

RESPUESTA DE LA MEDULA OSEA EN LAS DEFICIENCIAS DEL ACIDO FOLICO DURANTE EL EMBARAZO¹

DRES. JAVIER SOBERÓN,^{2,3} J. LUIS DOMÍNGUEZ TORIZ,³
JORGE SORIA³ Y JOSÉ VALDERRAMA³

EN LOS ÚLTIMOS AÑOS, puede observarse la tendencia que existe entre los trabajos de diversos autores, hacia un incremento en la importancia que tienen los aspectos nutricionales en relación a los problemas de la reproducción. fenómeno que se corrobora fácilmente, al hacer una revisión de la literatura. Es así, como a través de diferentes investigaciones,¹⁻⁷ ha podido ser captada la íntima conexión que hay entre los trastornos de la nutrición y algunos procesos patológicos inherentes a la gestación, explicándose de este modo algunas de las incógnitas que han persistido desde tiempos remotos, aunque no dejando de reconocer que aún resulta exiguo lo que se conoce y que es mucho lo que nos queda por resolver.

Entre los diferentes aspectos nutricionales que estan siendo estudiados, existe uno, hacia el cual se ha enfocado la atención con bastante interés; el de la deficiencia del ácido fólico durante el

embarazo. Se ha hecho notar por varios autores,^{2, 8, 9, 10, 11, 12} la posible ingerencia que tiene esta alteración metabólica en algunos procesos patológicos, tales como desprendimiento prematuro de placenta, malformaciones congénitas, aborto habitual y toxemia del embarazo.

Desde los trabajos de Chanarin en 1959,¹³ fue demostrada la creciente demanda que existe de ácido fólico durante el embarazo, al haber encontrado una estrecha relación, entre los niveles de este nutriente y el crecimiento fetal. Pero hay que señalar que siendo la deficiencia de este elemento el principal resultado de un aumento en su demanda como producto de su rápido crecimiento tisular, en la mayoría de los casos, esta mayor demanda es suplida por una dieta satisfactoria, pero si ésta es inadecuada o si la demanda es excesiva, la deficiencia es el resultado lógico.

De acuerdo con lo mencionado anteriormente, la aplicación de nuevos métodos para la detección de las deficiencias de ácido fólico ha clarificado muchos problemas en pacientes con anemia megaloblástica, pero sin embargo, en la actualidad la situación aún no

¹ Trabajo presentado en la sesión conjunta de la Academia Nacional de Medicina y el Hospital de Ginecología y Obstetricia No. Uno del I.M.S.S., el 28 de abril de 1967.

² Académico numerario.

³ Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1, Instituto Mexicano del Seguro Social.

es plenamente satisfactoria y han sido expresados puntos de vista divergentes acerca del valor de las diferentes pruebas que existen para el diagnóstico del contenido de ácido fólico, sobre todo durante el embarazo.

Han sido así, varias las pruebas propuestas para reconocer la deficiencia de folatos, desde elementos puramente clínicos como fue propuesto por Giles,¹⁴ quien señala que deben considerarse en este grupo, aquellos casos con anemia moderada de acuerdo con el cuadro citológico de la sangre periférica, que no mejoran después de la administración de hierro; pero este procedimiento ha sido considerado demasiado burdo y muy poco real.

Existen otros medios hematológicos como el pregonado por Herbert⁸ en estudios de sangre periférica, manifestando deficiencia de ácido fólico cuando hay un porcentaje elevado, superior al 5%, de neutrófilos polimorfonucleares con más de cinco lóbulos en su citoplasma, pero este fenómeno no ha sido corroborado por todos y aun más, otros,^{5, 13, 15} manifiestan que no es específico de carencia de ácido fólico, sino que también se presenta en las deficiencias de hierro, pero que, sin embargo, debido a su facilidad, puede ser utilizado como elemento de orientación cuando no se cuenta con gabinetes especializados.

