

# Niveles de ácido fólico en mujeres con antecedentes de abortos y/o recién nacidos con anomalías congénitas

Alicia Rodríguez<sup>1</sup>, José Madero<sup>1</sup>, Ramiro López-Pulles<sup>2</sup>, Kléver Sáenz<sup>2</sup>, Guillermo Fuenmayor<sup>2</sup>, Fabricio González-Andrade<sup>2</sup>

1 Ministerio de Salud Pública, Quito, Ecuador.

2 Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador, Quito, Ecuador.

Rev Fac Cien Med (Quito), 2014; 39(1): 79-88

## Resumen

**Propósito:** Establecer la existencia o no de deficiencia de ácido fólico, en mujeres que acudieron por atención del parto a los hospitales públicos de la red del Ministerio de Salud, de las provincias de Azuay, Guayas, Los Ríos, Manabí, Pastaza, Pichincha y Santo Domingo de los Tsachilas.

**Material y métodos:** Es un estudio transversal realizado en un grupo de mujeres con partos normales y otro con antecedentes de abortos e hijos con anomalías congénitas, durante un período de 12 meses. La muestra fue de 368 mujeres entre los 14 y 47 años de edad. Mujeres sanas fueron 114, con parto normal y recién nacido sano y 254 mujeres que presentaron abortos o un niño con anomalía congénita (AC). A todas se les midió los niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario. Las muestras de sangre para establecer los niveles de Acido Fólico (AF) en las mujeres con parto normal, fueron tomadas en los tres primeros días posteriores al parto, en el grupo de mujeres con antecedentes de abortos y/o niños con AC se midió AF hasta después de 10 meses del evento. Adicionalmente se aplicó una encuesta para obtener información sobre: edad materna, paterna, antecedentes patológicos maternos, antecedentes patológicos de anomalías congénitas familiares, hábitos maternos, exposición a factores ambientales y aspectos sociales como: procedencia, ocupación y escolaridad.

**Resultados:** El 42.1% de las mujeres que participaron en el estudio reportaron anemia y presentaron una deficiencia de ácido fólico sérico del 0.5% (< 3.0 ng/mL) y niveles bajo de lo normal o no aceptables 11.4% (3.1-6.0 ng/mL). Mientras que la deficiencia de ácido fólico eritrocitario (indicador a largo plazo) corresponde a 1.4% (<160ng/mL). El grupo sin antecedentes (control), reportó el 1.8% de deficiencia de ácido fólico sérico y el grupo de mujeres con parto normal y recién nacidos sanos (casos) no reportó deficiencia. El 3% de los abortos espontáneos y el 2% de los abortos molares mostraron deficiencia de ácido fólico eritrocitario. El 28.6% del grupo de mujeres con hijos con AC reportaron niveles de AF sérico entre 3.0 y 6.0 ng/mL (niveles bajos o no aceptables) y el 10.7% con niveles bajos de AF eritrocitario. La mayoría de las AC no están fuertemente asociadas a variables biológicas, ambientales o ambas, lo que indica que sus orígenes son desconocidos.

**Conclusión:** Los niveles bajos de ácido fólico sérico y eritrocitario deben analizarse y considerarse para la corrección y ajustes de los programas de nutrición que incluyan la suplementación y fortificación de alimentos con ácido fólico complementados con un registro permanente y obligatorio de AC, como parte del Programa Nacional de Genética, cuyo fin será realizar vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas, encaminada a su prevención.

**Palabras claves:** Ácido Fólico sérico –Afs; Ácido Fólico eritrocitario – Afer; Aborto; Anemia; Anomalía Congénita-AC

**Correspondencia:** Fabricio González-Andrade • Facultad de Ciencias Médicas Universidad Central del Ecuador • Correo electrónico: fabriciogonzaleza@gmail.com  
Recibido: 12/02/14 • Aceptado: 18/04/14

## Levels of folic acid in Ecuadorian women who had eutocic delivery, and those that had abortions or children with congenital defects at birth

### Abstract

**Purpose:** To measure the levels of folic acid in Ecuadorian women who had eutocic delivery, and those that had abortions or children with congenital defects at birth, in order to establish whether or not a deficiency of FA.

**Methods:** A cross-sectional study was made by a period of 12 months, in 368 women, mestizas, born and living in Ecuador, between 14 and 47 years of age, attending public hospitals in the healthcare network of the Ministry of Health after their pregnancy. sFA and rbFA were quantified using chemiluminescence, using as reference values with international standards criteria.

**Results:** It found a deficiency of sFA in 0.5% of patients analyzed, in 11.5% of patients was observed levels below normal or not acceptable. In relation to rbFA, deficiency was 1.4% and not acceptable values were present in 1.4% of patients. 3% of spontaneous abortions and 2.9% of molar abortions showed rbFA deficiency. 10.7% of mothers who had had a child with CD showed rbFA deficiency, which means a direct correlation with the CD. 28.6% of that mothers had a deficiency of sFA. 42.1% of women had chronic anemia.

**Conclusion:** In this study we found low levels of FA in postpartum women who had a child with congenital anomalies or spontaneous abortions, despite the intake of multivitamins during pregnancy and the mandatory fortification of flour with FA. It suggests diversify fortification of food to other general consumption products, such as plantain flour or pasteurized milk.



