

**UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
PROGRAMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**EFFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN Y LOS CONOCIMIENTOS SOBRE LOS  
NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO EN MUJERES DE EDAD FERTIL  
INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE SUPLEMENTACIÓN Y  
FORTIFICACIÓN**

**Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de  
Posgrado en NUTRICIÓN HUMANA para optar al grado y título de  
MAESTRÍA ACADÉMICA EN NUTRICIÓN HUMANA**

**FLORIBETH FALLAS MORA**

**Ciudad Universitaria Rodrigo Facio Costa Rica  
2010**

## DEDICATORIA

Existen cuatro seres sin los cuales hubiese sido imposible que esta investigación concluyera satisfactoriamente, ellos en su gran sabiduría aportaron valiosas colaboraciones, para que este proyecto pudiera finalizar en forma exitosa.

Para concluir esta etapa tan intensa pero llena de enseñanzas, es que deseo dedicar esta tesis a estas cuatro personas, por las siguientes razones.

A mi amado Dios, quien con su fortaleza y su gran sabiduría ilumino mi mente para poder discernir la información que tenía enfrente, y me brindo fuerzas y capacidad para interpretar lo que surgía en los datos.

A la Dra. Xinia Fernandez Rojas, Directora de esta tesis, quien sabiamente supo darme su guía, y se dedico a corregir muchas veces esta investigación, ayudándome a producir un buen resultado. Además colaboró en lograr el financiamiento de la Fundación Compton para este proyecto de tesis.

A la Dra. Ileana Quirós Rojas, Asesora de la tesis, quien desde un inicio luchó por conseguir la aprobación de parte del financiamiento de la investigación con las altas autoridades de la Caja Costarricense del Seguro Social, también coordino en forma excelente para que en cada EBAIS de los 30 distritos visitados se brindara colaboración para lograr los objetivos planteados.

Al Dr. Luis Tacsan Chen, Asesor de la tesis, quien muy sabiamente brindo el tema de la tesis y apoyo para lograr la colaboración para la realización del análisis de la sangre, logrando que los exámenes de laboratorio fueran realizados con el apoyo del personal y equipo del INCIENSA.



## AGRADECIMIENTO

A Dios fuente de amor infinita, que ha iluminado mi alma con su constante presencia. Mi amado Dios que en los momentos más difíciles me sacio de sabiduría y fortaleza. A mis tres amados hijos porque su presencia me lleno de fuerzas para seguir luchando. A mis queridos padres que supieron sembrar en mi la semilla del amor al estudio, y me enseñaron a ser fuerte y valerosa

A la Caja Costarricense del Seguro Social, a la Fundación COMPTON y al CONICIT por haber financiado esta investigación.

A la Directora de esta tesis, Dra. Xinia Fernández, que en todo momento me motivo, dio un gran aporte a esta investigación y compartió conmigo su gran sabiduría y experiencia, enseñándome lo más importante de un investigador, la constancia, la perseverancia y la lucha por mejorar la sociedad en que vivimos con nuestros esfuerzos.

A la Asesora de esta tesis, la Dra. Ileana Quirós, por sus grandes esfuerzos para obtener el financiamiento y su lucha constante por conseguir materiales para terminar esta investigación, su apoyo fue esencial. Al Asesor de esta tesis, Dr. Luis Tacsan, por generar el tema de este estudio, el cual ha apoyado y mejorado con sus ideas y su gran experiencia, en este campo.

A las altas autoridades de la Escuela de Nutrición, la Directora M.S.c. Emilce Ulate, A la Directora de la Maestría en Nutrición Humana M.S.c. Marisol Ureña que además de ser mis profesoras y enriquecer mis conocimientos sobre el tema de la Nutrición Humana, desde los inicios de la Maestría fueron una guía en todo momento. A la profesora M.S.c. Miriam León, quien fuertemente me apoyo con la estadística y me enseñó mucho. A la Dra. Sarita Rodríguez y la Dra. Lowela Cunningham del INCIENSA por sus esfuerzos durante los análisis de laboratorio.

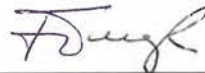
Gracias a todos, siempre estarán en mi memoria.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Nutrición Humana de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Maestría Académica en Nutrición Humana”



---

**M.Sc. Shirley Rodríguez González**  
**Representante de la Dirección del**  
**Posgrado en Nutrición Humana**



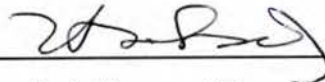
---

**Dra. Xinia Fernández Rojas**  
**Directora de Tesis**



---

**Dra. Ileana Quirós Rojas**  
**Asesor I**



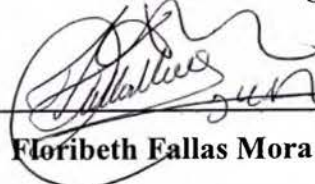
---

**Dr. Luis Tacsan Chen**  
**Asesor II**



---

**M.Sc. Emilce Ulate Castro**  
**Representante de la Decana del**  
**Sistema de Estudios de Posgrado**



---

**Floribeth Fallas Mora**  
**Sustentante**

<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>II</b>
<b>AGRADECIMIENTO .....</b>	<b>III</b>
<b>CAPÍTULO I.....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>1</b>
<b>A. ALCANCES, LIMITACIONES Y SUPUESTOS: .....</b>	<b>5</b>
1. Alcances: .....	5
2. Limitaciones: .....	6
3. Supuestos: .....	6
<b>B. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS USADOS EN EL ESTUDIO: .....</b>	<b>6</b>
<b>CAPÍTULO II.....</b>	<b>9</b>
<b>MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>9</b>
<b>A. MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL: .....</b>	<b>9</b>
1. <i>Desarrollo fetal del tubo neural:</i> .....	9
a. Desarrollo de malformaciones del tubo neural:.....	9
b. Factores asociados al desarrollo de las malformaciones del tubo neural: .....	10
c. Genotipo de enzima metiltetrahidrofolato: .....	13
<b>B. ÁCIDO FÓLICO Y MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL: .....</b>	<b>14</b>
<b>1.ÁCIDO FÓLICO: .....</b>	<b>14</b>
a. <i>Metabolismo del ácido fólico:</i> .....	14
b. <i>Interrelación metabólica del ácido fólico con la vitamina B12:</i> .....	15
c. <i>Alimentos fuentes y factores que afectan el consumo de ácido fólico:</i> .....	16
d. <i>Recomendaciones dietéticas aceptables de ácido fólico y niveles aceptables de consumo:</i> .....	17
e. <i>Medición de ácido fólico:</i> .....	17
<b>C. SITUACIÓN DEL PROBLEMA EN COSTA RICA: .....</b>	<b>19</b>
1. SITUACIÓN DE LAS MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL (MTN) EN COSTA RICA: .....	20
2. ESTADO DE LOS NIVELES SANGUÍNEOS DE ÁCIDO FÓLICO EN LA POBLACIÓN DE COSTA RICA: .....	20
3. FORTIFICACIÓN Y SUPLECIÓN .....	21
a. <i>Fortificación:</i> .....	21
b. <i>Suplementación:</i> .....	22
4. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN ACTUAL DE LA FORTIFICACIÓN EN COSTA RICA:.....	23
5. ANTECEDENTES Y SITUACIÓN DE LA SUPLEMENTACIÓN EN COSTA RICA: .....	24
6. RIESGOS DE LA FORTIFICACIÓN Y SUPLECIÓN: .....	25
7. MEDICIÓN DE LA INGESTA DEL SUPLEMENTO DE ÁCIDO FÓLICO:.....	28
8. CONOCIMIENTOS DE ÁCIDO FÓLICO: .....	29
<b>CAPÍTULO III.....</b>	<b>32</b>
<b>HIPÓTESIS .....</b>	<b>32</b>
<b>CAPÍTULO IV .....</b>	<b>33</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>33</b>



A. OBJETIVO GENERAL: .....	33
B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS: .....	33
<b>CAPÍTULO V .....</b>	<b>34</b>
<b>METODOLOGÍA:</b> .....	34
<b>A. TIPO DE ESTUDIO:</b> .....	34
<b>B. POBLACIÓN:</b> .....	34
1. <i>Criterios de inclusión:</i> .....	34
2. <i>Criterios de exclusión:</i> .....	35
<b>C. MUESTRA:</b> .....	35
<b>D. DEFINICIÓN DE VARIABLES:</b> .....	39
<b>E. RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN:</b> .....	40
<b>F. ANÁLISIS DE INFORMACIÓN:</b> .....	42
<b>CAPÍTULO VI .....</b>	<b>44</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	44
A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA: .....	44
B. CONOCIMIENTOS SOBRE ÁCIDO FÓLICO Y MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL:.....	47
C.INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO .....	50
D. COMPARACIÓN DE NIVELES DE FOSFATO SÉRICO, VITAMINA B 12, HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO: ..	55
E. COMPARACIÓN DE NIVELES DE LÍPIDOS, HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO Y HOMOCISTEÍNA. ....	64
F. RAZONES DE INGERIR Y NO INGERIR EL SUPLEMENTO DE ÁCIDO FÓLICO: .....	73
G. CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES: .....	75
H. MODELOS DE REGRESIÓN: .....	76
I. ANÁLISIS POR CANTONES INCLUIDOS:.....	81
<b>CAPÍTULO VII .....</b>	<b>85</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	85
A. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA: .....	85
B. CONOCIMIENTOS Y CANTIDAD INGERIDA DE SUPLEMENTO:.....	85
1. <i>Ingesta de ácido fólico:</i> .....	86
2. <i>Conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural:</i> .....	89
a. Fuente de información sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural. ....	90
b. Uso de ácido fólico:.....	90
c. Conocimientos sobre Malformaciones del Tubo Neural: .....	91
C. ASOCIACIÓN DE INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO Y CONOCIMIENTOS SOBRE ÁCIDO FÓLICO Y MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL:.....	92
D. RAZONES DE INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO O NO INGESTA: .....	93
E. DESCRIPCIÓN DE NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO Y HOMOCISTEÍNA Y SU COMPARACIÓN ENTRE LOS TRES GRUPOS EN ESTUDIO. ....	95
1. <i>Niveles de ácido fólico:</i> .....	95
a. Caracterización de los grupos de déficit y riesgo de ácido fólico:.....	98
2. <i>Comparación entre ácido fólico y homocisteína:</i> .....	101

3. Niveles de homocisteína: .....	102
F. RELACIÓN ENTRE LA CANTIDAD INGERIDA DEL SUPLEMENTO CON FOLATO SÉRICO Y HOMOCISTEÍNA:	105
G. VARIABLES CONFUSORAS:.....	107
1. Asociación entre niveles séricos de ácido fólico y niveles séricos de lípidos:.....	108
2. Asociación entre niveles séricos de ácido fólico y niveles séricos de hemoglobina y hematocrito: .....	108
3. Asociación entre niveles séricos de ácido fólico y niveles séricos de vitamina B 12: .....	109
H. EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN Y LOS CONOCIMIENTOS DE ÁCIDO FÓLICO SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS DE ÁCIDO FÓLICO.....	113
I. ESTADO DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO DENTRO DE LOS CANTONES SELECCIONADOS EN LA MUESTRA:	114
<b>CAPÍTULO VIII .....</b>	<b>115</b>
CONCLUSIONES .....	115
<b>CAPÍTULO IX.....</b>	<b>119</b>
RECOMENDACIONES.....	119
<b>CAPÍTULO X.....</b>	<b>121</b>
BIBLIOGRAFÍA: .....	121
<b>CAPÍTULO XI.....</b>	<b>136</b>
ANEXOS .....	136
<b>ANEXO No. 1</b> .....	137
<i>Fuentes de folatos por cantidad y microgramos de ácido fólico.</i> .....	137
<b>ANEXO No.2</b> .....	138
<i>Cantones con mayor prevalencia de malformaciones del tubo neural en Costa Rica. (Tasa de Prevalencia por 10000 nacidos vivos)</i> .....	138
<b>ANEXO No. 3</b> .....	139
COMITÉ ÉTICO CIENTIFICO.....	139
<i>FÓRMULA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO</i> .....	139
CONSENTIMIENTO .....	142
<b>ANEXO No.4</b> .....	143
<i>Entrevista</i> .....	143
<b>ANEXO No.5</b> .....	152
<i>Operativización de las Variables.</i> .....	152
<b>ANEXO No.7</b> .....	156
<i>Distribución de las variables estudiadas según Cantones.</i> .....	156



## RESUMEN

Fallas Mora, Floribeth

Efecto de la suplementación y los conocimientos sobre los niveles séricos de ácido fólico en mujeres de edad fértil incluidas en los programas de suplementación y fortificación.

Tesis Magister Scientiae en Nutrición Humana – San José, Costa Rica

F. Fallas M; 2010

T177: 1il.-120 refs

La deficiencia del ácido fólico está asociada con alteraciones en el desarrollo del tubo neural, Desde febrero del 2003 y hasta el año 2006, en Costa Rica se hizo un esfuerzo adicionalmente a la fortificación, para disminuir la tasa de mortalidad infantil asociada a malformaciones del tubo neural (MTN), por medio de un programa de suplementación de ácido fólico (AF). Considerando la coexistencia de estos programas, surge entonces el interrogante: ¿Cuáles son los conocimientos y la cantidad de ácido fólico ingerida, así como el efecto de ambos sobre los niveles sanguíneos de ácido fólico; de las mujeres en edad fértil (no embarazadas) incluidas en el programa de fortificación de alimentos y las mujeres en edad fértil (embarazadas y no embarazadas) beneficiarias del programa de suplementación de ácido fólico?

La población en estudio estuvo formada por las mujeres de los 26 cantones con mayor prevalencia de MTN, en Costa Rica, con edades entre 18 y 49 años, del año 2005. A través de un muestreo por cuotas se obtuvo un total de 600 mujeres, divididas en los grupos ya citados. Para analizar las variables en estudios se utilizaron promedios ANOVA y el Tuckey en cuantitativas y porcentajes más chi cuadrado en cualitativas. El valor de  $p < 0,05$  fue considerado como significativo. Se utilizaron cuatro modelos de regresión para explicar las principales variables del estudio, usando la regresión lineal y la regresión logística.

En este estudio las concentraciones de folatos y homocisteína séricas no presentaron diferencias significativas. Existe un 14% de mujeres con déficit de AF (menor a 3.0ng/ml), en riesgo (con valores entre 3.1 a 6.9ng/ml) hay un 28% de mujeres. Un 70% de mujeres suplementadas tomaban una tableta por día, ( el doble de lo recomendado). El grupo con más conocimientos sobre AF y MTN es el de mujeres tomando el suplemento de ácido fólico no embarazadas. La variabilidad de los niveles de folatos séricos en las mujeres de este estudio está determinada por: colesterol total, número de embarazos anteriores, mujeres suplementadas, alto nivel socioeconómico, baja homocisteína y tener alta la vitamina B12. En relación con conocimientos que correlacionan con la ingesta del suplemento y los niveles de AF sérico son: conocer alimentos con AF, conocer las ventajas de tomar AF y conocer que son MTN. Estos resultados indican la necesidad de desarrollar programas dirigidos a: mejorar la cobertura, capacitar personal de salud y la comunidad, formación de grupos de apoyo comunitario, en cantones de mayor riesgo.

Palabras Claves: Suplementación, fortificación, malformaciones del tubo neural, ácido fólico, mujeres en edad fértil.

Directora de la investigación: Ph.D. Xinia E. Fernández Rojas



Programa de Postgrado en Nutrición Humana  
**ÍNDICE DE CUADROS**

CUADRO 1. DISTRIBUCIÓN DE LAS MUJERES EN EL ESTUDIO POR EDAD, EDUCACIÓN Y EMBARAZOS COMPLETOS SEGÚN GRUPO. (PROMEDIOS, DESVIACIONES ESTÁNDAR Y SIGNIFICANCIA).....	44
CUADRO 2. DISTRIBUCIÓN DE MUJERES EN EL ESTUDIO POR ESTADO MARITAL Y NIVEL SOCIOECONÓMICO SEGÚN GRUPO DE ESTUDIO (NÚMEROS RELATIVOS).....	45
CUADRO 3. RESPUESTAS CORRECTAS DE CONOCIMIENTOS, DE LAS MUJERES EN ESTUDIO, ...	49
CUADRO 4. COMPONENTES DE LA INGESTA DEL SUPLEMENTO ENTRE MUJERES PARTICIPANTES .....	50
CUADRO 5. CUARTILES DE LA INGESTA DEL SUPLEMENTO ENTRE MUJERES PARTICIPANTES.	51
CUADRO 6. CLASIFICACIÓN DE NIVELES DE VITAMINAS, HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO POR GRUPO (PROMEDIOS, DESVIACIONES ESTÁNDAR Y SIGNIFICANCIA POR ANOVA Y TUCKEY).....	56
CUADRO 7. DISTRIBUCIÓN DE LAS MUJERES POR LAS VARIABLES MÁS IMPORTANTES DEL ESTUDIO.....	57
CUADRO 8. NIVEL SOCIOECONÓMICO Y ESTADO MARITAL DE LAS MUJERES EN EL ESTUDIO .	60
CUADRO 9. DISTRIBUCIÓN DE LAS PRINCIPALES VARIABLES EN EL GRUPO DE MUJERES CON NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO CONSIDERADOS <i>DE RIESGO</i> (ANOVA Y TUCKEY).....	61
CUADRO 10. DISTRIBUCIÓN DE LAS PRINCIPALES VARIABLES EN EL GRUPO DE MUJERES CON NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO CONSIDERADOS <i>DE DÉFICIT</i> . COSTA RICA, 2006.....	62
CUADRO 11. COMPARACIÓN DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA, LÍPIDOS, HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO POR GRUPO. (PROMEDIOS, DESVIACIONES ESTÁNDAR Y ANOVA).....	65
CUADRO 12. DISTRIBUCIÓN POR CUARTILES DE LOS NIVELES DE HOMOCISTEÍNA, FOLATO SERICO, .....	66
CUADRO 13. DISTRIBUCIÓN POR CUARTILES DE LÍPIDOS SEGÚN GRUPO DE MUJERES .....	72
CUADRO 14. OPINIÓN SOBRE RAZONES PARA TOMAR ÁCIDO FÓLICO SEGÚN CLASIFICACIÓN	73
CUADRO 15. RAZONES PARA <i>NO</i> TOMAR ÁCIDO FÓLICO SEGÚN OPINIÓN DE LAS MUJERES FORTIFICADAS SOLAMENTE. (NÚMEROS ABSOLUTOS Y RELATIVOS) .....	74
CUADRO 16. CORRELACIONES DE LAS VARIABLES EN ESTUDIO SEGÚN LOS OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN COMPARANDO LOS TRES GRUPOS EN ESTUDIO.....	75

CUADRO 17. REGRESIÓN LINEAL, PARA FOLATO SÉRICO Y LÍPIDOS, HEMOGLOBINA, HEMATOCRITO Y VITAMINA B12 DE LAS MUJERES EN EL ESTUDIO. ....	77
CUADRO 18. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA, PARA FOLATO SÉRICO EN RELACIÓN A CONOCIMIENTOS Y GRUPO DE LAS MUJERES EN EL ESTUDIO. ....	78
CUADRO 19. REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA, PARA INGESTA PROMEDIO .....	79
CUADRO 20. REGRESIÓN LINEAL, PARA FOLATO SÉRICO Y LAS VARIABLES SIGNIFICATIVAS	80
CUADRO 21. DISTRIBUCIÓN POR CANTONES DE LAS MUJERES EN ESTUDIO .....	82

#### ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. CARACTERÍSTICAS DE LOS CANTONES CON MAYOR NÚMERO DE VARIABLES CONSIDERADAS DE RIESGO COSTA RICA, 2006 .....	83
---	----

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1. DISTRIBUCIÓN PORCENTUAL DE LAS MUJERES SEGÚN NIVEL SOCIOECONÓMICO	46
GRÁFICO 2. ESTADO MARITAL DE LAS MUJERES SEGÚN GRUPO.....	47
GRÁFICO 3. PROMEDIO DE NÚMERO DE RESPUESTAS CORRECTAS DE CONOCIMIENTOS SOBRE ÁCIDO FÓLICO Y MALFORMACIONES DEL TUBO NEURAL SEGÚN GRUPO.....	48
GRÁFICO 4. FRECUENCIA DE INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO, POR GRUPO DE LAS MUJERES EN ESTUDIO.....	52
GRÁFICO 5. CANTIDAD INGERIDA DE ÁCIDO FÓLICO, POR GRUPO EN LAS MUJERES EN ESTUDIO. .....	53
GRÁFICO 6. INGESTA PRE O PERI CONCEPCIONAL DE ÁCIDO FÓLICO EN LAS MUJERES .....	54
GRÁFICO 7. MESES DE INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO POR GRUPO EN ESTUDIO .....	54
GRÁFICO 8. INGESTA CONSTANTE DE ÁCIDO FÓLICO POR GRUPO EN ESTUDIO. COSTA RICA 2006. ....	55
GRÁFICO 9. DISTRIBUCIÓN DE NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO EN EL TOTAL DE LAS MUJERES ....	58
GRÁFICO 10. DISTRIBUCIÓN DE NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO (NG/ML) POR GRUPO DE ESTUDIO. .....	59
GRÁFICO 11. MUJERES CON NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO <i>EN RIESGO</i> .....	63
GRÁFICO 12. MUJERES CON NIVELES DE ÁCIDO FÓLICO SÉRICO EN <i>EN DÉFICIT</i> .....	64
GRÁFICO 13. NIVELES DE VITAMINA B12 EN EL TOTAL DEL GRUPO EN ESTUDIO.....	68
GRÁFICO 14. NIVELES DE VITAMINA B12 POR GRUPO DE ESTUDIO SEGÚN LOS NIVELES DE ..	69
GRÁFICO 15. NIVELES DE HOMOCISTEÍNA EN EL TOTAL DEL GRUPO EN ESTUDIO. ....	70
GRÁFICO 16. NIVELES DE HOMOCISTEÍNA POR GRUPO DE ESTUDIO SEGÚN LOS NIVELES DE ..	71

## CAPÍTULO I

### Introducción

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del grupo B que tiene gran importancia debido a que su deficiencia puede afectar la replicación del ADN (ácido desoxirribonucleico). Al alterar la división celular, puede producir anomalías en aquellas células que se dividen muy rápidamente como son las de la médula ósea, produciendo anemia macrocítica.

La deficiencia de esta vitamina está asociada con alteraciones en el desarrollo del tubo neural, dado que el ácido fólico participa en la síntesis de ácidos nucleicos y la proliferación celular. Al existir en el organismo una disminución de esta vitamina, no se da en el cuerpo el adecuado metabolismo de la homocisteína, (la homocisteína es un aminoácido, producto del metabolismo de folatos; por lo que se acumula en sangre y causa alteraciones, dentro de las que se incluyen las malformaciones del tubo neural y aumenta la aterosclerosis provocando enfermedades cardiovasculares).

Las anomalías del tubo neural son las malformaciones más frecuentes y se representan en diferentes grados de severidad; y se originan en el cerebro y en la médula espinal. En el cerebro las malformaciones se manifiestan como la anencefalia (ausencia parcial o total del cerebro, incluye bóveda craneana y piel que la recubre) o en el encefalocele (es una herniación del cerebro con o sin las meninges o solamente estas últimas. Ambas malformaciones son incompatibles con la vida.

Del tubo neural también se forma la espina dorsal por lo que pueden darse las malformaciones de la espina bífida, las cuales son compatibles con la vida. En esas malformaciones la espina dorsal y la columna vertebral no se forman adecuadamente. Se les llama meningocele (prolapso de meninges, como una bolsa de líquido que sale por la espalda), y mielomeningocele (donde se prolapsa meninges y médula espinal). (Cañas, Buschiazzo, 2001).



Las Malformaciones del Tubo Neural son las anomalías congénitas más frecuentes después de las cardiopatías en Costa Rica. Más del 70% de los casos son prevenibles con tratamiento preconcepcional con ácido fólico, esto permite reducir el riesgo de malformaciones que van desde aquellas incompatibles con la vida como es la anencefalia hasta la espina bífida; la cual se asocia a diferentes grados de parálisis en el niño y registra una alta mortalidad infantil (Desposito, Cunniff, Frias, and Panny, 1999).

En Costa Rica en las últimas décadas se han realizado grandes esfuerzos para disminuir la mortalidad infantil, dado que las malformaciones del tubo neural, desde 1987 al 2000 tienen el segundo o tercer lugar de muertes infantiles por malformaciones congénitas.

Se han utilizado diversas estrategias para disminuir estas muertes entre las que se destaca la fortificación de alimentos con ácido fólico desde 1997. Este programa se ha dirigido a mejorar el consumo de ácido fólico en la población, mediante la fortificación en harina de trigo que se inició en 1997; la de harina de maíz que se inició en 1999, la de arroz por primera vez en 2002, y en la fortificación de la leche fluida y en polvo que empezó en el año 2002.

Las anteriores intervenciones se han asociado a una reducción de la mortalidad infantil asociada a los defectos del tubo neural de una tasa de mortalidad 17.8/1000 nacidos vivos en 1994, a una tasa de mortalidad de 7/1000 niños nacidos vivos en el año 2000 y en el 2002 con una tasa de 6/1000 niños nacidos vivos (CREC, 2004). Adicionalmente en los estudios de niveles de folatos plasmáticos de las mujeres en edad reproductiva, (estudiadas en la Encuesta Nacional de Nutrición de 1996, en la sección de micronutrientes) se encontró que el 24.7% de mujeres en edad fértil tenían niveles de folatos plasmáticos deficientes, de los cuales un 20.7% tenían deficiencia moderada y un 4% con deficiencia severa (Ministerio de Salud, INCIENSA, 1996).

Los sitios centinelas ubicados en Damas en Desamparados y San Antonio de Nicoya son lugares diseñados por el Ministerio de Salud, para desarrollar una metodología que enfatiza la medición del impacto de intervenciones con relación al costo y el uso de los resultados para mejorar la programación y planificación local y la utilización de los recursos disponibles, estos sitios son escogidos por reunir condiciones específicas donde se pueden ver los efectos de las acciones en salud en poblaciones de riesgo, (por ejemplo condiciones socioeconómicas difíciles o diferentes hábitos o costumbres en su alimentación).

En esos Sitios Centinela, los niveles séricos de folatos en la población de mujeres en edad fértil se elevaron en 1999, con respecto a la encuesta de 1996 (Ministerio de Salud, 2000). Lo cual implica que los esfuerzos desarrollados con la fortificación están asociados a los cambios positivos, observados en la elevación de los niveles séricos de folatos.

Desde febrero del 2003 hasta el 2006 se ha sumado un esfuerzo más del Sector Salud por disminuir la tasa de mortalidad infantil asociada a malformaciones del tubo neural; a través de un programa con suplementación de ácido fólico en mujeres de 15 a 49 años en los 26 cantones con mayor prevalencia de malformaciones del tubo neural.

En este programa se les daba a todas las mujeres embarazadas y en edad fértil, 400ug de ácido fólico que debe tomarse cada día (CCSS, 2003). Adicionalmente con ácido fólico estas mujeres como toda la población nacional consumen alimentos fortificados.

Las metas del programa de suplementación de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS) eran 11. En el plazo de 6 meses a 1 año se esperaban dos metas, una de ellas era que al menos un 50% de la población meta tuviese conocimientos básicos acerca de la suplementación: beneficios del ácido fólico, como se utiliza el medicamento y la importancia de su uso continuo. La otra es obtener una tasa de uso de suplemento de ácido fólico en la población meta de al menos un 20% a los 6 meses. A mediano plazo de un año y medio a 3 años se pusieron dos metas relacionadas con esta investigación. Una de ellas es el aumento de un 20% en la tasa de uso de suplemento de ácido fólico en la población meta al año y medio (lograr un mínimo de un 40%). La última es un aumento



del nivel de folatos en sangre en mujeres en edad fértil en los lugares de mayor prevalencia de malformaciones del tubo neural. Lo cual es posible aproximarse a la determinación si se cumplieron o no con los resultados de este estudio.

Considerando la coexistencia de estos programas, surge entonces la interrogante:

¿Cuáles son los conocimientos y la cantidad de ácido fólico ingerida, así como el efecto de ambos sobre los niveles sanguíneos de ácido fólico; de las mujeres en edad fértil (no embarazadas) incluidas en el programa de fortificación de alimentos y las mujeres en edad fértil (embarazadas y no embarazadas) beneficiarias del programa de suplementación de ácido fólico?

A la fecha, no existen datos al respecto, debido a que no se ha podido determinar objetivamente la cantidad ingerida del suplemento, ni se ha evaluado los conocimientos de las mujeres en edad fértil de los 26 cantones con mayor prevalencia de Malformaciones del Tubo Neural, incluidas en los programas de suplementación y fortificación.

Se ha realizado determinaciones de ácido fólico sanguíneo, en el laboratorio del INCIENSA, durante la Encuesta Nacional de Nutrición del 2008-2009 pero aún los resultados no han sido publicados. También se ha determinado en los Sitios Centinela ácido fólico sérico en 1996 y 1999, antes de iniciar el Programa de Suplementación.

Por lo cual fue importante determinar la cantidad de ácido fólico suplementario que ingieren estas mujeres, para medir la adecuación de la ingesta y sus efectos sobre los niveles séricos de ácido fólico y homocisteína en ellas.

Este estudio permitió conocer como se ha repercutido la educación desarrollada en esos cantones, forma en que se usaba el suplemento, cuál era el manejo de conocimientos que tenía la población en estudio en relación al ácido fólico y a las Malformaciones del Tubo Neural y los niveles de ácido fólico en sangre de los tres grupos en estudio.

Este estudio además de medir conocimientos y folatos en sangre midió la homocisteína como aminoácido, considerado en la literatura un parámetro que sirve de

biomarcador del estado de folatos en sangre, dado que las elevaciones de homocisteína se han ligado a inadecuados estados de cofactores de vitaminas como folatos, vitamina B-12 y vitamina B-6 y a defectos genéticos de enzimas, envueltas en el metabolismo de homocisteína. (Fohr, Prinz, Bronstrup, Nau, Berthold and Petrzik, 2002).

