

Distribución de la concentración sérica de folato, folato eritrocitario y cobalamina

Jl Gutiérrez Revilla^a, F Pérez Hernández^b, J Castrillo Rubio^a, J Gracia Romero^c, P Bocos Terraz^a.

Resumen

Fundamento. El déficit subclínico de folato y cobalamina se ha relacionado con diversas patologías. El objetivo de este estudio ha sido establecer los valores de referencia de folato, folato eritrocitario y cobalamina, y determinar la prevalencia de déficit nutricional de estas vitaminas.

Sujetos y métodos. Se obtuvo una muestra de 159 sujetos de edad comprendida entre 1 mes y 84 años, que voluntariamente accedieron a participar en el estudio. Se estratificaron en grupos de < 15 años, 15-49 años y ≥ 50 años.

Resultados. La concentración sérica de folato, folato eritrocitario y cobalamina fue similar en hombres y mujeres ($P=0,691$, $P=0,627$ y $P=0,388$, respectivamente). Un 17% y un 25,2% de la muestra presentaron un déficit marginal e importante, respectivamente, de folato. En el grupo de edad de 15-49 años el déficit de folato asciende al 38,7% en mujeres y al 59,1% en hombres. Un 1,3% de la muestra presentó un déficit marginal de cobalamina.

Conclusiones. Se pone de manifiesto el buen estado nutricional en cuanto a las reservas de folato y cobalamina de la población estudiada, lo cual podría ser uno de los múltiples factores que contribuyen a explicar los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea.

Palabras clave: folato, folato eritrocitario, cobalamina, indicadores bioquímicos, estado nutricional.

Summary. Distribution of serum concentration of folate, red cell folate and cobalamine

Subclinical deficiency of folate and cobalamine has been associated with some disorders. The purpose of this study was to determine the reference values of folate, red cell folate and cobalamine and to examine the prevalence of deficits of these vitamins.

Methods. We studied a sample of 159 individuals aged between 1 month and 84 years, who had participated voluntarily in the present study. This group was stratified by age obtaining three groups < 15 years, 15-49 years and > 50 years.

Results. The serum concentration of folate, red cell folate and cobalamine was similar in men and women ($P=0,691$, $P=0,627$ and $P=0,388$, respectively). However, 17% and 25,2% subjects were found to have a marginal and severe deficits of folate, respectively. Folate deficit involved up to 38,7% women aged 15-49 years and up to 59,1% men within the same group. Some individuals (1,3%) had a marginal deficit of cobalamine.

Conclusions. The sample of individuals studied were found to have a good nutritional status with regard to stored folate and cobalamine. This could be one of the multiple factors to explain beneficial effects of mediterranean diet.

Keywords: folate, red cell folate, cobalamine, biochemical indicators, nutritional status.

INTRODUCCIÓN

El estado de salud de una población está relacionado con sus hábitos dietéticos. La evaluación del estado nutricional (1-3) puede permitir prever el patrón de morbimortalidad y la adopción de medidas preventivas.

Los indicadores bioquímicos de la ingesta de nutrientes constituyen una fuente de información complementaria a la obtenida mediante cuestionarios, dado que los errores asociados a los mismos no están correlacionados entre sí (1-3).

En los países desarrollados, aunque el déficit vitamínico no llega a constituir un problema de salud, existe una asociación entre algunas patologías [defectos de cierre del tubo neural (DTN), enfermedades cardiovasculares, cáncer, cataratas, enfermedad de Parkinson e inmunodepresión] y el déficit de algunas vitaminas (2,4,5). Estas enfermedades son las causantes de un 60% de la mortalidad en España (6) y conllevan un

importante coste sanitario. Los indicadores bioquímicos de déficit de folato a menudo aparecen en ausencia de alteraciones hematológicas (7). En consecuencia, un porcentaje importante de pacientes con estatus nutricional de folato deficitario y riesgo morbilidad aumentado no son detectados en el caso de utilizar sólo el criterio de anemia macrocítica como indicador de déficit de folato (7). Las posibles consecuencias y el coste añadido por el retraso en su detección, incluyen daño orgánico potencialmente irreversible y muerte causada por complicaciones neurológicas y cardiovasculares (7). A este respecto, la identificación preventiva de déficits vitamínicos podría influir y promocionar el estado de salud en nuestro ámbito de actuación.