Posteriormente, gracias a los adelantos de la bioquímica, han aparecido pruebas de mayor precisión y mayor especificidad, como es la determinación del nivel fólico, estimando la actividad en el suero sanguíneo o sangre total,

por medio de *Lactobacillus casei*, que para algunos constituye el mejor índice para conocer el estado del ácido fólico en el embarazo;^{16, 17} sin embargo, la mayoría^{11, 15, 18, 19} lo considera un método que consume demasiado tiempo, técnicamente muy complicado y por lo tanto, poco apropiado para su aplicación en la investigación diaria; además, pudiera no estar totalmente relacionado con la eritropoiesis megaloblástica, que es la principal manifestación de la deficiencia de ácido fólico. Queremos hacer notar, que debido a las objeciones anteriores, en nuestro laboratorio no se ha llevado a cabo, por lo que carecemos de experiencia en este procedimiento.

Es de la opinión general, que los métodos de mayor valor en la actualidad lo constituyen el estudio de la médula ósea mediante la observación de eritropoiesis megaloblástica y la determinación urinaria del ácido formiminoglutámico.^{5, 7, 20, 21}

Es el objeto de este trabajo, manifestar nuestra experiencia en los estudios de médula ósea, llevados a cabo para conocer las deficiencias de ácido fólico durante el embarazo, comparándolos con los resultados obtenidos con las determinaciones en orina de Figlu.

MATERIAL Y MÉTODOS

El presente estudio fue realizado en mujeres embarazadas en el Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1 del I.M.S.S., con la colaboración del Departamento de Hematología y del Departamento de Bioquímica de la misma Institución.

Se tomó como material de trabajo a 48 pacientes cuya edad estaba comprendida entre los 18 y 39 años, con promedio de 29 años; con un número de gestaciones de uno a nueve, y todas ellas cursaban el tercer trimestre de la gestación.

Los estudios fueron hechos en dos ocasiones en el mismo embarazo en ocho pacientes con intervalo de cuatro a ocho semanas, dos de las cuales antes del segundo estudio habían recibido tratamiento con ácido fólico, por lo que el número total de pruebas fue de 56.

En todos los casos se llevó a cabo al mismo tiempo, estudio de médula ósea y determinaciones de ácido formiminoglutámico en la orina.

Para cada paciente se efectuaron seis frotis de médula ósea, y de estos fueron seleccionados dos, habiéndose obtenido mediante punción biopsia del esternón, codificándose con un número determinado, siendo examinados sin conocer las cifras de Figlu y el resultado fue clasificado de acuerdo con el sistema que ha sido establecido para este tipo de trabajos,^{16, 22} asignándoseles el número cero cuando eran normales, medio cuando se encontraron células gigantes, uno cuando aparecían formas intermedias y dos cuando se observaban verdaderos megaloblastos. La máxima calificación para un frotis fue de tres y medio; el estudio fue hecho en dos frotis con lo que cada paciente podía alcanzar un total de siete; cuando el promedio entre los dos frotis fue de tres o más, se hizo diagnóstico de eritropoiesis megaloblástica.

Las mediciones de la eliminación urinaria de formiminoglutámico se llevaron a cabo administrando previamente dieta aprotéica por 24 horas, con el objeto de disminuir hasta donde fuese posible la ingesta alimenticia de histidina y mantener a las pacientes en las mismas condiciones basales. Enseguida en el primer día, se hizo control sin agregar ningún fármaco, dando una carga de 300 cc. de agua y recolectando la orina durante las 5 horas siguientes, tiempo de recolección que fue siempre el mismo para los controles sucesivos; en el segundo día, se agregó por vía oral una carga de 10 gr. de histidina pura, al tercer día, un segundo control únicamente con la carga de agua señalada, al cuarto día, un tercer control y finalmente uno más al décimo día, en las mismas condiciones, es decir, sin ninguna carga. En todas las pruebas se utilizó el método de Tabor y Wyngarden,²⁰ cuya modificación hecha en el hospital ha sido descrita detalladamente en un trabajo previo.¹²

En todos los casos se estudiaron frotis de sangre periférica, poniendo especial atención en la concentración de hemoglobina, morfología de los eritrocitos y presencia de neutrófilos polimorfonucleares multilobulados.