Las mujeres incluidas en esta investigación, se captaron con ayuda del programa de atención primaria de la CCSS, durante un tiempo estimado de recolección de datos de 6 meses, se midieron las siguientes variables en los tres grupos mencionados anteriormente: 1.ingesta de suplemento de ácido fólico, 2.niveles sanguíneos de folato sérico 3. niveles sanguíneos de homocisteína sérica, 4. conocimientos sobre ácido fólico, 5. conocimientos sobre Malformaciones del Tubo Neural 6. razones de no ingesta de ácido fólico, en mujeres no embarazadas sin suplemento . 7 razones de ingesta de ácido fólico, en las mujeres no embarazadas, con suplemento y embarazadas con suplemento y 8. estado socioeconómico.

#### **A. Alcances, Limitaciones y supuestos:**

##### 1. Alcances:

Entre los alcances de la investigación están los siguientes:

1. Se espera que los resultados contribuyan en la toma de decisiones respecto a la implementación, supervisión, mantenimiento o mejoramiento de los programas.
2. Determinación del efecto del programa de suplementación
3. Conocimiento del grupo de variables independientes en las que tienen que enfocarse los esfuerzos para obtener niveles sanguíneo de ácido fólico adecuados
4. Identificación de acciones para el mejoramiento de los programas en las siguientes áreas:
  - cantidad de suplemento
  - educación
  - grupos meta
  - distribución geográfica
  - capacitación de personal

6. Identificación si en la población estudiada se tienen niveles adecuados de ácido fólico en sangre.

## 2. Limitaciones:

Las limitaciones del estudio son:

1. Las mujeres incluidas en el estudio pudieron registrar datos que no son totalmente veraces respecto a la toma del suplemento.
2. Los datos no pueden ser generalizados para la población de mujeres en edad fértil de Costa Rica.

## 3. Supuestos:

Los supuestos que se toman en cuenta en la investigación son:

1. La calidad del suplemento es alta y constante.
2. Las mujeres almacenaron en forma adecuada las tabletas.
3. Los métodos de laboratorio son estandarizados.
4. Las participantes reportaron datos de ingesta de ácido fólico y conocimientos de ácido fólico veraces.
5. Las mujeres toman el suplemento diariamente.
6. Las mujeres del grupo solamente fortificado dan información veraz de que hace tres meses no ingieren el suplemento.
7. Las mujeres saben leer y escribir.

## B. Definición de términos usados en el estudio:

Los principales conceptos que se manejarán en este estudio son:

1. **Ácido Fólico:** Se refiere la vitamina sintética encontrada en multivitaminas, suplementos, alimentos fortificados como cereal, leche, pan, pasta, arroz, harina de maíz y de trigo (Fox, Cameron, 1999).

2. Enfermedades del tubo neural: malformaciones congénitas que van desde aquellas incompatibles con la vida como es la anencefalia (donde no se forma el cerebro) hasta la espina bífida (alteraciones del cierre del tubo neural que deja abierta la espina bífida o espina dorsal en diferentes grados de severidad) Lo que causa diferentes grados de parálisis en el niño con estos problemas y tiene una alta mortalidad infantil (CDC y OPS, 2003).

3. Folato: se refiere a la vitamina como se encuentra naturalmente en alimento, tales como hojas verdes de legumbres, leguminosas como frijoles y jugo de naranja (Fox, Cameron, 1999).

4. Fortificación: es el proceso en el que se le agrega cierta cantidad de vitaminas o micronutrientes a alimentos anteriormente seleccionados o procesados, con el fin de reponer los que se perdieron, para mejorarlo o mantener el valor nutritivo, los cuales son adicionales a los que el alimento contiene. Es también conocida como fortalecimiento o enriquecimiento de alimentos (Fox y Cameron, 1999).

5. Homocisteína: es un aminoácido sulfurado derivado del metabolismo de la metionina, aminoácido esencial suplido por las proteínas animales de la dieta. (Krause, 2000 y Suárez, 2003).

6. Ingesta constante: Es cuando una persona ingiere 500 mg del suplemento de ácido fólico todos los días por 3 meses consecutivos o más.

7. Mortalidad infantil: Son las muertes registradas de niños menores de 1 año nacidos en ese año.

8. Razones de consumo: es la motivación que tiene una persona para ingerir el suplemento de ácido fólico diariamente.

9. Suplemento: es la complementación del régimen alimentario con comprimidos de una o varias vitaminas o micronutrientes o un complejo multivitamínico. Producto que se añade a

un régimen alimentario. Es más sencillo que modificar radicalmente los hábitos alimentarios (CDC y OPS, 2003).

10. Tasa de mortalidad infantil: El número de defunciones o muertes de menores de un año en determinado año por 1000 nacidos vivos en dicho año (Haupt, A y Kane, T. 1991).

## CAPÍTULO II

### Marco Teórico

Seguidamente se describen las Malformaciones del Tubo Neural su definición y tipos, así como la relación del ácido fólico con la prevención de este tipo de malformaciones. Posteriormente se sitúa el problema en Costa Rica y se caracteriza la fortificación y la suplementación que se ha estado realizando en el país.

#### A. Malformaciones del tubo neural:

Las malformaciones del tubo neural son alteraciones que se presentan en niños al nacer, que conllevan desarrollos anormales del tubo neural, estos defectos ocurren en el sistema nervioso central y en el periférico.

##### 1. Desarrollo fetal del tubo neural:

El tubo neural se inicia con un delgado desarrollo de un tejido embrionario llamado ectodermo, ese desarrollo se le llama placa neural. Ésta empieza a crecer en sus paredes haciéndose cada vez más alta, para terminar plegándose y uniéndose formando el tubo neural. El cierre de su parte craneal (uno de sus extremos) ocurre el día 22 y el cierre de su parte caudal (su otro extremo) se da el día 23 después de la concepción; ambas aperturas están cerradas a partir del día 26 (Eskes, 1998).

##### a. Desarrollo de malformaciones del tubo neural:

Las malformaciones más frecuentes son de diferentes grados de severidad; y se originan en el cerebro, cuyas malformaciones se manifiestan como la anencefalia (ausencia parcial o total del cerebro, incluye bóveda craneana y piel que la recubre) o en el encefalocele (es una herniación del cerebro sólo o con las meninges o solamente éstas últimas membranas que lo recubren). Ambas malformaciones son incompatibles con la vida.



Del tubo neural también se forma la espina dorsal por lo que pueden darse las malformaciones de la espina bífida, las cuales son compatibles con la vida. En esas malformaciones la espina dorsal y la columna vertebral no se forman adecuadamente. Se les llama meningocele (prolapso de meninges, como una bolsa de líquido que sale por la espalda), y mielomeningocele (donde se prolapsa meninges y médula espinal, Cañas, Buschiazzo, 2001).

La frecuencia con que se presentan estas malformaciones es elevada y tiene una de las tasas más altas de todas las malformaciones congénitas. Éstas varían dependiendo de la zona geográfica, del tiempo y de algunas características demográficas y maternas. Pueden ocurrir con una frecuencia de 5 por 1000 nacidos que resulta posteriormente en mortalidad infantil o morbilidad y muchos de ellos no llegan a nacer, produciéndose abortos (Birbancher, Messerschmidt y Pollak, 2002).

Pueden derivarse de las malformaciones del tubo neural una serie de discapacidades muy variadas, a la espina bífida se asocia la parálisis debajo de la zona afectada, generalmente parálisis en piernas, pérdida del control para orinar o defecar, hidrocefalia y problemas de aprendizaje. Se calcula que un 80 a 90% de los niños nacidos con espina bífida logran sobrevivir (CDC, 2003). El tratamiento para todos esos casos es multidisciplinario y conlleva desde cirugías para el cierre del defecto, hasta aparatos ortopédicos o sillas de ruedas que serán usadas durante toda la vida, todos los tratamientos tienen un costo muy alto. Se calcula que los costos promedios para la atención a lo largo de la vida de una persona con espina bífida en los Estados Unidos, es de aproximadamente \$532,000 y en muchos casos sobrepasa el millón de dólares (CDC, 2003). El pronóstico depende de la extensión del déficit motor al nacer y si no hay malformaciones cerebrales.

#### b. Factores asociados al desarrollo de las malformaciones del tubo neural:

Hay muchos factores asociados al desarrollo de estos defectos, los cuales pueden ser subdivididos de la siguiente forma:

**i. Estilos de vida:**

Se ha asociado con mayor cantidad de casos en persona con tabaquismo, alcoholismo y farmacodependencia (Centres for Disease Control and Prevention, 1998).

**ii. Consumo de medicamentos:**

Aquellos que disminuyen la absorción de ácido fólico, y por lo tanto disminuyen la concentración de folatos en sangre que causa deficiencia, son: fenitoína, aminopterina, primidone, paraaminosalicilico, pyrimethamina (inhibe la enzima dihidrofolato reductasa), sulfasolazine (inhibe la síntesis del ácido paraminobenzoico), metotrexate.

(Inhibe la enzima dihidrofolato reductasa), gestagenos orales (altera el metabolismo de folatos), y el cloranfenicol (es antagonista con ácido fólico de la respuesta hematopoyética, (Jacques, Selhub, Bostom, Wilson, Rosenberg, 1999).

**iii. Antecedentes de malformaciones congénitas:**

Como los defectos del tubo son poligénicos (causados por uno o más genes que interactúan con un factor ambiental), por lo que no se encuentran patrones mendelianos característicos, pero si se ha visto un aumento en familias con antecedentes que han tenido un miembro con este defecto. En Estados Unidos se hizo un estudio, donde se comprobó que entre las parejas o los padres de ellas con antecedentes de un hijo con esta enfermedad, el riesgo de recurrencia era de un 2 a 3% en embarazos subsecuentes. Otras personas con riesgo relativo son primos, sobrinos con un riesgo de 0.3 a 1.0% (Clarke, 1999).

**iv. Factores ambientales:**

Existen factores ambientales. por los que se ha visto que aumentan las enfermedades del tubo neural, éstos son productos químicos como pesticidas, plomo en el agua potable, gripe, exposición materna al calor, obesidad materna, estado de nutrición de la madre (Centres for Disease Control and Prevention, 1998).

#### v. Deficiencia de vitaminas:

La deficiencia de ácido fólico, vitamina B12 y vitamina B6 han sido asociadas a mayor presentación de defectos del tubo neural (MTN), porque esas deficiencias pueden aumentar la homocisteína en sangre. La homocisteína es un producto del metabolismo de los folatos que cuando no hay ácido fólico en niveles suficientes se acumula en sangre y causa alteraciones como las malformaciones del tubo neural, esa homocisteína también provoca las alteraciones en el DNA (un ácido nucleico) lo que provoca que se den estas malformaciones.

Además de la homocisteína, el folato está envuelto en la síntesis, reparación y funcionamiento del ácido desoxirribonucleico o DNA, quien lleva nuestro mapa genético, por lo que una deficiencia de folato podría resultar en daño al DNA que puede dirigir a la formación de estas malformaciones del tubo neural (National Institutes of Health, 2001). Con ácido fólico se ha prevenido aproximadamente un 70% de los MTN (Mohillo y Mills, 1999). El mecanismo preciso por el cual esto ocurre no se conoce completamente, sin embargo, existe la hipótesis de que el ácido fólico es posible que actúe en una o más vías: primero para corregir el déficit de folatos y para superar una anomalía propia del metabolismo de esta vitamina (Fleming, Mutchinick, Romero, 2001).

También por hallazgos en investigaciones, se han sugerido otras explicaciones para el desarrollo de estas malformaciones: una de ellas es que la deficiencia de folatos es posible que produzca un debilitamiento de la división celular por su participación en la síntesis de ácidos nucleicos y la proliferación celular. A esto se le adiciona que al disminuir folatos, se produce un aumento de homocisteína que puede producir daño vascular en la placenta o daño neurológico (neurotoxicidad) (Moyers, Bailey, 2001).

Se sabe que la hiperhomocisteinemia u homocisteína en sangre, es frecuente observarla en embarazos con intervalos de menos de 6 meses o en mujeres con escasos recursos socioeconómicos, donde los niveles de folatos en eritrocitos están reducidos.



Se ha postulado que una dieta rica en ácido fólico, da reducción de los niveles plasmáticos de homocisteína, y eso podría ser de utilidad en la prevención de la enfermedad cardiovascular y en la profilaxis de las malformaciones congénitas. (Fenech, 1998). Porque cuando la homocisteína se acumula es tóxica, asociándose a esas enfermedades.

La homocisteína es remetilada en una reacción que requiere folatos, porque el ácido fólico dona un metilo a la homocisteína, para que se transforme en metionina que es otro aminoácido, en este proceso la vitamina B12 actúa como coenzima. La homocisteína, puede también transformarse a cisteína, por medio de reacciones en las que interviene la vitamina B6. La acumulación de homocisteína en sangre (hiperhomocisteinemia) puede ser debido a déficit de ácido fólico, déficit de vitaminas B6 y B12, de transmetilglicina y por falta de ejercicio o mutación de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa (Krause, 2000).

En diversos estudios se encontró que la homocisteína se reduce en un 25% con los folatos, la vitamina B12 sólo reduce el 7% de la homocisteína en sangre, pero la vitamina B6 no produce ninguna reducción (British Medical Journal Ed, 1998, y Suárez, 2003).

#### c. Genotipo de enzima metiltetrahidrofolato:

Es una enzima del grupo de las reductasas conocida también como metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR), ella trabaja en el metabolismo de folatos catalizando la reacción de 5-10 metiltetrahidrofolato a 5 metiltetrahidrofolato el cual es requerido para la remetilación de homocisteína. Si este proceso se altera se produce un aumento de homocisteína en sangre.

Existen casos en que se produce una mutación en esta enzima, lo que ocurre es que se da un defecto parcial en los genes el nucleótido 677C es sustituido por T. De esta forma se puede encontrar esta enzima como MTHFR 677TT homocigoto, 677CC

homocigoto y 677CT heterocigoto en su genotipo. Se ha descubierto que las personas con homocigoto TT tienen elevadas concentraciones de homocisteína y baja ingesta de folatos; además, ellas necesitan grandes cantidades de folatos para disminuir la homocisteinemia que las personas con los otros genotipos (Ashfield, Pullin, Whiting, Clark, Mota, Newcombe, Burr, Malcom, Powers, McDowell, 2002).

## B. Ácido Fólico y malformaciones del tubo neural:

### *1.Ácido fólico:*

El ácido fólico es una vitamina del grupo B es hidrosoluble, su molécula es compleja y consiste en 2-amino-4-hidroxi-pteridina ligada a ácido p- aminobenzoico (ácido pterico). Está combinado con un número diverso de residuos de ácido glutámico, los cuales pueden ser de 1 a 9; esos glutamatos son enlazados por el ácido pterico en enlaces amídicos envolviendo un grupo del gama carboxil del glutamato (Fowler, 2001).

Esta vitamina del grupo B es una sustancia amarilla cristalina que pertenece al grupo pterino, en donde se encuentran otros compuestos similares al ácido fólico en su forma química y nutricional como son: los folatos, la folacina y el pteroilmonoglutamato, llamados todos folatos por ser más corto.

#### a. Metabolismo del ácido fólico:

En la dieta los folatos existen como 5-metil y 10 formil tetrahidrofolato en forma de poliglutamato los cuales no pueden cruzar la membrana celular para ser absorbidos en el intestino, por lo que la mayoría deben ser hidrolizados por la enzima folylpoliglutamato conjugasa a la forma de monoglutamato en el intestino. De esta forma puede absorberse en el intestino, donde ingresan al enterocito como un transporte de membrana específico.

Al absorberse ocurre una síntesis intracelular de poliglutamatos a partir de los monoglutamatos por medio de la enzima folilpoli alfa glutamato sintetasa (esta enzima es

importante porque es inhibida por drogas como el metrotexate) para reunir las necesidades de las células para el metabolismo de folatos y también para sostener el gradiente de concentración en favor de la entrada de folato monoglutámico dentro de la célula (Snow, 1999).

La reconversión de poliglutamatos a monoglutamatos permite transportar y cruzar la membrana basolateral hacia la circulación portal, y se convierte principalmente en metiltetrahidrofolato y se almacena en el hígado para esto se da otra reacción en presencia de adenosín difosfato. Esta forma de metiltetrahidrofolato cambia a ácido tetrahidrofólico, se une con una unidad de carbono para formar ácido formil tetrahidrofólico o factor citrovoro; que es mucho más estable para almacenarse en cantidades de 10mg en hígado (Suárez, 2003).

#### b. Interrelación metabólica del ácido fólico con la vitamina B12:

En diversas investigaciones se ha mencionado una interrelación de la vitamina cianocobalamina (B12) y el ácido fólico. Ésta consiste en que el metiltetrahidrofolato, que anteriormente se mencionó, es el que llega a las células, brinda un grupo metil para que se forme la metilcobalamina a partir de la cobalamina. Posteriormente esa metilcobalamina también dona un grupo metil para que pase la homocisteína a metionina.

La metilcobalamina es una de las formas activas dentro de la célula de la vitamina B12 y apoya la reacción de la metionina sintetasa; la cual es esencial para el metabolismo normal del folato. Porque esa enzima, se encarga del control del reciclaje de cofactores de folato, de la conservación de concentraciones intracelulares de folilpoliglutamatos; cuya función fue mencionada en los párrafos anteriores.

En resumen por la síntesis de metionina y el producto de esta S-adenosilmetionina, se da la conservación de varias reacciones de metilación. Y el tetrahidrofolato es el precursor de los folilpoliglutamatos intracelulares y es importante en las vías de síntesis del ADN (Zavala, 2000). La interacción de folato con cobalamina



interviene en forma esencial en la síntesis normal de purinas y pirimidinas para formar el ADN.

c. Alimentos fuentes y factores que afectan el consumo de ácido fólico:

Los mejores alimentos fuentes son hígado de res, frijoles, espinacas, espárragos, jugo de naranja, “petit pois”, brócoli, lechuga romana, jugo de tomate, naranja, huevo, papaya y banano (Nacional Institute of Health, 2003). En la tabla No.1 del anexo No.2, se pueden observar las cantidades con los respectivos microgramos de folatos que aportan.

Las frutas y las hortalizas contribuyen aproximadamente con un 40% del ácido fólico en una dieta normal (Fox, Cameron, 1999). El problema que se presenta con los folatos de los alimentos es que alrededor del 75% de ellos se encuentran como poliglutamatos. Se sabe que en el intestino la única forma en que se absorben es como monoglutamatos por lo que su biodisponibilidad es de 70 a 80% en relación con los monoglutamatos (INCAP, 1994).

Los folatos sufren una destrucción en presencia del calor, oxidación y luz ultravioleta. Se conoce que hasta el 50% de los folatos podrían perderse en el almacenamiento, procesamiento, y cocción de los alimentos, sobre todo si el alimento es hervido; siendo mayores las pérdidas si se agrega bicarbonato de sodio al agua, con el fin de conservar el color de las hortalizas. El uso de ácido ascórbico durante la extracción de folatos reduce la destrucción de ellos. Los folatos son muy lábiles y fácilmente oxidables, la vitamina C como antioxidante ayuda a prevenir esa oxidación (Snow, 1999). También existen pérdidas industriales durante la descascaración de los granos y pérdidas en el hogar por el tipo de cocción y tratamiento del alimento, siendo mayores las pérdidas cuando se pelan las frutas o se cocinan los alimentos con mucha agua, con altas temperaturas o durante un tiempo prolongado de cocción.

d. Recomendaciones dietéticas aceptables de ácido fólico y niveles aceptables de consumo:

Los requerimientos de folatos aumentan mucho durante el embarazo, sobre todo después de los primeros 3 meses, para llenar requerimientos del feto y formación de la sangre materna. También las mujeres que lactan requieren mayores cantidades de ácido fólico.

Las recomendaciones dietéticas aceptables para una mujer en edad fértil son de 170ug/d. Sin embargo, las mujeres embarazadas deben ingerir por lo menos 7ug de folatos/kg/día, lo que equivale a 370 a 470 ug por día. (INCAP, 1994). La Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos establece como límite máximo, también llamado el nivel de ingesta más alto tolerable (UL, tolerable upper intake level), la cantidad de 1000 ug/día, el cual es el más alto nivel de ingesta de ácido fólico diario, que comúnmente no está asociado con efectos negativos en la mayoría de la población para todos los adultos; esta cantidad incluye los folatos de la dieta (Bailey, 1998).

Debe recordarse en todo momento que las RDA o Recomendaciones dietéticas aceptables se han calculado a partir de los folatos que vienen de los alimentos, esto debe siempre tomarse en cuenta cuando se calcula la ingesta diaria de folatos. Por otro lado, la dieta se ha considerado que no brinda todos estos requerimientos, por lo que deben darse suplementos a las mujeres embarazadas para que llenen estas demandas o que ellas consuman alimentos fortificados.

e. Medición de ácido fólico:

El estado de los folatos en sangre puede evaluarse midiendo: 1.el folato en plasma (o en sangre, también llamado sérico), 2.folato eritrocitario (folato que está dentro de las células rojas de la sangre) 3. Concentraciones de homocisteína en sangre, (la homocisteína total plasmática es considerada un buen biomarcador de la ingesta de ácido fólico); estos tres elementos pueden ser medidos e interrelacionados.

Se debe tener presente que el folato en plasma mide la ingesta más reciente de folatos de las últimas 24 horas y su valor normal es de 3,00 a 16,00 ng/ml o de 6,80 a 36,26 nmol/L. El efecto protector del ácido fólico se presenta en esas concentraciones séricas en todas las edades; valores entre 1 y 3 ng/ml se consideran fronteras o inconcluyentes, valores inferiores a 1 ng/ml se consideran bajos. Los bajos niveles séricos de folato preceden al descenso eritrocitario.

La medición del folato eritrocitario es la medida más fiable del déficit de folato. Sus déficits pueden ser absolutos por déficit de aporte o absorción o por aumento de necesidades corporales: embarazo, lactancia, anemias hemolíticas, enfermedades neoplásicas y mieloproliferativas. Para determinar el déficit de reserva en los tejidos conviene la determinación del folato de los hematíes (LaboData, 2001). El folato eritrocitario muestra la ingesta en los últimos 3 meses (Martínez, Limón, Valdés, Sánchez, Villarreal, 2001), el valor normal es 140-960 ng/ml o 3.2-22 nmol/L (Krause, 2000); un déficit de folato eritrocitario indica disminución de su reserva en los tejidos. Por otro lado valores bajos de folato sérico sólo indican un desequilibrio en su uso.

Además de una dieta insuficiente en ácido fólico hay otras situaciones ya mencionadas en las que puede existir un déficit de folatos. También otra situación donde hay déficit es por interacciones de medicamentos, al inhibirse la enzima metileno-tetrahidrofolato-reductasa; las drogas que intervienen en esa inhibición son: anticonceptivos orales, alcohol, cimetidina, clotrimoxazol, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, fluoracilo, isoniazida, litio, metotrexate, aminopterin, pentamidina, pirimetamina, triantereno, sulfazalacina, trimterene y trimetropin (González, Carballo, 2003).

La concentración de homocisteína en sangre está relacionada con el ácido fólico ya que puede ser afectada por deficiencia de folatos, deficiencia de vitamina B12 y vitamina B6, así como por defectos genéticos de las enzimas que intervienen en el metabolismo de la homocisteína principalmente. Otros factores que la pueden aumentar son enfermedades

como hipotiroidismo, insuficiencia renal y carcinomas como el de mama, ovarios y páncreas y existen otros factores como la ingesta de café, el fumado, el alcohol y la edad.

También hay fármacos como el metotrexate, fenitoína, teofilina, fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, gestágenos orales isoniazida, penicilamina, óxido nítrico y carbamazepina que pueden aumentar la homocisteína en sangre (Holst, 2002). La homocisteína considerada como normal va de 5 a 15 micromoles por litro, se agrupan 3 grados de homocisteinemia, la moderada de 15 a 30, la intermedia de 31 a 100 y la severa mayor de 100 micromoles/litro. (Axis Shield, 2003 y Suárez, 2003).

Sin embargo, la investigación de Quinlivan y Gregory (Quinlivan, Gregory, 2003) aclaran que la homocisteína típicamente alcanza un efecto plateau cuando se suplementa a las personas con cantidades mayores o iguales a 200 ug/día de ácido fólico, con una ingesta mayor de esa cantidad aparece una sobrecarga de la capacidad metabólica, y se encuentra ácido fólico en plasma sin metabolizar, eso les hizo concluir que los cambios en la concentración de homocisteína se ven con un consumo de ácido fólico mayor o igual a 200ug/d, y a esa misma dosis después de 6 semanas se da el efecto plateau cuando los niveles sanguíneos alcanzan 200ug/l.

### **C. Situación del problema en Costa Rica:**

Ante la interrogante, que dirige la investigación: ¿Cuáles son los niveles de ácido fólico que consume la población de Costa Rica con el programa de fortificación de alimentos y la población beneficiaria del programa de suplementación de ácido fólico?, la que se ha ubicado como el problema que se quiere resolver. Es importante determinar la situación actual de este problema, en Costa Rica. La cual, se presenta a continuación por áreas: una es las malformaciones del tubo neural, seguida por niveles de consumo, niveles sanguíneos de ácido fólico y por último la situación en el país de la fortificación y de la suplementación.



### *1. Situación de las malformaciones del tubo neural (MTN) en Costa Rica:*

En Costa Rica este tipo de malformaciones tienen el segundo o tercer lugar dentro de las malformaciones congénitas desde 1987 hasta el año 2000. Esto ha tomado gran importancia porque al ocupar las malformaciones congénitas el segundo lugar en mortalidad infantil y el tercer lugar de mortalidad neonatal, en la Caja Costarricense del Seguro Social se dieron a la tarea a partir del 2003 de promover esfuerzos para disminuir la mortalidad infantil.

Debido a que la Mortalidad Infantil es “trazadora” de la calidad de una red de servicios y de la respuesta social en salud y bienestar de un país. Por esto han priorizado intervenciones en grupos poblacionales de riesgo de MTN, y han desarrollado un programa de suplementación con ácido fólico a mujeres en edades entre 15 y 49 años de los 26 cantones con mayor riesgo de desarrollar MTN.

### *2. Estado de los niveles sanguíneos de ácido fólico en la población de Costa Rica:*

En la encuesta nacional de nutrición de 1996, se encontró que la determinación de folatos en preescolares, obtuvo una deficiencia de un 11.4% y una prevalencia de la deficiencia de folatos en la mujer en edad fértil de 24.7% en el ámbito nacional, del cual un 4% correspondió a deficiencia severa y un 20.7% fue deficiencia moderada.

Posteriormente en 1999, se evaluó en el sitio centinela de San Antonio de Desamparados y Nicoya, los niveles de folatos en edad fértil. Se demostró una disminución marcada en relación con los datos de la Encuesta Nacional de Nutrición. Los datos variaron en la siguiente forma: en la zona rural del 31.4% disminuyó al 12,1% y en la zona urbana del 19,1% disminuyó al 3.3%.(Ministerio de Salud, Vigilancia Nutricional, 2002).

Actualmente en el año 2008 y 2009 se efectuó la última Encuesta Nacional de Nutrición donde se midió ácido fólico sérico y eritrocitario en la población muestreada pero aún estos resultados no han sido publicados.

### *3. Fortificación y Suplección*

#### *a. Fortificación:*

Está claro que comer una amplia variedad de alimentos es el mejor método para obtener adecuada cantidad de micronutrientes, y por esa razón una buena nutrición depende de una adecuada escogencia en los alimentos; con esto se evita el exceso de químicos o desequilibrios. Sin embargo, la fortificación puede ser usada para reunir las recomendaciones dietéticas, cuando fallan los patrones de alimentación seguidos por la mayoría de la población y no llenan las recomendaciones dietéticas permitidas (RDA) o los niveles de ingesta adecuados (AL), para las personas normales o saludables (Chauncey, Costello, Crane, Denny, 2001).

En diversos estudios se ha observado que la dosis ideal para fortificar, es que la población logre consumir un promedio de 400ug/día de ácido fólico, entre todos los alimentos fortificados que consume en su patrón de alimentación (CDC y OPS, 2003 y CCSS, 2003 y Lynch, 2002).

En un meta análisis de 9 estudios, se observó que el promedio del consumo de ácido fólico fue entre 200 y 300 microgramos por día con el uso de suplementos excluidos, la mayoría de los estudios, 6 de ellos muestran que el consumo era entre 200 y 250 microgramos por día. En ellos los hombres consumieron mayores cantidades entre 250 y 320 microgramos por día. Y concluyen que es necesaria la existencia de bases de datos con valores para los folatos contenidos en los alimentos, y se deben refinar los métodos para poder medir los folatos en alimentos, por la gran diferencia que hay de biodisponibilidad en los folatos de alimentos naturales y el ácido fólico de los alimentos fortificados. (Gregory, 1998).

#### b. Suplementación:

La suplementación es usada cuando aparecen diversos factores en la población que no permiten reunir las recomendaciones dietéticas permitidas (RDA) o los niveles de ingesta adecuados (AL), debido a mala absorción, aumento de requerimientos como en el embarazo, o excesiva pérdida de nutrientes u otras anomalías fisiológicas (Chauncey, Costello, Crane, Denny, 2001).

En las suplementaciones generalmente se beneficia a la población con mayor riesgo de presentar MTN o enfermedades cardiovasculares. El grupo de mayor interés para suplementar con esta vitamina, ha sido en su mayoría las mujeres embarazadas y las mujeres en edad fértil; con el objetivo de disminuir la incidencia de los defectos del tubo neural.

Durante la suplementación se ha visto conveniente en diferentes investigaciones utilizar dosis de 200 a 1000 ug/d, sin embargo, a las mujeres con antecedentes de hijos con malformaciones del tubo neural se les suplementa con 4000ug/d antes y durante los primeros meses de embarazo, con eso lograron reducir en un 71% la recurrencia de MTN (Pediatrics editors, 1999). El producto sintético que se usa es el pteroilglutámico.

Para poder medir el consumo de ácido fólico, diferentes investigadores utilizaron registros de consumo, en ellas se concluyó que, con un registro de consumo de 7 días es suficiente, para determinar cantidades confiables ingeridas de folato (Daly, Mills, Mohillo, Conley, 1997). En Costa Rica es difícil medir esto de esa forma, porque existen más de 200 alimentos fuente de ácido fólico entre naturales, fortificados voluntariamente y mandatoriamente, por lo que se necesitaría una investigación exclusiva para actualizar la tabla de alimentos, fuente de ácido fólico, y medir en un buen grupo el consumo diario por 7 días de esos alimentos; de esta forma se puede llegar a aclarar en un estudio la cantidad de folato consumido en las 3 fuentes: folato natural, ácido fólico de la fortificación y el que proviene de la suplementación.