Los hábitos nutricionales varían ampliamente en función de las características geográficas, socioeconómicas, culturales, etc. Por todo ello, se hace necesaria una evaluación bioquímica del estado nutricional de estas vitaminas en cada ámbito geográfico.

El objetivo del presente estudio ha sido establecer, por grupos de edad y sexo, los valores de referencia de folato, folato eritrocitario y cobalamina, con objeto de evaluar el estado nutricional en una muestra de la población de 1 mes a 84 años de edad.

^aServicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza

^bFarmacéutica de Atención Primaria. Gerencia Santander-Laredo. Santander.

^cServicio de Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario «Miguel Servet». Zaragoza.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra de población estudiada

La muestra objeto de estudio estuvo formada por 159 varones y mujeres presuntamente sanos, seleccionados entre las personas que llegaron al Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario «Miguel Servet» de Zaragoza. En la tabla I aparecen reflejadas las variables sociodemográficas del grupo de participantes en el estudio. Existieron una serie de factores de exclusión como raza distinta a la caucásica, uso de medicamentos que pudieran interferir en el metabolismo o eliminación del folato, utilización de complejos vitamínicos, no haber realizado un ayuno previo de 10-12 horas, padecimiento de enfermedades vasculares (infarto de miocardio, trombotasías, etc.), cáncer, enfermedades inmunodepresivas y presencia de historia familiar de defectos del tubo neural. Las condiciones de salud fueron determinadas en base al diagnóstico clínico y encuesta previa o simultánea a la obtención del espécimen.

Se informó y solicitó el consentimiento escrito a cada uno de los participantes voluntarios en el estudio, o a su representante legal. Además, el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario «Miguel Servet».

Obtención de las muestras

La extracción de sangre fue realizada entre las 8 y 10 de la mañana, tras estar los participantes un mínimo de 15 minutos en sedestación y tras realizar un ayuno de 12 horas (8). Con el fin de evitar hemólisis y venostasis, las muestras se obtuvieron por personal experimentado y en condiciones estandarizadas (8).

Tabla I. Características sociodemográficas de la muestra estudiada

Variables sociodemográficas		Muestra	
		n	%
Sexo	Edad (años)		
Mujeres	< 15	37	45,7
	15-49	31	38,3
	> 50	13	16
	Total	81	100
Hombres	< 15	41	52,6
	15-49	22	28,2
	> 50	15	19,2
	Total	78	100
Nivel de estudios	Primarios	48	30,2
	Secundarios	36	22,6
	Superior	16	10,1
	Sin escolarizar	59	37,1
Hábito de fumar	No fumador	124	78
	Fumador	35	22
Uso crónico de medicamentos	No	114	71,7
	Si	45	28,3
Consumo de alcohol	No	149	93,7
	Si	10	6,3
Estrés previo	No	143	89,9
	Si	16	10,1
Práctica de deporte	No	143	89,9
	Si	16	10,1

Las muestras fueron procesadas inmediatamente para evitar la degradación de las vitaminas. La extracción de sangre se realizó en tubo con anticoagulante (EDTA tripotásico) previamente enfriado a 4°C para la determinación de folato eritrocitario y tubo sin anticoagulante, mediante sistema de vacío (Vacutainer; Becton Dickinson and Co, Orangeburg, NJ). Posteriormente, se centrifugaron a 3000 x g durante 10 min, salvo la muestra de sangre para la determinación de folato eritrocitario, que se conservó directamente a -80°C. Cada suero fue alicuotado y conservado a -80°C hasta el momento de su análisis (8).

Determinaciones bioquímicas

La concentración sérica de folato, folato eritrocitario y cobalamina fue determinada mediante inmunoanálisis electroquimiluminiscente (ECLIA, Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania), siguiendo las recomendaciones realizadas por el fabricante y utilizando para ello el analizador Elecsys 2010 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania). Los coeficientes de variación intra e interserial de cada una de las determinaciones bioquímicas estuvieron por debajo de los aceptados como asumibles por el fabricante.

Análisis estadístico

Los criterios para la obtención de los valores de referencia en las distintas pruebas bioquímicas estudiadas, han sido los establecidos por el Grupo de Expertos en la Teoría de los Valores de Referencia (EPTRF) de la Federación Internacional de Química Clínica (8).

