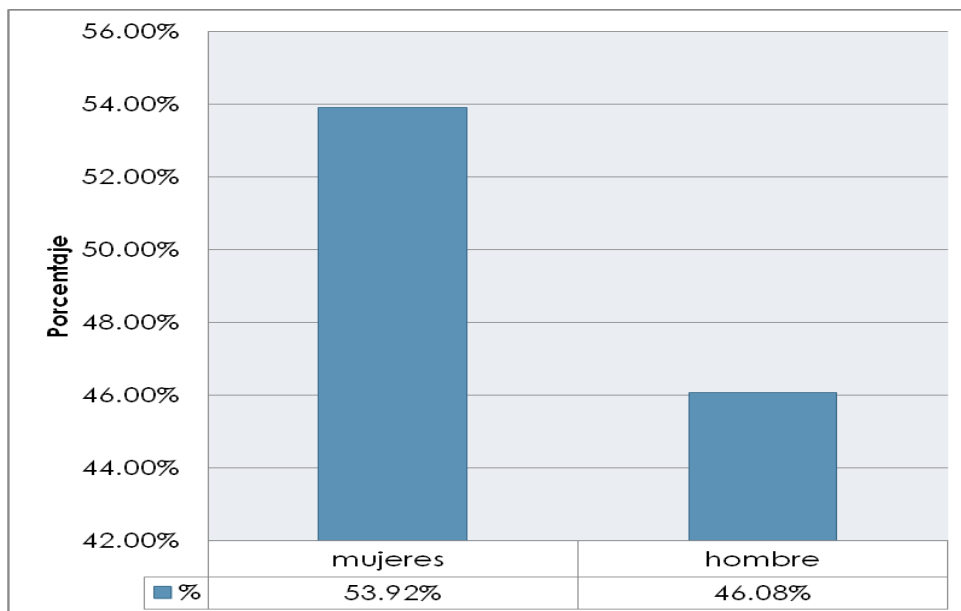
El número de exámenes solicitados por genero para ácido fólico durante los cuatro años y medio se encontró que es mayor el número de personas del sexo femenino quienes

consultan por cuantificación sérica de ácido fólico en el HUSI, de un total de 1940, 1046 son mujeres, esto representa el 53.92% y 894 son hombres siendo esto el 46.08%.

Se notó además que las mujeres menores de 18 años tan solo representan el 2.47%, las mujeres entre 19 y 40 años el 8.24% y mayores de 40 años el 43.52%

Dando como resultado así que se ordena un mayor número de cuantificaciones séricas de ácido fólico para mujeres mayores de 40 años; y aunque se esperaba que fuera mayor el número de mujeres que están en edad reproductiva (entre 19 y 40 años) quienes tuvieran la cuantificación de ácido fólico no fue así, es decir que aun hay desconocimiento en esta población sobre la importancia de tener niveles normales de ácido fólico en la sangre. Por esto es necesario seguir en la ardua tarea de promover esta información, como lo hacen en muchos países con campañas de salud; ejemplo la realizada en Florida, USA, en donde se aumentó el conocimiento de Ácido fólico entre las mujeres en edad reproductiva de 52% en 1995 a 84% en el 2005. (40)