#### 4. Antecedentes y situación actual de la fortificación en Costa Rica:

En Costa Rica se inició la fortificación de alimentos con ácido fólico después de analizar la Encuesta de Nutrición de 1996, ante los datos anteriormente expuestos, se decidió iniciar fortificando la harina de trigo por decreto número 26371-S del 18 de setiembre de 1997, y ya en ese mismo año en el decreto de la Gaceta número 30030-S se especifica que deben fortificarse la harina de trigo y la sémola de trigo de consumo humano en el país, de manera que se fortifique con 1.8mg/kg de ácido fólico.

Ya en 1999 según el decreto número 28086-S publicado en la Gaceta, el 22 de setiembre, se considera que la harina de maíz constituye un alimento básico, y como con los resultados de las encuestas de 1982 y de 1996 se demostró que las anemias nutricionales constituyen un problema de salud pública; se decide en el artículo 7, que toda harina de maíz que se utilice en el país deberá ser fortificada con hierro y ácido fólico en forma homogénea y reconstituida con tiamina, riboflavina y niacina. Los niveles de fortificación mínimos de esta harina deben ser de 1.3mg/kg de ácido fólico.

Posteriormente en el decreto número 29629-S, publicado en la Gaceta del 9 de julio del 2001, se consideró que la leche de ganado vacuno es un alimento básico de la dieta del costarricense, que las encuestas de 1982 y 1996 mostraron que las anemias nutricionales constituyen un problema de salud pública y que la deficiencia de vitamina A está aumentando. Por todo eso se decreta en el artículo 1 y 3, que toda la leche de ganado vacuno para consumo humano, hasta la donada, deberá estar fortificada con hierro, vitamina A y ácido fólico en forma homogénea. A la vez el artículo 4 menciona que los niveles de fortificación mínimos de la leche de vaca en una porción de 250 ml de leche fluida o su equivalente en leche en polvo reconstituida deben ser de 40ug de ácido fólico.

En la gaceta del 2 de enero del 2002 se considera como función del Estado, velar por la salud de la población. Las malformaciones congénitas del tubo neural están entre las primeras causas de mortalidad infantil. Y el ácido fólico como un nutriente indispensable para el desarrollo físico y mental, para la prevención de malformaciones congénitas y para



la enfermedad cardiovascular. Se vuelven a mencionar los resultados de las últimas 2 encuestas y se establece en el Decreto 30031-S, artículo 1, la fortificación del arroz utilizado para el consumo humano, ya sea nacional, donado o importado. Finalmente en el artículo 3 se decreta que se debe fortificar con ácido fólico a un nivel de 1.8mg/kg.

El arroz pilado que se utilice para el consumo humano directo deberá estar fortificado con ácido fólico, vitaminas del complejo B, vitamina E, selenio y zinc los cuales pueden prevenir de una o varias mezclas con excipientes, de manera tal que una dilución específica de ellos producen los niveles mínimos que se especifican a continuación: ácido fólico en 1.8mg, tiamina en 6,0 mg, vitamina B12 10.0 mcg, Niacina 50,0 mg, vitamina E 15,0 UI, selenio 105,0 mcg y zinc 19,0 mg. Estos valores incluyen los contenidos intrínsecos y naturales de micronutrientes en el arroz.

Para cumplir con estos requisitos, los niveles de micronutrientes a adicionar serán: ácido fólico en 1.8mg, tiamina en 5,3 mg, vitamina B12 10.0 mcg, Niacina 35,0 mg, vitamina E 15,0 UI, selenio 105,0 mcg y zinc 7,5 mg. Estos micronutrientes deben ser agregados al arroz en forma de arroz recubierto, en ambos casos se debe asegurar homogeneidad y resistencia al lavado en al menos un 80%. En el etiquetado deberá especificarse que se trata de un alimento enriquecido o fortificado con la leyenda: “Arroz Enriquecido” o “Arroz Fortificado”, debe indicar además el contenido total de micronutrientes.

Es importante destacar que en el mercado nacional también circulan en venta muchos artículos nacionales e importados que son fortificados voluntariamente, los cuales la población los consume como alimentos, y no se tiene un estimado de cuánto es ese consumo.

##### 5. Antecedentes y situación de la suplementación en Costa Rica:

Además de todos los esfuerzos de fortificación con esta vitamina hidrosoluble, normalmente y como norma médica a todas las mujeres embarazadas en control prenatal se

les recomienda 800ug de ácido fólico, para mantener las reservas de folatos. No obstante, esto no ha sido suficiente considerando la evidencia epidemiológica y la situación de la mortalidad infantil en el país, la cual, en el 2001 se encontraba en 10.8 por 1000 nacidos vivos, donde las afecciones originadas en el período perinatal corresponden al 48.3%. De ellas las muertes neonatales han tenido un aumento por las malformaciones del tubo neural, ocupando el 2 o 3 lugar desde 1987 hasta el 2000.

Con base en lo anterior y buscando disminuir las muertes neonatales, la CCSS investigó la evidencia publicada, la cual ha demostrado que las estrategias para aumentar los niveles de folatos tales como la fortificación y la suplementación con 400 microgramos de ácido fólico diario en las mujeres en edad fértil han contribuido a la reducción de los nacimientos de niños con MTN en un 40% (CCSS, 2003). Con esta evidencia, la Caja Costarricense del Seguro Social, decidió iniciar el programa de suplementación con ácido fólico a las mujeres entre 15 y 49 años de los 26 cantones con mayor prevalencia de malformaciones del tubo neural.

Con el propósito de lograr una reducción similar a la experiencia documentada en otros países que han seguido esta estrategia de suplementación junto con la fortificación y disminución de la mortalidad infantil. Este programa inició en el año 2003 y terminó en el 2006. En abril del 2003 se inició la suplementación con 400ug/día, en una tableta de pteroilglutamato de 1000ug/d que las mujeres debían partir a la mitad y tomar media cada día en los 26 cantones con mayor prevalencia de Malformaciones del Tubo Neural. Si son gestantes se les da una tableta de 1000 ug por día (CCSS, 2003). Este programa finalizó en el 2006.

#### **6. Riesgos de la fortificación y suplementación:**

La fortificación y suplementación tienen varios riesgos, entre ellos están:

- a. Si se fortifican muchos alimentos y además se suplementa puede consumirse cantidades superiores a los niveles máximos tolerables o UL que son de 1000ug/d.

- b. Quinlivan en uno de sus artículos comenta que una de las conclusiones a las que ha llegado la FDA, es que la fortificación con ácido fólico perturba el tratamiento con drogas antifolatos; pero el autor considera que hay muy pocas drogas que parecen ser sensibles a ese tipo de perturbación (Quinlivan, Gregory, 2003).
- c. En estudios recientes se sabe que al sumar el folato natural más el ácido fólico de la fortificación, se ha calculado que ese porcentaje es mayor; porque existen muchos cereales de desayuno que son sobrefortificados con esta vitamina y son típicamente consumidos en el doble de las cantidades en que se calcula el nivel de medida por cada servicio (Quinlivan, Gregory, 2003).
- e. En una investigación en ratas con dosis de ácido fólico a 2 y 40 mg/k se encontró: fetos con disminución de peso y longitud, y más baja utilización metabólica de proteínas en el cuerpo de las ratas con el suplemento, alteración de la utilización metabólica de nutrientes sin afectar la función digestiva, una alteración en la utilización de la proteína dietética y una disminución de la utilización de proteínas donde en el embarazo normalmente aumenta la utilización (Achon, Reyes, Alonso, Uveda, Varela, 1999).
- f. En otros estudios se especifica que altas dosis de ácido fólico provocaron exacerbaciones de comportamiento sicótico por disminuir los niveles de vitamina B12; en esto es posible que intervenga también el antagonismo entre ácido fólico y drogas anticonvulsivantes (Hunter, 1994).
- g. Altas dosis de esta vitamina, pueden engañar y enmascarar la disminución de los niveles de vitamina B12 (Hunter, 1994). Los excesos de ácido fólico mayores o iguales a 5mg/día, pueden llevar a enmascarar la anemia perniciosa sobre todo en ancianos, al no conocer la deficiencia de B12, puede que se diagnostique la misma, hasta que ya esté presente la neuropatía que la acompaña en forma irreversible (Quinlivan, Gregory, 2003; Caudill Gregory, Hutson, Barley, 1997; Firth, Murtaugh, Tangney, 1998). Sin embargo solamente existen bien documentados más de 100 casos reportados, con un efecto adverso con esta dosis, en los cuales la vitamina B12 estaba

deficiente y enmascarada, ellos experimentaron progresiones de desórdenes neurológicos. Y solo hay 8 casos bien documentados que tomaron dosis menores a 5mg/día de ácido fólico (entre 0.33-2.5mg/día) y desarrollaron esos desórdenes neurológicos asociados al enmascaramiento, donde no se diagnosticaba la disminución de vitamina B12. (Bailey, 1998).

- h.** Alto ácido fólico, puede inhibir la utilización de zinc, sin embargo el estudio no menciona la dosis a la cual esto se corroboró (Hunter, 1994).
  
- i.** Se realizó un estudio randomizado y prospectivo entre 2787 mujeres Húngaras, ellas fueron suplementadas durante su embarazo, se estimó que hubo 27 menos nacimientos con malformaciones significativas entre aquellos nacimientos que sobrevivieron comparados con aquellos que podían haber sucedido en ausencia de suplementación. Sin embargo hubo 51 casos más de abortos entre aquellas embarazadas, casi dos veces más el número de embarazos con defectos de nacimiento que fueron evitados. Ellos lo expresan de la siguiente forma por cada 1000 mujeres con suplementación de ácido fólico que consiguieron embarazarse, se esperarían 10 nacimientos menos con malformaciones pero 16 abortos más, que si ellas no hubiesen tomado ese ácido fólico. En otras palabras la morbilidad inducida asociada a esta suplementación, excede a la morbilidad prevenida; el efecto del aborto parece ser visto como una consecuencia de la suplementación.

En resumen se puede mencionar que aumentan los abortos en mujeres con ingestas de más de 1000 microgramos por día (Hook, Czeizel, 1997). Sin embargo se hace la observación en otro estudio que la diferencia encontrada en el estudio de Hungría no es significativa estadísticamente. También mencionan que aunque la significancia fuese alcanzada, se debe tener cuidado con esas conclusiones, debido a que el estudio no fue diseñado para responder a esa pregunta (Estes, 1998).



### 7. Medición de la ingesta del suplemento de ácido fólico:

Entre las formas que se exponen para medir ingesta, la literatura expone los siguientes: cuestionario que registre la cantidad diaria ingerida, un cuestionario que registre lo anterior más visitas al hogar para controlar bajo conteo de la cantidad de ácido fólico restante.

Existen estudios que demuestran que después de 4 semanas de intervención con 250 ug/día se pudo observar un aumento significativo de un 17% de aumento de folato en los eritrocitos. Pero la elevación de los niveles sanguíneos de folatos se puede ver en las primeras 2 semanas de tratamiento con folatos naturales o con ácido fólico en tabletas de 250 ug/día (Brouwer, Dusseldorf, West et al, 1999).

Law, Morris, Lancet, en su investigación determinaron que por cada 0.1mg/día, de ácido fólico se aumenta la concentración por 0.94 ng/ml, esto en personas de 20- 35 años y es el doble en personas de 40 a 65 años. Es importante hacer notar que el efecto preventivo de Malformaciones del Tubo Neural es más grande en mujeres con folato sérico bajo que en mujeres con más altas concentraciones. En resumen se ha visto que un incremento en la dosis de este suplemento produce un constante y absoluto aumento de las concentraciones en sangre, el aumento proporcional de esas concentraciones serían menores en personas con altos valores de inicio, que con bajos valores de inicio. Por esto la reducción de las MTN serán menores en las personas que inician con altos valores en sangre de ácido fólico (Law, Morris, Lancet, 2001).

Es importante conocer cuál es la cantidad de ácido fólico que se toma para poder estimar el cumplimiento de las indicaciones del personal de salud que con la evidencia que existe en la literatura parece ser que es escasa. Existen diferentes intervenciones médicas para ayudar a mejorar la ingesta de ácido fólico, entre ellas están: monitoreos de niveles sanguíneos, formulación y dosis (en relación a mejorar la dosis y la presentación del medicamento para favorecer su toma), manejo de efectos colaterales del medicamento.

Entre las formas que se exponen para medir ingesta, la literatura expone los siguientes: cuestionario que registre la cantidad diaria ingerida, un cuestionario que registre

lo anterior más visitas al hogar para controlar bajo conteo la cantidad de ácido fólico restante.

Es posible que combinando las dos medidas biomédicas, medidas de los niveles de droga en plasma y marcadores biológicos como es el caso de la determinación de la homocisteína, además de medir el cumplimiento en la toma de la medicación se logre algún éxito en la medida relativa de la ingesta del medicamento que se evalúe y con esto se puede estimar sus efectos sobre los resultados en salud (School of Public Health and Health Services of Washington, 2004).

#### 8. Conocimientos de ácido fólico:

El conocimiento es considerado como una serie de artículos que pueden ser transferidos entre personas y sistemas. El conocimiento es la información acerca del mundo la cual permite a una persona tomar decisiones. En otras palabras es lo obtenido cuando un sujeto se relaciona con el objeto, del cual recibe un estímulo que le servirá para formar imágenes y con estas ideas, realizará un razonamiento (Definición.org, 2004) y este estímulo puede ser obtenido de diferentes fuentes.

Conocimientos sobre ácido fólico es poseer suficientes datos y vocabulario como para poder comprender y razonar el contexto de qué es y para qué sirve el ácido fólico. En este campo de la transmisión de conocimientos sobre ácido fólico, tienen un papel preponderante los prestadores de servicios de salud, es a ellos a quienes les corresponde emitir un adecuado mensaje y asegurarse que el receptor, en este caso la mujer en edad fértil, haya obtenido el mensaje en forma clara; asegurando para este objetivo la calidad y disponibilidad al alcance de ellas, del canal elegido.

Sucede en muchas ocasiones que los conceptos son ambiguamente definidos o captados y el emisor no se asegura que esto no esté sucediendo. Se considera que los prestadores de servicios ejercen un poder por medio de su conocimiento, a través de lo que ellos digan, comunican a la población la visión legítima de las formas de conducir su

aptitud hacía la decisión de tomar o no el ácido fólico como en este caso (Achío, Rodríguez, Vargas, 1998).

Se debe partir a la hora de dar una prescripción o recomendación sobre un medicamento, que toda persona es libre de elegir si tomar o no el mismo (British Medical Journal Editors, 2003). Por eso el prestador de servicios de salud debe ser muy objetivo, claro y conciso a la hora de dar el porqué es necesario que se ingiera en este caso la vitamina. Y que ellos reconozcan la importancia que tienen como agentes de cambio de algunos valores asociados a la toma o no de medicamentos. Porque ellos comunican a la población la visión legítima de las formas e importancia de tomar o no este medicamento.

Sin embargo, en la práctica algunos prestadores de salud no asimilan conscientemente el manejo del conocimiento de la importancia de aconsejar a la población suplementada, sobre lo relevante de tomar diariamente el ácido fólico. Esto muchas veces puede suceder por la rigidez de la normativa institucional, donde no hay suficiente tiempo para emitir el mensaje y asegurarse de que fue recibido adecuadamente. También sucede por la existencia de una tendencia antigua de no darle muchas explicaciones al paciente.

Además, otro problema es que ven a las mujeres como pacientes y no como personas que pueden tomar decisiones sobre si deben tomar o no un medicamento. Todo eso complica las decisiones de las mujeres y la interacción que se debe de dar entre ellas y el personal de salud (Achío, Rodríguez, Vargas, 1998 y British Medical Journal, 2003).

Así lo demuestra una investigación que evalúa los conocimientos sobre esta vitamina en estudiantes de farmacia. Casi todos los estudiantes identificaron correctamente el ácido fólico para prevenir defectos al nacer, y muchos conocían que la suplementación debía iniciarse antes del embarazo. Pero sólo la mitad identificó el nivel que debía recomendárseles a las pacientes ingerir y sólo la mitad sabía cuáles eran buenos alimentos fuente. Esto evidencia la escasez de conocimientos, que existen en el personal de salud para dar un consejo efectivo en la práctica clínica.

En diferentes estudios se han evaluado los conocimientos de mujeres suplementadas y en la investigación en Ottawa de Dawson y colaboradores se concluye que no hay asociación entre status socioeconómico y el uso de ácido fólico. Las mujeres embarazadas comparadas con las no embarazadas fueron las que tomaban con más frecuencia el ácido fólico. La principal fuente de información sobre la vitamina fue el médico, pero ellas recibían información de múltiples fuentes, y la mayoría, tenía buenos conocimientos de suplementación con ácido fólico.

Otro estudio relata entre sus hallazgos que las mujeres con más bajos conocimientos sobre ácido fólico y bajo uso del mismo, son las mujeres jóvenes, con baja educación, con bajo consumo de frutas y vegetales, obesas, no casadas, fumadoras. Y se asoció además, que un bajo nivel socioeconómico está relacionado con bajos conocimientos en esta vitamina. Por eso es importante enfocar esfuerzos del personal de salud para aumentar los conocimientos en este grupo con esas características y fomentar los cambios de comportamiento (CDC, 2001).

Sin embargo, esos resultados contrastan con los encontrados en investigaciones realizadas en mujeres con embarazos afectados por un defecto del tubo neural de Colorado. En ese estudio sólo el 23% de las mujeres tomaban vitaminas conteniendo ácido fólico, durante el primero al tercer mes antes de embarazarse, ninguna empezó a tomar los 4000 microgramos un mes antes de embarazarse, pero ellas fueron receptivas a la información sobre ácido fólico.

Los resultados anteriores demuestran que aunque les llega la información, las mujeres no hacen uso de ella., por eso es importante evaluar adecuadamente los programas de suplementación y con eso definir estrategias para asegurarse de que llega adecuadamente la información a la población y es aplicada en la correcta utilización del ácido fólico. En Costa Rica hasta el momento no se han gestado este tipo de evaluaciones.



## **CAPÍTULO III**

### **Hipótesis**

- 1- Los niveles sanguíneos de ácido fólico son mayores en la población con suplementos y en estado de gestación; en comparación con la población solamente fortificada.
2. Los niveles de homocisteína no son diferentes entre las mujeres con suplementación y las fortificadas.
3. La ingesta de ácido fólico en el grupo con suplementación es mayor en las mujeres embarazadas que en la mujeres no embarazadas.
4. Los niveles sanguíneos de folatos son mayores y los de homocisteína son menores en la población con constantes ingestas de ácido fólico.
5. Las mujeres con mayor edad, y con mayor nivel socioeconómico tienen una ingesta constante mayor del suplemento y mayores niveles de folatos en sangre.
6. El número de mujeres con conocimientos adecuados es igual en todos los grupos en estudio.
- 7-Mujeres con mayor frecuencia de respuestas correctas en conocimientos de ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural presentan mayor ingesta del suplemento.
8. Las razones de no ingesta en el grupo de mujeres solamente fortificadas son por desconocimiento del suplemento y su importancia.

## CAPÍTULO IV

### Objetivos

#### *A. Objetivo General:*

Evaluar el efecto de la suplementación y los conocimientos de ácido fólico sobre los niveles séricos de ácido fólico en las mujeres de edad fértil, que están incluidas en los programas de suplementación y fortificación de los 26 cantones con mayor cantidad de Malformaciones del Tubo Neural.

#### *B. Objetivos específicos:*

1-Comparar los niveles séricos de ácido fólico y homocisteína en los tres grupos en estudio en el grupo de mujeres: embarazadas, fortificadas y suplementadas.

2- Relacionar la cantidad ingerida del suplemento con los indicadores bioquímicos de folato sérico y homocisteína y con las condiciones socioeconómicas, de la muestra en estudio.

3- Determinar la relación de la cantidad ingerida del suplemento con los conocimientos sobre ácido fólico, en los dos grupos en estudio, que ingieren el suplemento, embarazadas y suplementadas.

4-Determinar las razones de ingesta o no ingesta de ácido fólico, en el grupo de mujeres de edad fértil incluidas en el estudio.

## CAPÍTULO V

### **Metodología:**

#### *A. Tipo de estudio:*

Por las características del estudio, se puede categorizar como descriptivo, debido a que se realizó un ordenamiento de los resultados de las observaciones; como transversal porque se efectuó en un tiempo específico y analítico porque se establecieron comparaciones de variables entre los grupos de estudio.

#### *B. Población:*

La población en estudio está formada por todas las mujeres residentes en viviendas particulares de los 26 cantones con mayor prevalencia de Malformaciones del Tubo Neural, en Costa Rica, con edades entre 18 y 49 años, durante el año 2005.

##### 1. Criterios de inclusión:

Son las mujeres que tenían estos aspectos:

- Mujeres entre 15 y 49 años, que vivían en los 26 cantones con mayor prevalencia de Malformaciones del Tubo Neural
- Mujeres que tomen el suplemento de ácido fólico y estaban embarazadas.
- Mujeres que tomen el suplemento de ácido fólico y no estaban embarazadas.
- Mujeres que no tomen el suplemento de ácido fólico y no estaban embarazadas.
- Mujeres que sabían escribir y leer.

## 2. Criterios de exclusión:

Son las que tenían uno de los siguientes aspectos:

- Mujeres con antecedentes familiares de malformaciones del tubo neural, abuelos, tíos, primos, padres o hermanos.
- Mujeres que estaban usando medicamentos que disminuyen la absorción de ácido fólico tales como: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, fluoracilo, isoniacida, litio, metotrexate, aminopterina, pentamidina, triantereno, sulfazalaciana, trinterene, trimetropin, teofilina, penicilamina, óxido nitroso, paraminosalicílico, cloranfenicol, primidone.
- Mujeres que fumaban más de un paquete por día.
- Mujeres que consumían más de 1 botella de licor por semana
- Mujeres que no sabían leer y escribir.

### **C. Muestra:**

El tipo de muestreo que se usó es por cuota, por las siguientes razones:

Este tipo de muestreo, se toma las características de una población para ser analizadas de acuerdo con el porcentaje que ocupan dentro de la población, de esta manera los tres grupos en estudio (embarazadas, suplementadas y fortificadas) estarían representados según el porcentaje con el que se espera encontrar en la población.

Es relativamente difícil encontrar mujeres embarazadas en la población, por lo que si no se usa este muestreo sería difícil que salieran con otro tipo; esto debido a que las mujeres se embarazan en un porcentaje escaso, lo que harían difícil encontrar en la muestra mujeres con esa característica.

Es relativamente difícil encontrar mujeres solo consumo alimento fortificados en la población porque la mayoría está con el suplemento, debido a que son 26 cantones que tienen dos años de estar con campañas educativas para fomentar el uso del ácido fólico



en mujeres en edad reproductiva, por lo que la mayoría de ellas se esperó que estuvieran ingiriendo el suplemento.

Para obtener la muestra se utilizó la fórmula de muestreo para proporciones y se seleccionó con el Método PPT (Probabilidad, Proporcional al Tamaño). El nivel de confianza de la muestra fue del 95%, con un 5% de nivel de significancia. El error de muestreo fue de más o menos 5 puntos porcentuales.

El muestreo por cuotas conlleva varias etapas:

1. El Método PPT permitió ordenar los distritos en orden ascendente de acuerdo a la cantidad de población de cada uno. Se les dio la probabilidad de estar en la muestra de acuerdo a la cantidad de población de cada uno. En Excel por probabilidades se eligieron de los 26 cantones que abarcaba la población de este estudio, y se seleccionaron 15 cantones y de ellos se obtuvieron 30 distritos según su cantidad de población porque es un muestreo proporcional por tamaño. Esto se hizo de acuerdo a la cantidad de población de cada cantón, de manera que el cantón con mayor población estaría representado con mayor cantidad de distritos y viceversa.
2. Por la razón anterior fue necesario compensar que de unos cantones habían más distritos dependiendo de la cantidad de población que tenían, luego se debió tomar un tamaño de muestra igual para cada uno. Se seleccionaron las 600 mujeres del total de los 30 distritos seleccionados y se eligieron al azar 20 mujeres por distrito.
3. Esas 20 mujeres se distribuyeron en los grupos según el porcentaje como se presentan los tres grupos en estudio en la población en estudio. Estos tres grupos estaban representados en la muestra en un porcentaje semejante al que se podía encontrar ese grupo de mujeres en la población

en estudio, de manera que un 66%, eran mujeres embarazadas y suplementadas y el resto 33.3% eran mujeres que solo consumen alimentos fortificados y no tomaban el suplemento (ver anexo No.6). Por esta razón al azar se eligieron: 4 mujeres embarazadas ingiriendo el suplemento, 7 mujeres solamente con fortificación y 9 mujeres con fortificación e ingiriendo el suplemento.

Los distritos seleccionados en el muestreo son: 1.Limón (Limón), 2.Patarrá (Desamparados), 3.San Francisco (Heredia), 4.San Isidro del General (Pérez Zeledón), 5.San Francisco (Agua Caliente de Cartago), 6.Desamparados(Desamparados), 7.San Miguel (Desamparados), 8.Purrál (Goicoechea), 9.Ulloa (Heredia), 10.Daniel Flores(Heredia), 11.San Rafael Abajo (Desamparados), 12.San Rafael (Escazú), 13.San Nicolás (Taras de Cartago), 14.Guadalupe (Goicoechea), 15.Calle Blancos (Goicoechea), 16.Heredia, 17.El Carmen (Cartago), 18.San Rafael Arriba (Desamparados), 19.Damas (Desamparados), 20.Escazú (Escazú) , 21.Sardinal (Carrillo), 22.Bagaces (Bagaces), 23.La Cruz (Guanacaste), 24.Filadelfia (Carrillo), 25.El General (Pérez Zeledón), 26.San Gabriel (Aserri), 27.San Pablo (León Cortés), 28.Bijagua (Upala), 29.Limoncito (Coto Brus), 30.Unión (Montes de Oro).

En total con el muestreo por cuotas se obtuvo un total de 600 mujeres de las cuales: 400 están ingiriendo el suplemento y consumiendo alimentos con fortificación es el grupo más abundante. Estas 400 mujeres se dividen en dos grupos: 120 son embarazadas, porque es el grupo más difícil de obtener y menos abundante en la población, 280 no están embarazadas, pero reciben el suplemento. El resto de mujeres para completar las 600 son las que solo consumen alimentos fortificados y no ingieren el suplemento.

Una vez seleccionadas las 20 mujeres elegidas al azar en cada distrito, se procedió a llamar telefónicamente o a visitarlas a su domicilio a cada una, para explicarles la investigación y a realizarles las siguientes preguntas para asignarlas a uno de los grupos de estudio:

- ¿Está usted de acuerdo en participar en la investigación?
- ¿Está usted tomando ácido fólico?
- ¿Está usted embarazada?
- ¿A qué hora se puede ubicar a usted en su hogar?

Para completar las 600 mujeres de cada uno de los 30 distritos se seleccionaron, 7 mujeres solamente con fortificación, 4 mujeres embarazadas y 9 mujeres suplementadas.

Para obtener las mujeres embarazadas se seleccionó una muestra complementaria, debido a que se sabía de antemano que se obtendrían muy pocas mujeres en estado de embarazo en el muestreo anterior. La muestra complementaria se obtuvo de los registros de Atención Primaria, se escogió del listado de mujeres embarazadas de cada distrito y se eligió al azar un total de 120 mujeres con embarazos, en total fueron 4 de cada distrito.

A todas las mujeres seleccionadas en esos tres grupos se les realizó lo siguiente:

- Se les visitó en su casa o se les citó en el EBAIS, para tomar la muestra.
- Se les solicitó el consentimiento para realizar el procedimiento y se firmó la fórmula de consentimiento informado.
- Se tomaron muestras de sangre para determinar ácido fólico sérico y homocisteína plasmática y para determinar elementos sanguíneos que podrían provocar confusión (variables confusoras) los cuales fueron: perfil lipídico, vitamina B 12, hemoglobina y hematocrito.
- Se realizó una entrevista general, de uso y conocimiento de ácido fólico para los tres grupos en estudio.

Los beneficios que obtuvieron las participantes fueron los siguientes: tuvieron en el período de 1 mes el reporte de exámenes realizados a su muestra de sangre para darle a conocer su perfil lipídico (colesterol y triglicéridos) y los resultados de la hemoglobina y el hematocrito, vitamina B12 y ácido fólico (para conocer si tiene o no anemia y de qué tipo es esa anemia). Además, se anexó a cada uno el significado de los valores obtenidos. En el caso de que algún parámetro bioquímico fuera anormal, se coordinó con la personas del

EBAIS para que sea referida a un Centro de Salud idóneo, para ser sometida a terapia nutricional y médica; sí así fuera necesario. La información del estudio beneficiará en el futuro a las personas que toman pastillas de ácido fólico; debido a que ahora después de dar a conocer este estudio entre la población de los 26 cantones con mayor prevalencia de Malformaciones del Tubo Neural donde se distribuyó el suplemento, cada persona ingerirá el suplemento sabiendo que están protegiendo adecuadamente a sus futuros hijos de malformaciones en cerebro o columna vertebral en esos 26 cantones con mayor prevalencia de Malformaciones del Tubo Neural.

#### **D. Definición de variables:**

- 1. Niveles sanguíneos de folato sérico:** concentración de ácido fólico sérico en nanogramos por mililitro en mujeres que reciben alimentos fortificados y toman el suplemento de ácido fólico por día.
- 2. Niveles sanguíneos de homocisteína:** concentración de homocisteína en sangre en micromoles por litro en mujeres que reciben alimentos fortificados y toman la dosis de ácido fólico por día.
- 3. Ingesta de ácido fólico al grupo de mujeres embarazadas y no embarazadas suplementadas:** Cantidad de la ingesta diaria de ácido fólico en mujeres embarazadas y no embarazadas.
- 4. Condiciones socioeconómicas** Estado económico en relación a edad, estado civil, ocupación e índice económico en el hogar.
- 5. Conocimientos sobre ácido fólico:** tipo de información sobre ácido fólico que ha sido asimilada por cada mujer: sobre qué es, para qué sirve, quienes deben tomarlo, quien y como se la dieron.
- 6. Conocimientos sobre las Malformaciones del Tubo Neural:** poseer suficientes datos y vocabulario como para poder comprender el contexto de las nociones sobre ¿Qué son las malformaciones de anencefalia, espina bífida y mielomeningocele y como pueden evitarse?
- 7. Razones de no ingesta de ácido fólico, en mujeres no embarazadas sin suplemento:** Motivos para tomar el suplemento y condiciones que influyen en la no toma del suplemento.



