

RELACION ENTRE ACIDO FOLICO Y ABORTO

— **Dra. María Díez de Ewald.** *

— **Dr. Rafael Molina.** **

* Instituto de Investigación Clínica.
Apartado 1151.
Universidad del Zulia.
Maracaibo.

** Servicio de Ginecología y Obstetricia.
Hospital Chiquinquirá.
Maracaibo, Venezuela.

Ultimamente se ha discutido mucho el papel que pueda jugar el ácido fólico en la evolución del embarazo. Las formas activas del ácido fólico, son coenzimas esenciales en la síntesis de los precursores del ADN; su deficiencia produce alteraciones morfológicas en los tejidos cuyas células se reproducen rápidamente, como son los tejidos hematopoyético y epitelial. En un organismo como el embrión, donde la tasa de desarrollo de los tejidos es muy grande, se esperaría algún tipo de alteración cuando recibe un aporte pobre de esta vitamina. Se sabe que cuando se somete a ratas embarazadas a una dieta exenta de ácido fólico, se produce muerte fetal, reabsorción del feto o malformaciones congénitas¹².

Los trabajos que se conocen en el humano, sobre los efectos de la deficiencia de ácido fólico durante el embarazo, arrojan resultados contradictorios; mientras unos preconizan la estrecha relación entre aborto frecuente y deficiencia de ácido fólico^{6, 7, 10, 15, 16}, otros autores sostienen que el ácido fólico no juega ningún papel en la evolución del embarazo^{1, 9, 13, 14}.

El propósito de este trabajo, es determinar cuál es la incidencia de aborto en una población de pocas posibilidades económicas, en donde hay una gran incidencia de deficiencia de folato y ver si en ella existe alguna correlación entre deficiencia de esta vitamina e incidencia de aborto.

MATERIAL Y METODO

El material comprendió 134 mujeres que asistían por primera vez a la consulta prenatal del Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Chiquinquirá de Maracaibo. Todas las pacientes tenían bajo nivel socioeconómico. De acuerdo a su

historia obstétrica cada paciente fue incluida en uno de los siguientes grupos:

Grupo Control: Comprendió 85 mujeres sin antecedentes de aborto.

Grupo de Aborto: Comprendió 49 mujeres con antecedentes de aborto. A fin de separar el aborto que se produce de una manera aislada en una serie de embarazos normales, este grupo lo subdividimos en mujeres con historia de un solo aborto (30 casos), y mujeres con historia de 2 o más abortos (19 casos).

A cada paciente se le hizo estudio hematológico de rutina por los métodos convencionales y determinación de ácido fólico sérico y eritrocitario por los métodos de Herbert¹ y Hoffbrand², respectivamente. Según estos métodos se considera que hay una deficiencia severa de ácido fólico, cuando su concentración en el suero es menor de 3 ngr./cc., o su concentración en los glóbulos rojos es menor de 50 ngr./cc.

Debido al ausentismo de nuestras pacientes a la consulta, sólo se pudo seguir la evolución completa del embarazo en 15 casos.

RESULTADOS

Frecuencia de aborto y número de gestaciones. Tomando en consideración el número total de mujeres estudiadas, encontramos que de 550 embarazos, 78 terminaron en aborto, o sea, el 14,18%; considerando sólo el grupo de aborto, la frecuencia sube a 22,80 para 342 embarazos. El mayor número de abortos se produjo en pacientes con mayor número de gestaciones (Fig. 1). El coeficiente de correlación entre frecuencia de abortos y frecuencia de gestaciones, fue 0,62 $p = 0,00002$ (Fig. 2).

Acido fólico sérico. Aunque hubo alguna diferencia entre los promedios del grupo control y los subgrupos de aborto, ésta no tuvo valor estadístico (Tabla I). El 28,2% de los casos del grupo control tenía niveles de folato por debajo de 3 ngr./cc.; en el grupo con un aborto la frecuencia fue 33,3% y 36,8% en el grupo con más de 1 aborto. De nuevo las diferencias no fueron significativas (Tabla II).

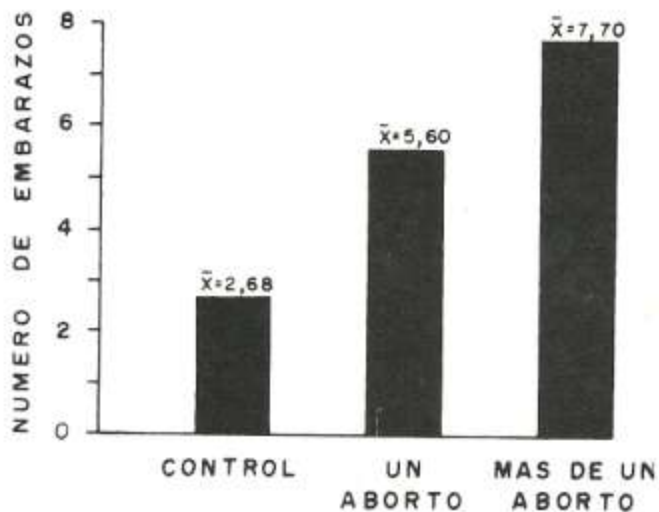


Figura 1.
Relación entre presencia de aborto y número de embarazos.