La estratificación del grupo de estudio en función de la edad se realizó en función de las estimaciones realizadas previamente, en las que se observó la influencia de los estrógenos en las determinaciones de las variables bioquímicas estudiadas. Se ha determinado la media y su intervalo de confianza del 95% de cada variable por grupo de edad y sexo, estimándose el porcentaje de individuos sin déficit, con déficit marginal y con déficit importante de las concentraciones séricas. El análisis para establecer la existencia de diferencias estadísticamente significativas se realizó mediante análisis de la varianza (test ANOVA) y prueba de Kruskal-Wallis, en función de las condiciones de aplicación. Las diferencias entre proporciones fueron estimadas mediante la prueba χ^2 . Para evaluar la tendencia, se utilizó la prueba de linealidad de ANOVA para las medias. El nivel de significación α se estableció en un 5%. Los cálculos estadísticos se realizaron con el programa SPSS para Windows (versión 10.0).

RESULTADOS

De los 159 participantes en el estudio, no se pudo determinar la concentración de folato eritrocitario en dos de ellos, quedando reducido el grupo a 157 participantes para esta determinación particular. El resto de determinaciones bioquímicas pudieron llevarse a cabo en todos los participantes. La distribución de la muestra según la edad, sexo y otras variables sociodemográficas se encuentra en la tabla I, donde se observa una distribución similar del sexo en los grupos de edad estudiados ($\chi^2 = 1,82$, $P = 0,402$). La existencia de variables con un porcentaje menor del 10% de participación (consumo de alcohol, presencia subjetiva de estrés previo y práctica de deporte) hace que los resultados obtenidos haya que utilizarlos de forma prudente, por el bajo número de participantes que cumplieren las características referidas.

En las tablas II-IV se recoge, respectivamente, la concentración media en suero junto a su intervalo de confianza y error estándar, por grupos de edad y sexo, para las tres magnitudes estudiadas.

La concentración de folato fue similar en hombres y mujeres, siendo la media (DE) de 15,2 (1,4) y 14,5 (1,1) nmol/L respectivamente, aunque dicha diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ($P=0,691$) (tabla II). Por el contrario, existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se estudiaron los distintos grupos de edad con independencia del sexo ($P<0,005$). El grupo de edad menor de 15 años presenta unas concentraciones superiores al resto de grupos, diferencia que se mantuvo al ser estratificado el grupo en función del sexo. Las mujeres menores de 15 años presentaron concentraciones de folato superiores a la del resto de grupos ($P=0,001$ con el grupo de 15-49 años, $P=0,02$ con el grupo de >50 años). En este mismo sentido, las concentraciones de folato en el grupo de hombres menores de 15 años, resultaron superiores a la del resto de grupos ($P<0,005$ entre <15 años y 15-49 años). Aparecieron diferencias estadísticamente significativas en función del sexo en el grupo de edad de 15-49 años, en el que las mujeres presentaban concentraciones de folato más altas que en el grupo de hombres ($P<0,05$). Un 17% de la muestra presentó un déficit marginal (7,9-10,2 nmol/L) y un 25,2% un déficit importante (<7,9 nmol/L) de folato (tabla V). Se observó una tendencia a disminuir el déficit marginal con la edad en mujeres y hombres, mientras que en el caso de déficit grave la mayor prevalencia se produce en el grupo de edad de 15-49 años en ambos sexos, siendo más acusado en el grupo de hombres (59,1%) frente al de mujeres (38,7%). La concentración de folato no parecía verse afectada por el consumo de tabaco o medicamentos, no así cuando se estudió su relación con el estrés y la práctica de deporte que tendían a disminuir su concentración ($P<0,001$).

Igualmente, las concentraciones de folato eritrocitario resultaron ser prácticamente iguales en hombres y mujeres ($P=$

Tabla II. Concentración media e intervalo de confianza del 95% del folato en suero, según edad y sexo

Edad (años)	n	Folato (nmol/L)		
		Media	IC del 95%	EEM
Mujeres**				
< 15***	37	18,8	14,5-23,1	2,13
15-49	31	10,2	8,4-11,8	0,82
> 50	13	12,2	10,0-14,5	1,02
Total	81	14,5	12,2-16,8	1,13
Hombres*				
< 15***	41	19,5	15,4-23,6	2,02
15-49	22	7,3	5,4-9,1	0,86
> 50	15	14,7	10,2-19,3	2,11
Total	78	15,2	12,5-17,7	1,29
Total *				
< 15	78	19,3	16,3-22,0	1,45
15-49	53	8,8	7,7-10,2	0,61
> 50	28	13,6	11,1-16,1	1,22
Total	159	14,7	13,1-16,5	0,86

IC: intervalo de confianza de la media; EEM: error estándar de la media.