**8. Razones de ingesta de ácido fólico, en las mujeres no embarazadas que están tomando suplemento y embarazadas con ingesta de suplemento:** Motivos para tomar el suplemento y condiciones que influyen en la toma del suplemento.

**9. Niveles sanguíneos de lípidos:** concentración de lípidos (colesterol total y fraccionado HDLY LDL) y triglicéridos séricos en miligramos por decilitro en mujeres que consumen alimentos fortificados y toman el suplemento de ácido fólico por día.

**10. Niveles sanguíneos de vitamina B12:** cantidad de vitamina B 12 en sangre, en picogramos por mililitro en mujeres que consumen alimentos fortificados y toman el suplemento de ácido fólico por día.

La operacionalización de las variables se puede observar en el anexo No.5.

#### **E. Recolección de la información:**

1. Se procedió a buscar financiamiento con la CCSS, específicamente la Sección de Medicina Preventiva, la cual tramitó una partida para financiar el presupuesto de \$11.000 dólares y obtener los materiales del proyecto, previo a una solicitud formal, que se utilizaron para compra de reactivos de laboratorio para determinar ácido fólico y homocisteína. También se tramito financiamiento con el CONICIT se obtuvo un aporte de 895,000 colones utilizados para calibración de equipo de INCIENSA, gastos de fotocopias, empastes y con el Centro Centroamericano de Población se concurso y se gano una beca por 2.300.000 colones los que se invirtieron en una centrifuga, tubos de ensayo, viáticos, equipo de computo y reactivos para hemoglobina y lípidos.
2. Las mujeres se captaron con ayuda del programa de atención primaria de la CCSS, durante un tiempo estimado de recolección de datos de 6 meses. A cada una de ellas se le realizó las siguientes determinaciones:
  - a. La ingesta de ácido fólico se midió, como el número de tabletas de ácido fólico ingeridas a través de la tableta promedio por día, por medio del cuestionario “conocimientos y uso de ácido fólico y las razones para ingerir el ácido fólico” que se aplico a los tres grupos en estudio.

- b. Se tomaron muestras de sangre total y se determinó por radioinmunoanálisis los niveles de ácido fólico y por anticuerpos monoclonales por inmunoensayo los niveles de homocisteína sérica en los 3 grupos de población a estudiar.
3. En cuanto a las condiciones necesarias para la toma de las muestras de sangre se tuvieron los siguientes cuidados:
  - i. Determinación de homocisteína plasmática; la muestra se tomo en ayunas, puesto que sus niveles pueden ser influenciados por los alimentos con proteínas y vitaminas.
  - ii. Se le extrajo a cada persona una muestra de sangre total por punción venosa antecubital que fue colocada inmediatamente en tubos vacutainer de 3 ml con EDTA-tripotásico (para determinar ácido fólico eritrocitario y homocisteína y otra muestra en tubos vacutainer de 3ml tapa roja sin EDTA para determinar ácido fólico sérico).
  - iii. Posteriormente las muestras se colocaron en baño de hielo para evitar la liberación de homocisteína intraeritrocitaria, y ácido fólico intraeritrocitario y por ningún motivo se expusieron al sol, porque el ácido fólico es fotosensible.
  - iv. Los glóbulos rojos siguen liberando homocisteína "in vitro". Por lo que se separo rápidamente el plasma de la fracción celular, centrifugándola antes de 30 min. a 1.200 g durante 10 min.
  - v. Las muestras de plasma fueron congeladas y almacenadas a -20 °C hasta su análisis. (Escalona Oro, M).
  - vi. Cada muestra de suero fue analizada antes de 24 horas, sino después de este tiempo empieza a degradarse (Pérez, 2003) se dividió en dos tubos, una para analizar ácido fólico y otra para analizar homocisteína.
  - vii. El folato sérico fueron medidos por radioinmunoensayo (Con el kit de DPC, Medlab laboratorios).
  - viii. La homocisteína se midió con anticuerpos monoclonales por inmunoensayo (Con el kit de Bio-Rad laboratorios). Todas las muestras se enviaron a INCIENSA para la determinación de los niveles sanguíneos de ácido fólico y homocisteína.

### **F. Análisis de información:**

Se diseñó una base de datos con el programa SPSS 11.5 para Windows, haciendo uso de la estadística descriptiva y se describió el conjunto de datos obtenidos.

1. Objetivo 1. Estimación por intervalos de promedios de: folato sérico, y homocisteína en los 3 grupos y comparación de promedios entre los tres grupos en estudio.

2. Objetivo 2. Se usó el ANOVA 1 vía para comparar los promedios y diferencias estadísticamente significativas entre esos promedios, de las cantidades ingeridas del suplemento entre las mujeres no embarazadas con las embarazadas. Se realizó un análisis de regresión para folato sérico y homocisteína como variables dependientes; en relación a variables socioeconómicas, conocimientos y los factores asociados a la ingesta.

3. Objetivo 3. Con la información de los conocimientos sobre ácido fólico se compararon entre grupos, los promedios de las variables continuas (cantidad de ácido fólico sérico, cantidad de homocisteína en sangre, cantidad de lípidos en sangre, cantidad de hemoglobina en sangre, cantidad de hematocrito, cantidad de vitamina B12 en sangre), y el chi cuadrado para las variables categóricas (edad, años de educación, número de embarazos completos, número de respuestas correctas de conocimientos, ingesta diaria promedio, ingesta constante, nivel socioeconómico, frecuencia de ingesta de ácido fólico), el valor de  $p < 0,05$  será considerado como significativo. Se correlacionó con los niveles de ingesta de ácido fólico.

4. Objetivo 4. Con las razones de cumplimiento se compararon entre grupos las categorías ya establecidas en la aplicación del cuestionario y se determinaron cuáles son las más importantes, de acuerdo al análisis de frecuencias.

5. Para determinar la variable del estado socioeconómico se usó la metodología desarrollada por el M.S.c. Jhonny Madrigal, la cual menciona para este cálculo las escalas de seis índices estos son los siguientes: (Madrigal Panna Jhonny, 2003) a. educación, b. ocupación, c. pertenencias de la familia, d. hacinamiento, e. regdependientes y f. ocupados.

Esas son las variables independientes de un modelo de regresión multivariable, cuya variable dependiente es el logaritmo natural del ingreso per cápita del hogar. Para esta regresión se utilizó una ecuación para hogares en que los jefes se encuentran ocupados y otra para los hogares en que el jefe no está ocupado. Para construir los índices se utilizan procedimientos simples, con la excepción del índice de ocupación en el que se usa el Cluster Analysis, para formar grupos de ocupaciones que discriminan el ingreso. Luego para realizar la estratificación de hogares y segmentos se usó una modificación del Cluster Analysis al que denominan K-medias.

6. Se utilizaron tres modelos de regresiones para explicar las principales variables del estudio, con dos tipos de regresiones: la regresión lineal y la regresión logística. Uno de ellos fue un modelo de regresión lineal con las siguientes variables: como variable dependiente el ácido fólico sérico, y como variables independientes los lípidos, la hemoglobina, el hematocrito, y la vitamina B12.

Otros dos modelos fueron por medio de la regresión logística. Uno de ellos tuvo como variable dependiente el ácido fólico sérico en relación a los conocimientos sobre ácido fólico y malformaciones del tubo neural como variables independientes. El otro tuvo como variable dependiente la ingesta promedio diaria y como variables independientes los conocimientos de ácido fólico y malformaciones del tubo neural del estudio.

Se buscó en todos los modelos el valor de  $p$  de 0.05 como valor estadísticamente significativo para seleccionar las variables independientes que explicaban la variable dependiente de cada uno.



## CAPÍTULO VI

### Resultados

A continuación se muestran los resultados de la investigación, los cuales se encuentran en divididos por los temas que incluyen los objetivos, con ellos se pretende dar respuesta a las hipótesis planteadas.

#### *A. Características generales de la muestra:*

Los resultados de las características generales de la muestra se presentan seguidamente estableciendo las diferencias encontradas entre los tres grupos en estudio.

#### **Cuadro 1. Distribución de las mujeres en el estudio por edad, educación y embarazos completos según grupo. (Promedios, desviaciones estándar y Significancia**

**por ANOVA y el Test de Tuckey)  
Costa Rica, 2006**

Clasificación	*Emb	*Supl	*For	*Total	ANOVA	Tuckey
Características	Prom.±DE	Prom.±DE	Prom.±DE	Prom.±DE	**	Grupos
Edad (años)	25.48(6.57)	33.23(10.01)	33.09(11.02)	31.63(10.26)	0.00	Em-Sp/Em-Fo
Años educ	8(3)	8(4)	8(3)	8(3)	ns	
No. Emb. completos	1(1)	2(2)	2(2)	1(1)	0.00	Fo-Em/Su-Em

\*Embarazadas (Emb) N=120, Suplementadas (Supl) N=270, Fortificadas (For) N=210,

Total N=600

\*\*Nivel de significancia=0.05

En el cuadro se muestran las características de las mujeres participantes en el estudio, en el que se destaca el grupo de las mujeres embarazadas dado que presentan el menor promedio de edad (25.48 años) y el menor promedio de número de embarazos completos (1), siendo ambos significativamente menor al grupo de mujeres suplementadas y fortificadas.

No obstante los años de educación son similares en los tres grupos de estudio; para un promedio general de 8.7 años, lo cual informa que en general estas mujeres no alcanzaron terminar la educación secundaria.

**Cuadro 2. Distribución de mujeres en el estudio por estado marital y nivel socioeconómico según grupo de estudio (Números relativos)**

Costa Rica, 2006.

Grupo de estudio		*Emb	*Supl	*For	Total	X <sup>2*</sup>
Nivel socioec	bajo	34.20%	38.90%	41.40%	38.80%	ns
	medio	40.00%	39.30%	33.80%	37.50%	ns
	alto	25.80%	21.90%	24.80%	23.70%	ns
Estado Marital	unida	77.50%	64.80%	55.70%	64.20%	ns
	no unida	22.50%	35.20%	44.30%	35.80%	0.00

\*Embarazadas (Emb) N=120, Suplementadas (Supl) N=270, Fortificadas (For) N=210, Total N=600

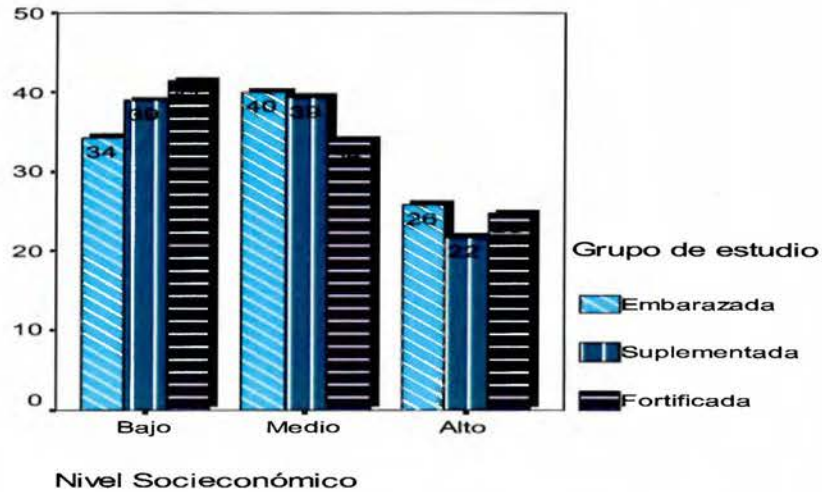
\*\*Nivel de significancia=0.05

El cuadro No.2 destaca que no existen diferencias significativas entre los tres grupos por nivel socioeconómico, pero se nota mayor porcentaje de mujeres en el nivel bajo en el grupo de mujeres que ingieren únicamente alimentos fortificados.

El porcentaje mayor de mujeres en nivel socioeconómico medio es semejante en las suplementadas y embarazadas, el cual es de 40%, y un poco menos en las fortificadas con 33.8%. El nivel bajo en los tres grupos es alrededor de 25%, pero un poco menor en las suplementadas con 21.9%.

El estado civil presenta diferencias significativas en la prueba de chi cuadrado, donde está la mayor cantidad de mujeres unidas en el grupo de embarazadas con 77.5% y la mayor cantidad de mujeres no unidas en el grupo de mujeres fortificadas 44.3%.

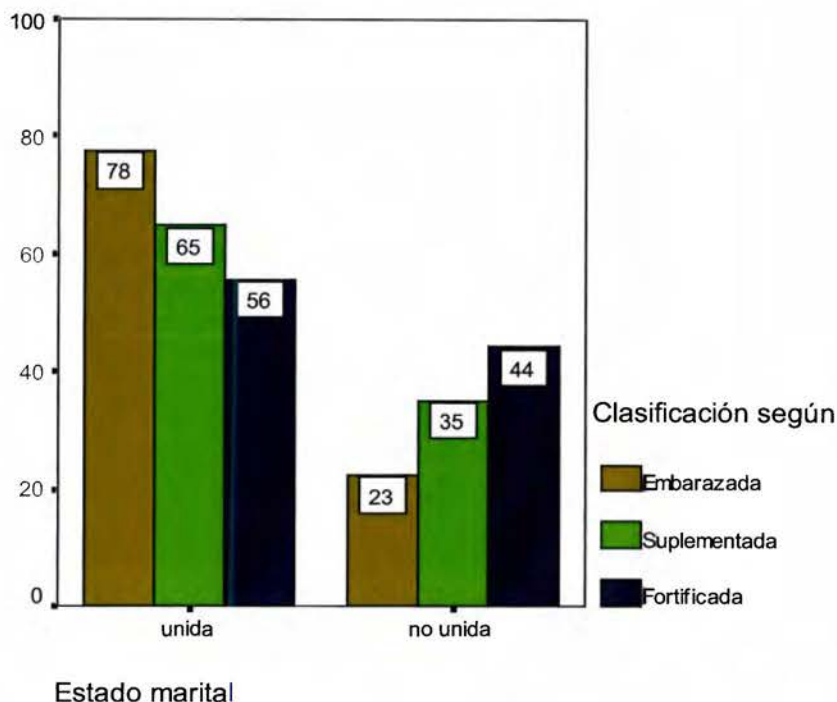
**Gráfico 1. Distribución porcentual de las mujeres según nivel socioeconómico por grupo. (Valores porcentuales)**  
**Costa Rica, 2006**



\*Índice para obtener el nivel socioeconómico del MSc. Jhonny Madrigal Pana, ver Bibliografía.

Hay un porcentaje semejante de mujeres en el nivel socioeconómico bajo y medio, El mayor porcentaje de mujeres se encuentra en la clase media, pero en el grupo de mujeres fortificadas es mayor el porcentaje en la clase baja, 41%. Las mujeres que están siendo suplementadas con ácido fólico se ubican con un mayor porcentaje en la clase media con un 40%.

**Gráfico 2. Estado marital de las mujeres según grupo.**  
**(Valores porcentuales)**  
**Costa Rica, 2006**



La distribución porcentual del estado marital muestra como en el grupo de embarazadas predominan mayores porcentajes de mujeres unidas. No obstante el grupo de mujeres fortificadas existe un porcentaje alto de mujeres no unidas.

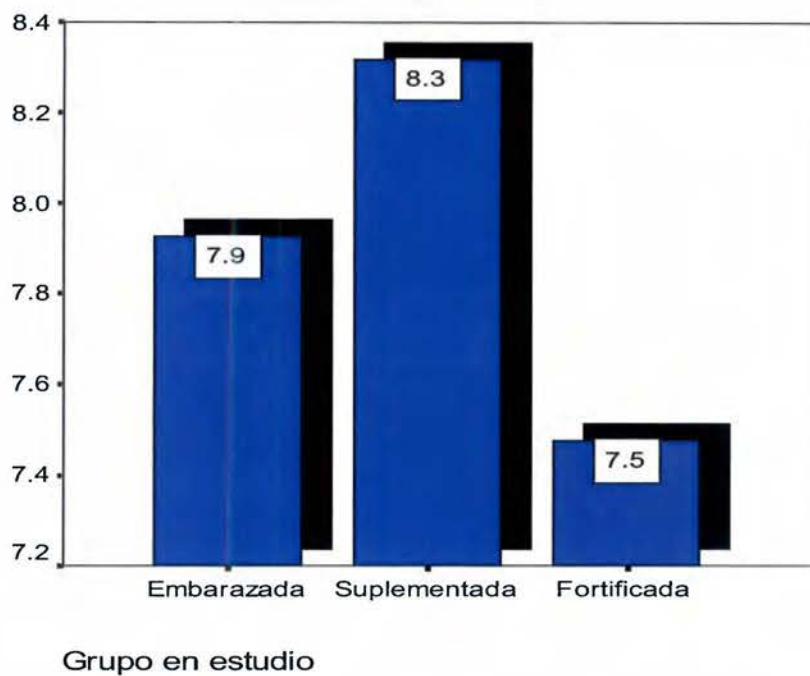
*B. Conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del tubo Neural:*

Los resultados de la evaluación de conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural están representados en el cuadro 3 y gráfico 3.



**Gráfico 3. Promedio de Número de respuestas correctas de conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural según grupo**

**Costa Rica, 2006**



El número de respuestas correctas es significativamente diferente entre grupos siendo mayor en el grupo de mujeres suplementadas no embarazadas con una P de 0.049.

**Cuadro 3. Respuestas correctas de conocimientos, de las mujeres en estudio,  
Según clasificación por grupo (Números relativos)  
Costa Rica 2006**

Conocimientos	*EmbNo.120	*Supl No.270	*For No.210	X <sup>2**</sup>
	Porcentajes	Porcentaje	Porcentaje	
<b>1.Ventajas de tomar</b>				
ácido fólico	20%	49%	31%	ns
<b>2.Para que sirve el ácido</b>				
fólico	19%	47%	34%	ns
<b>3.Quienes deben tomarlo</b>	20%	46%	33%	ns
<b>4.Marca correctamente</b>				
alimentos con ácido fólico	21%	48%	32%	ns
<b>5.Cuando debe tomarse el</b>				
ácido fólico	20%	46%	34%	ns
<b>6.Sabe definir defectos al</b>				
nacer prevenibles con				
vitaminas	19%	47%	34%	ns
<b>7.Conoce que son</b>				
Malformaciones del Tubo				
Neural	16%	51%	34%	ns
<b>8.Cuales son las causas de</b>				
las Malformaciones del				
Tubo Neural	17%	41%	41%	ns

\*Embarazadas (Emb) N=120, Suplementadas (Supl) N=270, Fortificadas (For) N=210, Total N=600

\*\*Nivel de significancia=0.05

El cuadro No. 3 muestra como el mayor porcentaje de respuestas correctas en cada una de las preguntas se dio en el grupo de mujeres que estan siendo suplementadas no embarazadas, mientras que las mujeres embarazadas mostraron los porcentajes menores de respuestas correctas.

Ninguna de estos valores resultó ser estadísticamente significativo con la prueba de chi cuadrado ( $X^2$ ).

*C.Ingesta de ácido fólico*

**Cuadro 4. Componentes de la ingesta del suplemento entre mujeres participantes  
(Promedios, desviaciones estándar y ANOVA)  
Costa Rica 2006**

Variables sobre ingesta	*Embarazadas	*Suplementadas	Total No.390	ANO VA
	Prom.±DE	Prom.±DE	Prom.±DE	p**
<b>Semanas en el PSAF ***</b>	25.26(23.39)	37.91(37.94)	22.11(32.26)	0.00
<b>Ingesta diaria promedio (ug/d)</b>	1077.41(500.56)	714.08(374.86)	536.82(535.37)	0.00
<b>Ingesta Constante</b>	822.63(621.93)	496.44(468.98)	387.92(521.09)	0.00

\*Embarazadas N=120, Suplementadas N=270, Fortificadas N=210, Total N=600

\*\*Nivel de significancia=0.05

\*\*\*PSAF= Programa de Suplementación con Ácido Fólico

En relación al tiempo tomando el suplemento, en la variable las semanas de ingesta del suplemento de ácido fólico (cuadro No.4) se puede notar que son mayores en el grupo de mujeres suplementadas con un promedio de 37.9 semanas. Las mujeres embarazadas tuvieron un promedio de 25.26 semanas y esta diferencia es significativa.

La ingesta diaria promedio es mayor en las mujeres embarazadas con 1077 ug/d, que en las suplementadas con 714 ug/d, siendo significativa la diferencia existente. La ingesta constante es definida como la ingesta de ácido fólico de 400 microgramos o más diariamente durante de 3 meses o más en forma consecutiva sin interrupciones.

El cuadro 4 demuestra como la ingesta constante es mayor en las embarazadas que las suplementadas y también es una diferencia significativa. Así también la ingesta constante es mayor en las embarazadas 822.63 ug/d, que en las suplementadas con 496,44 u/d; siendo estadísticamente significativa la diferencia al aplicar el ANOVA. O sea las mujeres que han estado más semanas en el programa no tienen las mayores ingestas.

**Cuadro 5. Cuartiles de la ingesta del suplemento entre mujeres participantes.  
Costa Rica 2006**

<b>Variable</b>	<b>Clasificación</b>	<b>25,00</b>	<b>50,00</b>	<b>75,00</b>
<b>Semanas PSAF</b>	<b>Emb</b>	12	22	32
	<b>Supl</b>	8	24	48
<b>Ingesta diaria promedio de AF</b>	<b>Emb</b>	1000	1000	1000
	<b>Supl</b>	429	1000	1000
<b>Ingesta constante AF</b>	<b>Emb</b>	0	1000	1000
	<b>Supl</b>	0	500	1000

\*Embarazadas (Emb) N=120, Suplementadas (Supl) N=270, Fortificadas (For) N=210, Total N=600

\*PASF= Programa de Suplementación con Ácido Fólico

\*AF= Ácido Fólico

La distribución por cuartiles de la variable de semanas de estar en el Programa de Suplementación con ácido fólico destaca (cuadro No.6), en el cuartil 25 que el 25% de las mujeres embarazadas tienen igual o menos de 12 semanas de estar en el Programa de Suplementación; mientras que el 25% de las suplementadas tienen igual o menos de 8 semanas.

Por otra parte el cuartil 50 evidencia que el valor de la mediana en las mujeres embarazadas es de 22 semanas, también un 50% de las suplementadas tienen casi la misma cantidad de 24 semanas de estar en el programa. Mientras que en el cuartil 75, el

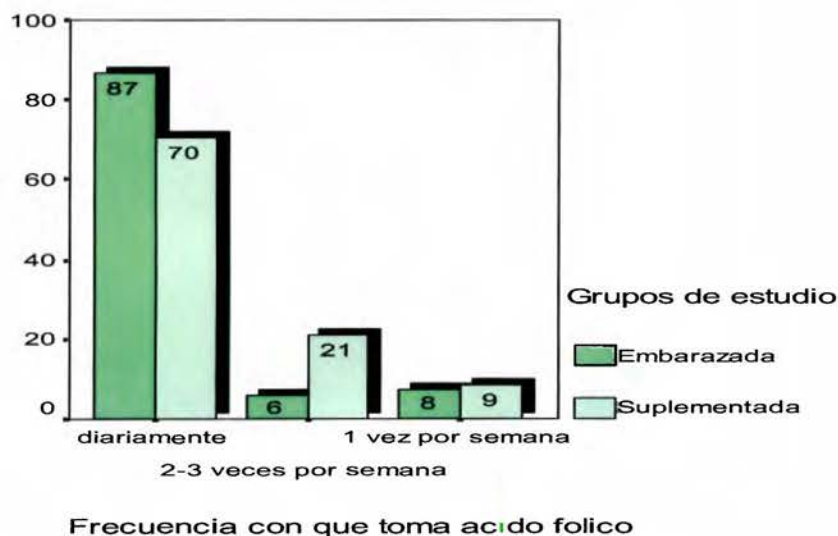
75% de las embarazadas tienen igual o menos de 32 semanas en este programa, para ese mismo porcentaje en las embarazadas tienen igual o menos de 48 semanas en el programa.

La ingesta promedio diaria en las embarazadas en cualquier cuartil fue de 1000 ug/d, pero en las suplementadas el cuartil 25 mostró que el 25% tomaban menos o igual a 429ug/d y los otros cuartiles el valor también fue de 1000 ug/d.

La ingesta constante de ácido fólico en el cuartil 25 de las embarazadas y suplementadas, fue interpretada de manera que el 25% de las embarazadas y de las mujeres con suplemento tomaban ácido fólico, pero el cuartil 50 mostró a estos dos grupos tomando igual o menos de 1000 ug/d.

**Gráfico 4. Frecuencia de ingesta de ácido fólico, por grupo de las mujeres en estudio.**

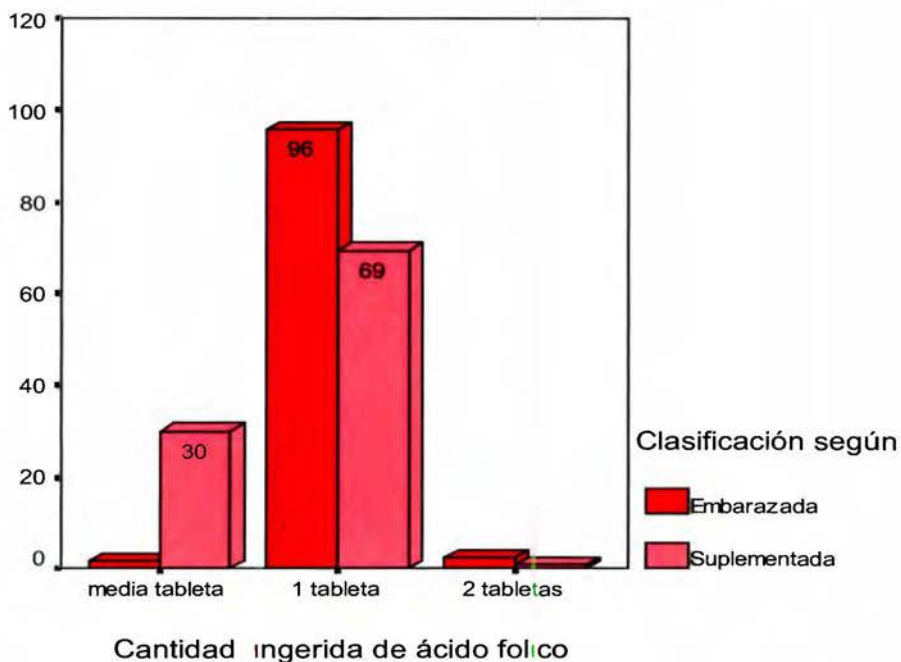
(Números relativos)  
Costa Rica 2006.



Las mujeres embarazadas son las que toman diariamente el ácido fólico en un mayor porcentaje, se debe notar que casi un 30% de las mujeres suplementadas no ingieren diariamente el suplemento.

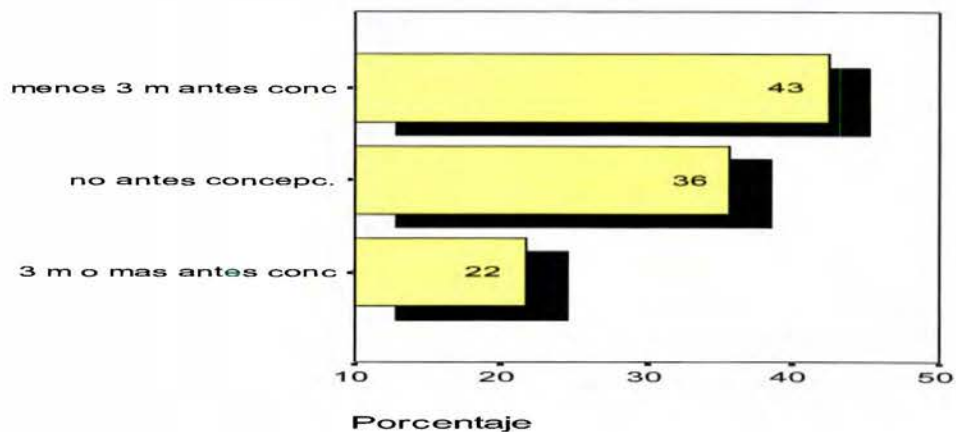


**Gráfico 5. Cantidad ingerida de ácido fólico, por grupo en las mujeres en estudio.  
(Números relativos).  
Costa Rica 2006.**



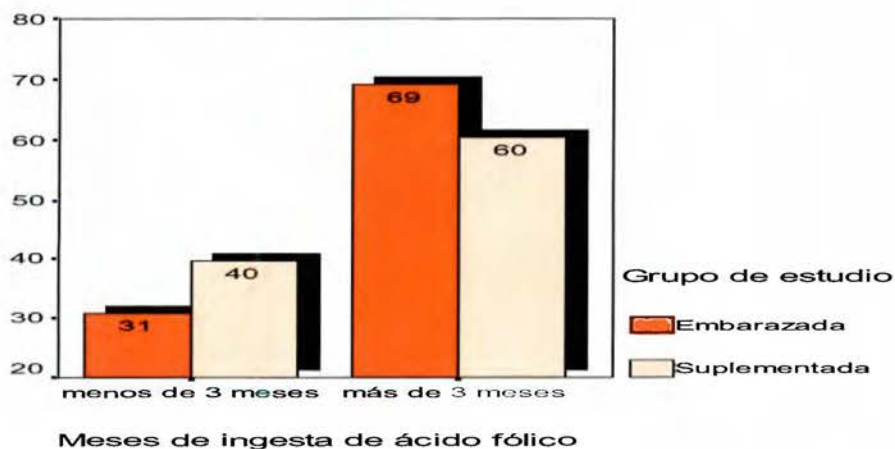
La mayoría de las embarazadas tomaban el suplemento diariamente como es la recomendación, pero las mujeres suplementadas solamente el 30% seguían la recomendación de media tableta por día (500 ug/d) el resto tomaba una tableta entera (1000 ug/d).