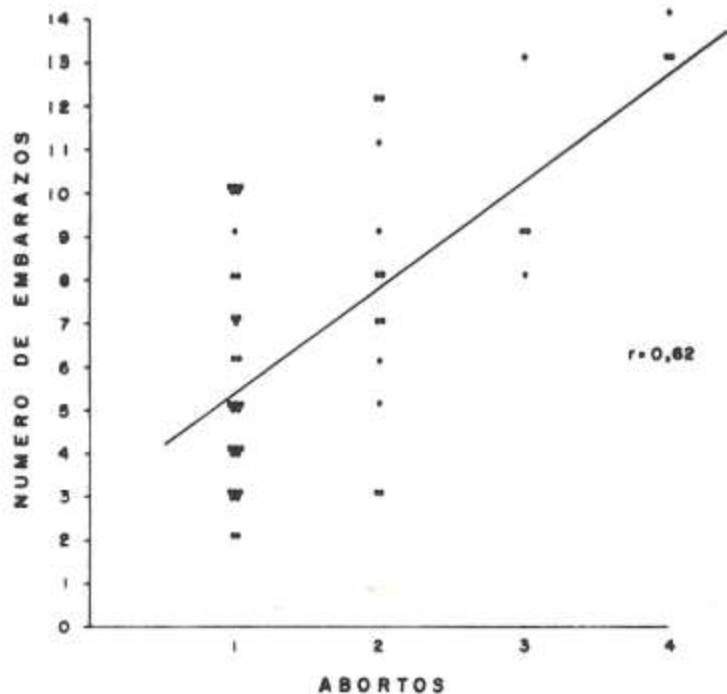


Figura 2.
Correlación entre presencia de aborto y número de embarazos.

TABLA I
NIVELES DE FOLATO EN EMBARAZADAS

GRUPOS	Folato Sérico ng./cc.	Folato Eritrocitario ng./cc.
Control (85)	6,1 ± 3,50	95,4 ± 47,78
Un aborto (30)	4,9 ± 3,19 p>0,1	31,6 ± 47,91 p>0,2
Más de un aborto (19)	4,8 ± 2,64 p>0,1	80,3 ± 48,41 p>0,3

Las cifras entre paréntesis corresponden al número de casos.
 ± Desviación Standard.
 p Fue calculada mediante el test de Studen, entre cada grupo y el control.

TABLA II
INCIDENCIA DE ABORTO Y DEFICIENCIA DE FOLATO

	Folato sérico < 3 ng./cc. %	Folato eritrocitario < 50 ng./cc. %
Control (85)	28,2 (24)	29,4 (25)
Un aborto (30)	33,3 (10) $X^2 = 0,27 < p < 0,317$	43,3 (13) $X^2 = 0,23 < p < 0,317$
Más de un aborto (19)	36,8 (7) $X^2 = 0,53 < p < 0,317$	42,1 (8) $X^2 = 1,06 < p < 0,157 < p < 0,317$

Las cifras entre paréntesis corresponden al número de casos.
 X^2 y p están calculadas para cada grupo de aborto y el control.

Ácido fólico eritrocitario. Aunque aquí también hubo diferencia entre el control y los grupos de aborto, ésta tampoco fue de importancia estadística (Tabla I). En el grupo control 29,4% de los casos tuvieron folato eritrocitario por debajo de 50 ngr./cc., mientras que el grupo con un aborto mostró 43,3% y el grupo con más de un aborto 42,1%; tampoco estas diferencias fueron estadísticamente significativas (Tabla II).

Niveles de ácido fólico y frecuencia de embarazos. No encontramos ninguna correlación entre los valores de ácido fólico sérico o eritrocitario y frecuencia de embarazos.

Evolución del embarazo y niveles de ácido fólico. De los 15 casos a quienes se siguió la evolución hasta el momento del parto, en 7 se registraron valores subnormales de folato sérico o eritrocitario o ambos durante el primer trimestre. Seis casos llegaron a término con niveles bajos de folato sérico y 5 con bajo folato eritrocitario (Tabla III). En ningún caso se presentaron problemas, ni en la evolución del embarazo, ni en el momento del parto.