* $P<0,005$ entre todos los grupos de edad; ** $P=0,001$. *** $P=0,001$ con el grupo de 15-49 años, $P=0,02$ con el grupo de >50 años; **** $P<0,005$ entre <15 años y 15-49 años.

Tabla III. Concentración media e intervalo de confianza del 95% de folato intraeritrocitario, según edad y sexo.

Edad (años)	n	Folato eritrocitario (nmol/L)		
		Media	IC del 95%	EEM
Mujeres				
< 15	37	1.009,5	862,2-1.157,0	72,7
15-49	31	932,7	845,0-1.020,6	43,0
> 50	13	1.170,8	851,3-1.490,3	146,6
Total	81	1.006,1	918,2-1.094,0	44,2
Hombres				
< 15	40	1.118,7	948,8-1.288,4	84,0
15-49	21	845,4	742,1-948,8	49,6
> 50	15	1.095,4	926,3-1.264,2	78,8
Total	76	1.038,5	938,4-1.138,7	50,3
Total *				
< 15	77	1.066,2	954,9-1.177,6	55,9
15-49**	52	897,6	831,8-963,3	32,7
> 50	28	1.130,5	968,7-1.292,1	78,8
Total	157	1.021,7	956,0-1.087,5	33,3

IC: intervalo de confianza de la media; EEM: error estándar de la media. * $P=0,02$ entre todos los grupos de edad; ** $P=0,03$ con el resto de grupos.

Tabla IV. Concentración media e intervalo de confianza del 95% de cobalamina en suero, según edad y sexo

Edad (años)	n	Cobalamina (pmol/L)		
		Media	IC del 95%	EEM
Mujeres*				
< 15**	37	641,1	556,0-726,3	42,0
15-49	31	426,3	360,3-492,3	32,3
> 50	13	416,3	337,4-495,2	36,2
Total	81	522,9	470,5-575,2	26,3
Hombres*				
< 15**	41	617,8	533,2-687,7	38,2
15-49	22	340,2	302,1-378,3	18,3
> 50	15	385,0	313,8-456,1	33,2
Total	78	490,9	439,2-542,5	26,0
Total *				
< 15**	78	625,0	569,0-681,1	28,2
15-49	53	390,6	348,3-432,9	21,1
> 50	28	399,5	349,9-449,2	24,2
Total	159	507,2	470,7-543,6	18,5

IC: intervalo de confianza de la media; EEM: error estándar de la media.

* $P<0,005$ entre todos los grupos de edad; ** $P<0,005$ con el resto de grupos.

0,627), presentando una media (DE) de 1006,1 (44,2) nmol/L y 1038,5 (50,3) nmol/L respectivamente (tabla III). Por el contrario, existieron diferencias estadísticamente significativas cuando se estudian los distintos grupos de edad con independencia del sexo ($P=0,02$). El grupo de edad de 15-49 años presentó unas concentraciones inferiores al resto de grupos ($P=0,03$). La concentración de folato eritrocitario no parecía verse afectada por el consumo de tabaco, medicamentos o estrés subjetivo, pero sí con la práctica de deporte que tendían a disminuir su concentración ($P=0,01$).

Si el déficit de folato eritrocitario se define como aquellas concentraciones inferiores a 317,2 nmol/L (24), en el presente

Tabla V. Distribución de la muestra por niveles de folato en suero, según edad y sexo

Edad (años)	Valores de referencia >10,2		Folato (nmol/L) Déficit marginal 7,9-10,2		Déficit severo <7,9	
	n	%	n	%	n	%
Mujeres						
< 15	23	62,2	6	16,2	8	21,6
15-49	14	45,2	5	16,1	12	38,7
>50	10	76,9	1	7,7	2	15,4
Total	47	58	12	14,8	22	27,2
Hombres						
< 15	30	73,2	8	19,5	3	7,3
15-49	4	18,2	5	22,7	13	59,1
>50	11	73,3	2	13,3	2	13,3
Total	45	57,7	15	19,2	18	23,1
Total						
< 15	53	67,9	14	17,9	11	14,1
15-49	18	34	10	18,9	25	47,2
>50	21	75	3	10,7	4	14,3
Total	92	57,9	27	17	40	25,2

estudio no se han encontrado participantes con déficit de folato eritrocitario. Por otra parte, las concentraciones de folato eritrocitario inferiores a 453,2 nmol/L son indicativas de un balance de folato negativo (24), presentándose sólo el dos participantes (1,3%), mientras que los 155 participantes restantes (98,7%) presentaron concentraciones superiores a 453,2 nmol/L.