**Gráfico 6. Ingesta pre o peri concepcional de ácido fólico en las mujeres embarazadas del estudio, (Números relativos) Costa Rica 2006.**



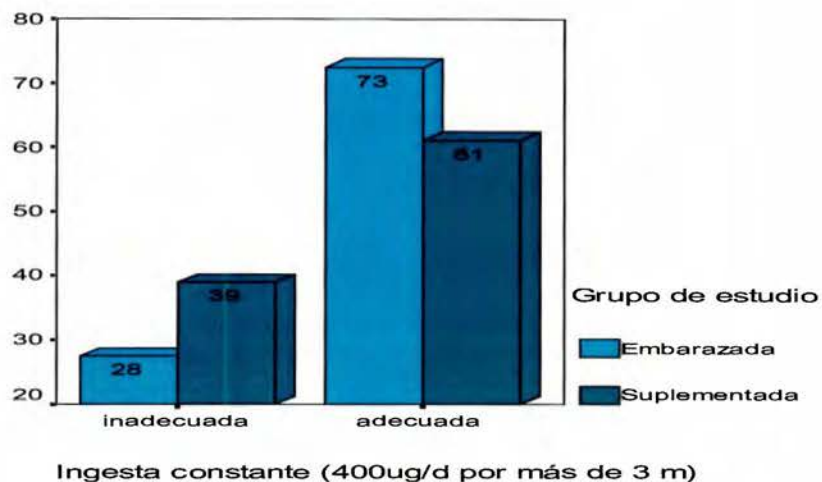
Solamente el 22% de las mujeres embarazadas estaban tomando ácido fólico 3 meses antes de la concepción, y el 36 % lo tomaban menos de 3 meses o en el mismo mes de la concepción (gráfico 6).

**Gráfico 7. Meses de ingesta de ácido fólico por grupo en estudio (Números relativos) Costa Rica 2006.**



El 69% de mujeres suplementadas y el 60 % de mujeres embarazadas habían iniciado la toma del suplemento más de 3 meses antes de la entrevista.

**Gráfico 8. Ingesta Constante de ácido fólico por grupo en estudio. Costa Rica 2006.**  
(Números relativos)



La ingesta constante es mayor en el grupo de embarazadas y menor en las suplementadas (39%). Se considera adecuado cuando la persona ingiere por 3 meses o más 500 ug/día de ácido fólico, inadecuado es cuando no cumplen este requisito.

*D. Comparación de Niveles de fosfato sérico, vitamina B 12, hemoglobina, hematocrito:*

A continuación se presentan la distribución de los niveles de ácido fólico, vitamina B 12 y homocisteína en los grupos en estudio.

**Cuadro 6. Clasificación de niveles de vitaminas, hemoglobina y hematocrito por grupo (Promedios, desviaciones estándar y significancia por ANOVA y Tuckey)**

**Costa Rica, 2006**

Grupo de clasificación	Embarazadas Prom.±DE	Suplementadas Prom.±DE	Fortificadas Prom.±DE	Total No.600 Prom.±DE	ANOVA p*	Tuckey Grupos
Folatos séricos ng/ml	10.39(7.97)	11.96(9.98)	10.35(10.03)	11.08(9.64)	ns	
Vitamina B12 pg/ml	751.73(606.7)	778.35(651.78)	737.53(683.20)	758.54(653.52)	ns	
Homocisteína umol/L	6.01(5.12)	7.09(5.16)	7.47(5.70)	7.01(5.37)	0.040	Em- Su/Em- Fo

\*Nivel de significancia=0.05

Los folatos séricos (cuadro No.6), no muestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos, aunque los promedios son más altos en las mujeres suplementadas. El promedio de vitamina B12 es similar en los tres grupos en estudio.

No obstante se destacan diferencias significativas en la homocisteína siendo menor en el grupo de mujeres embarazadas y mayor en las mujeres que solamente consumieron alimentos con fortificación.

Con la prueba de Tuckey se pueden ver diferencias estadísticamente significativas entre las suplementadas y embarazadas y entre las suplementadas y las fortificadas para homocisteína.

**Cuadro 7. Distribución de las mujeres por las variables más importantes del estudio según nivel de ácido fólico sérico (ANOVA y Tukey) Costa Rica, 2006**

Características	*0-3.0 ng/dl (déficit)	*3.1-6.9 ng/dl (riesgo)	≥*7.0 ng/dl (normal)	*Total	ANOVA	Tukey
	Prom.±DE	Prom.±DE	Prom.±DE	Prom.±DE	p*	Grupo
Edad	31.3(10.6)	30.5(9.9)	32.2(10.2)	31.6(10.2)	ns	
Años educ	8(3)	9(3)	8(4)	8(3)	ns	
No. Emb. completos	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	ns	
No. resp. Correct.conoc	8(3)	7(3)	7(3)	7(3)	ns	
Semanas en el PSAF	18(26)	22(32)	22(33)	21(32)	ns	
Ingesta diaria promedio (ug/d)	432(542)	550(551)	554(526)	536(536)	ns	
Ingesta Constante Vitamina	344(549)	458(546)	360(500)	386(522)	ns	
B12 pg/ml	364(234)	412(225)	1026(732)	758(653)	0.00	def-nl/nl-riesgo
Hemoglobina g/dl	12.9(1.1)	12.9(1.3)	13.1(1.2)	13.0(1.2)	ns	
Homocisteína umol/L	11.3(9.4)	7.1(5.1)	5.8(6.0)	7.0(5.3)	0.00	def-riesgo/def-nl/nl-riesgo

\*Número de mujeres en déficit 83, riesgo 170 y normal 341; total de mujeres con determinaciones de folato sérico 594

\* NS= No Significativo

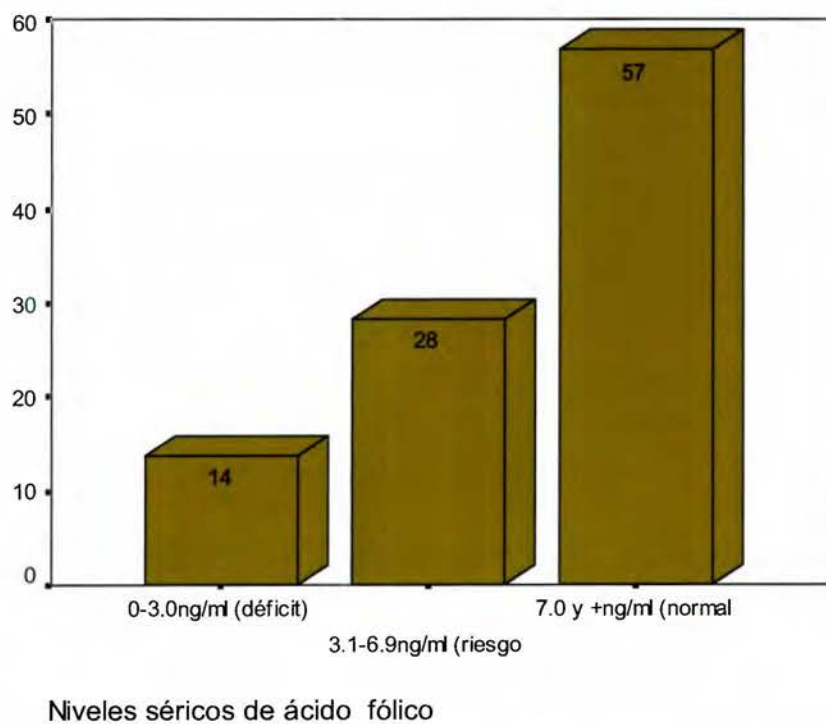
Las únicas variables con diferencias estadísticamente significativas según los niveles de ácido fólico sérico, son la homocisteína con diferencias entre los tres grupos a comparar déficit y riesgo, riesgo y normal y normal déficit; la otra variable es la vitamina B12 con diferencias entre los grupos déficit-normal y normal-riesgo.

Con la prueba de Tuckey se pueden ver diferencias estadísticamente significativas entre las mujeres con la vitamina B12 en déficit y las que tienen esta vitamina normal,



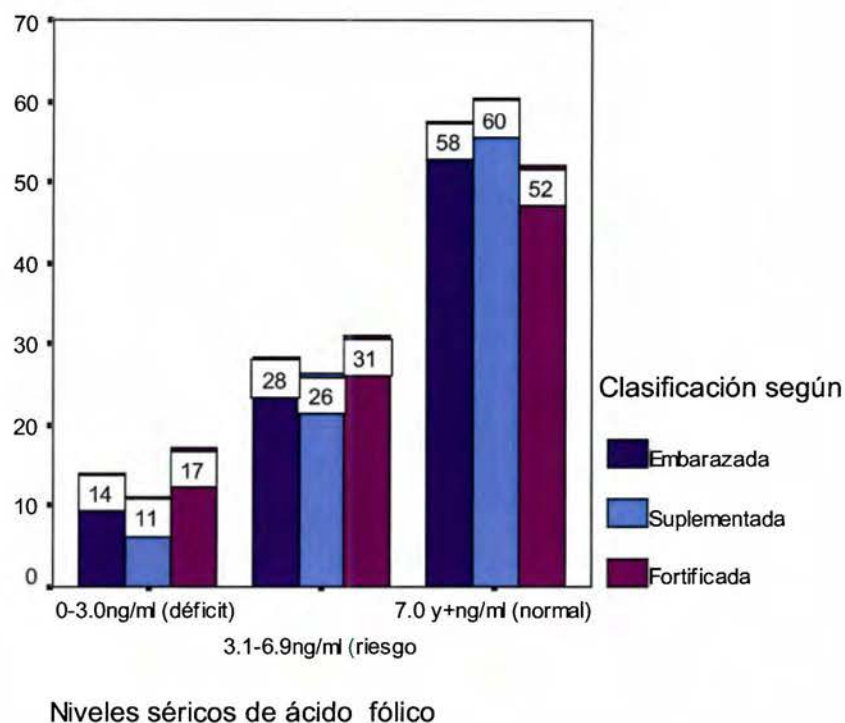
también hay diferencias en las que tienen la homocisteína con déficit y en riesgo, las que la tienen con déficit comparada con las normales y las que la tienen normal comparada con las que la tienen en riesgo.

**Gráfico 9. Distribución de niveles de ácido fólico en el total de las mujeres  
(Números relativos)  
Costa Rica, 2006.**



En la distribución de los niveles de ácido fólico encontrado en la población se observa cómo el 42% de la muestra en estudio está con niveles de ácido fólico en déficit (14%) o en riesgo (28%).

**Gráfico 10. Distribución de niveles de ácido fólico (ng/ml) por grupo de estudio.  
(Números relativos)  
Costa Rica, 2006.**



La distribución de niveles de ácido fólico por grupos de estudio muestra al grupo de las mujeres fortificadas con un mayor porcentaje de mujeres con déficit y riesgo de ácido fólico, seguido por las mujeres suplementadas.

**Cuadro 8. Nivel socioeconómico y estado marital de las mujeres en el estudio según niveles de ácido fólico sérico. (Valores relativos y chi cuadrado)**

Variable		Niveles de ácido fólico sérico			Total	Prueba Chi cuadrado
		*0-3.0 ng/ml (déficit)	*3.1-6.9 ng/ml (riesgo)	≥*7.0 ng/ml (normal)		
Nivel socioeconómico	Bajo	6.22	11.36	21.42	38.92	ns
	Medio	4.53	10.42	22.28	37.23	ns
	Alto	3.27	6.93	13.84	23.92	ns
Total		14.04	28.69	57.42	100.01	ns
Estado marital	Unida	7.42	19.23	37.73	64.33	ns
	No unida	6.67	9.45	19.79	35.72	ns
	Total	14.05	28.62	57.42	100.09	ns

\*Número de mujeres en déficit 83, riesgo 170 y normal 341; total de mujeres con determinaciones de folato sérico 594.

La comparación de nivel socioeconómico y estado marital no tuvo diferencias significativas entre la división de los niveles de ácido fólico sérico según la prueba de chi cuadrado.

No obstante se observa que la mayoría de las mujeres en déficit o con riesgo de déficit están en el nivel socioeconómico medio y bajo.

**Cuadro 9. Distribución de las principales variables en el grupo de mujeres con niveles de ácido fólico considerados *de riesgo* (ANOVA y Tuckey)**

**Costa Rica 2006**

<b>Clasificación/ Características</b>	<b>*Emb. No=17 Prom.±DE</b>	<b>*Supl. No=33 Prom.±DE</b>	<b>*Fort. No=35 Prom.±DE</b>	<b>*Total No=84 Prom.±DE</b>	<b>ANOVA p*</b>	<b>Tuckey Grupos</b>
<b>Edad</b>	26(4)	33(12)	31(11)	31(11)	ns	
<b>Años educ</b>	7(4)	8(3)	8(4)	8(3)	ns	
<b>No. Emb. completos</b>	1(2)	2(4)	2(2)	2(2)	ns	
<b>No. resp. Correct. Conoc</b>	8(3.2)	10(2.6)	6(3.3)	8(3.4)	0.000	Sup/fot
<b>Semanas en el PSAF</b>	22(13)	37(34)	0	17(27)	ns	
<b>Ingesta diaria promedio (ug/d)</b>	1112(546)	568(439)	0.00	409(545)	0.002	Sup-emb
<b>Ingesta Constante</b>	1030(639)	347(504)	0.00	313(548)	0.003	Sup-emb
<b>Vitamina B12 pg/ml</b>	353(184.02)	356(270.08)	371(224.04)	362(233.17)	ns	
<b>Hemoglobina g/dl</b>	12(2)	13(1)	13(1)	13(1)	ns	
<b>Homocisteina umol/L</b>	8(4.68)	11(10.01)	11(10.13)	11(9.34)	ns	

\*Embarazadas (Emb), Suplementadas (Supl), Fortificadas (For)

Las variables que presentan diferencias significativas entre las mujeres que presentan riesgo son 1. el número de respuestas correctas de conocimientos, donde hubo diferencias entre el grupo de suplementadas y fortificadas. 2. Ingesta diaria promedio donde las diferencias se encuentran entre el grupo de suplementadas y embarazadas. 3. Ingesta constante donde sucede lo mismo. En las otras variables no hay diferencias.

**Cuadro 10. Distribución de las principales variables en el grupo de mujeres con niveles de ácido fólico considerados *de déficit*. Costa Rica, 2006**

(ANOVA y Tuckey)

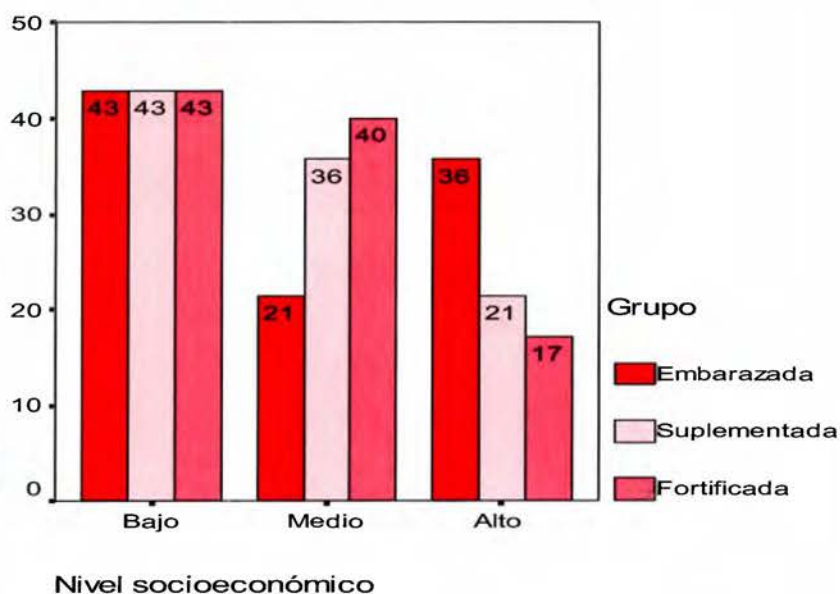
Clasificación	Emb N=33 Prom.±DE	Supl N=70 Prom.±DE	For N=65 Prom.±DE	Total N=168 Prom.±DE	ANOVA p*	Tuckey Grupos
<b>Edad</b>	23(7)	32(9)	32(11)	30(10)	0.002	Fo- Em/Su- Em
<b>Años educ</b>	8(3)	9(3)	9(4)	9(3)	ns	
<b>No. Emb. completos</b>	1(1)	2(2)	2(2)	2(2)	0.002	Sup- Em/emb- fort
<b>No. resp. Correct. Conoc</b>	7(3.2)	8(3.2)	8(2.9)	7(3.1)	ns	
<b>Semanas en el PSAF</b>	29(30)	40(35)	NA	22(32)	0.003	Su-Em
<b>Ingesta diaria promedio (ug/d)</b>	1090(447)	788(374)	NA	556(547)	0.002	Sup-emb
<b>Ingesta Constante</b>	958(551)	642(457)	NA	468(544)	ns	
<b>Vitamina B12 pg/ml</b>	471(246.30)	404(212.07)	384(228.49)	411(226.93)	ns	
<b>Hemoglobina g/dl</b>	12(1.81)	13(1.23)	13(0.88)	12(1.33)	0.022	Emb- sup/emb- fot
<b>Homocisteina umol/L</b>	7(7.45)	7(5.27)	7(4.62)	7(5.56)	ns	

\*Embarazadas (Emb), Suplementadas (Supl), Fortificadas (For)



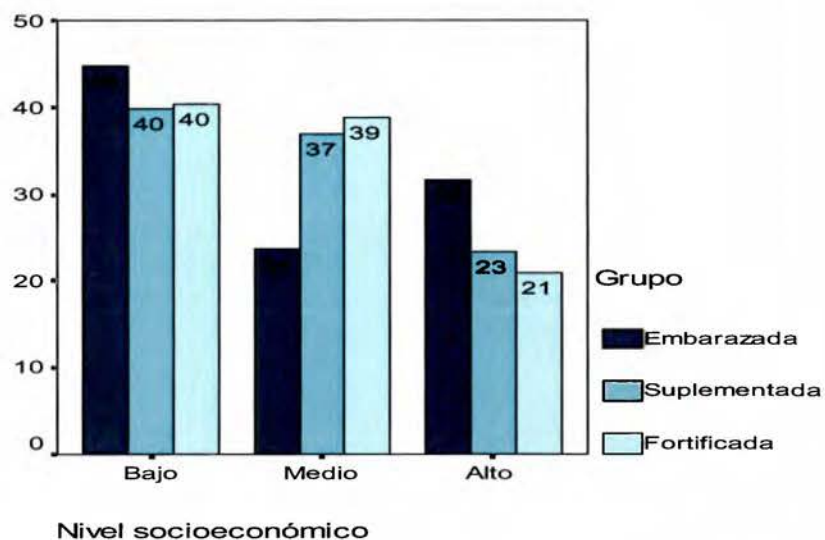
Las variables que presentan diferencias significativas entre las mujeres con niveles de ácido fólico consideradas deficientes son: 1. Edad con diferencias entre el grupo de fortificadas y embarazadas y el grupo de suplementadas y embarazadas, 2. Número de embarazos completos con diferencias entre las suplementadas y las embarazadas, 3. Semanas en el programa de suplementación con ácido fólico con diferencias entre los grupos de embarazadas y suplementadas, 4. Ingesta diaria promedio donde las diferencias se encuentran entre el grupo de suplementadas y embarazadas, 5. Hemoglobina donde hay diferencias entre el grupo de embarazadas y suplementadas y los grupos de embarazadas y fortificadas.

**Gráfico 11. Mujeres con niveles de ácido fólico *en riesgo* según nivel socioeconómico y grupos de estudios (Números relativos) Costa Rica, 2006**



El grupo de mujeres con niveles de ácido fólico sérico considerados de riesgo en su mayoría tienen un nivel socioeconómico bajo con 43%, no obstante el 36% de las mujeres embarazadas en riesgo pertenecen al nivel alto.

**Gráfico 12. Mujeres con niveles de ácido fólico sérico en *en déficit* según nivel socioeconómico y grupos de estudios (Números relativos) Costa Rica, 2006**



El grupo con déficit de ácido fólico se parece al grupo con riesgo porque ambos poseen un porcentaje alto de mujeres con bajo nivel socioeconómico en los tres grupos en este caso con 45% de embarazadas y 40% de suplementadas y 40% de fortificadas. Sin embargo al aplicar la prueba de chi cuadrado, las diferencias no fueron significativas para ninguno de los grupos ni en las mujeres con riesgo, ni con déficit de ácido fólico.

*E. Comparación de niveles de lípidos, hemoglobina, hematocrito y homocisteína.*

Seguidamente se compara los niveles de lípidos y hematocrito por grupo de estudio con el fin de establecer las diferencias y observar cual de los grupos cuenta con mayores cantidades de mujeres dentro de la normalidad.

**Cuadro 11. Comparación de los niveles de homocisteína, lípidos, hemoglobina y hematocrito por grupo. (Promedios, desviaciones estándar y ANOVA)**

**Costa Rica, 2006**

<b>Homocisteína, lípidos, hemoglobina y hematocrito</b>	<b>Embarazadas No.120 Prom.±DE</b>	<b>Suplementadas No.270 Prom.±DE</b>	<b>Fortificadas No.210 Prom.±DE</b>	<b>Total No.600 Prom.±DE</b>	<b>ANOVA *p</b>	<b>Tuckey Grupos</b>
<b>Colesterol total mg/dl</b>		195.40(43.05)	191.45(38.20)	199.95(43.35)	ns	
<b>Triglicéridos mg/dl</b>		144.96(89.68)	141.77(92.85)	154.53(91.63)	ns	
<b>HDL-colesterol mg/dl</b>		39.14(7.73)	38.87(7.35)	41.40(20.31)	ns	
<b>LDL-colesterol mg/dl</b>		127.26(36.48)	124.22(32.65)	128.34(34.88)	ns	
<b>Homocisteína umol/L</b>						Em- Su/Em-Fo
<b>Hemoglobina g/dl</b>	6.01(5.12) 12.40(1.44)	7.09(5.16) 13.25(1.94)	7.47(5.7) 13.36(1.07)	7.01(5.37) 13.12(1.62)	0.040 0.000	Em- Su/Em-Fo
<b>Hematocrito%</b>	36.77(4.20)	39.53(3.67)	40.00(3.17)	39.14(3.81)	0.000	Em- Su/Em-Fo

\*Nivel de significancia=0.05

En el colesterol y el HDL-colesterol se sigue el mismo comportamiento, no hay diferencias entre los grupos; los triglicéridos y el LDL-colesterol se mantienen con promedios similares en el grupo de mujeres con suplemento y fortificadas.

En este análisis no se toman en cuenta las embarazadas porque ellas antes del examen de sangre desayunaron frutas para prevenir hipoglicemias, que fueron muy frecuentes en este grupo, y estas determinaciones son muy sensibles a la ingesta de alimentos.

La hemoglobina y el hematocrito aunque fueron significativamente más bajos en las embarazadas que en los otros grupos, no dejan de estar en el rango normal.

**Cuadro 12. Distribución por cuartiles de los niveles de homocisteína, folato sérico, vitamina B12, hematocrito y hemoglobina, por grupo Costa Rica 2006**

Variable	Clasificación	25,00	50,00	75,00
<b>Folatos séricos ng/ml</b>	<b>Emb</b>	3.62	8.33	14.45
	<b>Supl</b>	4.80	9.33	16.32
	<b>For</b>	3.72	7.33	13.15
<b>Vitamina B12 pg/ml</b>	<b>Emb</b>	342.34	566.33	875.81
	<b>Supl</b>	297.53	535.80	1012.78
	<b>For</b>	277.52	491.27	873.53
<b>Hemoglobina g/dl</b>	<b>Emb</b>	11.52	12.46	13.45
	<b>Supl</b>	12.56	13.21	13.97
	<b>For</b>	12.86	13.47	14.15
<b>Homocisteína umol/L</b>	<b>Emb</b>	3.32	4.52	7.16
	<b>Supl</b>	4.36	5.95	8.11
	<b>For</b>	4.51	6.00	8.75
<b>Hematocrito %</b>	<b>Emb</b>	33.214	37.1	39.63
	<b>Supl</b>	37.81	40.00	41.83
	<b>For</b>	38.39	40.78	42.10

\*Embarazadas (Emb), Suplementadas (Supl), Fortificadas (For)

Los cuartiles de las pruebas de laboratorio se muestran en el cuadro No.12. En la distribución por cuartiles de la variable de folato sérico se muestra en el cuartil 25 las mujeres embarazadas tienen los folatos séricos en el nivel de déficit, (3.63 ng/ml) y por otra parte el cuartil 50 indica una mediana con un valor menor a 8.30ng/ml, que apenas superan el nivel de riesgo de 6ng/ml el cual indica un balance negativo de folatos (Wolters et al, 2006).



Para el ácido fólico sérico se consideró balance negativo o deficiente, niveles menores a 3 ng/ml, y riesgo de deficiencia entre 3-6 ng/ml, niveles normales de 7 a 17 ng/ml (Barón y col, 2002). Algo semejante sucede con el grupo de mujeres fortificadas, pero no es así para las mujeres suplementadas quienes muestran niveles más altos, con un cuartil 25 con valor menor o igual a 4.8 ng/ml, o sea el 25 % de estas mujeres están en el nivel de riesgo, el resto de los cuartiles el 50 y el 75 se encuentra dentro de niveles normales.

Con respecto a la vitamina B12 se ha observado que altas concentraciones de homocisteína han sido reportados asociados con cobalamina en plasma menor a 258pmol/l =349.59pg/ml por eso se toma este valor como indicativo de un inadecuado estado de esta vitamina o un estado de riesgo (Wolters et al, 2006).

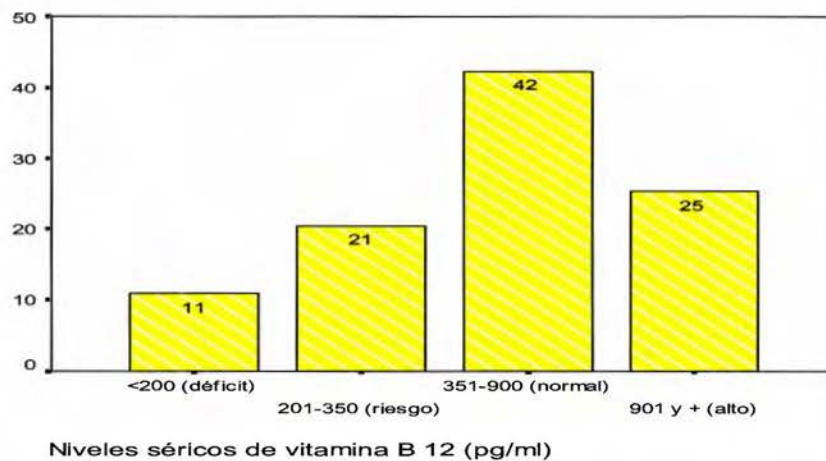
En el cuartil 25 para los niveles de la vitamina B12 en las embarazadas, suplementadas y fortificadas están por debajo o igual a 342 sin superar el nivel de riesgo pero con valores en el límite, el resto de los cuartiles el 50 y el 75 están dentro de límites normales, en los tres grupos de mujeres.

En ese mismo cuadro se observa que menos del 25% de las mujeres embarazadas tienen la hemoglobina igual o menor a 11.5 y el hematocrito menor o igual a 33.2, el resto de las mujeres tienen valores dentro de límites normales. En el grupo de suplementadas en todos los cuartiles se encuentran valores normales de hemoglobina y hematocrito.

Los valores de homocisteína para el cuartil 50 en los tres grupos se encuentran con valores de 4.5 embarazadas, 5,9 suplementadas y 6,0 en las fortificadas, que se encuentran con valores dentro de límites normales y muy similares entre los tres grupos.

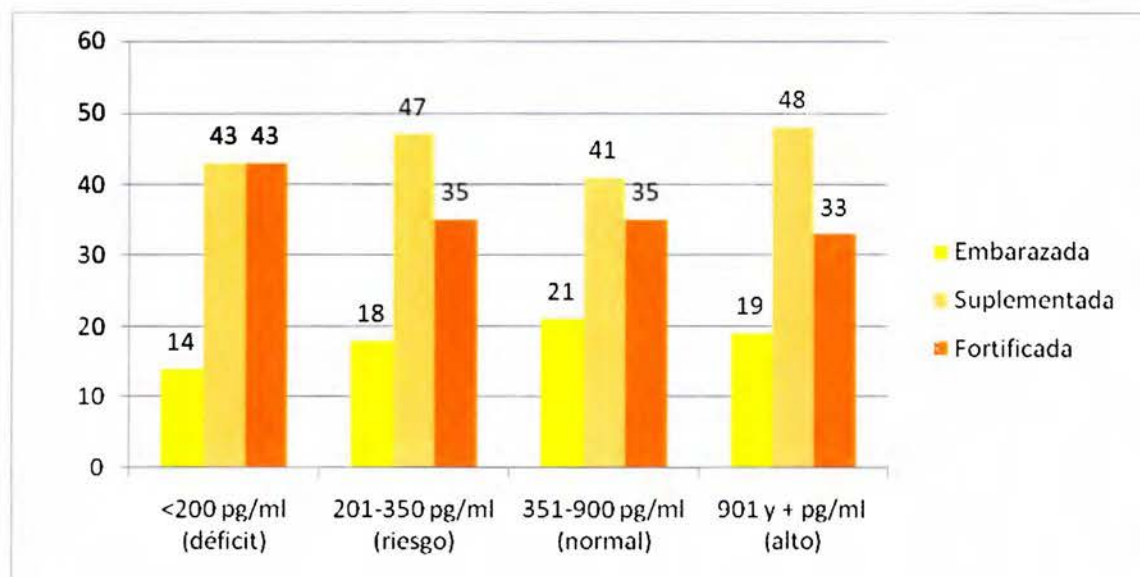


**Gráfico 13. Niveles de vitamina B12 en el total del grupo en estudio.  
(Números relativos)  
Costa Rica, 2006**



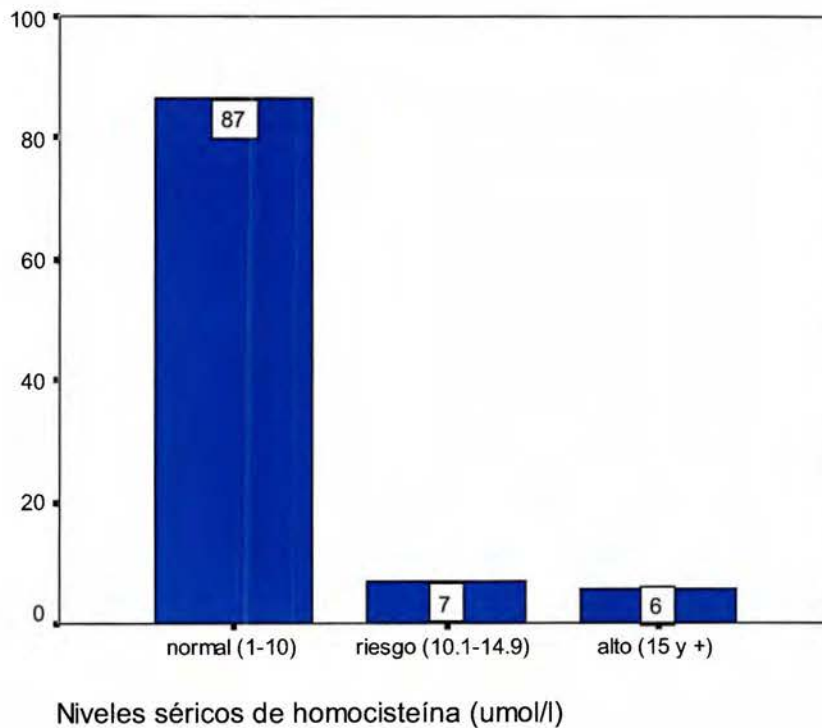
De esta forma existe un 11 % de la muestra en estudio con déficit de vitamina B12 y un 21% que se encuentra en el nivel de riesgo. Solamente un 42% de las mujeres en estudio, poseen la vitamina B12 dentro de límites normales.