TABLA III
NIVELES DE FOLATO Y EDAD DEL EMBARAZO

Paciente	Folato sérico ng./cc.			Folato eritrocitario ng./cc.		
	1er. Trimestre	2* Trimestre	3er. Trimestre	1er. Trimestre	2* Trimestre	3er. Trimestre
L.B.	14,2	-	3,0	31	-	25
L.F.	2,0	0,6	0,7	46	35	48
C.G.	4,0	17,7	2,5	161	75	54
S.A.	4,1	7,5	5,1	130	126	100
B.P.	1,5	2,3	1,6	54	73	81
C.A.	5,5	3,3	13,0	112	81	50
N.F.	6,9	-	1,5	59	-	64
M.O.	2,5	8,6	0,6	30	43	15
C.V.	6,1	-	3,2	19	-	25
Y.R.	3,4	3,8	3,0	59	28	20
N.P.	2,7	1,0	3,5	148	84	72
G.V.	4,8	-	6,7	34	-	50
L.G.	3,6	-	4,7	83	-	95
J.B.	5,4	9,5	4,2	50	36	81
N.F.V.	3,0	0,5	2,2	71	138	60

DISCUSION

Es bien conocido, que durante el embarazo hay un aumento de los requerimientos de ácido fólico, y en una población como la estudiada por nosotros, donde el aumento de la demanda no es compensado, es lógico esperar valores más bajos de esta vitamina entre las mujeres que han tenido mayor número de embarazos; sin embargo éste no fue el caso, el número de gestaciones no influyó en los niveles de folato, aunque sí en la frecuencia del aborto.

De acuerdo a nuestros resultados, no existe diferencia significativa entre los niveles de ácido fólico de las mujeres abortadoras y de las que tienen embarazos normales. Esto explica porqué a pesar de que el 66,6%³ de nuestras mujeres embarazadas tiene niveles subnormales de folato, la incidencia de aborto, no es más elevada; eso sin descontar los abortos provocados, los cuales son prácticamente imposibles de descartar.

Nuestros resultados contradicen los obtenidos por otros autores. Los Hibbard^{6,7} estudiaron un grupo de pacientes hospitalizadas por aborto y encontraron una incidencia de pruebas positivas de excreción de Figlú, significativamente superior a la de embarazadas normales con edades de gestación comparables. En tal reporte señalan también que las pruebas positivas de excreción de Figlú eran mucho más frecuentes en mujeres que habían tenido dos o más abortos consecutivos. Aunque el hallazgo es interesante, es también importante señalar que estos estudios fueron realizados en pacientes hospitalizadas con hemorragia reciente, lo cual incluye un grave factor de error en los resultados; en segundo lugar, la prueba usada como indicadora de déficit de folato sérico es poco fidedigna, ya que sus resultados no dependen sólo de la concentración de folato en el suero, sino también de una serie de enzimas que intervienen en el metabolismo de la histidina¹¹; por otro lado durante el embarazo, se producen alteraciones tanto de la absorción intestinal como de la filtración glomerular de este aminoácido precursor del Figlú², por lo tanto, este método debe ser descartado como prueba diagnóstica de deficiencia de folato en el embarazo.

Martin y col.¹⁰ encontraron una incidencia alta de valores subnormales de folato sérico en casos de aborto espontáneo ais-

lado; sin embargo, estos autores también hacen sus determinaciones en pacientes con hemorragia reciente y no estudian un grupo control de embarazadas normales. La determinación de folato sérico, no tiene un valor diagnóstico definitivo por sí sola, pues como ya dijimos, los resultados son influenciados por factores como hemodilución e ingestión de alimentos previa a la extracción de sangre. Cuando hay trastornos de la utilización, el folato sérico puede estar normal y sin embargo haber una deficiencia tisular¹³, por lo tanto, para hacer un diagnóstico de deficiencia de folato es necesario dosificar el folato eritrocitario, el cual mide el estado del folato tisular y no se influencia por cambios a corto plazo. Debemos citar también otra observación hecha por Martin y col. quienes, mediante tratamiento con ácido fólico, lograron embarazos a término en 17 mujeres con historia de aborto a repetición; sin embargo, en aquellos casos que ingresaron con amenaza de aborto, hubo interrupción de la gestación a pesar de administrarles altas dosis de ácido fólico. De estos resultados deducimos que aparentemente el ácido fólico, previene el daño fetal, pero una vez que éste se ha producido, es irreversible; sin embargo esta no ha sido demostrado. Como en los casos citados no se estudió el folato eritrocitario, no sabemos cuál era el estado de los tejidos, pudiera ser que estos estuvieran exhaustos, lo cual es muy difícil que suceda en la especie humana, a no ser que se haga en forma experimental⁵, en tal caso, estos resultados se podrían comparar a los hallados experimentalmente por Nelson¹² en ratas.