Grafica 2. Total consultas por género en ácido fólico

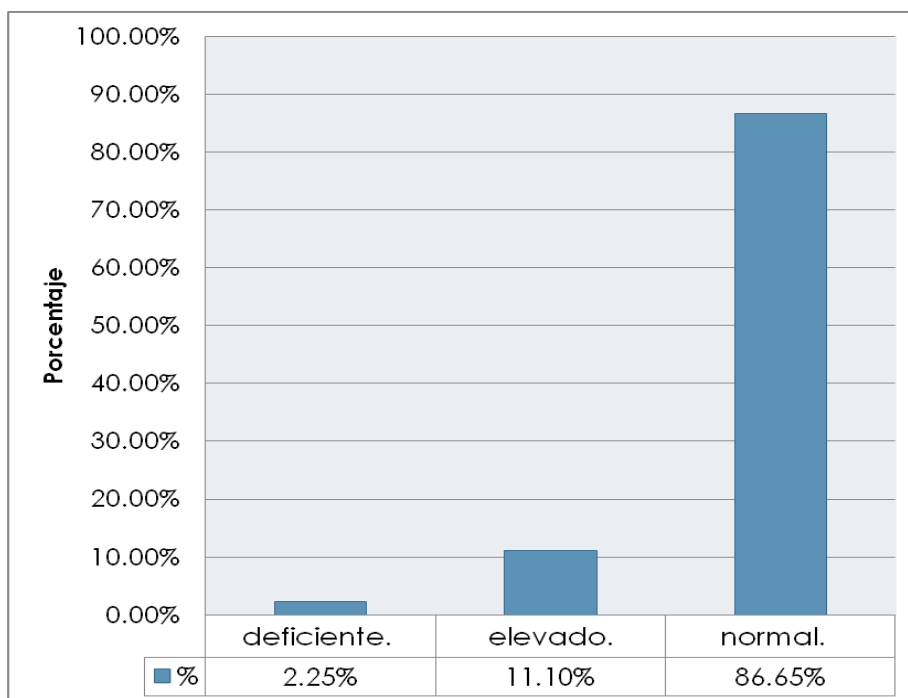


Estado del ácido fólico en la población estudiada:

Los resultados que nos muestra la población estudiada, es que la mayoría de hombres como mujeres tiene sus niveles séricos de ácido fólico normales. En base a los datos estadísticos arrojados en nuestro estudio, se estableció como valor normal para ácido fólico en su cuantificación sérica de 3 a 17 ng/mL. De un total de 2270 personas que consultan por cuantificación sérica de ácido fólico en el HUSI, 51 personas tenían el ácido fólico bajo, esto es el 2.25%; 252 personas tenían el ácido fólico elevado, esto es el 11.10% y 1967 personas tenían el ácido fólico normal, esto es el 86.65%.

Estos datos nos da una idea de con el tiempo se ha ido renovando el conocimiento con respecto a la asociación del estado carencial de esta vitamina, con otros efectos adversos sobre la salud humana, como lo son: varios tipos de cáncer, riesgo cardiovascular y alteraciones cognitivas (11), lo que indica la mejora en el estado nutricional de la población, sin embargo este porcentaje normal, está enfocado sobretudo con personas mayores de 40 años, puesto que hay más población representada en esta categoría.

Gráfica 3. Estado del ácido fólico en la población estudiada

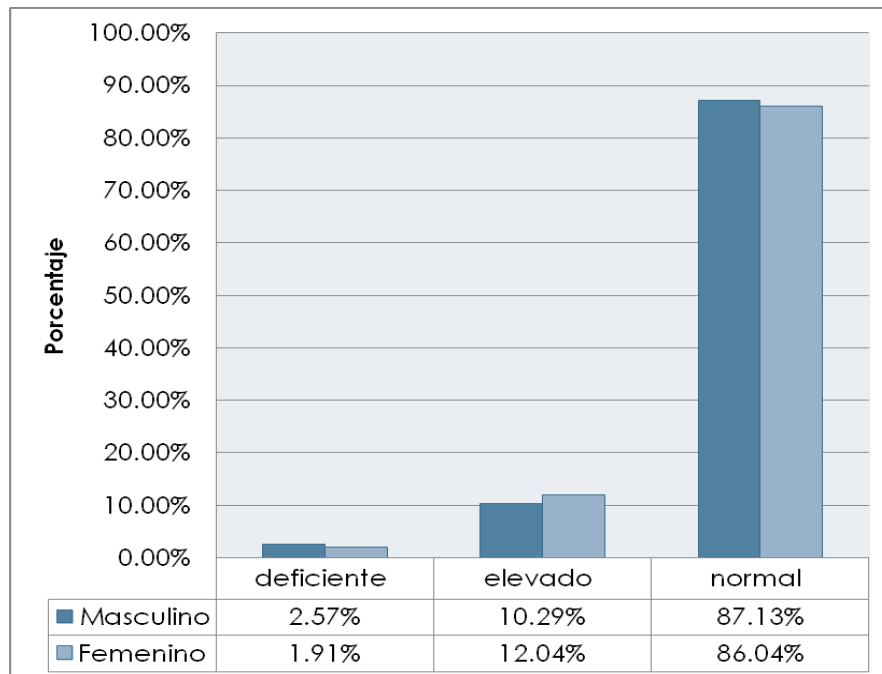


Estado ácido fólico por género:

De un total de 1940 personas, 1046 pertenecían al sexo femenino y 894 al sexo masculino, se categorizó en 3 formas: deficiente, elevado, normal y teniendo como valor de referencia 3 a 17 ng/mL, se obtuvo los siguientes datos para el sexo femenino: 20 personas en estado deficiente, esto es el 1.91%, 126 con elevado ácido fólico sérico, representa el 12.04% y 900 en un rango considerado normal, el 86.04%; para el sexo masculino: 23 personas con deficiente ácido fólico sérico, esto es el 2.57% , 92 con elevado, el 10.29% y 779 con normal, el 87.13%.