**Gráfico 14. Niveles de vitamina B12 por grupo de estudio según los niveles de déficit, riesgo, normal y alto. (Números relativos) Costa Rica, 2006.**



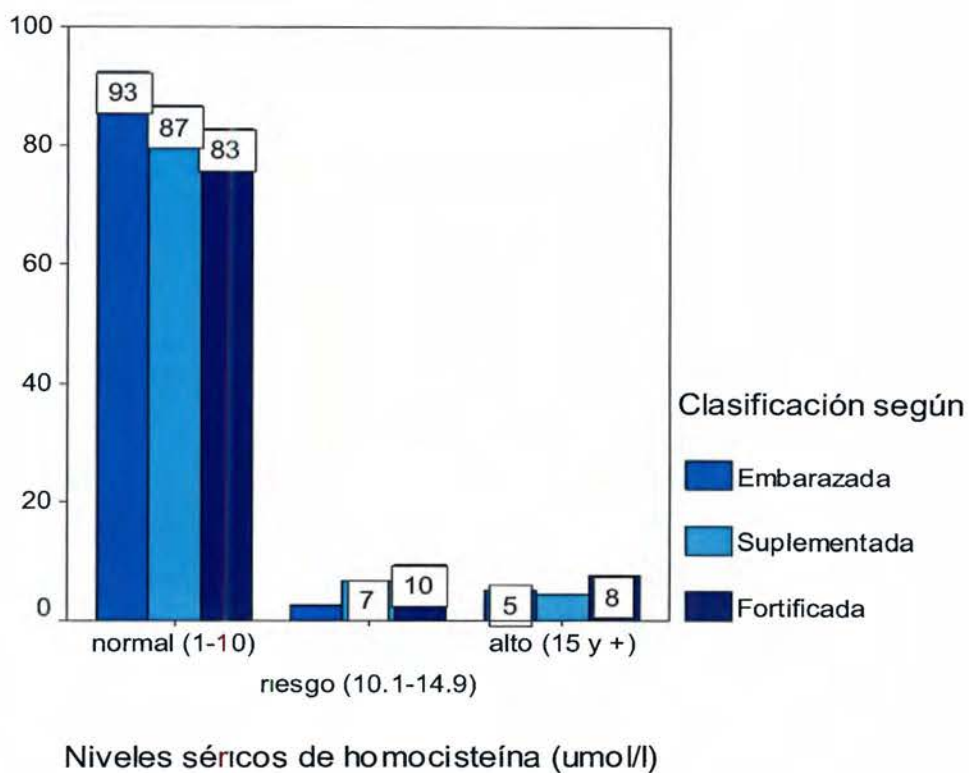
Se puede observar cómo el grupo que presenta mayor porcentaje de mujeres en déficit y riesgo de vitamina B12 es el de las mujeres suplementadas seguido por el grupo de mujeres fortificadas; lo cual significa que estas mujeres podrían tener problemas para tener una homocisteína normal y pueden estar relacionadas con el déficit de folatos.

**Gráfico 15. Niveles de homocisteína en el total del grupo en estudio.  
(Números relativos)  
Costa Rica, 2006**



En toda la muestra de mujeres estudiadas solamente existe un 12% con homocisteína alta o en riesgo.

**Gráfico 16. Niveles de homocisteína por grupo de estudio según los niveles de déficit, riesgo, normal y alto. (Números relativos) Costa Rica, 2006.**



La distribución de los niveles de homocisteína muestra que el grupo de mujeres fortificadas es el que presenta los porcentajes más altos de niveles de homocisteína alta o en riesgo, sin embargo no son muy altos. Existen altos porcentajes en los tres grupos en estudio con homocisteína normal.

**Cuadro 13. Distribución por cuartiles de lípidos según grupo de mujeres  
Costa Rica, 2006**

<b>Variable</b>	<b>Clasificación</b>	<b>25,00</b>	<b>50,00</b>	<b>75,00</b>
<b>Colesterol total mg/dl</b>	<b>Emb</b>	-	-	-
	<b>Supl</b>	166.75	190.05	220.61
	<b>For</b>	166.18	188.10	214.85
	<b>Total</b>	169.25	194.95	227.67
	<b>Triglicéridos mg/dl</b>	<b>Emb</b>	-	-
	<b>Supl</b>	85.67	115.95	168.43
	<b>For</b>	82.97	119.45	167.45
	<b>Total</b>	89.65	134.00	196.66
<b>HDL-colesterol mg/dl</b>	<b>Emb</b>	-	-	-
	<b>Supl</b>	33.67	37.95	43.35
	<b>For</b>	33.35	37.80	43.13
	<b>Total</b>	34.72	39.50	46.08
	<b>LDL-colesterol</b>	<b>Emb</b>	-	-
<b>Supl</b>		102.24	124.08	150.40
<b>For</b>		101.16	122.50	145.80
<b>Total</b>		104.15	125.72	150.30

\*Embarazadas (Emb), Suplementadas (Supl), Fortificadas (For)

El colesterol en las mujeres suplementadas la mediana esta en 190mg/dl. lo que quiere decir que el 50% lo tienen menor o igual a ese valor, el resto está superior a 200. Por último las fortificadas tienen un valor del cuartil 50 en 188 mg/dl, destacando que el 50% de ellas tienen valores inferiores o iguales a ese número, el resto lo mantienen superior a 200mg/dl.



Con relación a los triglicéridos no se describe el grupo de embarazadas por el motivo que se mencionó anteriormente, que habían comido frutas porque este grupo era muy sensible a las hipoglicemias en ayunas, pero el 50% de las suplementadas y las fortificadas tienen triglicéridos menores o iguales a 150mg/dl. Con el LDL-colesterol tampoco se puede describir en el grupo de embarazadas, pues este valor se calcula utilizando los triglicéridos, los cuales no se determinaron en este grupo porque no estaban en ayuno.

En el grupo de las mujeres suplementadas y fortificadas así como en la muestra total el LDL muestra valores inferiores a 160mg/dl en todos los cuartiles. El HDL-colesterol es menor a 50 en todos los grupos y cuartiles y en el total de la muestra.

*F. Razones de ingerir y no ingerir el suplemento de ácido fólico:*

**Cuadro 14. Opinión sobre razones para tomar ácido fólico según clasificación por grupo (Números absolutos y relativos) Costa Rica, 2006**

Razones	Embarazadas		Suplementadas		Fortificadas	
	Frec	%	Frec	%	Frec	%
Previene cáncer, anemia, malformaciones,	11	9.16%	44	16.37%	24	11.40%
Previene malformaciones	29	24.16%	37	13.70%	34	16.21%
Previene malformaciones y fortalece huesos	49	40.83%	119	44.17%	64	30.54%
No sabe	25	20.83%	51	18.94%	73	34.81%
No corresponde	6	5.00%	18	6.72%	14	6.70%
<b>Total</b>	<b>120</b>	<b>100%</b>	<b>270</b>	<b>100%</b>	<b>210</b>	<b>100%</b>

En relación a las razones para tomar el suplemento de ácido fólico descritas por las mujeres en el estudio, se nota como el 24% de las embarazadas pueden definir claramente que la ventaja es que previene malformaciones comparando con el 13.7% de las

suplementadas y el 16.2% de las fortificadas. Pero existe un 16.3% de las suplementadas que pueden definir que el ácido fólico sirve para prevenir el cáncer, anemia y las malformaciones de los niños, este porcentaje es más alto que en las embarazadas que es de 9.2% y en las fortificadas es de 11.4%.

Cabe destacar como un alto porcentaje de las embarazadas (40.8%) y de las suplementadas (44.1%), así como también las fortificadas (30.5%) confunden una razón para tomar el suplemento, porque piensan que tiene relación con prevenir malformaciones y fortalecer huesos.

El mayor porcentaje de mujeres que no saben las razones por las que deberían tomar el suplemento están en el grupo de las mujeres fortificadas con un 34.5%, seguido por un porcentaje parecido en los otros dos grupos 20.8% en las embarazadas y 18.9% en las suplementadas.

**Cuadro 15. Razones para *no* tomar ácido fólico según opinión de las Mujeres fortificadas solamente. (Números absolutos y relativos)**

**Costa Rica, 2006**

<b>Razones</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
No hay o no le dan en el EBAIS	105	50.00%
Otras razones	48	22.90%
Descuido	45	21.41%
No le gusta, le cuesta partirlo	12	5.70%
<b>Total</b>	<b>210</b>	<b>100.00%</b>

En las razones para no tomar ácido fólico según la opinión de las mujeres fortificadas que entraron en el estudio, es relevante notar cómo un 50% de estas mujeres no toma el suplemento porque no hay o no le dan en el EBAIS. Este porcentaje es seguido por otras razones que son muy diversas, esto obtuvo un 22.9%. Con un 21% no lo toman por descuido, y por el motivo que no les gusta o les cuesta partirlo solo un 5.7%.

*G. Correlaciones entre las variables:*

A continuación se exponen las correlaciones significativas entre las variables.

**Cuadro 16. Correlaciones de las variables en estudio según los objetivos de la investigación comparando los tres grupos en estudio.**  
Costa Rica, 2006

Variable que correlacionan		r/p	Embarazada	Suplementada	Fortificada
Ingesta diaria promedio y respuestas correctas conocimientos	R		0.127	0.003	NA
	P		0.171	0.956	
Ingesta diaria promedio y respuestas correctas conocimientos	R		-0.033	-0.043	NA
	P		0.722	0.478	
Ingesta constante y homocisteína	R		0.171	0.033	NA
	P		0.063	0.595	
Ingesta constante y ácido fólico sérico	R		-0.132	-0.003	
	P		0.275	0.959	
Folato sérico y homocisteína	R		-0.158	-0.120(*)	-0.208(**)
	P		0.084	<b>0.051</b>	<b>0.002</b>
Homocisteína y vitamina B 12	R		-0.187(*)	-0.039	-0.128
	P		<b>0.040</b>	0.525	0.064
Vitamina B12 y hemoglobina	R		0.087	0.124	0.082
	P		0.435	0.083	0.293
Folato sérico y hemoglobina	R		0.064	0.137(*)	0.111
	P		0.586	<b>0.030</b>	0.152
Folato sérico y lípidos	Colesterol total	R	-	-0.031	0.041
		P	-	0.614	0.556
	Triglicéridos	R	-	-0.063	-0.009
		P	-	0.306	0.898
	HDL-colesterol	R	-	-0.074	0.084
		P	-	0.231	0.225
	LDL-colesterol	R	-	0.014	0.034
		P	-	0.871	0.625
Homocisteína y lípidos	Colesterol total	R	-	-0.018	0.041
		P	-	0.773	0.552
	Triglicéridos	R	-	0.047	-0.015
		P	-	0.445	0.83
	HDL-colesterol	R	-	-0.069	-0.046
		P	-	0.264	0.508
	LDL-colesterol	R	-	-0.033	0.067
		P	-	0.633	0.333

r = coeficiente de pearson

p=significancia, NA= No Aplica

\*Nivel de significancia=0.05

\*\*Nivel de significancia=0.01

Las correlaciones de Pearson entre las variables más destacadas del estudio y requeridas en los objetivos de la investigación, destacan que existe una relación estadísticamente significativa solo entre las siguientes variables: 1. folato sérico y homocisteína correlaciona significativamente en forma negativa y débil en el grupo de las mujeres fortificadas y suplementadas, 2. La homocisteína y vitamina B12 correlacionan significativamente en forma negativa y débil en el grupo de las mujeres embarazadas, también la homocisteína y los folatos séricos correlacionan significativamente en forma negativa y débil en el grupo de las mujeres suplementadas, 3. Otros que correlacionan significativamente pero en forma positiva y débil son el folato sérico y hemoglobina en el grupo de las mujeres suplementadas.

#### *H. Modelos de regresión:*

Seguidamente se exponen los modelos de regresión para explicar las principales variables del estudio.



**Cuadro 17. Regresión Lineal, para folato sérico y lípidos, hemoglobina, hematocrito y vitamina B12 de las mujeres en el estudio.**

Costa Rica, 2006

<b>VARIABLES EN EL MODELO</b>	<b>COEFICIENTES DE REGRESIÓN (Beta no estandarizadas)</b>	<b>IMPORTANCIA RELATIVA DE CADA VARIABLE EN LA ECUACIÓN (Beta estandarizadas)</b>	<b>SIGNIFICANCIA*</b>
<b>Modelo con variable dependiente:</b>	<b>Ácido Fólico Sérico</b>		<b>p&lt;0.05</b>
(Constante)	-2.274		0.000
Homocisteína	0.788	-0.162	0.000
Vitamina B12	1.893	0.613	0.000
Hematocrito	0.019	0.085	0.007

\*Nivel de significancia=0.05

R cuadrado ajustado = 42.8%

El primer modelo es una regresión lineal múltiple para explicar la variable del ácido fólico sérico a través de las pruebas de laboratorio realizadas a las mujeres en el estudio, en este modelo puede observarse que el 42.8% de la variabilidad de los folatos está explicado por las variables: homocisteína, vitamina B12 y hematocrito que tienen significancia estadística en el modelo. Estas variables tienen una importancia relativa para explicar la variabilidad del ácido fólico, de la siguiente manera: la que mayor explica es la vitamina B12 en un 61%, seguida por la homocisteína con un 16%, y luego por el hematocrito que explica en un 8%.



**Cuadro 18. Regresión Logística Binaria, para folato sérico en relación a conocimientos y grupo de las mujeres en el estudio.**

**Costa Rica, 2006**

<b>Variables en el modelo</b>	<b>OR Exp. (B) Folato Sérico</b>	<b>Significancia*</b>	<b>Porcentaje Correcto</b>
<b>Modelo con variable dependiente:</b>			<b>60,3</b>
Constante	0.777	0.452	
Conocimientos sobre ventajas de tomar ácido fólico	1.512	<b>0.017</b>	
Conocimientos sobre Malformaciones del Tubo Neural	1.606	<b>0.035</b>	
Conocimientos sobre cuándo debe tomar ácido fólico	0.804	0.272	
Conocimientos sobre causas de Malformaciones del Tubo Neural	0.644	0.278	

\*Nivel de significancia=0.05

Se trabajó un modelo de regresión logística binaria con variables cualitativas categorizadas de conocimientos en 0 = incorrectos y 1 = correctos, para explicar el ácido fólico sérico (utilizando como 0 todos los casos menores al nivel de riesgo 7ng/ml y en 1 a los mayores a esa cantidad) con relación a las preguntas correctas de conocimientos de las mujeres en el estudio. De donde se obtiene que el modelo tiene un porcentaje correcto de un 60.3%, o sea la variable de ácido fólico está explicada por los conocimientos en un 60%.

Ese porcentaje es explicado por las variables que son significativas, y que más se asocian al ácido fólico sérico en la regresión logística, son: el conocimiento de las ventajas de tomar ácido fólico y el conocimiento de que son Malformaciones del Tubo Neural, dan un OR que se interpreta como sigue: el mayor chance que una mujer tiene de tener el ácido fólico menor de 7ng/ml que es el nivel de riesgo, es 1.5 veces mayor en mujeres que no conocen las ventajas de toma ácido fólico con respecto a las que sí lo conocen. Lo

mismo sucede con la otra variable o sea que el chance de que una mujer tenga ácido fólico menor de 7ng/ml que es el nivel de riesgo, es 1.6 veces mayor en mujeres que no conocen que son las Malformaciones del Tubo Neural con respecto a las que sí lo conocen.

**Cuadro 19. Regresión Logística Binaria, para ingesta promedio diaria en relación a conocimientos y Grupo de las mujeres en el estudio. Costa Rica, 2006**

Variables en el modelo	OR Exp.		Porcentaje Correcto
	(B)	Significancia*	
<b>Modelo con variable dependiente:</b>	<b>Ingesta diaria promedio</b>		<b>57.2</b>
Constante	0.777	<b>0.452</b>	
Conocimientos sobre alimentos con ácido fólico	0.037	0.000	

\*Nivel de significancia=0.05

Se trabajo un modelo de regresión logística binaria con variables cualitativas categorizadas de conocimientos en 0 y 1, para explicar la ingesta promedio diaria de ácido fólico (utilizando como 0 todos los casos menores al nivel recomendado de 399 ug/día y en 1 a los mayores a esa cantidad) con relación a las preguntas correctas de conocimientos de las mujeres en el estudio. De donde se obtiene que el modelo tiene un porcentaje de casos correctos de un 57.2%.

Ese porcentaje es explicado por una única variable: el conocimiento de los alimentos con ácido fólico dan un OR que se interpreta como sigue: el mayor chance que una mujer tiene de tener la ingesta diaria promedio menor de 399ug/d es 0.037 veces mayor en mujeres que no conocen los alimentos que contienen ácido fólico con respecto a las que si lo conocen.

**Cuadro 20. Regresión Lineal, para folato sérico y las variables significativas  
en las mujeres en el estudio.  
Costa Rica, 2006**

<b>Variables en el modelo</b>	<b>Coefficientes de regresión (Beta sin estandarizar)</b>	<b>Importancia relativa de cada variable en la ecuación (Beta estandarizado)</b>	<b>Significancia*</b>
<b>Modelo con variable dependiente:</b>	<b>Ácido Fólico Sérico</b>		
			<b>p=0.000</b>
(Constante)	-3.123		<b>0.000</b>
Homocisteína	0.801	0.061	<b>0.000</b>
Vitamina B12	1.952	0.042	<b>0.000</b>
Colesterol total	0.002	0.084	<b>0.037</b>
Alto nivel socioeconómico	0.141	0.079	<b>0.046</b>
Número de embarazos anteriores completos	0.044	0.081	<b>0.047</b>
Suplementación	0.143	0.081	<b>0.049</b>
Hematocrito	0.019	0.078	<b>0.054</b>
Cantidad total ingerida de suplemento	0.003	0.078	0.069

\*Nivel de significancia=0.05, R cuadrado ajustado = 49.7%

El modelo basado en una regresión lineal múltiple para explicar el ácido fólico sérico con las variables independientes estudiadas en la investigación, que en el análisis bivariado mostraron ser significativas, explica además el 49.7% de la variabilidad de los folatos, siendo explicado por las siguientes variables, que se encuentran ordenadas según su B estandarizado que muestra el peso que tiene cada una.

A continuación se presentan en orden descendente las variables que más explican a las que menos lo hacen: colesterol total, número de embarazos anteriores completos, suplementación con ácido fólico, alto nivel socioeconómico, homocisteína y por último vitamina B12, las cuales tienen significancia estadística en el modelo. Las otras variables no son significativas.

*I. Análisis por cantones incluidos:*

Seguidamente se muestra un análisis de las variables estudiadas por los cantones incluidos en la investigación.

**Cuadro 21. Distribución por cantones de las mujeres en estudio**  
**(Valores absolutos y relativos)**  
**Costa Rica, 2006**

<b>Cantón</b>	<b>N° Casos</b>	<b>Porcentaje</b>
<b>Desamparados</b>	120	20.00%
<b>Goicoechea</b>	60	10.00%
<b>Cartago</b>	60	10.00%
<b>Heredia</b>	60	10.00%
<b>Pérez Zeledón</b>	40	6.66%
<b>Carrillo</b>	40	6.66%
<b>Upala</b>	20	3.33%
<b>Flores</b>	20	3.33%
<b>La Cruz</b>	20	3.33%
<b>Bagaces</b>	20	3.33%
<b>Montes de Oro</b>	20	3.33%
<b>Coto Brus</b>	20	3.33%
<b>Limón</b>	20	3.33%
<b>Total</b>	600	100%

La distribución de la muestra en estudio según los cantones se encuentra en el cuadro anterior, estos cantones fueron seleccionados en el muestreo por cuota para proporciones y se seleccionó con el Método PPT (Probabilidad, Proporcional al Tamaño). Según se describió en la metodología. Como puede observarse los cantones con mayor población tuvieron más cantidad de mujeres en la muestra, es el caso de Desamparados con 120 mujeres, Heredia, Goicoechea y Cartago con 60 mujeres, en Pérez Zeledón, Carrillo y Escazú aportaron 40 mujeres cada uno a la muestra y el resto de los cantones tienen una representación de 20 mujeres cada uno.

La distribución de cada una de las variables del estudio por cantón según grupo de estudio, se pueden observar en el anexo No. 7.



**Figura 1. Características de los Cantones con mayor número de variables consideradas de riesgo Costa Rica, 2006**



Con el cuadro anterior se finaliza el capítulo de resultados, ahí se observan los cantones con mayor cantidad de variables de riesgo, estos cantones en orden de mayor a menor cantidad de variables de riesgo son: 1.Goigoechea 2. León Cortes 3.La Cruz, 4.Bagaces, (con 5 variables cada uno), 5. Aserri, (con 4 variables de riesgo) 6.Desamparados, (con tres variables).

## Capítulo VII

### Discusión

#### *A. Características generales de la muestra:*

Las características de las mujeres entrevistadas en los tres grupos clasificados (embarazadas, suplementadas y fortificadas) presentaban diferencias concentradas en el grupo de mujeres embarazadas puesto que eran más jóvenes, con menos hijos y con un nivel educativo mejor, en relación a los otros dos grupos.

En relación al nivel socioeconómico, no hay diferencias significativas entre grupos no obstante el 41.4% de las mujeres fortificadas posee un nivel socioeconómico bajo, lo cual es mayor que el porcentaje que presentan las mujeres de los otros dos grupos. El estado civil presenta diferencias significativas, debido a que la mayor cantidad de mujeres unidas esta en el grupo de embarazadas y la mayor cantidad de mujeres no unidas en el grupo de mujeres fortificadas. Es importante destacar que el nivel socioeconómico predominante en el grupo de fortificadas es el bajo y además en su mayoría son mujeres sin pareja. Por lo que se deduce que son jefas de hogar y que por sus responsabilidades es probable que no puedan acceder a los servicios de seguridad social, pueden tener disminución de acceso a alimentos y también su auto cuidado puede verse más relegado.

#### *B. Conocimientos y cantidad ingerida de suplemento:*

Seguidamente se valoran conocimientos y uso del suplemento de ácido fólico en los tres grupos de estudio.

### 1. Ingesta de ácido fólico:

Se observaron diferencias significativas en la ingesta diaria promedio, entre las mujeres siendo mayor en las embarazadas con (1077 ug/d), que en las suplementadas con (714 ug/d), pero esto se justifica si se toma en cuenta que la recomendación en las embarazadas es de 1000 ug/d y en las suplementadas es de 500 ug/d, sin embargo hay un alto porcentaje de ellas que no parten la pastilla sino que la toman entera ingiriendo 1000 ug/d. Lo anterior permite aceptar la hipótesis No. 3 que menciona que la ingesta de ácido fólico en el grupo con suplementación es mayor en las mujeres embarazadas, que en las mujeres no embarazadas.

La ingesta constante (anteriormente definida como la ingesta de 400ug/día de ácido fólico, durante 3 meses o más en forma continua), es mayor en las embarazadas, casi el doble que las suplementadas, además que ellas están más motivadas a tomar el suplemento porque su hijo se está formando y mantienen en forma más estable la ingesta del suplemento. Por estas causas se considera como un hallazgo normal que suceda esta diferencia en estos grupos. También se debe mencionar como más de la mitad de las mujeres (60% de las suplementadas y el 69% de las embarazadas) tenían más de 3 meses de estar tomando ácido fólico. Lo anterior informa que entre 60 - 70% las mujeres participantes del estudio tenían niveles de ingesta de ácido fólico superiores a 400ug/d por más de 3 meses.

Se encontraron diferencias significativas en las semanas de ingesta del suplemento de ácido fólico, siendo mayores en el grupo de mujeres suplementadas con un promedio mayor (37.9 semanas), en relación a las mujeres embarazadas (promedio de 25.26 semanas). Es posible que esto suceda porque las embarazadas no son captadas en los primeros meses de embarazo, ingresando tardíamente al control prenatal, aunque deberían de estar en el programa de suplementación, y con frecuencia es ahí donde inicia la ingesta del suplemento, y esto conlleva menos semanas de estar en el PSAF. Sin embargo llama la atención que las suplementadas no tienen en promedio ni un año de estar tomando ácido fólico, a pesar que el programa inició en marzo del 2003 (CCSS, 2003), cuando se les



entrevistó entre julio y diciembre del 2005, el programa tenía 2 años y 4 meses de estar funcionando.

Al observar la frecuencia de ingesta de ácido fólico la mayoría de mujeres tomaron ácido fólico regularmente (1 tableta por día) 87% de las embarazadas y un 70% de las mujeres suplementadas. A nivel internacional diferentes estudios muestran altos niveles de ingesta de ácido fólico en forma regular como se demuestra seguidamente: en Colorado Estados Unidos el 76% de las mujeres tomaban regularmente el suplemento con antecedentes de un hijo con Malformaciones del Tubo Neural (Callender, Elizabeth S., Russell, Rickard, Muller, Lisa, Finsky-Eng, Janice, 2001), en Texas un 43 % de mujeres con antecedentes de MTN (Canfield, Anderson, Waller et al., 2002).

Los datos de este estudio, a pesar de basarse en mujeres sin antecedentes familiares de Malformaciones del Tubo Neural, mostró valores superiores en la frecuencia de la toma del suplemento, por lo que se podría suponer que las mujeres de este estudio estaban motivadas, a pesar que ellas nunca han tenido un hijo con Malformaciones del Tubo Neural.

En relación a la cantidad de tabletas de ácido fólico tomados por día, el 69% de las mujeres suplementadas tomaron 1 tableta por día (duplicando su dosis diarias), solo un 30% tomaban lo indicado de media tableta por día. Este valor de 69% es parecido a los que reportan en otros estudios que fueron realizados en mujeres en edad fértil no embarazadas, como se menciona seguidamente: en Texas, se reporto un 67% tomando 1 tableta por día de 1000 ug. (Chacko R. Mariam, Anding Roberta, Kosinetz A. Claudia, Grover L. Janice and Smith B. Peggy., 2003). En Atlanta, Estados Unidos el CDC determino que el 64.4% de las mujeres en edad fértil tomaban algún suplemento vitamínico con ácido fólico y de ellas solo 44.3% tomaban tabletas de ácido fólico, pero de ese último porcentaje solamente 32.2% tomaban una tableta de 1000 ug diariamente (CDC, 1998).

En Canadá, Quebec se estudiaron mujeres embarazadas usuarias de vitaminas, de ellas el 72.8% reportó una ingesta diaria de ácido fólico igual o superior a 400ug/d (Morin



Pascale, De Wals Philippe, Noiseux Manon, Niyonsenga Théophile, St-Cyr Tribble Denise and Tremblay Claude, 2002). En Costa Rica el 87% de las embarazadas tomaban una tableta de 1000ug/d. La presentación de 400ug/d de ácido fólico usada en Canadá, debería de retomarse a nivel de nuestro país para las mujeres suplementadas sin embarazo, porque es más fácil para ellas ingerir una pastilla. Posiblemente estos porcentajes en Costa Rica cambiarían si se les diera a las mujeres una tableta de 400 ug y no como actualmente se les brinda.

En la presente investigación se demuestra como 66% de las mujeres embarazadas estaban tomando ácido fólico antes de la concepción, pero solo un 22% lo tomaban como la recomendación lo establecía, mínimo 3 meses antes de la concepción, el resto lo empezaron a tomar dos meses o un mes antes de la concepción o el mismo mes en que quedaron embarazadas. En el estudio de Morin, un 27.5% de mujeres tomaban vitaminas antes del período de la concepción y solamente 13.5% de los fetos fueron expuestos a la dosis ideal de ácido fólico o sea las madres tomaron el suplemento 3 meses antes del embarazo. (Morin et al, 2002).

Una investigación en la Unión Europea, realizada por The European Registration of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT), con mujeres embarazadas; explicaba como en Holanda el 85% de los embarazos son planificados y solamente el 36% de mujeres tomaban ácido fólico o suplementos con esta vitamina en el período recomendado (Meijer WM, de Walle HE, 2005). En Croacia hubo una investigación en 569 mujeres embarazadas que demostró que a pesar de que el 75.53% de los embarazos son planificados, solamente de ellos 14.41% tomaron ácido fólico apropiadamente antes de la concepción (Gjergja R, Stipoljev F, Hafner T, Tezak N and Luzar-Stiffler V, 2006). En Oregón en un estudio con mujeres que habían tenido un hijo, el 33.2% tomaron fólico antes de iniciar su embarazo (Rosemberg D.Kenneth, Gelow M. Jill and Sandoval P. Alfredo, 2003). En el estudio de Colorado entre mujeres con antecedentes de hijos con MTN, de ellas solo el 23.8% tomaban ácido fólico antes del embarazo (Callender et al, 2001).

Estos datos son similares a los de la presente investigación, pero el porcentaje de fetos que recibieron ácido fólico 3 meses antes de la gestación es superior en Costa Rica. Solamente en Holanda se superan los porcentajes encontrados en Costa Rica en esta investigación, pero en Croacia con tan alto porcentaje de embarazos planificados esos valores son superados por las mujeres embarazadas de nuestro país.

