

El folato sanguíneo en personas con alcoholismo crónico, con y sin cirrosis hepática

Enrique Márquez Sánchez, Rubén Becerril Patlán, Lourdes Pineda Ayala, Guillermo León López, Rufino Juárez Mejía, Candelaria Gómez Maturano, Centro Médico la Raza, IMSS

Resumen

Para conocer los niveles de folatos sanguíneos en personas sanas, con alcoholismo crónico con y sin cirrosis hepática, estudiamos a un grupo de individuos sanos ($n=101$), a 20 sujetos con cirrosis por alcohol (Grupo I), 5 con cirrosis no etilíca (Grupo II) y 13 con alcoholismo crónico (Grupo III). Los diagnósticos se hicieron mediante juicio clínico, pruebas químicas de función hepática y en los grupos I y II además con biopsia hepática. Todos los pacientes con cirrosis tenían insuficiencia hepática grado "A" de Child.

El folato sérico se determinó por el método microbiológico y el eritrocítico se calculó de manera indirecta. Las pruebas estadísticas aplicadas fueron: Análisis de varianza, T-Student, Distribución Z y correlación lineal.

El folato sérico en el grupo control fue 9.08 ± 3.9 ng/ml y el eritrocítico 322.4 ± 155.4 ng/ml. No influyeron en estos niveles ni la edad ni el sexo. La concentración (ng/ml) de folato sérico y eritrocítico en los otros grupos fue: Grupo I, 7.91 ± 3.92 y 364.1 ± 161.1 ; Grupo II, 15.4 ± 4.8 y 447.2 ± 301.7 y el Grupo III, 5.72 ± 2.80 y 247.7 ± 84.5 . Estos últimos niveles fueron los más bajos ($p < 0.05$) y la correlación entre ambos fue alta y directa ($r = 0.772$, $m = 0.026$).

Los niveles de folatos en las personas sanas fueron similares a los informados para otros países y no hubo correlación entre el folato sérico y el eritrocítico. Los eritrocíticos por etanol y de origen no etílico tuvieron concentraciones normales de folatos. En este estudio se demostró que sólo en el alcoholismo crónico, el folato sérico y eritrocítico están disminuidos de manera significativa, que ambas reducciones ocurren en forma directa y proporcional y que en la cirrosis por etanol con insuficiencia hepática leve tales niveles son normales.

Summary

To determine the levels of blood folates in healthy individuals and in subjects with chronic alcoholism, with and without hepatic cirrhosis, we studied a group of 101 healthy adults, 20 persons with alcoholic cirrhosis (group I); 5 with non-ethylc cirrhosis (group II) and 13 with chronic alcoholism (group III). Diagnosis was based on clinical judgement, hepatic function tests; and hepatic biopsies were performed in groups I and II. All patients with cirrhosis had Child's A hepatic insufficiency. Serum folate was determined through microbiological tests and erythrocytic folate was calculated indirectly. Statistical tests used were: Student t, Z distribution and linear correlation test. Serum folate in the control group was 9.08 ± 3.9 ng/ml and erythrocytic folate was 322.4 ± 155.4 ng/ml. Neither age nor sex influenced these levels. Concentrations (ng/ml) of serum and erythrocytic folates in each of the other groups were: Group I, 7.91 ± 3.92 and 364 ± 161.1 ; Group II, 15.4 ± 4.8 and 447.2 ± 301.7 , and Group III, 5.72 ± 2.8 and 247.7 ± 84.5 . These last levels were the lowest ($p < 0.05$) and their correlation was high and direct ($r = 0.772$). Folate levels in healthy persons were similar to those found in other countries, and a correlation between them was found. The ethanol and non-ethanol cirrhotic patients had normal folate concentrations. This study shows that serum and erythrocytic folates are significantly decreased only in chronic alcoholism, and that both reductions are direct and proportional, and also that in ethanol cirrhosis with Child's A hepatic insufficiency these levels are normal.

Introducción

El síndrome de deficiencia de folatos fue descrito por primera vez en monos en 1901¹⁷; treinta años después se iniciaron las investigaciones de las funciones biológicas³⁶.