Es mayor tanto el número de mujeres como de hombres que tienen su valor de ácido fólico dentro de los rangos normales, aunque la población de mujeres es mayor, son los hombres quienes tienen mayor proporción de ácido fólico normal diferenciándose tan solo en 1.09 %. Por esto son tan importantes las campañas de difusión sobre sus beneficios y sobre todo a la enseñanza a tener un estilo más saludable en la nutrición, como la hecha en Neiva. (41)

Grafica 4. Estado del ácido fólico por género



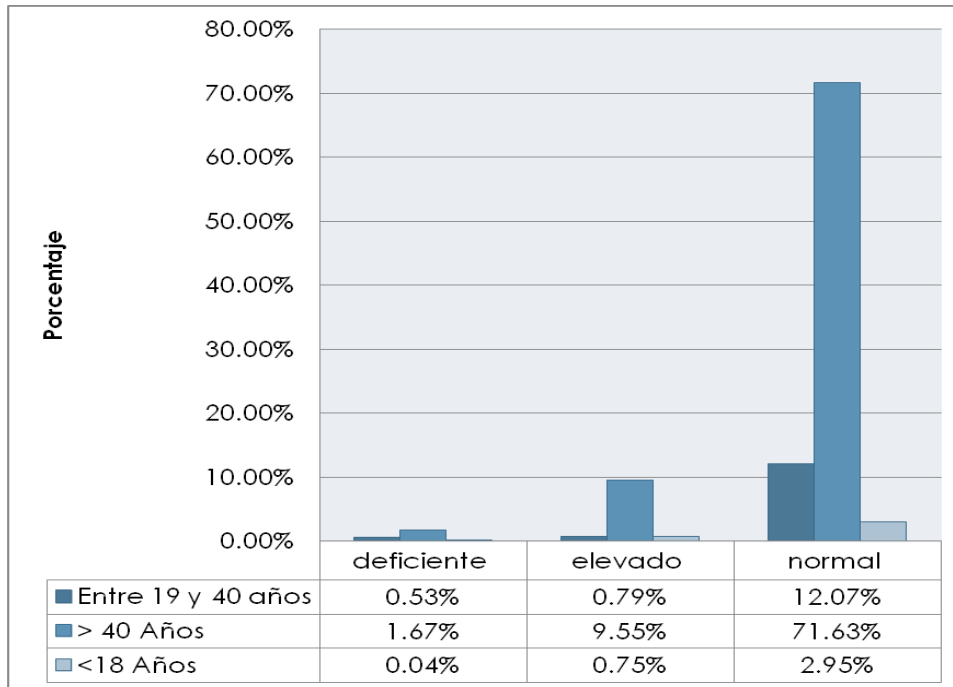
Ácido fólico por edad:

De un total de 2270 personas que consultan por cuantificación sérica de ácido fólico en el HUSI, se categorizó en: entre 19 y 40 años, mayor de 40 años y menor de 18 años y a su vez cada uno subcategorizado en deficiente ácido fólico, elevado y normal.

Se obtuvieron los siguientes resultados en el rango de entre 19 y 40 años: 12 con deficiente (0.53%), 18 con elevado (0.79%) y 274 con normal valor de ácido fólico sérico (12.07%); en los mayores de 40 años: 38 con deficiencia de ácido fólico (1.67%), 217 con elevado (9.55%) y 1626 en su rango normal (71.63%); para los menores de 18 años tan solo 1 con deficiencia en el valor de ácido fólico sérico (0.04%), 17 con elevado (0.75%) y 67 normal (2.95%).