Este artículo está bajo una licencia de Creative Commons de tipo Reconocimiento - No comercial - Sin obras derivadas 4.0 International Licence

**Keywords:** folic acid fortification, quantification, pregnancy, abortion, neural tube defects

## Introducción

Las investigaciones referidas desde hace 30 treinta años sugieren que la ingestión de vitaminas, durante el embarazo, disminuía la incidencia de algunos defectos congénitos severos. Varios estudios controlados, randomizados y estudios observacionales han demostrado que el consumo de ácido fólico durante el período periconcepcional, disminuye el riesgo de tener un hijo con un Defecto del Tubo Neural (DTN), que son Anomalías Congénitas (ACs) severas del sistema nervioso central (anencefalia, encéfalocele, meningocele, mielomeningocele), que ocurren antes de la 4ª semana de gestación. Estos estudios han demostrado la disminución tanto de la ocurrencia como de la recurrencia de los DTN<sup>1,2</sup>. Varios estudios realizados en las últimas décadas han demostrado con mayor evidencia el rol protector del ácido fólico en relación con los DTN<sup>3,4</sup>.

La información sobre los DTN en América Latina es escasa, no se dispone de registros de defectos congénitos basados en la población. Según el estudio Colaborativo Latinoamericano de anomalías congénitas (ECLAMC) que cubre 215.000 nacimientos por año correspondientes

a hospitales de América del Sur, señalan tasas por 10.000 nacidos vivos de DTN que se observan en el ECLAMC para 1997, donde la espina bífida presenta la mayor tasa 9,39<sup>5</sup>.

En general, las ACs pueden provocar abortos espontáneos y muertes prenatales y son una causa importante, aunque hasta ahora subestimada, de mortalidad y discapacidad de lactantes y niños menores de cinco años. Estas patologías pueden ser letales, provocar discapacidades duraderas y tener consecuencias negativas para las personas y familias<sup>6</sup>.

La incidencia de los DTN reportada en el mundo va desde 0.5 a 14 por cada 1000 nacidos vivos<sup>7,8</sup>. La espina bífida es el defecto que se produce en el 50% de los casos de DTN, la anencefalia en el 40% y el encefalocele en el 10%<sup>9</sup>.

En el año 2004, el Proceso de Ciencia y Tecnología del Ministerio de Salud Pública de Ecuador, realizó un estudio de corte transversal a nivel nacional sobre la prevalencia de la deficiencia de ácido fólico en mujeres en edad concepcional en las regiones de la Sierra y Oriente. Se determinaron los niveles plasmáticos de folatos y los niveles eritrocitarios de folatos. Los resultados evidenciaron una prevalencia de

deficiencia de folatos séricos del 5.1%<sup>10</sup>.

Un estudio observacional evaluó los defectos de nacimiento en Ecuador entre los años 2001 y 2007, refiere un total de 51.375 casos de ACs registradas, en un período de 7 años. Sobre el total de 16.679 admisiones, fueron de niños menores de 1 año, de edad y con una prevalencia de nacimiento, de 72.33/10,000 nacimientos. El 77% de las ACs registrados comprenden los 50 defectos de nacimiento más comunes observados en este grupo de edad. La hidrocefalia se ubica en el tercer lugar con una prevalencia de 3.77/ 10.000 nacimientos y con menor prevalencia otros defectos del tubo neural como la espina bífida 2.14 y encefalocele 0.48<sup>11,12</sup>.

Se considera también que NO todos los DTN pueden ser prevenidos incrementando la ingesta de folatos. Los defectos más comunes reportados globalmente son la espina bífida y la anencefalia<sup>13</sup>. Además de los DTN la deficiencia de AF puede producir otras anomalías como cardiopatías congénitas<sup>14</sup>. También se ha citado al sobrepeso y la diabetes como factores de riesgo para los DTN<sup>15</sup>. Se ha demostrado que la administración periconcepcional disminuye la incidencia de DTN significativamente entre un 20% a 60%<sup>16,17</sup>. Otro estudio demostró que la suplementación puede prevenir la recurrencia de DTN entre un 80% a 100% de los casos<sup>18</sup>.

De acuerdo al Instituto de Medicina, (Instituto of Medicina, IOM, USA) todas las mujeres en condiciones de quedar embarazadas deben tomar un suplemento que contenga 400 µg de ácido fólico diariamente y 600 µg/día en mujeres embarazadas.

Varios países como los Estados Unidos han promovido el carácter obligatorio en fortificar la harina de trigo que se consume para panificación con ácido fólico<sup>19</sup>, constituyéndose la fortificación de alimentos en una medida generalizada para prevenir una malformación congénita a nivel mundial<sup>20</sup>. Sin embargo debería limitarse el uso de productos alimenticios comerciales en países que tienen programas masivos de fortificación y suplementos con el fin de evitar los efectos secundarios de dosis por encima de lo recomendado.

Los actuales programas de fortificación del trigo y maíz con ácido fólico están previniendo 22,000 o el 9% de los casos evitables con el ácido fólico

desde el 2006<sup>21</sup>, por lo que el número de países que fortifican el trigo y el maíz con ácido fólico se han incrementado en los últimos 2 años<sup>22</sup>.

La implementación del Programa Integrado de Micronutrientes en Ecuador, 1996, obliga a que toda la harina de trigo que se consume sea fortificada con hierro, ácido fólico y vitaminas del complejo B, además de proveer de suplementos con ácido fólico y hierro a mujeres en el periodo de gestación<sup>23</sup>.