Los folatos son una familia de compuestos integrada por el ácido fólico y sus derivados. El ácido fólico es una vitamina que no puede ser sintetizada por los mamíferos, el hombre lo obtiene de fuentes exógenas y del producido por la flora bacteriana intestinal. Su absorción intestinal^{30, 3}, su transporte protéico^{21, 35} y los sitios de depósito están bien determinados^{12, 7}.

La etiología del síndrome de deficiencia de folatos es múltiple^{1, 11}. El alcoholismo y las enfermedades hepáticas crónicas son algunas de sus causas^{4, 5}.

El hígado participa de manera importante en el metabolismo de los folatos, siendo el sitio de almacén principal y de producción de algunas enzimas esenciales en su metabolismo⁹.

Las causas que pueden condicionar una reducción de los niveles sanguíneos de folatos en el alcoholismo y la cirrosis son: reducción de su aporte dietético⁴, deficiente absorción intestinal¹⁵, aumento de su secreción urinaria³¹ y bloqueo de su metabolismo por el etanol^{18, 37}. Sin

embargo, los resultados de estudios previos no son uniformes y muestran concentraciones séricas normales, bajas e inclusive altas^{4 18 31}. Esto último se ha observado en la cirrosis no etílica.

Los valores normales de folatos sanguíneos descritos en distintos países tienen una amplia variación^{14 7}, mientras que en nuestro país no encontramos estudios al respecto. Puesto que en México desconocemos los valores normales de folatos sanguíneos y ya que estos niveles varían ampliamente en alcohólicos, cirróticos por etanol y cirróticos de origen no etílico, el propósito de nuestro estudio fue conocer los niveles de folatos sérico y eritrocítico en personas sanas, alcohólicas con y sin cirrosis y sujetos con cirrosis no etílica.

Pacientes y métodos

Los sujetos estudiados fueron distribuidos en cuatro grupos. Un grupo control de personas sanas, mayores de 18 años, sin distinción de sexo, que no hubiesen padecido enfermedades agudas en el último mes, con estudio físico normal, lo mismo que la citología hemática y las pruebas de función hepática y renal. Con hemoglobina mayor de 13 gr%. Con objeto de comparar los niveles de folatos, según la edad, se hicieron dos subgrupos, uno de ellos de 18 a 50 y el otro de 51 a 82 años.

Las condiciones de inclusión para todos los grupos fueron que no tuvieran embarazo, no haber ingerido anti-conceptivos en los últimos 5 meses, ni antibióticos y no haber sufrido sangrados en los 2 y 3 meses anteriores. Mediante la contestación de un formulario determinamos la ingesta adecuada diaria de folatos en el grupo control (50 gamas/día). Grupo I. Personas con cirrosis alcohólicas. Grupo II. Con cirrosis de origen no etílico y en el grupo III, los enfermos con alcoholismo crónico sin daño hepático.

Los diagnósticos se hicieron mediante juicio clínico, pruebas bioquímicas y biopsia hepática percutánea^{25 26}.

Solo se escogieron para el estudio a los enfermos con insuficiencia hepática Child A²⁹. El diagnóstico de alcoholismo fue según la definición del DSM-III*². El método empleado para la determinación de folatos fue el microbiológico^{13 20}. Para el cálculo del folato eritrocítico se utilizó la siguiente fórmula:

$$Fe = FST - Fs [(1 - Ht)] / Ht$$

En donde Fe es folato eritrocítico, FST folato sanguíneo completo, Fs folato sérico y Ht hematócrito.

El análisis estadístico aplicado consistió en la T de Student, Análisis de varianza (ambos con grado de significancia de $p < 0.05$). Distribución Z y Correlación Lineal por mínimos cuadrados.

Resultados

Se integró al grupo control con 101 personas; 55 hombres y 46 mujeres, de 18 a 56 años (\bar{X} = 42). El promedio del grupo para el folato sérico fue de 9.08 ± 3.9 ng/ml y para el folato eritrocítico de 322.4 ± 155.4 ng/ml. La comparación de ambos niveles entre sexos y los dos grupos de edades no mostró diferencia significativa ($p > 0.05$), cuadro I, y no hubo relación entre el folato sérico y el eritrocítico ($r = 0.3639$, $m = 0.009$).