Se puede inferir que en las 3 categorías de edad, la mayoría de personas tienen un valor de ácido fólico sérico normal, además que es mayor el número de personas mayores de 40 años que consultan para conocer su valor de ácido fólico en el hospital con respecto a las otras dos categorías. Se relaciona esta información con la importancia para las personas adultas de saber su valor de ácido fólico sérico, por su relación con problemas cardiovasculares, es decir que el riesgo a padecer una enfermedad coronaria isquémica se da por la hiperhomocisteinemia o homocisteína en sangre y es causado por déficit de ácido fólico, vitamina B6 y vitamina B12. (42) Un estudio realizado por Tighe et al., afirma que el ácido fólico en cualquier dosis para estos pacientes, resulta benéfico en la reducción de los niveles de homocisteína. (29)

Grafica 5. Ácido fólico por edad.



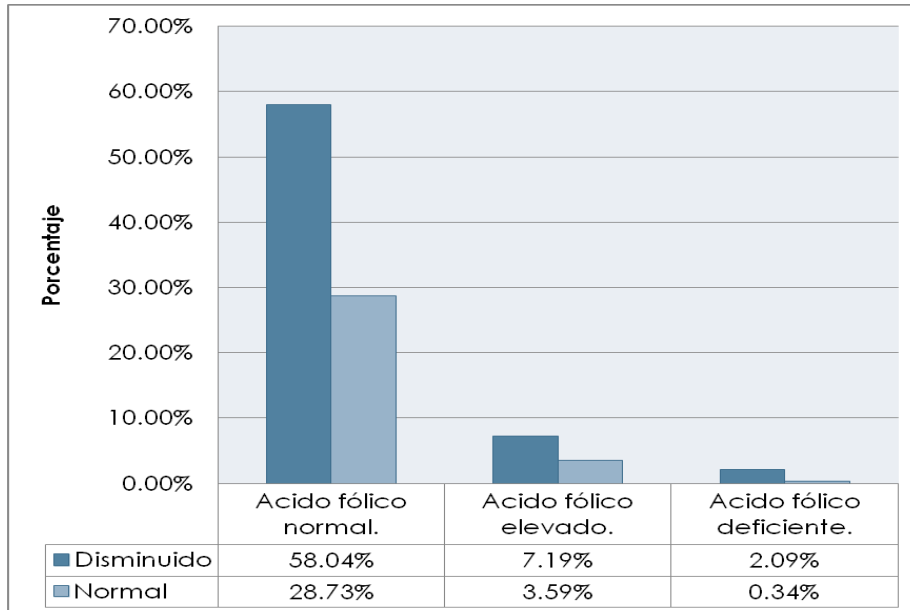
Ácido fólico relación con hemoglobina y hematocrito:

De un total de 1723 personas que tienen cuantificación sérica de ácido fólico y a la vez de hemoglobina en el HUSI, se hizo la intersección de quienes tenían su ácido fólico deficiente, elevado o normal y a su vez tenían su hemoglobina y hematocrito disminuidos o normales; obteniéndose los siguientes datos, fue mayor el número de personas quienes tenían su valor ácido fólico normal, pero su hemoglobina y hematocrito disminuidos 1000 pacientes (58.04%), seguido de quienes tenían el ácido fólico normal al igual que su hemoglobina y hematocrito 495 pacientes (28.73%), les sigue en la grafica, los de ácido fólico elevado con su hemoglobina y hematocrito disminuido 124 pacientes (7.19%) y con hemoglobina y hematocrito normales 62 pacientes (3.59%); por ultimo son menos quienes tienen el ácido fólico deficiente con su hemoglobina y hematocrito disminuidos 36 pacientes (2.09%) y con hemoglobina y hematocrito normales 6 pacientes (0.34%).

Se observa que en los resultados fue muy alto el número de personas quienes tienen el ácido fólico normal, pero su hemoglobina y hematocrito disminuidos; lo que quiere decir que hay un alto número de personas anémicas no relacionadas con el ácido fólico. Sin

embargo en 36 personas podría estar relacionada su anemia con la deficiencia de ácido fólico, ya que el folato es esencial para la formación y maduración de eritrocitos en la medula, por la acción que tiene como transportador de carbono único en la formación del grupo heme. (34,36)