El presente estudio tuvo como propósito medir los niveles de ácido fólico en los tres primeros días posteriores al parto en mujeres ecuatorianas que tuvieron un parto eutócicos y en aquellas que presentaron abortos o niños con AC al nacimiento, con el fin de establecer si hubo o no deficiencia de Acido Fólico.

### Sobre las anomalías congénitas

Al menos el 1% de la población mundial tiene una enfermedad de causa genética, y aproximadamente del 3 al 5% de los nacimientos totales presentan anomalías congénitas (ACs), la mitad de ellas prevenibles. Las cardiopatías congénitas son las anomalías más frecuentes, constituyen una importante causa de mortalidad en el período perinatal e infancia, alcanzando hasta un 20% de las muertes neonatales. La incidencia es de 8 a 10 por cada 1.000 nacidos vivos. Esta incidencia subestima el verdadero número de cardiopatías congénitas en fetos.

El riesgo de presentar un DTN aumenta cuando existen antecedentes familiares, de forma que mujeres con un embarazo previo afectado presentan un riesgo de recurrencia del 2-3% (10 veces más que la población general) y con dos embarazos previos de un 10-15%. Este riesgo también está aumentado en las mujeres con diabetes tipo 1 y en las que reciben tratamiento con algunos antiepilépticos (fenitoína, ácido valproico y carbamazepina).

Diferentes estudios observacionales y ensayos controlados han demostrado que la suplementación periconcepcional de ácido fólico disminuye entre un 50%-70% el riesgo de que un feto tenga un DTN. Recomiendan a todas las mujeres en edad fértil, especialmente a quienes están planeando su embarazo, consumir aproximadamente 400 microgramos (0.4 miligramos) de ácido fólico al día, y de 5 mg por día, en caso de tener antecedentes familiares de estos trastornos. El 95 por ciento

de los casos de las mujeres que tienen hijos con alguna discapacidad no tienen antecedentes clínicos en su familia de anomalías congénitas.

La Maternidad "Enrique Sotomayor" de la ciudad de Guayaquil, tiene el mayor volumen anual de nacimientos del país, sus cifras anuales son de 40.000 recién nacidos. Durante el año 1999 murieron en la maternidad 1425 neonatos por diversas causas, una de las más frecuentes fueron los defectos congénitos externos que son los que pueden identificarse fácilmente al nacimiento. Los Hospitales Pediátricos "Francisco de Icaza Bustamante" y "Roberto Gilberto Elizalde" de Guayaquil registran en la admisión, niños con cuadros mal formativos o sindrómicos de la unidad de cuidados Intensivos Neonatales, en una semana de trabajo de 7 pacientes hospitalizados, 6 eran malformados y en un mes de pesquisa la cifra ascendió a 14 casos.

El costo humano y social de estos problemas cuyo origen se conoce solo en una tercera parte de los casos, es incalculable. Las sociedades modernas que ya no tienen mucha capacidad de renovación por su baja tasa de natalidad prestan cada vez más atención a lo que se ha convertido en una de las primeras causas de mortalidad infantil. La mejor solución hasta el momento es su prevención, diagnóstico precoz y tratamiento clínico oportuno.

El estudio establece la relación entre los niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario con la presencia de anomalías congénitas y/o abortos espontáneos en mujeres en edad fértil correspondientes a las provincias que presentaron mayores prevalencias en el Ecuador.

## Material y métodos

### Diseño del proyecto

Estudio epidemiológico analítico, transversal realizado en dos grupos de mujeres: con parto normal y con antecedentes de abortos y con hijos con anomalías congénitas (casos-control), de base hospitalaria, que analiza la frecuencia de las anomalías congénitas, realizado por un período de 12 meses.

### Universo

Las madres que han tenido antecedentes de abortos espontáneos e hijos con anomalías congénitas de provincias con mayores prevalencias en el último año.

### Unidad muestral

Mujeres con antecedentes de aborto espontáneo y/o hijos con anomalías congénitas de las provincias de Azuay, Guayas, Los Ríos, Pichincha, Santo Domingo de los Tsachilas, Manabí y Pastaza.

### Selección de la muestra

Se analizó una muestra de 368 mujeres ecuatorianas, mestizas, nacidas y residentes en Ecuador que acudieron a los hospitales públicos de la red del Ministerio de Salud Pública para la atención del parto de las provincias que presentaban mayor prevalencia de recién nacidos con AC.

### Criterios de inclusión y exclusión

Inclusión: Mujeres con antecedentes de abortos espontáneos y niños con anomalías congénitas; mujeres en edad fértil, mujeres con hijos sanos, mujeres que aceptaron participar en el estudio. Exclusión: Mujeres con abortos provocados sean voluntarios o terapéuticos; mujeres que no aceptaron participar en el estudio.

### Aspectos éticos.

El estudio se realizó bajo el control del Comité Ético del Ministerio de Salud Pública, se obtuvo el consentimiento informado de acuerdo a la cuarta acta de Helsinki.

### Recolección de la información.

1. Datos hospitalarios: Se tomaron los datos de egresos hospitalarios de madres con abortos espontáneos, mola hidatiforme y otros productos anormales de la concepción, y de mujeres en el postparto inmediato de las provincias de: Azuay, Guayas, Manabí, Pichincha, Lo Ríos, Pastaza y Santo Domingo de los Tsachilas.
2. Los datos del domicilio de las mujeres seleccionadas para el estudio se tomaron de cada historia clínica. La convocatoria se realizó vía telefónica y en la sala de parto de los hospitales,
3. Recolección de datos: Se realizó a través de una encuesta que incluyó preguntas sobre la situación demográfica y socio-económica de los padres, antecedentes obstétricos y prenatales de la madre y condiciones de su último embarazo. El cuestionario fue validado en sus respuestas en el Hospital Gineco-obstétrico Isidro Ayora en la ciudad de Quito.