	SEXO		EDAD años		PROMEDIO
	HOMBRES	MUJERES	18-50	51-52	
	(55)	(46)	(67)	(26)	
F SERICO	9.02 ± 4.26	9.15 ± 3.50	9.48 ± 4.37	8.5 ± 3.1	9.08 ± 3.9
O L A T O ERITROCITICO					
(ng/ml)	331 ± 152.1	310 ± 158.6	331 ± 146.5	304 ± 175	322 ± 155.4

() número de pacientes

Cuadro I.- Folato sérico y eritrocítico en personas sanas. Su comparación entre los sexos y grupos de edad no mostró diferencia significativa ($p > 0.05$).

El grupo I, estuvo formado por 20 sujetos, 17 hombres y 3 mujeres, con edades de 28 a 66 años (\bar{X} = 48). El grupo II, por cinco mujeres, de 27 a 58 años de edad (\bar{X} = 45) y al grupo III, por 13 personas, 12 hombres y una mujer, de 27 a 60 años (\bar{X} = 41). Todos los sujetos del grupo I y II tuvieron comprobación diagnóstica de la cirrosis mediante biopsia percutánea. Las cinco mujeres del grupo II, tuvieron cirrosis probablemente de origen viral secundaria a hemotransfusión.

La comparación de los niveles de folatos normales con el de los grupos de pacientes se muestran en el cuadro II. La única diferencia significativa la presentó el grupo III, tanto para el folato sérico como para el eritrocítico; ambos estuvieron por debajo del normal ($p < 0.05$) (Fig. 1).

*Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales.

GRUPO	FOLATO SÉRICO (ng/ml)	FOLATO ERITROCÍTICO (ng/ml)	CORRELACION (r)
Control (101)	9.08 ± 3.9 *	322 ± 155.4 *	0.3639
I (20)	7.91 ± 3.9	364 ± 161.1	0.054
II (5)	3.4 ± 4.8	447.2 ± 301.7	-0.553
III (13)	5.72 ± 2.8 *	247.7 ± 84.5*	0.772

Cuadro II.- Comparación de los niveles de folatos entre los 4 grupos.

*Comparación del grupo control con el III, p 0.05

NS = no significa.

***p < 0.05

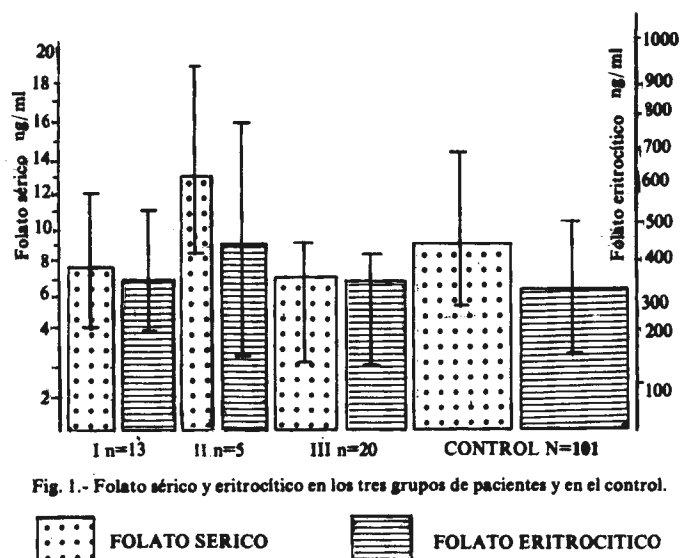


Fig. 1.- Folato sérico y eritrocítico en los tres grupos de pacientes y en el control.

Discusión

En este estudio los resultados fueron los siguientes: 1) Las personas sanas tuvieron niveles de folatos sanguíneos semejantes a los informados en algunos países y no influyen en sus valores el sexo ni la edad; 2) Los enfermos con cirrosis por etanol presentaron concentraciones de folatos dentro de lo normal; 3) En los casos de cirrosis no alcohólica, los niveles de folatos fueron mayores al del grupo control, pero no de manera significativa y 4) En el alcoholismo crónico observamos niveles inferiores al normal y en este grupo hubo una correlación directa y

significativa entre los dos niveles de folatos.