Aunque aparentemente las concentraciones de cobalamina resultaron ser superiores en mujeres (media= 522,9 pmol/L, DE=26,3) que en hombres (media= 490,9 pmol/L, DE= 25,9), la diferencia no llegó a ser estadísticamente significativa ($P= 0,388$) (tabla IV). Al igual que ocurría con las concentraciones de folato, el grupo de edad menor de 15 años presentó unas concentraciones superiores al resto de grupos, diferencia que se mantuvo al ser estratificado el grupo en función del sexo. Las mujeres menores de 15 años presentaron concentraciones de cobalamina superiores a las del resto de grupos ($P<0,005$ con el grupo de 15-49 años y con el grupo de >50 años). En este mismo sentido, las concentraciones de cobalamina en el grupo de hombres menores de 15 años, resultaron superiores a la del resto de grupos ($P<0,005$). La prevalencia de déficit marginal (73,8-146,8 pmol/L) en el total de la muestra fue del 1,3%, no existiendo ningún caso de déficit importante (<73,8 pmol/L) (tabla VI). Al igual que ocurría con la concentración de folato eritrocitario, la concentración de cobalamina no parecía verse afectada por el consumo de tabaco, medicamentos o estrés subjetivo, pero sí con la práctica de deporte que tendían a disminuir su concentración ($P= 0,04$).

DISCUSIÓN

No existen estudios que aborden el estado nutricional de la población aragonesa, aunque sí en algunas Comunidades Autónomas como el Estudio del Estado Nutricional y de la Ingesta Dietética de la Población Catalana (1992-1993) (9,10), encuesta nutricional de la Comunidad Vasca (11), de la ciudad de Alicante (12) y de la Comunidad de Madrid (13) y encuesta de nutrición de la Comunidad Valenciana (14).

Aunque este estudio no es representativo de la población aragonesa, en la tabla I se presentan los datos descriptivos de

la población estudiada, presentando una distribución homogénea por edades y sexo.

En el presente estudio, el folato se determinó en muestras de suero. Éste es el indicador bioquímico más utilizado para evaluar el estado nutricional en folato, pero está muy influenciado por la ingesta reciente y no informa de las reservas corporales. El folato en la sangre representa el folato tomado en la última semana, mientras que el folato eritrocitario representa la ingesta a largo plazo (15,16). Las concentraciones en suero o plasma reflejan simplemente la concentración transitoria de la vitamina entre la absorción y la utilización o almacenamiento; son las menos adecuadas para establecer el estatus de folato. Las reservas del cuerpo humano pueden ser suficientes para evitar durante 4-5 meses la aparición de síntomas clínicos de carencia (15,16). El folato bajo es un indicador de balance negativo de folatos y sólo, si persiste bajo más de un mes, indi-

Tabla VI. Distribución de la muestra por niveles de cobalamina en suero, según edad y sexo

Edad (años)	Cobalamina (pg/mL)			
	Valores de referencia $\geq 147,6$		Déficit marginal 73,8-146,8	
	n	%	n	%
Mujeres				
< 15	37	100	0	0
15-49	30	96,8	1	3,2
>50	13	100	0	0
Total	80	98,8	1	1,2
Hombres				
< 15	40	97,6	1	2,4
15-49	22	100	0	0
>50	15	100	0	0
Total	77	98,7	1	1,3
Total				
< 15	77	98,7	1	1,3
15-49	52	98,1	1	1,9
>50	28	100	0	0
Total	157	98,7	2	1,3

ca depleción de reservas y se asocia a disminución de folato eritrocitario, el cual es mejor indicador de ingesta a largo plazo y de reservas hepáticas (15,16). La concentración de folato eritrocitario es relativamente estable y refleja de forma más real el estatus de folato medio de cada persona en el periodo de 3 meses (17), pero su análisis ha sido criticado debido a su pobre reproducibilidad (18). La vida media del folato eritrocitario es aproximadamente de 100 días.