## 2. Conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural:

En relación a los Conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural, el grupo de mujeres recibiendo fortificación a través de los alimentos, obtuvo un promedio de respuestas correctas menor a los otros grupos, siendo estadísticamente significativas con una  $p= 0.00$ . Este resultado es esperable, porque el grupo de mujeres con suplemento y embarazadas reciben educación e información sobre estos temas y las mujeres que consumen alimentos solo las fortificadas tienen menor acceso al servicio que brinda la Caja Costarricense de Seguro Social, donde se reparte el suplemento en cada hogar atendido por las Asistentes de Atención Primaria y en las consultas o también puede suceder que no se documentan por diferentes motivos sobre estos temas. Entre las suplementadas y las embarazadas es necesario hacer notar que las diferencias encontradas no son valores estadísticamente significativos, las mujeres suplementadas tienen un promedio más alto de respuestas correctas que las embarazadas. Las embarazadas por su parte se interesan por tomar el suplemento para el beneficio de su hijo, pero podría dejar de lado otros aspectos benéficos asociados al consumo de ácido fólico durante el embarazo, que si son de interés para las mujeres que no están embarazadas y toman el suplemento.

Las mujeres ingiriendo el suplemento sin embarazo además de tomarlo para su beneficio y el de un futuro hijo, tienen más semanas de estar en el PSAF, lo que hace que hayan afirmado más sus conocimientos. Esto permite rechazar la , No. 6 que afirma que el número de mujeres con conocimientos adecuados es igual en todos los grupos en estudio. Lo cual no es cierto porque las mujeres suplementadas tienen mayor cantidad de respuestas correctas y el grupo de mujeres fortificadas tiene la menor cantidad, siendo estas diferencias significativas con una  $p=0.049$ .



a. Fuente de información sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural.

En relación a la información sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural, más del 70% de las mujeres entrevistadas en todos los grupos habían escuchado sobre ácido fólico. Estas proporciones superan a las del estudio en Texas en mujeres en edad fértil, donde un 52% habían escuchado sobre ácido fólico (Chacko et al, 2003). En Michigan, Estados Unidos, estudiaron 160 mujeres latinas, para conocer su información sobre este tema, de ellas 71% habían escuchado sobre ácido fólico (Menoti et al, 2006).

La mayoría de las mujeres recibieron la información sobre ácido fólico del médico (30%) seguido por el ATAP y en tercer lugar por la enfermera. Esto fue similar a lo que sucedió en el estudio de Ottawa, Canadá, donde el médico fue la principal fuente de información, seguido por los medios de comunicación que fueron la segunda fuente. (Dawson et al, 2001).

Del total de las mujeres el 60% de las personas recibieron información oral breve, 20 recibieron charla y un 6% panfletos; en general un 86% de las personas se les había dado algún tipo de información sobre ácido fólico. En las embarazadas y las suplementadas se conservan estos porcentajes, pero en las fortificadas disminuye. Sin embargo es necesario notar que a pesar de que el grupo de mujeres fortificadas no ingería el suplemento, existía, un poco más de la mitad de ellas que habían recibido algún tipo de información. Por lo que se comprueba que el mensaje de la recomendación de la ingesta de ácido fólico llegó a la mayoría del grupo meta, las mujeres en edad reproductiva.

b. Uso de ácido fólico:

Para la pregunta ¿Para qué sirve el ácido fólico?, en los tres grupos más de un 70% supo asociar el ácido fólico con la prevención de MTN o de malformaciones congénitas. Lo anterior es semejante a lo que sucedió en la investigación entre mujeres recibiendo cuidados ginecológicos realizados en Arkansas, Estados Unidos, el 61% de las mujeres en

edad reproductiva conocían esa asociación (Cleves et al, 2004). También en el estudio en Michigan en mujeres en edad fértil con partos recientes el 67.3% conocían la asociación (Alozoie et al, 2003). En Houston, Texas en un estudio en mujeres jóvenes el 50% de ellas conocían la asociación de la vitamina con la prevención de los defectos al nacer (Chacko et al, 2003).

En general se rescata que los porcentajes en el ámbito mundial son en su mayoría ligeramente inferiores a los encontrados en esta investigación, por lo que se deduce que la población de esta muestra de mujeres en edad fértil se encuentra tan informada, al compararla con investigaciones a nivel internacional.

Más del 69% de las mujeres en los tres grupos opinaron correctamente que el ácido fólico debe tomarse antes, durante y después del embarazo. En la investigación de Michigan, 53% conocían el tiempo necesario en que debía tomarse el ácido fólico para prevenir defectos al nacer (Menotti E, Scherer HK, Dickinson J, Larson K, Kannan S, 2006) Este valor también es superado por lo encontrado en este estudio.

En relación al contenido de ácido fólico en los alimentos, más del 60 % conocían uno o más alimentos fuente de folatos en los tres grupos. En la investigación entre mujeres latinas de Michigan, 67% conocían al menos una fuente de alimentos de ácido fólico (Menoti et al, 2006). Con relación a la pregunta: ¿Qué son defectos al nacer prevenibles con vitaminas? Más del 56% de las mujeres responden correctamente a ella en la presente investigación.

#### c. Conocimientos sobre Malformaciones del Tubo Neural:

Cuando se les preguntó ¿Qué era Anencefalia, Mielomeningocele y Espina Bífida? El 57% respondieron de forma incorrecta. Otra situación parecida sucede con la pregunta ¿Cuáles son las causas de esos defectos prevenibles con vitaminas? El 76% responden incorrectamente. Estos datos son diferentes a los que se encontraron en Texas en mujeres en edad fértil, donde el 45% de las mujeres habían escuchado sobre Defectos del Tubo Neural (Chacko et al, 2003). Se debe hacer más énfasis en Costa Rica en la prevención de

Ácido fólico sobre los Defectos del Tubo Neural, está es la información que se encontró que menos manejaban las mujeres entrevistadas.

En general se observa un desconocimiento mayor en el grupo de fortificadas, y en las suplementadas se ven mayores porcentajes de preguntas correctas. Por lo que se puede decir que el grupo con más conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural es el de mujeres tomando el suplemento de ácido fólico que no están embarazadas, esto puede deberse a que también ellas tienen más semanas de estar en el Programa de Suplementación de ácido fólico, también puede estar relacionado al tipo de énfasis de los programas de educación de las mujeres embarazadas y las suplementadas, donde las embarazadas reciben temas muy diversos y las suplementadas enfatizan más sobre ácido fólico. En este grupo de mujeres sin embarazo ingiriendo ácido fólico, existe más dominio en temas relacionados al uso de ácido fólico, pero desconocen temas de definición de MTN y sus causas.

*C. Asociación de ingesta de ácido fólico y conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural:*

En el modelo de regresión logística binaria se obtuvo un 60.3% de casos correctos, donde las variables significativas fueron: el conocimiento de las ventajas de tomar ácido fólico y el conocimiento de ¿Que son las Malformaciones del Tubo Neural? Por lo que se puede deducir que si las mujeres conocen claramente estos conceptos se podría mejorar la ingesta del suplemento.

Al determinar la correlación entre la ingesta diaria promedio y respuestas correctas de conocimientos sobre ácido fólico y malformaciones del tubo neural, se demostró que no existe una asociación estadísticamente significativa en ninguno de los grupos. Se debe rechazar la hipótesis No.7: las mujeres con mayor frecuencia de respuestas correctas sobre aspectos de ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural presentan mayor ingesta del suplemento, debido a que no existe ninguna asociación estadísticamente significativa entre las respuestas correctas y la ingesta promedio, tampoco hubo asociación estadísticamente



significativa entre la ingesta constante y las respuestas correctas en ninguno de los dos grupos que tomaron ácido fólico (mujeres con suplemento sin embarazo y mujeres con suplemento embarazadas).

Para estudiar una posible relación entre ingesta promedio diaria y conocimientos con el modelo de regresión logística binaria, se obtiene un porcentaje de casos correctos de un 57.2%. Ese porcentaje es explicado por una única variable, la cual es, el conocimiento de ¿Cuales alimentos tienen ácido fólico? Por lo que la probabilidad que tiene una mujer de tener una ingesta menor a la que es considerada adecuada será mayor en mujeres que no conocen los alimentos que contienen ácido fólico con respecto a las que sí lo conocen.

Esto nos indica que si se ofrece una buena información, dando a conocer las ventajas de tomar ácido fólico, y su importancia en la prevención de Malformaciones del Tubo Neural y se les informa sobre los alimentos fuente de ácido fólico, se favorecería la ingesta del suplemento y como resultado mejorarían los niveles de folatos séricos. Esto demuestra que los esfuerzos en educación deben ir dirigidos primordialmente a esas tres áreas de información.

#### *D. Razones de ingesta de ácido fólico o no ingesta:*

Las razones de tomar el suplemento de ácido fólico descritas por las mujeres en el estudio son porque el ácido fólico sirve para prevenir malformaciones y porque el ácido fólico sirve para prevenir el cáncer, anemia y las malformaciones de los niños. Pero hay un alto porcentaje de mujeres que no saben las razones por las que deben tomar el suplemento. De ellas un 34.5% la mayoría son mujeres consumiendo solo alimentos fortificados, seguido por un porcentaje parecido en los otros dos grupos (20.8% en las embarazadas y 18.9% en las suplementadas).

No obstante más de la mitad del grupo en total asoció este suplemento con la prevención de Malformaciones del Tubo Neural. Es relevante como 40% de las mujeres en los tres grupos confunden las ventajas de tomar el suplemento con beneficios para

fortalecer huesos, porque así se le transmiten la información a las(os) Técnicas de Atención Primaria, según se pudo constatar. Se hace necesario transmitir adecuadamente la información para prevenir estas confusiones de conceptos. Tanto en las mujeres como en el personal de salud responsable de difundir la información.

Con respecto a las razones para no tomar ácido fólico: un 50% de mujeres no toma el suplemento porque no hay o no se les dan en el EBAIS, de ahí la necesidad de mejorar sustancialmente la red de distribución y solicitud oportuna por las diferentes dependencias (Áreas de Salud y EBAIS) del suplemento. A la vez existe un 21% que no lo toman por descuido, porque no les gusta y porque les cuesta partirlo (5.7%).

Con base a esta información se rechaza la hipótesis No.8 que menciona lo siguiente: las razones de no ingesta en el grupo de mujeres no fortificadas son por desconocimiento del suplemento y su importancia, por la razón de que la mitad de las mujeres fortificadas justificaron no tomar el suplemento porque no había o no le daban en el EBAIS.

En una encuesta realizada por el CDC, el 55.8% de las mujeres en edad fértil tenían como principal causa para no tomar ácido fólico, el que las mujeres consideraban que no lo necesitaban o no tenían una razón particular para ingerirlo y en un 14.4% porque creían que la dieta era suficiente (CDC, 1998). Es importante notar que en el presente estudio la principal razón, obedece a un problema de entrega oportuna del suplemento al usuario de los servicios de la Seguridad Social, que puede ser corregida y logrará una mayor cantidad de mujeres en el programa. Esta falta de entrega oportuna coincide con un periodo de desabastecimiento que hubo en la CCSS.

*E. Descripción de niveles de ácido fólico y homocisteína y su comparación entre los tres grupos en estudio.*

Seguidamente se discuten algunos datos encontrados en la población en estudio sobre los diferentes niveles en sangre determinados en la investigación, también se comparan con los niveles encontrados en investigaciones a nivel internacional.

1. Niveles de ácido fólico:

Esta investigación fue diseñada para valorar tanto el ácido fólico sérico como el ácido fólico eritrocitario, ya que éste último es un buen biomarcador del estatus nutricional porque correlaciona con el folato del hígado y su almacenamiento en ese tejido (Clifford Andrew J. Noceti Elizabeth M, Block-Joy Amy, Block Torin and Block Gladys, 2005), también se planificó conocer como fue la ingesta de ácido fólico tres meses atrás.

No obstante, durante el proceso ya sea de toma, transporte, almacenamiento o el análisis de las muestras sanguíneas ocurrieron problemas que hicieron imposible poder utilizar los datos del ácido fólico eritrocitario, puesto que las medias y las desviaciones estándar fueron muy diferentes a lo esperado y publicado, por lo cual se tuvo que prescindir de ese importante biomarcador, con el fin de que los resultados del estudio no se afectarían en su validez. Pero si se pudo medir el ácido fólico sérico, que permite conocer como estuvo la ingesta de esta vitamina 24 horas antes de la toma de la muestra de sangre.

Los promedios de ácido fólico sérico en los tres grupos de estudio no fueron significativamente diferentes, aunque el grupo de suplementadas mostró un nivel de 11.9 ng/ml y los otros grupos se mantienen en 10.3 ng/ml. Esto permite rechazar la hipótesis No. 1, la cual menciona que los niveles sanguíneos de ácido fólico son mayores en la población ingiriendo el suplemento no embarazada y en las embarazadas; en comparación con la población solamente fortificada.



Adicionalmente, la hipótesis No.5 se rechaza, la cual dice que las mujeres con mayor edad, y con mayor nivel socioeconómico tienen mayor constancia en la ingesta del suplemento y mayores niveles de folatos en sangre. La razón para rechazarla es que el promedio de edad en el grupo de mujeres con ingestas constantes (30.89 años), es similar al promedio en el grupo de mujeres sin ingestas constantes (32.17 años), pues contrario a lo esperado, este último grupo en promedio es dos años mayor. El nivel socioeconómico bajo es similar en las mujeres con ingestas constantes (bajo 39%) y las mujeres sin ingestas constantes (bajo 38%).

En este estudio, se consideró como deficiencia de ácido fólico cuando los niveles séricos eran menores a 3 ng/ml, en riesgo de deficiencia entre 3-7 ng/ml y niveles normales mayor de 7 ng/ml. (Barón y col, 2002). Existe en toda la muestra de esta investigación un 14% de mujeres con déficit de ácido fólico, en riesgo un 28%, en niveles normales 57% y en valores sobre los normales 19%. Del total de cada grupo se obtuvieron porcentajes con déficit como sigue: 20% embarazadas, 36% en suplementadas y 43% de fortificadas como se observa el porcentaje más alto de déficit de folatos lo tiene el grupo de las fortificadas. En riesgo dentro de cada grupo se encuentran 20% de embarazadas, 42% de suplementadas y 38% de fortificadas. En el rango de la normalidad se obtuvieron los siguientes porcentajes: 21% de embarazadas, 44% de suplementadas y 35% de fortificadas, la menor cantidad con valores normales estaban en el grupo de embarazadas. Con valores sobre lo normal, mayores a 17.1ng/ml estaban distribuidos así: 19% de embarazadas, 54% de suplementadas y 27% de fortificadas, la mayor cantidad con valores sobre lo normal estaban en el grupo de suplementadas con 54%; que es algo esperado porque ellas estaban tomando en un porcentaje alto, el doble de lo indicado en lugar de 500 tomaban 1000 ug / día de ácido fólico.

En un estudio en Costa Rica en el 2003 en la zona de Puriscal, se determinaron concentraciones de folato sérico en 452 personas entre hombres y mujeres seleccionadas en muestreo estratificado y al azar, ahí se logró determinar que el 31% de la zona urbana y el 40% de la zona rural estaban clasificadas con niveles séricos de ácido fólico deficientes (menor a 3ng/ml). (Kim in Young, 2003). Algo muy diferente ocurrió en

México en una muestra probabilística de la población, donde incluían hombres y mujeres en los cuales la prevalencia de deficiencia de menos de 3.0 ng/ml fue de aproximadamente 5% a nivel nacional (Villalpando Salvador, Latulippe Marie E., Rosas Gorethy, Irurita María José, Picciano Frances Mary and O'Connor Deborah L, 2003).

Al comparar estos valores con los encontrados en el presente estudio se observa como el grupo de mujeres fortificadas, (que es el grupo que se puede comparar con este tipo de personas, ya que el estudio es en personas que no toman suplemento) solamente el 14% de las mujeres presentaban déficit. Lo cual es menor que el estudio de Kim y colaboradores en Puriscal, sin embargo México tuvo entre hombres y mujeres un porcentaje mucho menor de su muestra con déficit de folatos séricos.

Hay que destacar que el grupo de las embarazadas son las que menos porcentajes en déficit y en riesgo tienen y dentro de las cuales hay más valores normales. Por el contrario, el grupo de fortificadas tienen los porcentajes más altos en déficit y en riesgo y menos en normalidad. En este grupo de mujeres embarazadas los valores de folatos se encuentran con un promedio normal, pero se debe tener claro que aumenta la demanda de folatos durante el embarazo por la síntesis de DNA y otras reacciones en que se transfiere un carbono, por lo que las mujeres embarazadas tienen más alto riesgo de desarrollar deficiencias de folatos que las no embarazadas. Inadecuadas ingesta de folatos y bajas concentraciones de folato sérico han sido asociados con pobres resultados en embarazos (Bailey, 2000). De ahí la importancia de asegurar una adecuada ingesta de folato en este período tan importante para prevenir una depleción materna. Por lo tanto, se debe hacer lo posible por reducir ese 20% de mujeres embarazadas con déficit y el 20% que están en riesgo, en total hay una población embarazada de 40% expuesta a balance negativo de folatos, con las complicaciones asociadas.

En la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de los Estados Unidos de 1999-2000, se obtuvo un promedio de folato sérico de 30.5nmol/ml (13.4ng/ml), en hombres y mujeres mayores de 19 años sin suplementos vitamínicos o ácido fólico. (Pfeiffer Christine M., Caudill, Samuel P., Gunter Elaine W., Bowman, Barbara A., Jacques Paul F., et al., 2000)



En la presente investigación el promedio en mujeres fortificadas fue de 10.35ng/ml, lo cual es ligeramente inferior a lo evaluado en Estados Unidos, esto depende probablemente de la cantidad de alimentos fortificados y de la dosis de ácido fólico en estos alimentos, que en total este recibiendo la población, así como los hábitos de consumo en las diferentes personas. En Costa Rica no hay datos precisos del aporte que los alimentos fortificados con ácido fólico agregan a la ingesta diaria de folatos.

En una reciente investigación en el país realizada en 31 pacientes con Cáncer Gástrico, se encontraron niveles de folatos con un promedio de 15,30ng/ml en las mujeres que fueron casos controles (Gómez, 2006) niveles superiores a los promedios encontrados en el presente estudio. Esto puede estar relacionado al nivel socioeconómico del grupo de mujeres fortificadas en este estudio, en el cual predomina el nivel socioeconómico bajo en casi un 40% de esa muestra, lo que está relacionado con el nivel de adquisición y consumo de alimentos.

Es importante destacar que en la presente investigación se tuvo la limitación de no poder valorar el consumo de alimentos fortificados, para cuantificar la ingesta de folatos, lo cual daría una visión muy clara, con relación a la educación que sería necesaria dar para mejorar los niveles de ácido fólico en la población que solo recibe fortificación. Esto es una necesidad de investigación, que se recomienda se realice lo más pronto posible, de forma que se puedan orientar tanto los programas de suplementación como de fortificación con ácido fólico.

a. Caracterización de los grupos de déficit y riesgo de ácido fólico:

En el grupo de mujeres con ácido fólico sérico clasificado de riesgo se encuentran diferencias significativas en las siguientes variables: número de respuestas correctas de conocimientos es mayor en las suplementadas con respecto a los otros dos grupos, y en la ingesta constante y la ingesta diaria promedio, que en el grupo de suplementadas y

embarazadas es diferente, porque las embarazadas toman el doble de ácido fólico que las suplementadas por norma.

En el grupo de mujeres que presentan ácido fólico sérico clasificado en déficit, las diferencias significativas estuvieron asociadas a: la edad porque las embarazadas tienen un promedio menor de edad con respecto a los otros grupos y en el número de embarazos completos los cuales son menos en las embarazadas que en los otros grupos. No obstante esto es esperable porque ellas son más jóvenes que el resto de mujeres.

Por otra parte, existen diferencias en las semanas de estar en el programa, porque las suplementadas tienen un poco menos del doble de semanas, que las embarazadas de estar en el programa de suplementación, esto se debe a que la mujer embarazada se capta e inicia ahí la toma de ácido fólico; mientras que la suplementada realmente ha estado durante varias semanas en el programa, indistinto de estar o no embarazada.

La ingesta diaria promedio mostró ser diferente entre las suplementadas y embarazadas pero esto ya se había comentado, ya que es normal porque las embarazadas toman el doble de la cantidad que se recomienda para las suplementadas. Por último, la variable también con diferencias significativas es la hemoglobina diferente en las embarazadas con respecto a los otros dos grupos, que también se comentó que se debe a la hemodilución que se produce en el embarazo.

El hecho que de esta muestra, un 42% estaban en riesgo y déficit, demuestra que existe un grupo importante de mujeres que no tomaron la tableta de ácido fólico, ni estaban ingiriendo adecuadas fuentes de ácido fólico en su dieta en las últimas 24 horas.

Llama la atención que en ambos grupos de riesgo y déficit de ácido fólico las mujeres estaban ubicadas con más de un 40% en cada grupo en el nivel socioeconómico bajo, lo cual puede estar relacionado con el bajo acceso a alimentos que ellas tienen. Esto nos informa entonces que el nivel socioeconómico bajo puede ser un factor de riesgo

para tener niveles bajos de ácido fólico por lo que se deben enfocar esfuerzos, en las mujeres que pertenecen a este nivel socioeconómico.

En el análisis de ANOVA y el test de Tukey, para comparar el ácido fólico sérico, se observó como las únicas variables con diferencias estadísticamente significativas son: la homocisteína con diferencias entre las comparaciones de los tres grupos, entre más bajo el ácido fólico en esos grupos, más altos los niveles de homocisteína, sin salirse de los rangos de normalidad. Esto está evidenciando que el ácido fólico eritrocitario podría estar comprometido, lo cual se deduce porque se sabe que la homocisteína es un buen biomarcador del ácido fólico, a pesar de no haber medido el ácido fólico eritrocitario.

La otra variable es la vitamina B-12 la cual tiene diferencias significativas entre los grupos de déficit y normal. También tiene diferencias significativas entre los grupos normal y el de riesgo. Esto deja una interrogante sobre cómo pueden estar las reservas eritrocitarias de ácido fólico en el grupo de déficit y el grupo de riesgo, porque la vitamina B-12 está muy ligada al funcionamiento del ácido fólico en la donación de carbonos para funciones de metilación en las cuales ambas actúan sinérgicamente (Combs, 1998).

Los resultados de este estudio informan que el grupo de riesgo y déficit de ácido fólico sérico se caracterizan por tener mujeres embarazadas jóvenes con pocos hijos, y mujeres suplementadas con mayores conocimientos que los otros dos grupos y donde las mujeres de nivel socioeconómico bajo parecen ser un grupo importante de riesgo. Estos grupos de déficit y riesgo de folatos séricos se demuestran con las diferencias encontradas en homocisteína, donde se encontraron cifras más altas y vitamina b-12 con cifras más bajas aunque ambas dentro de lo normal, que podría existir en esos grupos algún nivel de diferencia del ácido fólico eritrocitario.



## 2. Comparación entre ácido fólico y homocisteína:

En la muestra en estudio el promedio de la homocisteína aumenta conforme el ácido fólico disminuye, pero sin salirse de los rangos normales. Por esto se puede deducir que podría estar relacionado con una disminución de ácido fólico eritrocitario, porque los niveles manejados en los promedios de homocisteína no bajan del rango normal.

Al comparar el ácido fólico y la homocisteína en relación con la hipótesis No.4, que menciona que los niveles sanguíneos de folatos son mayores y los de homocisteína son menores en la población con constante ingesta de ácido fólico, se rechaza la hipótesis No. 4 porque los niveles de promedio de homocisteína son semejantes en la mujeres con ingesta constante de ácido fólico (7.07  $\mu\text{m/l}$ ) y las que no lo tienen (6.96 $\mu\text{m/l}$ ); pero los niveles de promedios de ácido fólico séricos si son más altos en las mujeres con ingesta constante de ácido fólico (11.73 ng/ml) que las mujeres con ingesta no constante de ácido fólico (10.617ng/ml), sin ser significativas las diferencias.

En cuanto a la homocisteína y su relación con los niveles séricos de ácido fólico, por medio de la correlación de Pearson se presenta una asociación débil negativa ( $p$  0.0002 y  $r$  -0.208) en el grupo de las mujeres fortificadas y también se presenta esa misma correlación débil y negativa en el grupo de mujeres suplementadas ( $p$  0.051 y  $r$  -0.120). Esto es totalmente esperado en los resultados, debido a que diferentes estudios internacionales demuestran que entre mayor es la cantidad de ácido fólico sérico más disminuye la homocisteína (guardando una relación inversa), así se menciona en el estudio de Vijay y colaboradores, esto debido a que se conoce que la suplementación con vitaminas del grupo B hacen que disminuya la concentración de homocisteína (Vijay Ganji and Kafai Mohammad R, 2005).

### 3. Niveles de homocisteína:

El grupo de las embarazadas presenta el promedio de homocisteína más bajo 6.01 umol/l, comparado con los otros grupos donde las mujeres con suplemento tienen 7.09umol/l y las mujeres solamente consumiendo alimentos fortificados tienen un promedio de 7.47umol/l. Esto lleva a rechazar la hipótesis No.2 la cual menciona que los niveles de homocisteína no son diferentes entre las mujeres con suplección y las fortificadas. Se rechaza porque hay diferencias estadísticamente significativas entre dos grupos (embarazadas-suplemento) y (embarazadas-fortificadas)  $p=0.040$ .

Los valores de homocisteína en los tres grupos en la mediana se encuentran con valores entre 4.5 y 6, todos valores dentro de límites normales y muy parecidos en los tres grupos. En todo el grupo estudiado solo un 5% de mujeres tenían la homocisteína sobre valores mayores de 15umol/l. Por lo que se puede interpretar que se tiene una muestra de mujeres en edad fértil con niveles de ácido fólico y vitamina B 12 que permiten mantener una homocisteína sérica normal. Esto podría sugerir que la fortificación en Costa Rica está contribuyendo al mantenimiento de valores de homocisteína bajos.

Lo que nos puede explicar estos valores tan altos de la homocisteína sérica, que difieren de los encontrados en los niveles séricos de vitamina B12 y de ácido fólico se puede explicar porque la literatura menciona que la homocisteína típicamente alcanza un efecto plateau cuando se suplementa a las personas con cantidades mayores o iguales a 200 ug/día de ácido fólico, con una ingesta mayor de esa cantidad aparece una sobrecarga de la capacidad metabólica, y se encuentra ácido fólico en plasma sin metabolizar, eso les hizo concluir que los cambios en la concentración de homocisteína se ven con un consumo de ácido fólico mayor o igual a 200ug/d, y a esa misma dosis después de 6 semanas se da el efecto plateau cuando los niveles sanguíneos alcanzan 200ug/l. (Quinlivan, Gregory, 2003).



En términos absolutos la homocisteína con valores relativamente más bajos se encuentran en el grupo de las embarazadas, con un promedio de 6.01  $\mu\text{mol/L}$ , lo cual es esperable por causa del mayor uso del feto de la metionina y de la hemodilución que se produce en el embarazo, además ellas toman más cantidad de ácido fólico. . (Wolters Maïke, Hermann Silke and Hahn Andreas, 1999) El grupo de las mujeres fortificadas es el que posee los niveles más altos de homocisteína (7.47), lo cual se puede explicar porque ellas no reciben ningún suplemento vitamínico con ácido fólico o vitaminas B-12 o B-6 que les ayuden a disminuir esa homocisteína como se discutió anteriormente. Al analizarlo por grupo, los porcentajes de mujeres con homocisteína superiores a lo normal, en general no supera el 5%, siendo este un porcentaje muy pequeño. Por lo que se puede concluir que en general el grupo de mujeres estudiadas tenían valores de homocisteína dentro de los rangos normales.

La Asociación Americana del Corazón busca como objetivo terapéutico disminuir los niveles de homocisteína por debajo de 10  $\mu\text{mol}$  y que los pacientes deban ingerir al menos cinco raciones de frutas y vegetales diariamente. (Padron N, M del C, Colina B, VL and Quero G, ZR., 2005) En la investigación que se expone se logro determinar que el 87% de las mujeres encuestadas tenían la homocisteína igual o menor que 10  $\mu\text{mol/L}$ . En el grupo de las 600 mujeres hay un total de 7% con homocisteína en riesgo y un 5% con homocisteína alta.

En un estudio en Costa Rica en la zona de Puriscal del 2003, se determinaron concentraciones de homocisteína con promedio de 6.4  $\mu\text{mol/L}$  en personas fortificadas. (Kim et al, 2003), ese promedio es menor al encontrado en las mujeres con fortificación solamente de este estudio con un promedio de 7.47 $\mu\text{mol/l}$ .

En la literatura se maneja la teoría que la hiperhomocisteinemia produce toxicidad embrionaria porque actúa en el ácido desoxirribonucleico (ADN) produciendo una hipometilación y una síntesis insuficiente del ADN, o también produce alteraciones estructurales de genes implicados en la síntesis del DNA (Ubbink JB, Delport R, Vermaak WJH, 1995). Todo esto al final desencadena en Malformaciones del Tubo Neural por lesión de ese ADN. Esto podría estar de alguna manera relacionado con lo que se sabe

acerca de que la ingesta de folato está relacionada en forma inversa con la concentración de homocisteína en sangre, esto debido a que se conoce que la suplementación con vitaminas del grupo B hacen que disminuya la concentración de homocisteína (Vijay Ganji and Kafai Mohammad R, 2005).

Se conoce que elevadas concentraciones de homocisteína son un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, enfermedades neurodegenerativas y los defectos del tubo neural, de ahí la importancia de tomarlo en cuenta en las determinaciones sanguíneas de este estudio, además también que se utiliza como un biomarcador del estatus del ácido fólico. Sin embargo los valores altos de homocisteína pueden deberse a déficit de una o varias de estas vitaminas o a una falla renal (Rader Jeanne I., 2002). A esto puede deberse el hallazgo que en la muestra estudiada se encontrarán valores de homocisteína bajos en los tres grupos estudiados; debido a que los tres grupos estaban ingiriendo suplemento de ácido fólico en dosis de 1mg/d en embarazadas y de 0.4mg/d en suplementadas y alimentos fortificados con esta vitamina, o como en el caso de las fortificadas que solo consumían alimentos fortificados con esta vitamina.