Grafica 6. Ácido fólico con hemoglobina y hematocrito



6. DISCUSIÓN

Aunque el número de exámenes para ácido fólico hechos en el Laboratorio Clínico del Hospital Universitario San Ignacio no son tan altos con relación al número de personas que asisten al laboratorio a realizarse otros exámenes, los consultantes por año de ácido fólico, fue incrementando durante los cuatro años y medio. El total de consultas por género para ácido fólico, fue mayor en el género femenino, lo que puede ser un buen indicio del conocimiento que se tiene acerca de la prevención de los DTN, sin embargo hay que tener en cuenta que no todas las mujeres cuentan con los recursos económicos, el tiempo, la educación y el interés necesario para asegurar el cumplimiento de estas recomendaciones sobre el consumo de folatos (5), por lo que debe convertirse en un objetivo para nuestro país el fortalecimiento de sus políticas en educación y salud para así llegar a todas las personas.

Se puede decir que al transcurrir de los años hemos tenido un avance en el conocimiento que se tiene sobre ácido fólico gracias a campañas de salud, como la realizada en el Hospital universitario de Neiva, Colombia; en donde se promovió los beneficios del Ácido fólico, mediante volantes, radio y charlas. (41) El desconocimiento es un factor influyente en la consulta diaria para ácido fólico, así lo demostró un estudio realizado en Colombia por el Instituto de Genética Humana de la Universidad Javeriana, el cual demostró la falta de conocimiento sobre la importancia de incluir ácido fólico en nuestra dieta y sus beneficios asociados a la prevención de defectos del tubo neural en una población de 386 mujeres universitarias Colombianas, en donde la mitad había leído algo sobre ácido fólico. (37)

Aunque la parte económica es un factor limitante en el estado del folato, se encontró que en la población estudiada no había prevalencia de deficiencia de ácido fólico sérico, por el contrario estaban dentro los rangos de normalidad, posiblemente porque el hospital al ser privado no asisten personas de los sitios más vulnerables de la ciudad. Es necesario fortalecer la información con respecto a los alimentos que contienen folatos y acerca de los beneficios que representa el

ácido fólico en la prevención de enfermedades como los DTN en hijos de mujeres embarazadas. En este estudio no fue posible detectar las mujeres con alto riesgo de tener un hijo con DTN, que tengan antecedentes o historia familiar con DTN, se propone obtener esta información en futuros estudios, lo cual nos ayudaría a conocer el efecto pronóstico de la suplementación con ácido fólico.

La ingesta de folatos en nuestra dieta es necesaria, pero no es suficiente para modificar de manera significativa el nivel de folatos eritrocitarios, es necesaria la suplementación farmacológica de folatos como medida segura y eficaz para un aporte adecuado de folatos tanto en mujeres con alto riesgo de tener un hijo con DTN como en las de bajo. (5) Además es importante saber que puede solicitar el ácido fólico de forma sintética a su médico o adquirirla en farmacias. Promover la importancia de hacerse cuantificación de ácido fólico en la población, ayudaría a reconocer y evitar el avance de enfermedades relacionadas con la deficiencia de ácido fólico como anemia, problemas cardiovasculares y con problemas oncológicos.

El número de cuantificaciones séricas para ácido fólico fue alto tanto en hombres como mujeres mayores de 40 años, lo que nos indica la necesidad de reforzar el consejo y la educación por medio de campañas informativas en mujeres entre 19 y 40 años. Es importante saber que el ácido fólico no tiene ninguna contraindicación, y las mujeres deben consumir ácido fólico antes del inicio de la gestación, para tener unos niveles óptimos a nivel basal de esta vitamina (18), por eso se recomienda que toda mujer en edad fértil comience la suplementación ya y luego no sea demasiado tarde para tener el efecto protector. (23) Es importante tener claro la importancia del consumo mínimo de 0,4 µg/ día de ácido fólico en las mujeres en edad reproductiva. (5)

Al ser una base de datos otorgada por el laboratorio, tuvimos la limitante en varios datos que esperábamos obtener para nuestro análisis, como el encontrar que aunque 1967 personas tenían el ácido fólico normal, 1000 personas tenían la hemoglobina y el hematocrito disminuidos, pero no se pudo establecer el motivo

de la anemia, sin embargo 36 pacientes si podrían tener relación con la deficiencia de ácido fólico; de igual forma 302 pacientes solo consultaron por la cuantificación de ácido fólico y no se obtuvo los datos de hematocrito y hemoglobina, por lo que no pudimos saber si estaban anémicos; tampoco fue posible establecer el diagnostico y su relación con la cuantificación sérica de ácido fólico, debido a que aunque en la base de datos nos indicaba el servicio que lo solicitaba; este dato no podría ir más allá del sitio de donde provenía la muestra, pero se espera que estudios posteriores si se establezca el posible diagnostico para así establecer los valores de referencia con relación a la enfermedad.