La concentración media de folato en suero, que se obtiene en un estudio y el punto de corte establecido para definir el estado deficitario, dependen del método analítico empleado (16). Si en lugar de tomar el punto de corte establecido por Fianza (16) (7,9 nmol/L), basado en la aparición de granulocitos polisegmentados, se hubiera tomado el valor de 6,8 nmol/L, utilizado en otros estudios, la prevalencia de déficit importante obtenida hubiera sido del 19,5%, en lugar del 25,2% aquí descrito. Cabe destacar la elevada prevalencia de déficit severo en el grupo de edad de 15-49 años (47,2%), siendo mayor en hombres (59,1%) que en mujeres (38,7%). Al igual que en otros estudios (10), en el grupo de edad de 15-49 años es donde aparece un aumento del porcentaje de personas con déficit severo de folato en comparación a edades superiores (>50 años), hecho que contrasta con otros estudios en los que se describe un aumento del riesgo de déficit al aumentar la edad (15). A diferencia de otros trabajos, se ha estudiado el grupo de población menor de 15 años, donde el porcentaje de déficit severo es similar al presente en el grupo de edad de mayores de 50 años. En un estudio realizado en Alemania (16) sobre 420 individuos presuntamente sanos, la concentración [14,7 (7,9) nmol/L] y mediana (12,9 nmol/L) de folato han sido similares a las del presente estudio. En Holanda, las concentraciones medias detectadas en 444 individuos de 20 a 79 años oscilaron entre 11,3 y 14,3 nmol/L (19). En el estudio SÉNECA, un estudio europeo de población anciana (70-75 años), la concentración media de folato en suero osciló entre países entre 12,7 y 22,4 nmol/L, siendo el valor observado en Betanzos (España) de 16,1 nmol/L (20), que es ligeramente superior al obtenido en el presente estudio. Por lo que respecta a los índices de déficit severo, en una muestra de población anciana en el Reino Unido, la prevalencia fue del 7% en varones y el 3% en mujeres (21). En Italia, dicha prevalencia fue del 9,9% entre 201 donantes de sangre (22). En 548 miembros de la cohorte de Framingham de 67 a 96 años de edad, la concentración media de folato sérico fue de 22 (18,8) nmol/L, presentando un 2,9% de la muestra concentraciones inferiores a 5,9 nmol/L (23). En relación con otros estudios poblacionales en España, la prevalencia de déficit importante (< 6,8 nmol/L) fue superior en el País Vasco (16%) (11). Aunque el folato en suero está bastante bien correlacionado con la ingesta (2), otros factores influyen en su concentración; así, el consumo excesivo de alcohol, el tabaco, los anticonceptivos orales y otros fármacos lo disminuyen (2,3,15,16). En el presente estudio no se constató relación con el consumo de tabaco y medicamentos.

Los valores de folato eritrocitario en adultos están comprendidos entre 362,6-1.450,2 nmol/L, definiéndose el déficit como concentraciones inferiores a 317,2 nmol/L (24). Las concentraciones de folato eritrocitario inferiores a 453,2 nmol/L son indicativas de un balance de folato negativo. En el presente estudio no se han encontrado participantes con concentraciones inferiores a 317,2 nmol/L y sólo el 1,3% presentaron concentraciones inferiores a 453,2 nmol/L. Estos resultados podrían contrastar con los obtenidos para el folato,

aunque si se tiene en cuenta el objetivo de la determinación de folato, parece que la determinación de folato eritrocitario es más adecuada para valorar las reservas de folato. Por otra parte, estos resultados confirman la influencia de la dieta en las concentraciones de folato, mientras que esta influencia no aparece en la determinación de folato eritrocitario (salvo que existan carencias nutricionales persistentes). Además, la concentración de folato eritrocitario es un indicador del riesgo de déficit en folato en mujeres en edad gestacional (25). Otro interés del folato eritrocitario es su utilización como indicador del riesgo de déficit de folato en la población general, debido a las asociaciones inversas entre el estatus de folato y el riesgo de enfermedad cardiovascular (26) y varios tipos de cánceres (27).