RESULTADOS

En 43 de los 56 estudios efectuados, que manifiestan el 79.6%, se encontró hiperplasia global y reacción normoblástica que puede corresponder a la presencia de anemia hipocrómica de tipo ferroprivo.

Sólo ocho de los 56 estudios, que corresponden al 14.3%, mostraron alteraciones en la médula ósea del tipo de las correspondientes al ácido fólico, pero siete de éstas tuvieron únicamente formas intermedias entre normoblastos y megaloblastos, adjudicándoseles de acuerdo con la clasificación mencionada anteriormente, una calificación de dos, que no corresponde francamente a deficiencia de ácido fólico. En estos siete casos si se demostró la deficiencia por la determinación de Figlu.

Dos de ellos correspondieron a segundas pruebas, en las que la médula ósea había sido normal en el primer estudio, y fue mostrada la carencia de folatos por medio de Figlu. Además, restando estos dos resultados, el porcentaje positivo disminuye a 12.7%

En una sola ocasión se encontraron megaloblastos evidentes, habiéndose otorgado por lo tanto, calificación de cuatro y considerando definitivamente la deficiencia de fólico, desde el punto de vista del formiminoglutámico; fue uno de los casos que mostró eliminación en orina de este producto.

En las 56 pruebas realizadas por la determinación de Figlu, ésta fue positiva en 11 ocasiones, que corresponde al 20.6%, pero considerando únicamente el número de pacientes, que fue de 48, puesto que en ocho mujeres las pruebas se duplicaron, los resultados positivos fueron solo de siete, que nos da un porcentaje de 14.5%.

Los estudios de sangre periférica, se dividieron en tres grupos, de acuerdo con que las cifras de hemoglobina por

100 cc, hubiesen sido menores de 6.9 gr., entre 7 y 9.9, o bien, 10 o más gr, y los resultados se manifiestan en la figura 1.

HEMOGLOBINA GR./100 ML.	NUMERO ESTUDIOS	ALTERACIONES MEDULA OSEA	FIGLU POSITIVO
10 o más	12	2 - 16.6%	3 - 25%
7.0 a 9.9	25	1(*) - 4%	5 - 20%
10.0 a 14.9	19	3 - 15.8%	3 - 15.8%
GRUPO TOTAL	56	5 - 8.9%	11 - 19.6%

N SIN GEST. #PUNO
1 M 5 3

(*) Incluye estudio con megaloblastos evidentes

FIG. 1. Resultados obtenidos en relación a las cifras de Hemoglobina.

En lo referente a la edad materna y gestación, los resultados se transcriben en las figuras 2 y 3.

EDAD	NUM. PACIENTES	ALTERACIONES MEDULA OSEA	FIGLU POSITIVO
18 A 24	21	2 (*) - 9.5%	3 - 14.3%
25 A 31	17	2 - 11.8%	2 - 11.8%
32 A 39	10	1 - 10.0%	2 - 20.0%
GRUPO TOTAL	48	5 - 10.4%	7 - 14.6%

N SIN GEST. #PUNO
1 M 5 3

(*) Incluye la paciente con megaloblastos evidentes.

FIG. 2. Resultados obtenidos en relación a la edad materna.

GESTAS	SUM. PACIENTES	ALTERACIONES MEDULA OSEA	FIGLU POSITIVO
I A III	16	2 - 12.5%	2 - 12.5%
IV A VI	20	3(*) - 15.0%	3 - 15.0%
VI O MAS	12	1 - 8.3%	2 - 16.6%
GRUPO TOTAL	48	6 - 12.5%	7 - 14.6%

N SIN GEST. #PUNO
1 M 5 3

(*) Incluye la paciente con megaloblastos evidentes.