### Recolección de muestras de sangre para:

Determinación de ácido fólico: Para esta prueba se extrajo 5 mL de sangre venosa en dos tubos especiales, uno para la determinación de ácido fólico sérico y otra para ácido fólico eritrocitario. Se obtuvo el suero mediante centrifugación y colocados en tubos de vidrio

para su transportación hasta el laboratorio central localizado en la ciudad de Quito, siguiendo las normas establecidas en el manual de procedimiento. Los análisis se realizaron en un tiempo no mayor de 8 horas de tomada la muestra de sangre y procesada. Mediante la técnica de quimioluminiscencia. Para la definición de deficiencia se utilizaron valores estándares de referencia internacional.

**Determinación de Hemoglobina:** Las hemoglobinas fueron realizadas en cada hospital utilizando 10 µg de sangre capilar y luego procesadas con un equipo hemoglobímetro Hemocue® (Quest Diagnostics®, Sweden). Los coeficientes de variación aceptados fueron del 1,5%. Los resultados de los análisis fueron entregados inmediatamente y referidos al médico de cada hospital para su tratamiento en el caso de presentar anemia.

**Análisis de las muestras de sangre:** Se utilizaron los estándares y normas establecidas para cada uno de los exámenes sujetos del estudio. Se utilizó el método de Quimioluminiscencia. Los resultados de los análisis fueron enviados a las Unidades de salud para ser entregados a las pacientes del estudio.

**Recolección de datos:** Los datos fueron recolectados mediante procedimientos estandarizados en formularios específicos diseñados para el estudio.

### Análisis de datos

Los datos se ingresaron en el programa EpiInfo 6.0 y SPSS 17.0, se realizaron estadísticas descriptivas básicas de todas las variables maternas y de las mujeres con niños que tuvieron anomalías congénitas.

Se realizaron pruebas de asociación de variables dependientes con las variables independientes, ( $X^2$  de Pearson y el test de U de Mann-Whitney).

## Resultados

### Aspectos Generales.

Se encuestaron a 375 mujeres provenientes de las provincias de: Azuay Guayas, Los Ríos, Manabí, Pichincha y Santo Domingo de los Tsachilas. 368 muestras de sangre fueron analizadas, 7 muestras no fueron procesadas por encontrarse hemolisadas o ser insuficientes. Los análisis estadísticos se tomaron en consideración de aquellas mujeres con datos bioquímicos de ácido fólico.

**Tabla 1.** Distribución de la muestra en las provincias.

Provincia	n	%
Pichincha	174	47,3
Guayas	52	14,1
Sto Domingo Tsachilas	43	11,7
Los Rios	40	10,9
Manabi	21	5,7
Pas taza	21	5,7
Azuay	17	4,6
<b>Total</b>	<b>368</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Estudio. **Elaboración:** autores.

El promedio de edad de la madre fue de 27,5±7,80 años y del padre 30,77 ±8,76 años. El 66% de las madres realizan labores de casa y el 51,9% de los padres son empleados que cumplen diferentes actividades. El promedio de años cursados son 10 sin embargo el 2.2% no tuvo ningún año de escolaridad.

**Tabla 2.** Características demográficas

Variables	n=	%	X±DS
Edad de la madre	368		27.5±7.80
Edad del padre	368		30.77±8.76
<b>Ocupación de la madre:</b>			
QD	244	66.3	
Desocupado	12	3.3	
Obrero	18	4.9	
Empleado	53	14.9	
Estudiante	28	7.6	
Profesional Ejecutivo	7	1.9	
No responde	6	1.6	
<b>Ocupación del padre:</b>			
QD	0	0	
Desocupado	12	3.3	
Obrero	113	30.7	
Empleado	191	51.9	
Estudiante	27	7.3	
Profesional Ejecutivo	5	1.4	
No Responde	20	5.4	
<b>Escolaridad</b>			
Años de escolaridad de la madre	368		10.5±4.01

**Fuente.** Estudio.  
**Elaboración.** Autores.

### Antecedentes Obstétricos

Se incluyeron los parámetros básicos como: Número de gestas, número de abortos, cesáreas y el número de hijos con presencia de alguna anomalía congénita. El promedio de gestas fue de 2.99 ± 1.83 con un máximo de 11 gestas. El

mayor porcentaje se encuentra entre aquellas mujeres que tuvieron entre 1 a 2 gestas. El 65 % de las mujeres encuestadas tuvieron abortos. Entre 1 a 2 el 86%. El 25% se realizaron cesáreas y el 12 % tuvieron entre 1 a 3 hijos muertos. El 10.9% de las mujeres indicaron que tuvieron problemas para concebir, sin embargo solo el 2,2% se realizó tratamiento.

**Tabla 3.** Antecedentes obstétricos

Variables	n=	%
<b>Gestas</b>		
1-2	179	48,6
3-4	118	32,1
5-6	54	14,7
7-8	16	4,3
>9	1	0,3
<b>Total</b>	<b>368</b>	
<b>Abortos</b>		
1-2	206	86,2
>2	33	13,8
<b>Partos</b>		
1-2	191	69,0
3-4	63	22,7
>5	23	8,3
<b>Total</b>		
<b>Cesáreas</b>		
1-2	77	15
>2	83,7	16,3
<b>Hijos muertos</b>		
1-2	43	1
>2	97,7	2,3

Fuente. Estudio.  
Elaboración. Autores.