Las concentraciones de folato sérico y eritrocítico informados en la literatura van de 2 - 45 ng/ml y 24-875 ng/ml respectivamente^{1 28 20}. Debido a esta variación era necesario determinar primero los valores normales para una población mexicana. Por circunstancias de cobertura asistencial, escogimos la zona norte de la ciudad de México. Los valores obtenidos en el grupo control no variaron conforme a la edad o al sexo. Así, en promedio el folato sérico fué de 9.8 ± 3.94 y el eritrocítico de 322.4 ± 155.4 ng/ml.

En la cirrosis alcohólica existen circunstancias por las que pueden disminuir las concentraciones de folatos^{9 10 16 18 19 31}. No obstante, en nuestros pacientes los folatos fueron normales. En contraste informes previos determinaron concentraciones bajas^{4 7 24}. Es posible que esta diferencia esté en función del grado de insuficiencia hepática y que en la de grado leve, como la de nuestros pacientes, aún las concentraciones sanguíneas de folatos sea normal. Futuras investigaciones deberán relacionar los distintos grado de falla hepática con los niveles de folatos.

Desconocemos el comportamiento del folato total corporal en estos enfermos, pero es de esperarse que estén disminuidos, dado el tipo de daño histológico y ya que el hígado significa el sitio de mayor depósito de folato y de vitamina B₁₂³².

En la cirrosis no alcohólica las concentraciones de folatos fueron normales, pero superiores a las del grupo I y III (diferencia no significativa).

En el grupo con alcoholismo crónico se presentaron cambios significativos; los niveles de folato sérico y eritrocítico fueron más bajos al normal y cuando se compararon con los otros dos grupos, el eritrocítico fue menor al del grupo I. La correlación, en este grupo III, entre el folato sérico y el eritrocítico fue alta y directa. Esto indica que en los enfermos de alcoholismo crónico, tanto el folato disponible circulante (sérico) como el de un sitio de almacén (eritrocítico), están disminuidos.

Otros estudios deberán hacer un seguimiento más amplio para confirmar si la depleción de las concentraciones sanguíneas de folatos precede a la reducción de la reserva total de folato.

En resumen, parece ser que el alcoholismo crónico ejerce un mayor efecto negativo en el metabolismo de folatos que la cirrosis hepática con insuficiencia hepática leve.