FIG. 3. Resultados obtenidos en relación al número de gestaciones.

En la búsqueda de neutrófilos con lóbulos múltiples, no se encontraron en ninguna ocasión, de los casos que habían manifestado deficiencia de ácido fólico, por cualquiera de los procedimientos.

DISCUSIÓN

Es indudable la importancia que tienen los factores nutricionales en la reproducción humana, y entre ellos, el ácido fólico y sus derivados, juegan una parte vital en la síntesis de los ácidos nucleicos esenciales. Son varias las pruebas propuestas para su valoración, pero éstas, no han llegado todavía al ideal que debe pedirse; por tanto son de esperarse nuevas investigaciones y mayor experiencia en las mismas para poder tener resultados más concluyentes; aun que una gran parte de los autores, se inclinan por pensar, que la eritropoiesis megaloblástica en la médula ósea, constituye la expresión básica de la deficiencia del ácido fólico.

En este estudio fundamentalmente se manejaron dos pruebas diferentes, una de las cuales, valoriza los cambios morfológicos de la médula ósea obtenida por punción externa. Tiene entre otros, los siguientes inconvenientes: que el mecanismo para conseguir la muestra, resulta molesto para la paciente, se requiere de cierta práctica para conseguir buenos frotis, y que para su interpretación se necesita de un especialista con conocimientos en ese tipo de estudios.

La medición del ácido fólico por medio de la determinación urinaria del

ácido formiminoglutámico, básicamente se funda en la interrupción del metabolismo de la histidina en ausencia o deficiencia de ácido fólico; este aminoácido tiene en sus primeras etapas un metabolismo particular. Tanto en experiencias realizadas *in vitro* como *in vivo* se ha podido demostrar que en el hígado de los mamíferos existe una enzima que determina la eliminación del grupo amino de la histidina, con formación de un ácido no saturado, el ácido urocánico; otra enzima denominada urocanasa, también presente en el hígado, cataliza la fijación de agua sobre el ácido urocánico, formando finalmente ácido formiminoglutámico, Figlu. El grupo formilo de éste, es finalmente eliminado, posiblemente como ácido fórmico, produciéndose ácido glutámico y amoníaco más agua; para que este proceso bioquímico se lleve a cabo, es necesario la presencia de ácido fólico y en su ausencia o déficit, el metabolismo se ve bloqueado en el paso del Figlu al ácido glutámico, y como consecuencia lógica se acumulará en el organismo mayor o menor cantidad de este metabolito, en proporción directa a la deficiencia de ácido fólico.

Aunque la determinación de Figlu ha sido considerada capaz de proporcionar una medida sensitiva y segura de la deficiencia de ácido fólico, por Hibbard y Hibbard desde 1963;⁹ sin embargo, han sido expresadas dudas acerca de su seguridad por Chanarin en 1964²³ y Chanarin y col. en 1965.²⁴

En un estudio de Giles,¹⁴ se recogió una incidencia de anemia megaloblás-

tica de 2.8%, entre la población ante-natal y en algunas otras series se ha mostrado incidencia semejante para esta forma de hemopoiesis y en este tiempo; y durante el embarazo con estudios de médula ósea, encuentra una incidencia de 9.7%. Lowestein y col.²⁵ reportan cambios megaloblásticos en la médula en el 26% de las mujeres embarazadas. Hansen²⁶ en sus estudios determinando Figlu en orina, encontró deficiencia de ácido fólico en la tercera parte de sus gestantes.

En el presente estudio podemos observar que mediante el estudio de médula ósea, aparece una incidencia del 12.7% de deficiencia de folatos en mujeres embarazadas y del 14.5% por medio de la determinación de Figlu en orina. Pero en el grupo de médula ósea estamos considerando todos aquellos casos, en los cuales se encontraron alteraciones de los elementos morfológicos aunque no perfectamente catalogadas de deficiencia de ácido fólico, pues si tenemos en cuenta exclusivamente el caso único con presencia franca de megaloblastos, entonces el índice por este procedimiento bajaría al 2.1%.