A la hora de solicitar la cuantificación sérica de ácido fólico es importante tener en cuenta que existen medicamentos antifolatos para luego iniciar el tratamiento con folatos (11), pues un gran número de personas están expuestas a tener bajos niveles de ácido fólico sanguíneo, debido al contacto de ciertos medicamentos como los anticonvulsivantes y antineoplásicos (28), aunque en este estudio no se pudo determinar si estas personas tenían alguna exposición a estos medicamentos, si es importante tenerlos en cuenta en estudios posteriores.

Estudios en otros países como por ejemplo en argentina el valor establecido por Perego y colaboradores, fue de 5,3 a 14,4 ng/mL (17) pero estudios como el realizado en Venezuela por García et al., concuerdan con establecer el estado deficiente de folato sérico menor de 3 ng/mL al igual que nuestro estudio, pero difieren en el rango considerado como normal, ya que ellos establecen un valor normal por encima de 6 ng/mL y el nuestro va hasta 17 ng/mL; esta podría ser una de las causantes por las cuales en nuestra población hay mayor número de personas con ácido fólico sérico normal que con deficiencia. (9) Una estrategia eficaz para mejorar el estado del folato es la fortificación, aunque en Colombia se fortifica actualmente la harina de trigo con ácido fólico (36), no se tiene datos de su efecto posterior a la implementación.

7. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- Es importante promover más programas que incentive el consumo de folatos y/o la suplementación con 1 mg diario de ácido fólico, teniendo en cuenta que esta vitamina no tiene ninguna contraindicación en la población y por el contrario su uso tiene un efecto protector en los DTN, riesgo cardiovascular e incluso cánceres como el de colon.
- La mayoría de personas que se hicieron cuantificación de Ácido fólico fueron mayores de 40 años que posiblemente es por el riesgo que representa en problemas cardíacos, en aparición de tumores y en problemas del riñón.
- Al observar que el número de personas mayores de 40 años son quienes más consultan al HUSI para ver su concentración de ácido fólico sérico, es necesario reforzar las campañas a las mujeres en edad reproductiva.
- En Colombia existe un desconocimiento del consumo de ácido fólico en las mujeres en edad fértil, lo que dificulta la reducción de DTN; se hace necesario entonces por parte del personal médico, incentivar la formulación del ácido fólico y el ordenar el análisis de esta vitamina en sangre para esta población objeto.
- También es recomendable que todas las personas quienes trabajan en el área de la salud estén en la capacidad de dar la información pertinente sobre la importancia del consumo de ácido fólico en sus pacientes, lo económica que es y además que el POS la cubre.
- El Ácido fólico sérico al igual que el plasmático representan su ingestión reciente en folatos es decir la concentración transitoria de la vitamina y en ambos su valor de referencia normal es el mismo.

- En la población estudiada no se pudo establecer la relación entre el valor de Ácido fólico con la enfermedad, por falta de información en la base de datos a la pudimos acceder.
- Es necesario para futuros estudios tener el diagnostico establecido por el médico, pues esto nos da un indicio para poder relacionar su resultado con la presencia de una enfermedad asociada al Ácido fólico.
- Por medio del análisis estadístico se estableció un valor de referencia para Ácido fólico que va entre 3 ng/mL a 17ng/mL, determinando así que la mayoría de personas tenia la concentración de acido fólico a nivel sérico dentro del rango de normalidad.
- Es necesario buscar la estrategia para que toda la población tenga acceso a realizarse un examen de Ácido fólico sanguíneo y el costo no sea un impedimento para la realización de este tipo de examen, por ser un país en donde la mayoría de personas son de escasos recursos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olivares A, Ros G, Bernal M. Estimación de la ingesta y necesidades de enriquecimiento de folatos y ácido fólico en alimentos. *ALAN* 2005; 55: 5-14.
2. Acuña J, Yoon P, Erickson J. The prevention of neural tube defects with folic acid. Centers for Disease Control and Prevention. Pan American Health Organization.
3. Corral S, Sepúlveda L. Defectos del Tubo Neural: Estado actual. *Rev Med Clin Condes* 2008; 19: 202-210.
4. Olivares M, Anderson M, Llaguno S, Stekel A. Folato sérico y eritrocitario en el lactante *Revista chilena de pediatría*. 1983, 54: 246-248.
5. González González A, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *Medifam* 2003; 13: 305-310.
6. Kestler E, Ortiz J, Méndez B, Zanuncini R, Urrejola M. Reservas de ácido fólico intraeritrocitario en madres y recién nacidos con defectos del tubo neural comparado con un grupo control sano. *Revista centroamericana de obstetricia y ginecología* 2010; 15:40-49.
7. Schnettler M. Ácido Fólico en la Prevención de Defectos del Tubo Neural. *Fronteras en Obstetricia y Ginecología* 2002; 2: 25-30.
8. Christensen B, Arbour L, Tran P, Leclerc D, Sabbaghian N, Platt R, Gilfix BM, Rosenblatt DS, Gravel RA, Forbes P, Rozen R. Genetic polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase and methionine synthase, folate levels in red blood cells, and risk of neural tube defects. *Am J Med Genet.* 1999 May 21; 84:151-157.