### Antecedentes prenatales en el último embarazo

Una de las enfermedades más frecuentes en el embarazo es la hipertensión arterial gravídica. En el presente estudio representa el 6,8% (25 mujeres). Las otras patologías como: diabetes, tuberculosis, cardiopatías no alcanzan el 1% cada una de ellas. Un total de 11 mujeres encuestadas manifestaron estar expuestas a químicos y/o radiaciones. Con respecto al consumo de medicamentos el 28,3% de las mujeres encuestadas no tomaron ninguno medicamento incluyendo vitaminas durante su embarazo. El antecedente de consumo de alcohol y de tabaquismo es mínimo.

**Tabla 4.** Antecedentes prenatales en el último embarazo

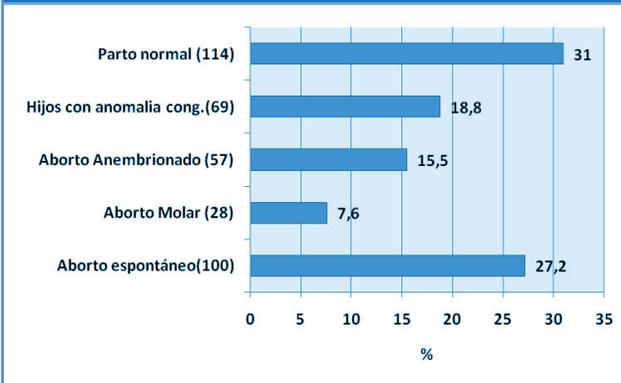
	n=368	%
<b>Antecedentes último embarazo</b>		
Hipertensión y pre-eclampsia	25	6,8
Cirugía Pélvica	2	0,5
Tuberculosis	1	0,3
Cardiopatías	1	0,3
Otras no detalladas	37	10,1
Ninguna	302	82,1
<b>Enfermedades</b>		
Rubeola	2	0,5
Toxiplasmosis	1	0,3
Varicela	2	0,5
Sífilis	1	0,3
VIH	3	0,8
Ninguna	359	97,6
<b>Tomo los siguientes medicamentos</b>		
Antibióticos	22	6,0
Analgésicos	5	1,4
Antiepilépticos	1	0,3
Hormonas	3	0,8
Cumarínicos	1	0,3
Vitaminas	214	58,2
Antiparasitario	1	0,3
Otros	15	4,1
No sabe	2	0,5
Ninguno	104	28,3
<b>Ingesta de alcohol</b>		
Sí	2	0,5
No	366	99,5
<b>Tabaquismo</b>		
Sí	4	1,1
No	364	98,9

Fuente. Estudio  
Elaboración. Autores

### Condiciones del último embarazo.

De las 368 mujeres, 114 tuvieron partos normales sin ninguna complicación y sus hijos sanos. Este grupo corresponde al control. Las 254 mujeres restantes corresponden aquellas que indicaron haber sufrido de abortos o con hijos que presentaban alguna anomalía congénita.

De las 368 mujeres, 69 (37,7%) reportaron el nacimiento de su último hijo/hija con una de las anomalías congénitas de acuerdo a la clasificación del CIE 10. Un total de 7 niños/niñas (10,1%) presentaron más de una AC. El 1,6% de las mujeres tuvieron otros hijos con AC. **Tabla 5.**

**Gráfico 1.** Condición de su último embarazo

Fuente. Estudio  
Elaboración. Autores

**Tabla 5.** Anomalías congénitas reportadas

Anomalías congénitas reportadas – CIE10	n=	%
Q90 .0– Síndrome de Down	9	13,2
Q24.6 – Cardiopatía congénita	4	5,9
Q66.8 – Pie equinovaro	3	4,4
Q35.9 – Paladar hendido	2	2,9
Q20.5 – CIA comunicación intra-auricular	2	2,9
Q71.3 – Agenesia de dedos	2	2,9
Q79.0 – Hernia diafragmática	2	2,9
Q79.3 – Gastrosquisis	2	2,9
Otras anomalías únicas	43	62,3
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>100,0</b>
<b>Otras malformaciones múltiples</b>		
Q24.6 – Cardiopatía congénita	2	28,6
Q02 .0– Microcefalia	1	14,3
Q18.0 – Otras malformaciones congénitas de cara	1	14,3
Q99.0 – Otras anomalías cromosómicas no clasificadas	1	14,3
Q35.9 – Paladar hendido	1	14,3
Q79.3 – Gastrosquisis	1	14,3
<b>Total</b>	<b>7</b>	<b>10,14</b>

Fuente: Estudio. Elaboración: autores.

Las provincias de Pichincha, Guayas, Manabí y Sto. Domingo de los Tsachilas, presentan prevalencias de niños con ACs.

### Características generales de mujeres con hijos con ACs

El promedio de edad de la madre fue de 28 años  $\pm$  7,9 con un máximo de edad de 47 años. El promedio de escolaridad de 11,5 $\pm$ 4,4 años. El 2,9% no tienen ningún año de escolaridad. La mayoría de los niños con anomalías congénitas son de sexo masculino, 69,9%, femenino el 39,1%. Razón 1,78:1. Tres niños nacieron muertos al momento del parto y 21 niños (31,8%) fallecieron

en los últimos 12 meses por complicaciones perinatales de diversa índole, como no se realizó autopsias no podríamos establecer si la muerte estuvo relacionada con una AC mayor a nivel interno.