Referencias

1. Alter H, Zvaier N y Rath C. Interrelationship of rheumatoid arthritis; folic acid aspirin. *Blood*. 38:405-16; 1971.
2. American Psychiatric Association. 1983. "Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales" Ed. Masson S.A. Barcelona España. 179-81 pp.
3. Baker H, Thompson A, Feinfol S y Pranck O. Role of jejunum in absorption of folic acid and its polyglutamates. *Am J Clin Nut*. 22: 124-32; 1969.
4. Baker H, Frank O, Zetterman y cols. Inability of chronic alcoholics with liver disease to use food as source of folates thiamin and vitamin B₆. *Am J Clin Nut*. 28: 1377-80; 1975.
5. Chanarin I, Hutchinson M, Mc Lean A y Moule M. Hepatic folate in man. *Br Med J*. 1961; 1: 396.
6. Chanarin I. "The Megaloblastic Anaemias". I. Ed Oxford, England Blackwell Scientific Pub 1969 p. 221.
7. Cherrick GR, Baker K, Frank O y Leevy CM. Observations on hepatic avidity for folate in Laennec's cirrhosis. *J Lab Clin Med*. 66: 446; 1965.
8. Dahle MM, Mertens ER. Malabsorption of folic acid due to diphenylhydantoin. *Blood*. 30: 341-51; 1967.
9. Eichner ER, Hillman RS. Effect of alcohol or serum folate level. *J Clin Inv*. 54: 621-29; 1973.
10. Eichner ER. The hematologic disorders of alcoholism. *Am J Med*. 54: 621-629; 1973.
11. Elsborg L y Bastrup PM. Folic acid absorption in various gastrointestinal disease. *Scan J Gastroenterol*. 11: 335-40; 1976.
12. Fernández FC y Jack MJ. The specific folate binding capacity of serum. Evidence that levels are not directly related to folate nutrition but influenced by hormonal status. *J Lab Clin Med*. 98: 119; 1981.
13. Grossowicz NF, Mandelbaum S, Davidoff R y Aronovith J. Microbiological determination of folic acid derivates in blood. 20: 609-16; 1962.
14. Grzesiukowicz H, Jennison RF y Gowenclock AH. Enzymatic release of folate activity from the red cells in megaloblastic anaemia of pregnancy. *J Clin Pathol*. 18: 599-603, 1965.
15. Halsted G, Robles y Mezery. Intestinal malabsorption in folate deficient alcoholics. *Gastroenterology*. 64: 526-32; 1973.
16. Halsted G y Harris. The effect of alcoholism on the absorption of folic acid (H-PGA) evaluated by plasma levels on urine excretion. *J Lab Clin Med* 69: 116-31; 1967.
17. Harper HA, Rodwell VW, Mayes PA. "Manual de Química Fisiológica" México. Ed. El Manual Moderno S.A. 191, 192; 1980.
18. Herbert VA, Zalusky R y Davidson CS. Correlation of folate deficiency with alcoholism and associated macrocytosis, anemia and liver disease. *Ann Int Med*. 58: 977-88; 1963.
19. Herbert VA. Palatable diet for producing experimental folate deficiency in man. *Am J Clin Nut* 12: 17; 1963.
20. Hoffbrand AV, Newcombe BFA y Mollin DL. Method of assay of red cell folate activity and the value of the assay as a test for folate deficiency. *J Clin Pathol* 19: 17-28; 1966.
21. Holm J, Ingemann HS y Lyngbye J. Cofactor serum for high affinity folate binding in milk. *Clin Chem*. 26: 1591-2; 1980.
22. Howe R, Brander R, Douglas S y Brunning R. Hereditary dyserythropoiesis with abnormal folate transport. *Blood*. 54: 5; 1979.
23. Ingemann S, Holm J y Lyngbye J. Evidence that the low-affinity folate-binding protein in erythrocyte hemolysate is identical to hemoglobin. *Clin Chem* 27: 1247-49; 1981.
24. Klipstein F y Lendehnam J. Folate deficiency in chronic liver disease. *Blood*. 25: 443; 1965.
25. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1984 Up Date. *Hepatology* 4: 1243-60; 1984.
26. Lieber CS. Precursor lesions of cirrhosis. *Alcohol Alcohol*. 18: 5-20; 1983.
27. Magnus EM. Folate activity in serum and red cells of patients with cancer. *Cancer Res* 1: 490-97; 1967.
28. Pietarinem, Leichter J y Pratt RT. Dietary folate intake and concentration of folate in serum and erythrocytes in women using oral contraceptives. *Am J Clin Nut* 30: 375-80; 1975.
29. Pugh RNH, Murray-Lyon JM, Dawson JL y cols. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J Surg*. 60: 646-49; 1973.
30. Reisenaver AM, Krundieck CL, Halsted CM. Folate conjugase: two separate activities on human jejunum. *Science* 198: 196-97; 1977
31. Retief F, Phil D, Huskisson Y. Serum and urinary folate in liver disease. *Br Med J*. 2: 150-53; 1969.
32. Stevenson T y Beard M. Serum vitamin B₁₂ content in liver disease. *N Engl J Med*. 260: 206-209; 1959.
33. Water AH y Mollin DL. Studies on the folic acid activity of human serum. *J Clin Pathol*. 14: 335-44; 1961.
34. Waxman S. Folate binding proteins. *Br J Haematol*. 29: 23-29; 1975.
35. Waxman S y Schreiber C. Characteristics of folic acid binding proteins in folate deficient serum. *Blood*. 42: 291-301; 1973.
36. Wills L, Contab A y Lond BS. Treatment of "Pernicious anaemia of pregnancy" and "Tropical anaemia". *Br. Med J*. 1: 1059; 1931.
37. Wu A, Chanarin I, Slavin G y Levi A. Folate deficiency in the alcoholic, its relationships to clinical and hematological abnormalities, liver disease. *Br J Haematol* 29: 469-78; 1975.