En cuanto a la cobalamina, se observaron concentraciones más altas en mujeres que en hombres, pero a diferencia de otros estudios (15) estas diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas. No se detectó ningún caso de déficit importante (<73,8 pmol/L), indicativo de depleción de reservas, y sólo un 1,3% presentó concentraciones entre 73,8 y 146,8 pmol/L, las cuales no son específicas de déficit nutricional de cobalamina (15). En países desarrollados, el déficit de cobalamina es raro, excepto en vegetarianos estrictos, dado que la cobalamina se encuentra en abundancia en los alimentos de origen animal (carne, pescado y huevos) (15). No obstante, en edades avanzadas y en casos de hipocloridía, gastrectomía y gastritis crónica atrófica, es frecuente el déficit de cobalamina, debido a la mala absorción de la vitamina por déficit de su proteína transportadora (factor intrínseco). En estos casos la concentración sérica de cobalamina no es un buen indicador de la ingesta (15). En el anteriormente mencionado estudio SÉNECA, la concentración media de cobalamina en suero osciló entre países entre 212,4 y 377,5 pmol/L, siendo el valor más alto el observado en Betanzos (España), y la prevalencia media de déficit (<110,7 pmol/L) fue del 2,7%, siendo nula en Betanzos (20). En relación con otros estudios de ámbito internacional, también se observaron concentraciones medias de cobalamina en suero inferiores. Así en una muestra de 207 donantes de sangre (18-64 años) en Holanda, la concentración media fue de 306,2 (113,0) pmol/L y la mediana fue de 382,2 pmol/L, con un 3% de individuos con < 147,6 pmol/L (19). En la cohorte de ancianos de Framingham, fue del 5,3% siendo la concentración media de 315,0 pmol/L (23). En relación con otros estudios poblacionales en España, es de destacar que en Canarias la concentración de cobalamina en suero fue inferior [382,6 (210,8) pmol/L], mediana (344,6 pmol/L) y mayor la prevalencia de déficit (8,5% con < 147,6 pmol/L) (14); también en el País Vasco la prevalencia de déficit fue superior (11) (12% de la muestra con < 147,6 pmol/L).

El déficit de folato y cobalamina producen anemia megaloblástica y el déficit de cobalamina se asocia, además, a alteraciones neurológicas (1,2,15,16). El folato y la cobalamina son cruciales en la síntesis de ácidos nucleicos y en la replicación celular normal (1,2,15,16). Un déficit crónico de folato puede producir alteraciones en la metilación del ADN; la hipometilación del ADN está implicada en la expresión de ciertos genes relacionados con el control del ciclo celular, y en el riesgo de cáncer (3,4). Existen evidencias de que el folato podría proteger frente al cáncer de colon y recto. Dado que el folato y la cobalamina actúan como cofactores enzimáticos en el metabolismo de la homocisteína, las concentraciones bajas de estas

enzimas se asocian a concentraciones elevadas de homocisteína en plasma, siendo un factor de riesgo independiente de arterioesclerosis y cardiopatía isquémica (3,4,28). Se observaron concentraciones elevadas de homocisteína incluso con valores de folato y cobalamina consideradas como normales desde el punto de vista de aparición de anomalías en los hematíes (2).

El buen estado nutricional, en lo que respecta a las concentraciones de folato eritrocitario y cobalamina, observado en este estudio podría, pues, constituir uno de los múltiples factores de la dieta española que permiten explicar los efectos beneficiosos de la dieta mediterránea en España respecto de otros países desarrollados.

Correspondencia:
Dr. José Ignacio Gutiérrez Revilla.
Servicio de Bioquímica Clínica.
Sección de Genética.
Hospital Universitario «Miguel Servet».
Paseo Isabel La Católica 1 y 3.
50009. Zaragoza.
joseignaciogutierrez@redfarma.org