Sin embargo, este valor de muerte perinatal es alto para el promedio nacional lo que significaría que hay correlación con los problemas genéticos. Ninguna de las mujeres que tuvieron hijos con AC tuvo antecedentes de familiares con patologías similares o consanguinidad, lo que significa que el problema sigue siendo multifactorial. El promedio de la edad gestacional fue de 36,5 semanas  $\pm$  3,1 con rango de 26 a 40 semanas. El 10%<sup>7</sup> de estas mujeres con niños con anomalías congénitas indicaron haber estado expuestas a compuestos químicos durante su embarazo, no se especificó sobre el tipo de químicos. Siete mujeres reportaron haber sufrido de hipertensión arterial en su embarazo, el 71% de ellas indicaron no haber sufrido de ninguna dolencia.

**Tabla 6.** Características de mujeres con hijos con anomalía congénitas, n=69

VARIABLES	n=	%
Nacieron		
Niños que nacieron muertos	3	4
Niños que fallecieron el último año	21	31,8
Género		
Masculino	42	60,9
Femenino	27	39,1
Ocupación de la madre		
QD	52	75,4%
Empleado	11	15,9
Otros	6	5,7
Anemia (< 11 mg/dL)	21	30,4
Edad promedio en años		
	X $\pm$ SD	Rango
Madre	28,03 $\pm$ 7,9	17 <sup>a</sup> 47
Padre	31,03 $\pm$ 8,5	18 <sup>a</sup> 49
Valores de Hemoglobina		
	X $\pm$ SD	Rango
Hb (mg/dL)	13,1 $\pm$ 1,4	8,5 – 16,7

Fuente. Estudio.  
Elaboración. Autores.

### Niveles de Acido Fólico

La cuantificación de ácido fólico sérico y ácido fólico eritrocitario se realizó mediante la técnica de quimioluminiscencia en un laboratorio clínico de la ciudad de Quito con Certificación Internacional ISO 9001. Se utilizó como valores de referencia para deficiencia, cuando la

cuantificación de ácido fólico sérico fue de <3 ng/mL (7nmol/L) y niveles bajos o no aceptables entre 3.0 a 6.0 ng/mL. Para ácido fólico eritrocitario, valores menores a 160 ng/mL (363 nmol/L) fueron deficientes y entre 160 a 200 ng/mL, bajos. Con la finalidad de definir los grupos de análisis, se compararon los niveles de ácido fólico sérico y eritrocitario entre las mujeres con partos normales y los grupos restantes patológico, cuyos valores se encuentran en la **tabla 7**. Existe diferencia aunque ésta no es estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 7.** Niveles promedio de ácido fólico sérico y eritrocitario de acuerdo al grupo y subgrupos estudiados en pacientes sin deficiencia

Grupos	n=	Ácido fólico sérico (ng/mL) X ± SD	Ácido fólico eritrocitario (ng/mL) X ± SD
Parto normal con hijo sano (controles)	114	10,2 ± 5,6	456,2 ± 151,1
Aborto o hijos con AC (casos)	254	11,7 ± 6,9	452,6 ± 189,3
Muestra general	368	11,2 ± 6,6	453,7 ± 178,2
Subgrupos (casos)			
Aborto espontáneo	100	11,5 ± 7,3	456,6 ± 196,6
Hijos nacidos con AC	69	12,1 ± 7,2	476,4 ± 199,6
Aborto anembrionado	57	11,3 ± 5,9	428,0 ± 172,4
Aborto molar	28	12,4 ± 7,3	430,1 ± 169,2

\*  $p > 0,05$  (test U de Mann-Whitney). AC= anomalía congénita; SD= standard desviación

Fuente. Estudio  
Elaboración. Autores.

La **tabla 8** muestra la deficiencia de ácido fólico sérico y eritrocitario, prevalencia en porcentajes por número de casos. El 0,5% del total de las muestras analizadas presentaron deficiencia de ácido fólico sérico y el 11,4% niveles bajos. Con respecto al ácido fólico eritrocitario (reserva) el 1,4% deficiente y 1,4% nivel bajo. Esta deficiencia es mayor cuando se analiza por subgrupos. Con respecto a los grupos casos y controles, la deficiencia de ácido fólico sérico se presenta en el grupo control con 1,8 %, mientras que la deficiencia de ácido fólico eritrocitario se presenta en el grupo de mujeres con hijos con patologías de AC.

### Valoración de Anemia

Niveles de hemoglobina: Se cuantificó Hemoglobina usando el sistema Hemocue® (Quest Diagnostics®, Sweden), que determina en forma rápida valores de hemoglobina en el

rango de 0.0 a 25.6 g/dL por fotometría a 570 nm. Las lecturas de hemoglobina se realizaron a 368 mujeres. El promedio de niveles de hemoglobina fue de 12,8 mg/dL y una DS de 1,88 con un rango de 6,1 a 17,6.mg/dL. La prevalencia de anemia es alto en mujeres en el post parto inmediato biológicamente es explicable por la pérdida de sangre al momento del parto.