- 9.** García M. Landaeta M. Osorio C. Leets I, Matus P. Fazzino F. España M. Ácido fólico y vitamina B12 en niños, adolescentes y mujeres embarazadas en Venezuela. *An Venez Nutr* 2005; 18: 145-154.
- 10.** Suárez M. Ácido Fólico: Nutriente Redescubierto. *Acta Médica Costarricense* 2003; 45: 5-9.
- 11.** Pérez V. Hertrampf E. Olivares M. Folato y Vitamina B12 en Pediatría: Mirada actual. *Revista Pediatría Electronica* 2005; 2: 0718-0918.
- 12.** Noy V. Baracaldo C. Forero Y. Pobeda E. Sanchez M. Castro L. estabilidad y efecto de la ingestión sobre los niveles de folatos en plasma. *Biomédica* 2002; 22: 46-50.
- 13.** Gómis I, Gautier du Défaix H, Salazar A, Forrellat M. Deficiencia de Hierro y Ácido Fólico en Mujeres en Edad Fértil. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 1998; 14: 143-149.
- 14.** Sánchez M. Esmer M. Martínez L. Varela N. Valdez R. Torres R. López R. Villarreal J. Efecto del consumo de harina de maíz fortificada con ácido fólico sobre los niveles de folatos sanguíneos en mujeres de edad fértil. *Revista Chilena de Nutrición* 2011; 38: 178-185.
- 15.** Meyer R, Wall A, Morgan A, Devine J, Powers K. Knowledge and Use of Folic Acid among North Carolina Women. *NCMJ* 2002; 63:18-22.
- 16.** McNulty H. Cuskelly G. Ward M. Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1308S–11S.
- 17.** Perego M. Briozzo G. Durante C. Grandi C. Sola H. Luchtenberg G. Estiú C. Durán P. Negri E. Pécora A. Veiga M. Estudio bioquímico-nutricional en la gestación

temprana en la Maternidad Sardá de Buenos Aires. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2005; 39 (2): 187-96.

18. Pietrzik K, Lammers Y. Brämswing S. Prinz-Langenohl R. calculation of red blood cell folate steady state conditions and elimination kinetics after daily supplementation with various folate forms and doses in women of childbearing age. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2007; 86: 1414-1419.

19. Chávez D. Velazco M. Sanín L. Levario M. Aguirre A. Martínez L. Relación entre los Niveles de Ácido Fólico, Vitamina B12 y Homocisteína Materna y los Defectos de Tubo Neural y Labio Hendido. *Int. J. Morphol* 2008; 26: 905-914.

20. Gutiérrez J. Pérez F. Tamparillas M. Calvo Martín S. Calvo Martín M. Influencia de factores bioquímicos y genéticos en las concentraciones de homocisteína. *An Pediatr (Barc)* 2004; 60: 215-21.

21. Martínez L. Limón C. Valdez R. Sánchez M. Villarreal J. Efecto de la administración semanal de ácido fólico sobre los valores sanguíneos. *Salud pública México* 2001; 43: 103-107.