BIBLIOGRAFÍA

- Serra Majen L, Arancata J, Mataix J. Nutrición y salud pública. Método, bases científicas y aplicaciones. Barcelona: Masson, 1995.
- Willett W. Nutritional Epidemiology 2nd ed. Oxford: Oxford University Press, 1998.
- Margetts BM, Nelson M. Design concepts in nutritional epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 1997.
- World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 1997.
- Frei B. Natural antioxidants in human health and disease. San Diego: Academic Press, 1994.
- Martínez de Aragón MV, Yacer A. Mortalidad en España 1995. Mortalidad general y principales causas de muerte y de años potenciales de vida perdidos (I). Boletín Epidemiológico Semanal 1998; 6: 105-116.
- Green R, Miller JW. Folate deficiency beyond megaloblastic anemia: hyperhomocysteinemia and other manifestations of dysfunctional folate status. Seminars Hematol 1999; 36: 47-64.
- Queralto Compañó JM. Teoría de los valores de referencia. Documentos de la Comisión de Valores de Referencia. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. 1997.
- Serra L, Ribas L, García R, Ramón JM, Salvador G, Farran A, et al. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana (1992-1993). Barcelona: Departament de Sanitat i Seguretat Social, 1996.
- García R, Serra L, Sabater, Olmos M, Ribas L, Salleras L. Distribución de la concentración sérica de vitamina C, ácido fólico y vitamina B12 en una muestra representativa de la población adulta de Cataluña. Med Clin 2002; 118 (4): 135-41.
- Aranceta J, Pérez C, Marzana I, Eguileor I, González de Galdeano L, Sáenz de Buruaga J. Encuesta de Nutrición de la Comunidad Autónoma Vasca. Tendencias de consumo alimentario, indicadores bioquímicos y estado nutricional de la población adulta de la Comunidad Autónoma Vasca. EINUT-I. Vitoria: Gobierno Vasco, 1995.
- Aranceta J, Mataix J, Pérez C, Medrano J. Encuesta alimentaria de la ciudad de Alicante 1991. En: Medrano J. Dieta mediterránea y Alicante. Universidad de Alicante, Alicante, 1995 (en prensa).
- Aranceta J, Pérez C, Amela C, García R. Encuesta de Nutrición de la Comunidad de Madrid. Documentos Técnicos de Salud Pública nº 18. Dirección General de Prevención y Promoción de la Salud, Comunidad de Madrid. Madrid, 1994.
- Vioque J, Quiles J. Resultados preliminares de la Encuesta de Nutrición de la Comunidad Valenciana. Guías Alimentarias para la población española. SG Editores, 1995.
- Gibson RS. Nutritional assessment. A laboratory manual. New York: Oxford University Press, 1993.
- Fidanza F. Nutritional Status Assessment. A manual for population studies. London: Chapman and Hall, 1991.
- Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. Q J Med 1993; 86: 703-8.
- Locksmith GJ, Duff P. Preventing neural tube defects: The importance of periconceptional folic acid supplements. Obstet Gynecol 1998; 91 (6): 1027-32.
- Brussaard JH, Lowik MR, Van den Berg H, Brants HA, Goldbohm RA. Folate intake and status among adults in the Netherlands. Eur J Clin Nutr 1997; 51 (3): 46-50.
- Euronut SENECA investigators. Nutritional status: blood vitamins A, E, B₆, B₁₂, folic acid and carotene. Eur J Clin Nutr 1991; 45: 63-82.
- Bailey AL, Maisey S, Southon S, Wright AJ, Finglas PM, Fulcher RA. Relationships between micronutrient intake and biochemical indicators of nutrient intake and biochemical indicators of nutrient adequacy in a free-living elderly UK population. Br J Nutr 1997; 77: 225-42.
- Cafolla A, Dragoni F, Girelli G, Tosti ME, Costante A, Pastorelli D, et al. Folate status in Italian blood donors: relationship to gender and smoking. Haematologica 2000; 85: 694-8.
- Lindenbaum J, Rosenberg IH, Wilson PWF, Stabler SP, Allen RH. Prevalence of cobalamin deficiency in the Framingham elderly population. Am J Clin Nutr 1994; 60: 2-11.
- Lewis DP, van Dyke DC, Stumbo PJ, Berg MJ. Drug and environmental factors associated with adverse pregnancy outcomes. Part II: Improvement with folic acid. Ann Pharmacother 1998; 32: 947-60.
- Wright AJ, Finglas PM, Southon S. Erythrocyte folate analysis: a cause for concern?. Clin Chem 1998; 44 (9): 1886-91.
- Wilcken DEL. MTHFR 677C-T mutation, folate intake, neural-tube defect, and risk of cardiovascular disease. Lancet 1997; 350: 603-4.
- Fenech M. Folate and cancer initiation. Will folate fortification help to prevent genetic events that could initiate cancer?. Aust J Nutr Diet 1996; 53: 13-7.
- Brattstrom L, Wilcken DEL, Ohrvik J, Brudin L. Common methyltetrahydrofolate reductase gene mutation leads to hyperhomocysteinemia but not to vascular disease. The result of a meta-analysis. Circulation 1998; 98: 2520-26.