**Tabla 8.** Distribución de los niveles de ácido fólico sérico (AFs) y eritrocitario (AFer) según el tipo de pacientes

n=		AFs, deficiencia < 3.0 ng/mL	AFs, niveles bajos 3.0 a 6.0 ng/mL	AFer, deficiencia < 160 ng/mL	AFer, niveles bajos 160-200 ng/mL
368	Total	0,5% (2)	11,4% (42)	1,4% (5)	1,4% (5)
114	Parto normal con hijo sano (controles)	1,8% (2)	4,4% (5)	0	0
254	Con patología (casos)	0	15% (38)	2% (5)	2% (5)
Subgrupos (casos)					
100	Aborto espontáneo	0	13% (13)	3% (3)	1% (1)
28	Aborto molar	0	2,9% (2)	2,9% (2)	2,9% (2)
57	Aborto anembrionado	0	8,8% (5)	0	0
69	Parto con hijos con AC	0	28,6% (8)	0	10,7% (3)

Deficiencia si es <3 ng/ml (7nmol/l) ó <160 ng/ml (363 nmol/l). AC= anomalía congénita

Fuente. Estudio  
Elaboración. Autores.

**Tabla 9.** Valores de hemoglobina observados

Condición	n=	X±DS	Anemia Hb % < 11g/dL
Aborto	185	13,2±1,71	34,6
Hijos con AC	69	13,1±1,40	30,4
Partos normales	114	11,8±2,05	61,4
Total	368	12,8±1,88	42,1

Fuente. Estudio  
Elaboración. Autores

### Discusión

Alrededor del 40 a 50% de las causas de los defectos de nacimientos son desconocidos; 20% son atribuidos a la combinación de factores hereditarios y ambientales; 8 a 10% a una mutación en un único gen; 6% a cromosomas anormales y 5% a una enfermedad materna.

Entre el 2001 al 2007, según el Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC) fueron registrados 51375 casos de AC de los cuales corresponden a menores de un año 16769 (72,33 por 10000 nacimientos). La malformación más común en este grupo de edad fue el labio fisurado 4,57%, los defectos cardíacos de nacimiento 4,4%; hidrocefalia 3,77%; síndrome de Down 3,70%. En los niños de 1 a 5 años la falta de descenso de testículo fue el defecto más común y el labio fisurado ocupó el segundo lugar

Los resultados del presente estudio, muestra que el 0,5% del total de mujeres analizadas presentan deficiencia de ácido fólico sérico, (<3ng/mL (7nmol/L), mientras que el 11,4% presentaron valores bajos entre 3 y 6 ng/mL. El AF sérico es un buen indicador de la ingesta reciente de folatos en la dieta y estos niveles caen dentro de las primeras tres semanas, lo que explicaría que estos niveles bajos están en relación directa con el parto. El 1,8% del grupo control presentó deficiencia de ácido fólico.

Con respecto al AF eritrocitario se reportaron deficiencias del 1,4%. (<160ng/dL) y niveles bajos de 1,4% (160-200ng/dL). El AF eritrocitario es un indicador a largo plazo que corresponde a sus reservas y estos niveles pueden permanecer iguales por 3 a 4 meses. En el presente estudio se registra a 69 mujeres con niños con anomalías congénitas. El 13,2% con síndrome de Down, el 5,9% con cardiopatía congénita, y el resto con otras patologías. Las cardiopatías congénitas corresponden a las malformaciones congénitas más frecuentes.

Generalmente los abortos espontáneos y mortinatos son el resultado de complejos defectos cardíacos o de defectos cromosómicos mayores que tienen asociado un defecto cardíaco, a muchos de éstos fetos no se les realiza autopsia (por no existir la autorización de los padres) y por lo tanto son sub diagnosticados.

Al caracterizar a estas 69 mujeres ninguna de ellas presentaba deficiencia de AF sérico y/o deficiencia de AF eritrocitario, sin embargo, se reportaron niveles bajos de ambos, 28,6% y 10,7% respectivamente, esto significaría que a la deficiencia crónica de AF incrementó la deficiencia aguda de AF.

El 10,14% de las mujeres con hijos con anomalía congénita presentaron anomalías múltiples,

siendo la cardiopatía congénita la de mayor frecuencia con 28,6% frente a las otras con 14 %. El promedio de edad de esta mujeres con hijos con AC múltiples promediaba 24,5 años de edad y con niveles de ácido fólico sérico de 10,5ng/dL, inferior al promedio presentado en el total de mujeres que participaron.

Los valores encontrados en este estudio muestran que la fortificación de la harina de trigo con hierro y vitaminas, entre ellas ácido fólico (0,6 mg/Kg), implementada en el país desde 1996 en forma obligatoria, podría ser considerada como una de las medidas que ha mayor impacto ha tenido en la salud de la población ecuatoriana. Esto se evidencia al analizar los niveles de AF sérico encontrados en el presente estudio, donde se observa que no existe deficiencia de AF, pero si niveles bajos o no aceptables. Sin embargo esto nos hace pensar que la fortificación de la harina de trigo funciona pero no de forma adecuada, siendo necesario que se tomen otras medidas de ajuste en el campo de la fortificación de alimentos masivos especialmente.

El estudio Framingham reportó una deficiencia del 4,9% en población que no recibió AF. Por lo tanto, considerando que todos los pacientes analizados si estuvieron expuestos al AF, por lo cual podríamos decir que nuestra población presenta niveles bajos de ácido fólico que son mayores que en otras poblaciones.