22. Rodríguez G. Ácido fólico y vitamina B₁₂ en la nutrición humana. *Revista Cubana Aliment Nutr* 1998; 12:107-119.

23. Molloy AM, Scott JM. Folates and prevention of disease. *Public Health Nutrition* 2001; 4: 601-609.

24. García C. Martínez. Ivon. Ventajas del método de quimioluminiscencia frente al de radioinmunoanálisis (RIA) visión científica 2007; 1: 61-68.

25. Introducción a los Inmunoensayos. Disponible en http://latinoamerica.abbottdiagnostics.com/ciencia/pdf/1_d.pdf

- 26.** Gaspar M, López L. Cuetos J. Ortega C. Dupraz H. Portela M. Folato eritrocitario en un grupo de puerperas del gran buenos aires antes de la ley de enriquecimiento de las harinas. DIAETA (B.Aires) 2006, 24: 14-20.
- 27.** Menéndez García R. El valor del ácido fólico en la prevención primaria de defectos congénitos y otras enfermedades del ser humano. Revista Cubana de Genética Comunitaria 2008; 2: 1-9.
- 28.** Wilson RD. Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid Supplementation 2007: The Use of Folic Acid in Combination with a Multivitamin Supplement for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2007; 29: 1003–1026.
- 29.** Tighe P. Ward M. McNulty H. Finnegan O. Dunne A. Strain J. Molloy A. Duffy M. Pentieva K. Scott J. A dose-finding trial of the effect of long-term folic acid intervention: implications for food fortification policy. The American Journal of Clinical Nutrition. 2011; 93: 11-8.
- 30.** Nieto. K. calvo. J. Ácido fólico y depresión. Año XXX, Vol. 001 Revista colombiana de psiquiatría 2001; 30: 39-49.
- 31.** Cortés M, Kleinstauber S, López S. Enfermedades Neurogenéticas en Niños y Adolescentes. Rev Med Clin Condes 2008; 19: 559-566.
- 32.** Suárez F, Ordóñez A, Zarante I. Defectos del Tubo Neural y Ácido Fólico: Patogenia, Metabolismo y Desarrollo Embriológico. Revisión de la Literatura. Rev Colomb Obstet Ginecol 2006; 61:49-60.
- 33.** Zabala R, Waisman I, Corelli M, Tobler B. Ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural: consumo e información en mujeres en edad fértil de la Región Centro Cuyo. Archivos Argentinos de Pediatría 2008; 106: 295-301.

- 34.** Lardoeyt R, Taboada N, Torres Y, Viñas C. Fundamentos del ácido fólico en la prevención primaria farmacológica de defectos congénitos. *Rev Cubana Med Gen Integr* 2005; 21:1-2.
- 35.** Butterworth CE Jr, Tamura T. Folic acid safety and toxicity: a brief review. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1989; 50: 353-358.
- 36.** Daza CH. Malnutrición de micronutrientes. Estrategias de prevención y control. *Colombia Médica* 2001; 32: 95-98.
- 37.** Ordóñez A, Suárez F. Exploración sobre los conocimientos del ácido fólico y sus beneficios en la salud reproductiva en una población universitaria colombiana. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006; 57: 271-278.
- 38.** Molloy A, Kirke P, Troendle J, Burke H, Sutton M, Brody L, Scott J, Mills J. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and folic acid fortification. *Pediatrics* 2009; 123: 917-923.
- 39.** Bravo J, Galindo P, Biechy M, Osorio J. Anemia, insuficiencia renal crónica y eritropoyetina. *Nefrología* 1994; 16: 687-694.
- 40.** Thomas KB, Hauser K, Rodríguez NY, Quinn GP. Folic acid promotion for Hispanic women in Florida: A vitamin diary study. *Health Education Journal* 2010; 20: 1-9.
- 41.** Ostos H, Astaiza G, García F, Bautista M, Rojas F, Bermúdez A. Disminución de la incidencia de Defectos de Cierre del Tubo Neural en el Hospital Universitario de Neiva: Posible efecto de la promoción del consumo de ácido fólico. *Biomédica* 2000; 20: 18-24.
- 42.** Dietrich M, Brown J.P, Block G. The Effect of Folate Fortification of Cereal-Grain Products on Blood Folate Status, Dietary Folate Intake, and Dietary Folate Sources

among Adult Non- Supplement Users in the United States. Journal of the American College of Nutrition 2005; 24: 266–274.