Es de hacerse notar que en los siete casos en los cuales se encontraron alteraciones de médula ósea, pero no categóricas de deficiencia de ácido fólico, los resultados del Figlu fueron siempre positivos, lo que nos hace suponer, la posibilidad de que estos cambios morfológicos puedan corresponder a fases iniciales de este proceso, aunque planteado solamente como una hipótesis, que debe resolverse en el futuro con estudios más amplios.

Por otro lado, también puede observarse como en dos pacientes, en las que se había realizado un primer estudio, la médula ósea había sido negativa y el Figlu positivo y al efectuar un segundo estudio, permaneció positivo el Figlu, e iniciándose las primeras alteraciones en médula ósea, pudiéndose así pensar, que la respuesta en este tejido puede ser un poco tardía, de la que puede obtenerse por medio de la eliminación urinaria del formimino-glutámico.

Vemos también como hubo dos casos, con resultado positivo por medio de las dos pruebas, que al efectuar un segundo estudio con un intervalo de cuatro a ocho semanas y previo tratamiento con ácido fólico, no se encontró carencia de folatos en la segunda ocasión, por lo que suponemos, que el poder de recuperación puede manifestarse en forma semejante por medio de ambas pruebas.

En un estudio experimental de Herbert,¹⁴ en relación a la deficiencia de folatos en el humano, encontró que los cambios más tempranos suceden a los 22 días, cuando se determinaba el ácido fólico en el suero; éste era seguido por un intervalo de 95 días en las determinaciones de Figlu urinario y de 135 días por la eritropoiesis megaloblástica. Pero en la mujer embarazada la secuencia es acelerada y por tanto el intervalo de tiempo entre las manifestaciones dadas por las diferentes pruebas es más reducido. Este fenómeno confirma los hallazgos de nuestro estudio.

Por lo que se refiere a los datos de

edad y gestación podemos referir, que no encontramos ninguna relación de las dos pruebas con estos dos parámetros, lo que no está de acuerdo con un estudio de Hibbard,²⁷ quien si manifiesta una íntima conexión de las deficiencias de ácido fólico y el número de gestaciones.

Finalmente, debemos mencionar, que no observamos ningún elemento significativo entre los hallazgos, de sangre periférica y los estudios de eritropoiesis megaloblástica o los de Figlu, tanto por lo que se refiere a la concentración de hemoglobina como a las características de los neutrófilos polimorfonucleares.

RESUMEN

1. Se valoriza la importancia de los estudios nutricionales y en especial del ácido fólico, haciéndose mención de las características de las diferentes pruebas que existen para su determinación.
2. Se estudiaron en total 48 enfermas con embarazo normal a los que se les hicieron 56 estudios. En todos ellos se llevó a cabo estudio de médula ósea, determinación de Figlu urinario y estudio de sangre periférica.
3. Se encuentra conexión estrecha entre los datos obtenidos por la médula ósea y la determinación de Figlu.
4. No se encuentra relación con los datos de edad y gestación. Tampoco en lo que se refiere a los estudios de sangre periférica.
5. Se hace comentario sobre los hallazgos encontrados en las dos prue-

bas, analizándolas en conjunto y en forma aislada.