La presencia de anemia en el total de mujeres analizadas en el presente estudio se manifiesta con una prevalencia del 42,1%. El 34,6% y 34,4% en mujeres con antecedentes de abortos y con hijos con anomalías congénitas respectivamente. ( $p > 0.05$ ). La prevalencia de anemia reportada, no se asocia directamente con el déficit de AF pero podría considerarse un factor agravante, al disminuir los reservorios eritrocitarios. El 61,4% del grupo de mujeres con partos normales presentaron anemia. La anemia está directamente relacionada con la hemorragia postparto. No se encontró deficiencia de AF, sin embargo, es un hallazgo importante que los niveles séricos de AF se encontraron bajos en el 11,4% de todas las mujeres analizadas.

## Conclusión

Los niveles bajos de ácido fólico sérico y eritrocitario debe analizarse y considerarse

para la corrección y ajustes de los programas de nutrición que incluyan la suplementación y fortificación de alimentos con ácido fólico complementados con un registro permanente y obligatorio de anomalías congénitas como parte del Programa Nacional de Genética cuyo fin será realizar vigilancia epidemiológica de las anomalías congénitas, encaminada a su prevención.

## Recomendación

Diversificar los productos alimenticios que son fortificados con ácido fólico, especialmente la harina de plátano que se consume ampliamente en la costa ecuatoriana.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al personal del Departamento de Estadísticas de los Hospitales

Gineco-Obstétrico Isidro Ayora (Quito), Maternidad Enrique Sotomayor (Guayaquil), Hospital Vicente Corral Moscoso (Cuenca), Hospital Gustavo Domínguez (Santo Domingo de los Tsachilas), Hospital Enrique Garcés (Quito), Hospital Rodríguez Zambrano (Manta), Hospital Sagrado Corazón de Jesús (Quevedo) y el Hospital Puyo (Puyo). Nuestro reconocimiento aquellas madres que acudieron a nuestro pedido, sin su esfuerzo no se hubieran logrado los resultados expuestos en este trabajo.

## Conflicto de interés y financiamiento

Esta investigación fue cofinanciada por el Ministerio de Salud Pública del Ecuador y el Programa Mundial de Alimentos.

## Referencias:

1. Medical Research Council Vitamin Study Research. Prevention of neural tube defects: Lancet 1991; 38: 131-7
2. Watkins ML (1998): Efficacy of folic acid prophylaxis for the prevention of neural tube defects. Ment Ret Dev Dis Res Rev 1997; 4: 282-90
3. Smithells RW, Sheppard S, Wild J. Prevention of neural tube defects recurrences in York-shire: Final report. Lancet 1989; 2: 498-9.
4. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992; 327: 1832-5
5. Congenital Malformations Worldwide: A report from The International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. International Centre for Birth Defects, Italy, 1997
6. OMS 63ª Asamblea Mundial de la Salud, Defectos Congénitos, informe de la secretaria A63/10, 1 de abril de 2010. Centers for disease control and prevention CDC-OPS. La Prevención de los defectos del Tubo neural con ácido fólico <http://sesver.ssaver.gob.mx/pls/portal/docs/>.
7. Hesecker HB, Mason JB, Selhub J, Rosenberg IH, Jacques PF. Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid. Br J Nutr 2008; 1-8
8. Busby A, Abramsky L, Dolk H, et al. Preventing neural tube defects in Europe: a missed opportunity. Reprod Toxicol 2005 (2): 393-402
9. Tarqui-Mamani C, Sanabria H, Lam N, Arias J. Incidencia de los defectos del tubo neural en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Rev Chil Salud Pública 2009; Vol 13 (2): 82-89)
10. MSP-Proceso de Ciencia y Tecnología. Prevalencia de la deficiencia de ácido fólico en mujeres en edad concepcional en las regiones de la Sierra y Oriente. Ecuador 2004
11. Gonzalez-Andrade F, López-Pulles R. The Application of Clinical Genetics, 2010: 3 29-39
12. Montalvo G, Camachon C, Girón C. Frecuencia de Anomalías Congénitas en Hospitales Ecuatorianos de la Red ECLAMC, Quito, junio 2001
13. Copp AJ, Greene ND. Genetics and development of neural tube defects. J Pathol 2010; 217-30
14. Ionescu-Iltu R, Marelli AJ, Mackie AS, Pilote L. Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. BMJ, 2009 (338): b1673
15. Beaudin AE, Stover PJ. Insights into metabolic mechanisms underlying folate-responsive neural tube defects: a minireview. Birth defects Res A Clin Mol Teratol, 2009 (86):703-8
16. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Eng J Med, 1992 (327): 1832-5
17. Lumley J, Watson L, Watson M, Bower C. Periconceptional supplementation with folate and/or multivitamins for preventing neural tube defects. Cochrane Database System Rev 2001; CD001056
18. Grosse SD, Collins JS. Folic acid supplementation and neural tube defect recurrence prevention. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol, 2007 (79): 737-42
19. Romano PS, Waitzman NJ, Scheffler RM, PI RD. Folic acid fortification of grain: An economic analysis. Am J Public Health 1995; 85: 667-76.
20. Wald N, Hackshaw A. Folic acid and prevention of neural tube defects. Lancet 1997; 350: 665.
21. Dary O. Nutritional interpretation of folic acid interventions. Nutrition Reviews Vol.67 (4): 235 -244. USA 2009
22. Bell Kn, Oakley GP Jr. Update on prevention of folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2009 Jan; 85(1):102-7
23. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Programa Integrado para el control de las principales deficiencias de micronutrientes. Comité Nacional de Micronutrientes. Quito, Ecuador 1996.