A la luz de nuestros resultados podemos concluir, que la deficiencia de ácido fólico no es un factor determinante de la incidencia del aborto entre nosotros, aunque no podemos descartar que sea un factor coadyuvante a la existencia de otras condiciones que lleven al aborto. Consideramos que la mejor forma de estudiar este problema sería escoger una población desde el comienzo del embarazo y ver qué porcentaje de las mujeres con ácido fólico bajo aborta; sin embargo, la ética médica no nos permitiría ver desarrollarse en la madre una anemia megaloblástica y no tratarla adecuadamente; en segundo lugar, en nuestro medio, muy pocas mujeres y en especial las insolventes, que constituyen nuestro material, asisten a la consulta prenatal antes de los dos primeros meses del embarazo. No obstante, nuestro próximo paso en esta investigación, será el estudio de los casos con amenaza de aborto.

RESUMEN

Se estudian los niveles de folato sérico y eritrocitario en 85 mujeres embarazadas sin antecedentes de aborto y 49 que tenían historia de 1 o más abortos. No se encuentra diferencia significativa entre ambos grupos aunque sí una correlación positiva entre incidencia de aborto y frecuencia de gestaciones. Se concluye que en nuestro medio los valores anormales de folato, tanto sérico como eritrocitario, no son determinantes de la frecuencia del aborto.

SUMMARY

Serum and red cell folate levels were determined in 85 pregnant women with no history of spontaneous abortion and 49 pregnant women with one or more miscarriages in their antecedents. No statistical difference was found between the groups. The incidence of abortion in our media, correlates with the frequency of gestation and does not correlates with folic acid deficiency.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 — ALPERIN, J. B.; HAGGARD, M. E.; MC GANITY, W. J. "Folic acid and abruption placentae". *Am. J. Clin. Nut.* 22: 1354-1361. 1969.
- 2 — CHANARIN, I.; ROTHMAN, D.; WATSON-WILLIAMS, E. J. "Normal formiminoglutamic acid excretion in megaloblastic anemia in pregnancy. Studies on histidine metabolism in pregnancy". *Lancet.* 2: 1068-1072. 1963.
- 3 — DIEZ-EWALD, M.; MOLINA, R. A. "Deficiency of iron and folic acid in obstetric patients from the Western region of Venezuela". Abstract volume XIII International Congress of Hematology. Munich p. 301. 1970.
- 4 — HERBERT, V. "Aseptic addition method for Lactobacillus Casei assay of folate activity in human serum". *J. Clin. Path.* 19: 12-16. 1966.
- 5 — HERBERT, V. "Folic acid". *Ann. Rev. Med.* 16: 359-370. 1965.

- 6 — HIBBARD, V. M. "The role of folic acid in pregnancy". *J. Obstet. Gynaec. Brit. Comm.* 6: 529-542. 1964.
 - 7 — HIBBARD, E. D.; SMITHEL, R. W. "Folic acid metabolism and human embriopathy". *Lancet.* 3: 1254. 1965.
 - 8 — HOFFBRAND, A. V.; NEWCOMBE, B. F. A.; MOLLIN, D. L. "Method of assay of red cell folate activity in human serum". *J. Clin. Path.* 19: 12-16. 1966.
 - 9 — KITAY, D. Z. "Folic acid deficiency in pregnancy". *Am. J. Obst. Gynec.* 104: 1067-1107. 1969.
 - 10 — MARTIN, R. H.; HARPER, T. A.; KELSO, W. "Serum folic acid in recurrent abortions". *Lancet.* 2: 670-672. 1965.
 - 11 — MOHAMED, S. D.; ROBERTS, M. "Relative importance of formiminoglutamic acid and urocanic acid excretion after a histidine load". *J. Clin. Path.* 19: 37-42. 1966.
 - 12 — NELSON, M. M. *Ciba Foundation symposium on congenital malformations.* Churchill. London p. 134. 1960.
 - 13 — PRITCHARD, J. A.; WHALLEY, P. J.; SCOTT, D. E. "The influence of maternal folate and iron deficiencies on intrauterine life". *Am. J. Obst. Gynec.* 104: 388-396. 1969.
 - 14 — SCOTT, D. E.; WHALLEY, P. J.; PRITCHARD, D. A. "Maternal folate deficiency and pregnancy wastage. II. Fetal malformation". *Obstet. & Gynec.* 36: 28. 1970.
 - 15 — STONE, M. L. "Efecto sobre el feto de la carencia de ácido fólico en la gestación". *Clin. Obstet. Gine.* 1143-1152. Dic. 1968.
 - 16 — STREIFF, R. R.; LITTLE, A. B. "Folic acid deficiency in pregnancy" *New England J. Med.* 276: 776. 1969.
-