REFERENCIAS

1. Bachi, C., Coscia, G. C., Rossi, M. y Cagliero, L.: *Clinical study on serum folic acid at terms of normal pregnancy*. Minerva Méd. 52: 3728, 1961.
2. Baldrige, R. C.: *The metabolism of histidine. Effects of folic acid deficiency*. J. Biol. Chem. 231: 207, 1958.
3. Bennet, M. C.: *The assay of folic acid activity of liver*. J. Clin. Path. 17: 27, 1964.
4. Brewer, T. H. y Miali, J. B.: *Role of malnutrition, hepato dysfunction and gastrointestinal bacteria in the pathogenesis of acute anemia of pregnancy*. Am. J. Obst. and Gynec. 84: 1253, 1962.
5. Castelazo Ayala, L., Calderón Márquez, J. J., Chávez Azuela, J., Maqueo, M.: *Factores placentarios, nutricionales y hepáticos en la etiopatogenia de la toxemia gravídica*. GAC. MÉD. MÉX. 95: 967, 1965.
6. Karchmer, S. y cols.: *Influencia de la nutrición materna sobre el estado grávido puerperal normal y el recién nacido*. GAC. MÉD. MÉX. 97: 1308, 1967.
7. Coyle, C. y Geoghegan, F.: *The problem of anaemia in Dublin maternity hospital*. Proc. Roy. Soc. Med. 55: 764, 1962.
8. Herbert, V.: *Symposium on folic acid deficiency*. Proc. Roy. Soc. Med. 57: 377, 1964.
9. Hibbard, M. B. y Hibbard, E. D.: *Aetiological factors in abruptio placentae*. Brit. Med. J. 2: 1422, 1963.
10. Hibbard, B. M.: *The role of folic acid in pregnancy, with particular referencc to anaemia, abortion and abortion*. J. Obst. Gynec. Brit. Com. 71: 529, 1964.
11. Hibbard, E. D.: *Folic acid metabolism and human embryopathy*. Lancet, 1: 1254, 1965.
12. Soberón, J., Chávez Azuela, J., Soria, J., Espinosa, J. J., Masson, M.: *El metabolismo del ácido fólico en la toxemia del embarazo*. GAC. MÉD. MÉX. 97: 813, 1967.
13. Channarin, I., Mac Gibson, B. M., O'Sullivan, W. S. y Mollin, D. L.: *Folic acid deficiency in pregnancy. The pathogenia of megaloblastic anemia of pregnancy*. Lancet, 2: 634, 1959.

14. Giles, C. y Burton, H.: *Observations on prevention and diagnosis of anaemia in pregnancy*. Brit. Med. J. 2: 636, 1960.
15. Griffin, M. J.: *The biosynthesis of folic acid*. J. Biol. Chem. 239: 106, 1964.
16. Chanarin, I.: *Iron deficiency and its relation to folic acid status in pregnancy. Result of a clinical trial*. Brit. Med. J. 1: 480, 1965.
17. Chisolm, M.: *Follic acid excretion in anaemia of pregnancy*. Brit. Med. J. 1: 1366, 1964.
18. Burke, B. S.: *Nutrition studies during pregnancy*. Am. J. Obst. and Gynec. 46: 38, 1953.
19. Menon, M. L. K., Sengupta, M. y Romaswamy, N.: *Accidental haemorrhage and folic acid deficiency*. J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlth. 73: 49, 1966.
20. Tabor, H. y Wyngarden, L.: *A method for the determination of formimino-glutamic acid in urine*. J. Clin. Invest. 32: 824, 1959.
21. Waters, A. H. y Mollin, D. L.: *Studies on the folic acid activity of human serum*. J. Clin. Path. 14: 335, 1961.
22. Thambu, J. y Llewellyn-Jones, P.: *Bone marrow studies in abruptio placentae*. J. Obst. Gynec. Brit. Comm. 73: 930, 1966.
23. Chanarin, I.: *Studies in urinary formimoglutamic acid excretion*. Proc. Roy. Soc. Med. 57: 384, 1964.
24. Chanarin, I. y Berry, V.: *Estimation of serum, L. casei activity*. J. Clin. 91: 1271, 1964.
25. Lowenstein, L.: *Treatment of megaloblastic anemia*. Canad. Med. Ass. J. Path. 17: 111, 1964.
26. Hansen, N. A.: *On the diagnosis of folic acid deficiency*. Stockholm, Alnquist & Wiksell, 1964.
27. Hibbard, E. D.: *Abruptio placentae and folic acid deficiency*. Brit. Med. J. 2: 1422, 1963.