En un estudio en los Estados Unidos en 150 mujeres de edad fértil en las que se les suministró suplementos con ácido fólico solamente a un grupo, a otros dos ácido fólico y vitamina B12 pero con diferentes dosis, se concluyó que para reducir aún más la homocisteína se debe fortificar alimentos no solo con ácido fólico sino también con vitamina B12. También recomiendan el uso de suplementos con ácido fólico y con vitamina B12 para las mujeres en edad fértil con hijos con Defectos del Tubo Neural, debido a que hay evidencia que estas mujeres con esta combinación, da como resultado adecuadas cantidades de ácido fólico y vitamina B12 en sangre logrando metabolizar mejor la homocisteína.

La ventaja de este estudio es que los hallazgos corresponden con niveles sanguíneos de vitaminas normales. La dosis de la vitamina B-12/d de 400 ug junto con el régimen ácido fólico de 400 ug/d de la suplementación, demostró el efecto adicional más grande para bajar la homocisteína. Algo que podría tratar de comprobarse en otra investigación

en nuestro país. Esto no se da actualmente en las actuales medidas sanitarias públicas, pero debe considerarse para disminuir riesgos de enfermedades vasculares y prevenir un considerable número de defectos al nacimiento. (Brounstrup Anja., Hages Monica., Prinz-Langenohl Reinhild and Pietrzik Klaus, 1998). Si se logra brindar una combinación semejante a la comentada en ese estudio de Estados Unidos, dando vitamina B12 y ácido fólico se lograría disminuir los niveles de homocisteína alta encontrados en la presente investigación de un 5% y aumentar la vitamina B12 en el 11% de la población en estudio que tiene niveles deficitarios de esa vitamina.

*F. Relación entre la cantidad ingerida del suplemento con folato sérico y homocisteína:*

La correlación entre la cantidad ingerida de ácido fólico con los indicadores bioquímicos de folatos séricos y homocisteína, fue débil pero significativa en el grupo de las mujeres solamente con fortificación y negativa en la homocisteína, lo cual es normal entre más ácido fólico se ingiere se reduce la homocisteína. Sin embargo no hubo relación entre la ingesta constante de ácido fólico y los niveles sanguíneos de folato sérico, ni entre la ingesta constante de ácido fólico y la homocisteína sérica.

Esto puede deberse a que, al iniciar la ingesta del suplemento se tenían altos niveles de ácido fólico sérico debido a la fortificación de alimentos. Otra explicación puede ser que el ácido fólico en una ingesta constante puede modificar en mayor forma los niveles de ácido fólico eritrocitario, que miden lo ingerido en los últimos tres meses; pero no tanto los niveles de ácido fólico sérico que solo miden lo ingerido en las últimas 24 horas.

Lo anterior está relacionado con una investigación en los Estados Unidos cuyo objetivo era evaluar el efecto del reporte de error en el uso de suplementos sobre las concentraciones de folatos y que utilizó la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de 1988-1994, se logró determinar el uso de suplemento, por medio de los métodos de recordatorio de un mes anterior y de las últimas 24 horas. Con esto lograron establecer que el método de recordatorio de las últimas 24 horas del uso de suplemento como predictor



razonable de la concentración de folato sérico, pero un pobre predictor de la concentración de ácido fólico eritrocitario. Realmente el efecto del suplemento sobre el ácido fólico eritrocitario, es mejor representado por las mujeres quienes reportaron que ellas tenían ingesta de suplementos mayores o iguales a 400mg de ácido fólico diariamente en el pasado mes y tomaban los suplementos en las últimas 24 horas. (Yang Quanhe and Ericsson David, 2003).

En Costa Rica la entrega de ácido fólico en alimentos fortificados en toda la población del país en el programa de fortificación esta alrededor de 400 ug/d (Tacsan Chen and Ascencio M., 2004), lo que ha provocado que en este estudio el grupo de mujeres fortificadas tengan un promedio normal de ácido fólico sérico, sin embargo esto es un promedio. A pesar de estos datos existe un déficit en los niveles de ácido fólico de 17% en la población estudiada que estaba únicamente recibiendo alimentos con fortificación.

Un análisis sobre la cuantificación de los efectos de ácido fólico en trece estudios incluyendo un estudio de una gran cohorte, demostraron que la elevación en ácido fólico sérico está asociada con un incremento en la ingesta de ácido fólico sobre la gama de las dosis consideradas, es aditiva; mientras que la relación entre el cambio en el folato sérico y el cambio en riesgo de Malformaciones del Tubo Neural es proporcional. Se pudo constatar que un aumento en la dosis de ácido fólico produce un aumento constante y absoluto en la concentración sanguínea de folatos. (Wald N. J., Law M. R., Morris J. K., Wald D. S., 2001) Esto es lo que se ha comprobado en el presente estudio, que la ingesta de ácido fólico ya sea en alimentos fortificados y en suplemento es aditiva, entre más cantidad de ácido fólico más cantidad de esta vitamina está en suero. Mientras que el cambio en el riesgo de Malformaciones del Tubo Neural será proporcional en el tiempo.

También Wald y colaboradores lograron determinar que ese aumento proporcional en la concentración sanguínea de ácido fólico, será menor con un valor alto de ácido fólico sérico al inicio que con un valor bajo, entonces la reducción proporcional en el riesgo de presentarse casos con Malformaciones del Tubo Neural en un embarazo será también menor en las mujeres con ácido fólico menor. (Wald et al, 2001). Esto es muy importante



dado que en el presente estudio se logra determinar que aunque no hay diferencias significativas entre los grupos si se cuenta con un promedio de ácido fólico sérico normal en los tres grupos. Considerando la evidencia de Wald lo observado en el presente estudio puede estar asociado a que los niveles de ácido fólico sérico de estas mujeres podría haber sido normal al iniciar la suplementación, puesto que ya estaban recibiendo alimentos fortificados, con una entrega diaria de 400ug/día en promedio (Tacsan and Ascencio, 2004).

Estas cifras mencionadas por Tacsan y colaboradores se asemejan a las descritas en el estudio en Puriscal, Costa Rica del 2003, donde el 97% de hombres y el 99% de mujeres de la muestra tenían una ingesta de folatos entre las cifras de las recomendaciones diarias permitidas en los Estados Unidos y en Costa Rica de 400 ug/día. (Kim et al, 2003).

En la cohorte del estudio de la descendencia de Framingham, las personas que tomaron suplementos tenían la homocisteína más baja comparándola con los que no tomaron vitaminas. Esto permaneció de esta forma inclusive después de la fortificación de los granos con ácido fólico. (Jacques, Paul F., Selhub, Jacob, Bostom Andrew G., Wilson, Peter W.F., Rosenberg, Irwin H., 1999) Sin embargo en el presente estudio, la diferencia es menor, aunque se observa que el promedio de homocisteína en las mujeres suplementadas (7.09 umol/L) es menor que en las mujeres fortificadas (7.47 umol/L), sin ser significativa. Esto puede explicarse por el hecho de que la fortificación en Costa Rica podría haber producido niveles altos de folatos en sangre y la cantidad que venía de la suplementación no logro mayor disminución de la homocisteína.

#### *G. Variables Confusoras:*

Estas variables pueden provocar confusión que ocurre cuando dos factores están asociados entre ellos, o “van juntos”, y el efecto de uno es confundido con o distorsionado por el efecto del otro, ya sea porque puede producir una interacción que aumente o disminuya el efecto en los niveles de ácido fólico, o que por sí sola sino están en

cantidades normales pueden alterar el resultado final del ácido fólico porque está directamente relacionado con ese proceso metabólico en el cuerpo.

#### 1. Asociación entre niveles séricos de ácido fólico y niveles séricos de lípidos:

Se determinaron los lípidos en este estudio por la asociación que existe inversamente proporcional con el ácido fólico. De esta forma se espera que cuando suben los niveles de lípidos disminuyen los niveles de ácido fólico. (DPC, 2005) No obstante en este estudio no se encontró esta asociación.

Los triglicéridos y el LDL-colesterol se mantienen con promedios similares en el grupo de mujeres con suplemento y fortificadas; estos niveles no se toman en cuenta en las embarazadas porque ellas antes del examen de sangre desayunaron frutas, para prevenir hipoglicemias que fueron muy frecuentes en este grupo, y estas dos determinaciones son muy sensibles a la ingesta de alimentos. (Kim, 2004).

#### 2. Asociación entre niveles séricos de ácido fólico y niveles séricos de hemoglobina y hematocrito:

La hemoglobina y el hematocrito aunque fueron significativamente más bajos en las embarazadas que en los otros grupos, se encuentran dentro del rango normal. El nivel bajo de hemoglobina en gestantes durante el embarazo es previsible por las modificaciones de la fisiología materna al final del embarazo.

En el grupo de mujeres embarazadas hay un 24% con anemia, o sea con hemoglobina menor de 11 g/dl, en las fortificadas hay un 19% de mujeres con anemia (menor de 12 g/dl) y de las mujeres suplementadas existen un 23% con anemia (menor de 12 g/dl). Se puede observar que los grupos con mayor grado de anemia son las embarazadas y las suplementadas. El grupo de las suplementadas es el único en el que se observa una correlación positiva y débil entre los folatos séricos y la hemoglobina de las mujeres ( $p=0.03$  y un  $r=0.137$ ).

Esto probablemente debido a que las suplementadas son las que tienen los folatos séricos más altos. Se debe recordar que si hay suficiente ácido fólico tendremos una protección contra la anemia megaloblástica, y como estas mujeres tienen niveles de ácido fólico dentro del rango normal, y al tener promedios de hemoglobina normales es esperable obtener correlaciones significativas entre ambos.

La mujer embarazada se encuentra en un estado hipérvolemico crónico, es decir el volumen de agua corporal total aumenta; esto por aumento de la sed y por retención de agua; esta mayor cantidad de agua ocasiona dilución de la sangre, lo que explicaría la anemia fisiológica o propia del embarazo. Aumenta el gasto cardíaco, el volumen urinario (por el estado hipérvolemico antes descrito), expansión del volumen del plasma y aumento en el fluido del espacio extracelular y en el agua del cuerpo.

### 3. Asociación entre niveles séricos de ácido fólico y niveles séricos de vitamina B 12:

El promedio de vitamina B12 es similar en los tres grupos en estudio se encontró dentro de los rangos normales (suplementadas con 751,73 pg/ml, embarazadas 778,35 pg/ml, fortificadas con 737,53 pg/ml) En embarazadas es ligeramente mayor lo que podría estar en relación con los suplementos vitamínicos que algunas de ellas toman y por último las fortificadas con el promedio más bajo, podría estar en relación con que en este grupo predomina la condición socioeconómica baja, lo que tendría que ver con el poder de adquisición y la posible reducción del consumo de carnes, aunque lo que difiere un grupo de otro no es estadísticamente significativo. Realmente esta medición de vitamina B12 sérica es un indicador sensitivo del estado de esta vitamina en el cuerpo, lo cual indica que no hay problemas con el estatus de vitamina B12. (Pfeiffer et al, 2006) Para el ácido fólico sérico se consideró balance negativo o deficiente, niveles menores a 3 ng/ml, y riesgo de deficiencia entre 3-6 ng/ml, niveles normales de 7 a 17 ng/ml. (Barón y col, 2002).



Algo semejante sucede con el grupo de mujeres fortificadas, pero no es así para las mujeres suplementadas quienes muestran niveles más altos, con un cuartil 25 con valor menor o igual a 4.8 ng/ml, o sea el 25 % de estas mujeres están en el nivel de riesgo, el resto de los cuartiles el 50 y el 75 se encuentra dentro de niveles normales.

También Lindenbaum investigo en la Framingham Study Cohort a 548 personas ahí mencionaron después de analizar el nivel de normalidad, de déficit y de riesgo, que el punto de corte en los 350 pg/ml de cobalaminas séricas separa más adecuadamente los valores de los normales. (Lindenbaum et al, 1994). Conociendo que el rango de normalidad para la vitamina B12 sérica es de 200-900pg/ml, se parte de estas justificaciones para definir menos de 200 pg/ml déficit, 201-350 pg/ml riesgo, 351-900 pg/ml normal; De estos valores se parte para el análisis. Esto es apoyado por otro estudio que toma como déficit de vitamina B12 los valores de 165 pmol/l= 223.577pg/ml. (Hirsch et al, 2002).

En diferentes estudios, los valores promedio son variables. Un estudio en mujeres lactantes de Guatemala encontró un promedio de vitamina B 12 en 252 pmol/l =341.463 pg/ml, lo cual difiere bastante de lo encontrado en este estudio. Es casi la mitad de los promedios encontrados. (Casterline Jennifer E., Allen Lindsay H., and Ruel Marie T., 1997). Otro estudio en mujeres en edad fértil en Alemania divididas en tres grupos: las que toman placebo, las que tomaban ácido fólico 400ug/d y las que tomaban la misma cantidad de ácido fólico más vitamina B12; todas iniciaron con un promedio de vitamina B12 de 350pg/ml. Al final del estudio tenían la cantidad de 502.7pg/ml en las suplementadas con ácido fólico y en 350.948 pg/ml en las del grupo placebo. Siendo estos datos similares a los encontrados en este estudio donde el grupo de las mujeres utilizando suplemento de ácido fólico tenían valores parecidos de 778.3pg/ml un poco más altos que este estudio y las fortificadas con 737 pg/ml valor mucho más alto que el del estudio de Alemania. (Bronstrup et al. 1998).

En otro estudio en Alemania en 144 mujeres todas de edad fértil encuentran promedios más bajos que los de esta investigación, ellos dividieron en 4 grupos. En el



grupo placebo tenían un promedio de vitamina B12 de 305pg/ml y el grupo con suplemento de ácido fólico tenían 292.68 pg/ml. (Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Pietrzik K, 2004) Como se puede notar los valores promedio de vitamina B 12 de la presente investigación son mayores al compararlos con los encontrados en otros estudios latinoamericanos.

Si se comparan estos valores con una reciente investigación realizada en el país en este año, a 31 pacientes con cáncer gástrico, en ellos se obtuvo un promedio en mujeres de 406,28pg/ml (Gómez, 2006). Ante las diferencias encontradas en la documentación Internacional y Nacional con los valores que resultaron en el presente estudio, es recomendable preferiblemente corroborar con otros estudios futuros el estado de esta vitamina en el país.

Con respecto a la vitamina B12 se ha observado que altas concentraciones de homocisteína han sido asociados con cobalamina en plasma menor a 258pmol/l =349.593pg/ml por eso se toma este valor como indicativo de un inadecuado estado de esta vitamina o un estado de riesgo. (Wolters et al, 2006).

Conociendo que el rango de normalidad para la vitamina B12 sérica es de 200-900pg/ml, se define el déficit con valores menores a 200 pg/ml, el riesgo entre 201-350 pg/ml y normal entre 351-900 pg/ml normal y tomar estos datos para ser analizados así en esta discusión, además que estos puntos de corte son los utilizados por investigadores en Latinoamérica, con poblaciones similares a las costarricenses. Otros estudios también toman en cuenta estos rangos pero con pequeños cambios en las cantidades es el caso de un estudio chileno, donde consideran normal el valor de 320 pmol/l= 433.604pg/ml en adelante, como valores marginales consideran 210 pmol/l= 284.552pg/ml hasta 320 pmol/l= 433.604pg/ml y como niveles de déficit mencionan los menores a 210 pmol/l= 284.552 pg/ml.

Estas variaciones se debe a que no hay establecidos puntos de corte para categorizar los valores de B12 de las personas como déficit, marginales o normales, sino que muchos

investigadores se guían por lo que encuentran en la literatura. (Dhonukshe-Rutten Rosalie, Sutphen Moniek Van, de Groot Lisette, Eussen Simone, Blom J. Henk and A van Staveren Wija, 2003). Otro estudio sobre mujeres lactantes y en postparto de Guatemala que tomó como déficit 200 pg/ml, de 200 pg/ml a 300 pg/ml es tomado como bajos. (Casterline et al, 1997) Como se puede observar los niveles de corte varían mucho, no hay ninguno generalizado para su uso. En este estudio el 25 % del total de mujeres tenían niveles por debajo o igual a 342 sin superar el nivel de riesgo, el resto están dentro de límites normales, en los tres grupos.

Un estudio en mujeres de Guatemala lactantes encontró un 33% de mujeres con niveles bajos de vitamina B 12, (considerando niveles bajos para ese estudio los valores de 200-300 pg/ml, y de riesgo entre 200 a 350 pg/ml. En el presente estudio se encontró en riesgo un total de 21% de las mujeres estudiadas. Estos porcentajes de riesgo encontrados en Costa Rica, son similares a los encontrados en el estudio de mujeres de Guatemala. (Casterline et al, 1997).

Los niveles de homocisteína y vitamina B12 correlacionaron significativamente en forma negativa y débil en el grupo de las mujeres embarazadas con una  $r=-0.187$  y  $p=0.040$ . Lo anterior es normal que suceda porque entre mayor es la concentración de vitamina B12 menor es la concentración de la homocisteína. Wolters y col también encontraron una correlación inversa entre la vitamina B 12 y la homocisteína con ( $r = -0.208$ ,  $P = 0.006$ ), valores parecidos a los encontrados en este estudio. (Wolters et al, 2003). También se sabe que la concentración de homocisteína en plasma podría estar elevada debido a bajo folato, baja vitamina B-12 e ingestas bajas de B-6 o debido a insuficiencia renal y polimorfismo de la enzima metiltetrahidrofolato reductasa. (Pfeiffer et al, 2005).

Folato y vitamina B12 correlacionan significativamente en forma positiva en los tres grupos. Esta correlación es la que explica en mejor porcentaje la concentración de folato sérico, lo que puede ser explicado porque la cianocobalamina es requerida como un cofactor para dos enzimas. Una de estas enzimas es la metionina sintetasa, la cual cataliza la conversión de homocisteína a metionina y usa ácido 5-metiltetrahidrofolico como el



grupo donador del metil, la otra enzima es la L-metil-malonil-CoA mutasa, la cual cataliza la conversión de metilmalonil-CoA a succinil-CoA. (Pfeiffer et al, 2005).

También se conoce que la utilización de los folatos puede verse deteriorada por insuficientes fuentes de vitamina B 12 e insuficientes fuentes del aminoácido metionina; por lo que la deficiencia de uno de estos nutrientes puede producir signos de deficiencia de folatos. Las bases metabólicas de este efecto envuelven la reacción metionina sintetasa, la cual es común para las funciones de ambas vitaminas el ácido fólico y la vitamina B 12, como se explicó. Por lo anterior es evidente que existe un gran sinergismo entre ambas vitaminas y es normal por esto encontrar altas correlaciones, como las encontradas en este estudio. (Combs, 1998).

#### *H. Efecto de la suplementación y los conocimientos de ácido fólico sobre los niveles séricos de ácido fólico.*

El modelo basado en una regresión lineal múltiple para predecir el ácido fólico sérico con las variables independientes estudiadas en la investigación, muestra que el 49.7% de la variabilidad de los folatos está explicado por las siguientes variables ordenadas según su efecto (B estandarizada) de mayor a menor; niveles en sangre de colesterol total bajo, número de embarazos anteriores completos, pertenecer al grupo de mujeres con suplemento de ácido fólico, pertenecer al grupo de mujeres con alto nivel socioeconómico, bajos niveles de homocisteína y por último niveles altos de vitamina B12, las cuales tienen significancia estadística en el modelo. Las otras variables no son significativas.

Por lo tanto, estas variables son en las que se pueden enfocar esfuerzos en el país para mejorar los niveles de ácido fólico. Sobre todo se debe poner énfasis a las que en mayor cantidad lo explican y pueden ser observadas e intervenir en ellas para controladas y mejorarlas para así elevar los niveles de folatos séricos en estas mujeres, estas son: el número de embarazos anteriores, la suplementación con ácido fólico y alto nivel socioeconómico. Las otras son variables bioquímicas sobre las que podrían producirse

cambios por medio de acciones educativas para poder modificar la dieta y promover la ingesta del suplemento de ácido fólico y así mantenerlas en niveles normales, estas variables son el colesterol y la homocisteína.

*I. Estado de las variables en estudio dentro de los cantones seleccionados en la muestra:*

A continuación se trata de resumir el estado de todas las variables en estudio valorando su distribución según los cantones incluidos en la muestra. Los cantones que tienen más cantidad de variables consideradas en niveles de riesgo se clasifican en prioridades de acuerdo al número de variables con mayores porcentajes o promedios en riesgo que posean. A saber, prioridad 1 con 5 variables en riesgo, prioridad 2 con 4 variables consideradas con niveles de riesgo en alto porcentaje o promedio, prioridad 3 con 3 variables en riesgo. El resto de los cantones que no son mencionados en este grupo de estos 13 cantones, no presentan ninguna de estas variables de riesgo.

Los cantones con mayor cantidad de variables de riesgo, se presentan en tres prioridades, estos cantones en orden de mayor a menor cantidad de variables de riesgo son: 1.Goigoechea 2. León Cortes 3.La Cruz, 4.Bagaces, (con 5 variables cada uno), 5. Aserrí, (con 4 variables de riesgo) 6.Desamparados, (con tres variables).

En estos seis lugares se debe trabajar con mayores esfuerzos porque son los que no están recibiendo adecuada información, Tienen porcentajes altos de baja ingesta de ácido fólico y niveles no adecuados o fuera de los niveles normales de las variables de laboratorio determinadas. Son los que tienen más variables en riesgo y necesitan mayor ayuda y supervisión para prevenir déficit en los niveles de ácido fólico sérico de la población de mujeres en edad fértil que en ellos habita.

El programa de suplementación es importante para reducir la deficiencia y el riesgo asociados a niveles de folatos de riesgo o déficit en mujeres de edad fértil; pero es necesario enfocar los esfuerzos en los cantones de mayor riesgo según se ha mostrado en este estudio.



## CAPÍTULO VIII

### Conclusiones

1. Las concentraciones de folatos séricos no presentaron diferencias significativas en ninguno de los grupos estudiados. No obstante las mujeres suplementadas presentan los valores más altos. Estas cifras hablan de un 42% de mujeres de los tres grupos con concentraciones de ácido fólico sérico consideradas de déficit o riesgo de ácido fólico. Las embarazadas muestran los menores porcentajes en déficit y en riesgo de mujeres. Por el contrario del grupo de fortificadas tienen los porcentajes más altos en déficit y en riesgo.

2. El grupo de riesgo y déficit de ácido fólico sérico se caracteriza por tener: 1. Mujeres embarazadas jóvenes con 1 hijo en promedio, 2. Mujeres fortificadas con menores conocimientos que los otros dos grupos y pertenecientes al nivel socioeconómico bajo, 3. Homocisteína normales pero en el límite normal a alto, 3. Vitamina B-12 con cifras más bajas sin dejar de ser normales (por lo que podrían tener también compromiso o por lo menos cifras bajas del ácido fólico eritrocitario; debido a que la homocisteína es un excelente biomarcador del estado del ácido fólico, pero es necesario más estudios para confirmarlo).

3. La homocisteína no fue significativamente diferente en los tres grupos de mujeres. Conforme se pasa del grupo que está con ácido fólico normal al de riesgo y luego al que tiene déficit de folatos en sangre; el promedio de la homocisteína va aumentando en ese orden pero sin salirse de los rangos normales.

4. No se encontró correlación entre la ingesta constante de ácido fólico y los niveles sanguíneos de folato sérico ni de homocisteína en ninguno de los grupos. Tampoco hubo correlación entre la cantidad total ingerida y los niveles de folato sérico en ninguno de los tres grupos. La ingesta de ácido fólico fue estadísticamente diferente entre grupos, siendo más alta en el grupo de mujeres embarazadas porque tomaban una tableta diaria.

5. Las semanas de ingesta del suplemento de ácido fólico fueron significativamente mayores en el grupo de mujeres suplementadas con un promedio de 37.9 semanas, en

relación a las mujeres embarazadas que tuvieron un promedio de 25.26 semanas. Lo anterior puede informar de una cobertura parcial del Programa de Suplementación con ácido fólico.

6. La ingesta constante es significativamente mayor en las embarazadas que las suplementadas, es decir existía mayor porcentaje de mujeres embarazadas que tomaron el suplemento diariamente por un período igual o mayor a tres meses.

7. El número de preguntas correctas a las preguntas de conocimientos en Malformaciones del Tubo Neural y su prevención con ácido fólico no fue significativamente diferente en los tres grupos. En general se observa un menor número de respuestas correctas en el grupo de fortificadas, y sucede lo contrario en el grupo de mujeres suplementadas. Por lo que se puede decir que el grupo con más conocimientos sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural es el de mujeres tomando el suplemento de ácido fólico que no están embarazadas. Sin embargo no hay diferencias estadísticamente significativas.

8. Las razones que presentan las mujeres por las que deben tomar el suplemento de ácido fólico son definidas correctamente por más de la mitad de las participantes, no obstante las mujeres consumiendo los alimentos fortificados tenían menor número de respuestas correctas. En las razones para no tomar ácido fólico según la opinión de las mujeres fortificadas la mitad de ellas no tomaba el suplemento porque no hay o no le dan en el EBAIS. A la vez existe un 21% que no lo toman por descuido.

10. Los niveles de folatos séricos no correlacionaron con los lípidos en ningún grupo. Folato y vitamina B12 correlaciona significativamente, en los tres grupos. Los folatos séricos y los niveles de hemoglobina, correlacionaron en forma débil en el grupo de las mujeres tomando el suplemento.

11. Los niveles de vitamina B12 no fueron significativamente diferentes en ninguno de los tres grupos. La vitamina B12 correlacionó con la homocisteína en forma negativa y débil en el grupo de embarazadas.

12. La variabilidad de los niveles de folatos séricos está determinada por el colesterol total, número de embarazos anteriores completos, pertenecer al grupo de mujeres tomando suplemento de ácido fólico, el pertenecer alto nivel socioeconómico, tener baja homocisteína en sangre y tener alta la vitamina B12 en ese orden.

13. En relación a conocimientos las variables que son estadísticamente significativas y correlacionan con la ingesta del suplemento y los niveles de ácido fólico sérico son: conocer los alimentos con ácido fólico, conocer las ventajas de tomar ácido fólico y conocer que son Malformaciones del Tubo Neural.

14. Los cantones donde deben enfocarse esfuerzos y brindar mayor cantidad de recursos para lograr aumentar los niveles de folatos en sangre, por ser los cantones que tienen mayor cantidad de variables asociadas con un mayor riesgo de tener niveles bajos de ácido fólico sérico, son los siguientes y se presentan en tres prioridades: en la prioridad 1 con 5 variables de riesgo están 1.Goigoechea 2. León Cortes 3.La Cruz, 4.Bagaces, en la prioridad 2 con 4 variables de riesgo esta 5. Aserri y por último en la prioridad 3 con 3 variables de riesgo se encuentra 6.Desamparados.

15. El programa de fortificación en Costa Rica según lo demuestra los promedios en los tres grupos de estudio de ácido fólico sérico y el biomarcador de folatos que es la homocisteína ha estado cumpliendo sus metas. Sin embargo cuando uno valora este estudio según los porcentajes de los grupos en riesgo o déficit se observa que aún hay bastante trabajo que realizar, porque existe un 42% de mujeres del total de los tres grupos estudiados con niveles de ácido fólico en riesgo o déficit. Sin embargo como está investigación carece de la cuantificación del consumo de alimentos con fortificación, no se sabe si ese grupo estaba consumiendo o no los alimentos fortificados.

16. El programa de suplementación ha sido un gran esfuerzo para el país y ha realizado una ardua labor en difusión de información, conocimientos y concientización en las mujeres de la necesidad de tomar ácido fólico diariamente en el período de edad fértil. No obstante, es necesario priorizar más esfuerzos a áreas consideradas de riesgo, caracterizadas por bajo nivel socioeconómico, mujeres con pocos conocimientos en: ventajas de tomar ácido fólico, malformaciones del tubo neural y alimentos que contienen ácido fólico, baja ingesta diaria promedio (menor a 400ug/d) y mujeres jóvenes con un hijo o con pocos embarazos. En resumen el programa de suplementación debe enfocar sus esfuerzos en cantones priorizados y en la población de mayor riesgo, determinada en este estudio.

17. Al no poder determinar el consumo de alimentos fortificados, los resultados no se pueden generalizar los hallazgos a toda la población que recibe fortificación. Pero representa una importante contribución y justificación para futuras investigaciones.



## CAPÍTULO IX

### Recomendaciones

Para lograr mayores niveles de ácido fólico en sangre en las mujeres en edad fértil es necesario desarrollar un programa que debe contener:

1. Aumento de cobertura enfatizando en los cantones en prioridades 1, 2, 3, supervisando la entrega constante del suplemento.
2. Capacitación al personal de Salud dejando muy firmes los conocimientos en los cuatro temas anteriormente mencionados.
3. Campañas educativas casa por casa, en empresas, escuelas y masivas en la comunidad.
4. Focalización en grupos prioritarios.
5. Creación de agentes comunitarios que eduquen, distribuyan y motiven la ingesta del suplemento.
6. En los Cantones de mayor riesgo fomentar la creación de centros comunitarios, distritales y cantonales de prevención de Malformaciones del Tubo Neural. Cuyo objetivo sea la educación y motivación para la ingesta de ácido fólico coordinados por líderes de grupos de mujeres, guiados por las (os) ATAP y enfermeras.
7. Garantía de una entrega constante sin ausencias del suplemento para asegurar la distribución a las mujeres que están formando el hábito de ingesta diaria del suplemento de ácido fólico.
8. La presentación de 400ug/d de ácido fólico usada en Canadá, debería de retomarse a nivel de nuestro país para las mujeres suplementadas sin embarazo, porque es más fácil para ellas que partir la pastilla, esto porcentajes en Costa Rica cambiarían

probablemente si se les diera a las mujeres una tableta de 400 ug y no como actualmente se les brinda pues deben partir la tableta.

9. Vigilancia nutricional: evaluando ácido fólico eritrocitario, vitamina B12 y homocisteína.
  
10. Establecer la creación de un Consejo Nacional del Ácido Fólico trabajando enfáticamente en lograr buenos niveles de ácido fólico en la población, que sea una agrupación de organizaciones y asociaciones nacionales, comisiones estatales de ácido fólico y agencias gubernamentales, que tengan la participación de mujeres en edad fértil que provengan de diferentes comisiones cantonales del país. Cuya misión sería mejorar la salud promoviendo los beneficios y el consumo de ácido fólico, especialmente los relacionados con la salud materno-infantil. Lograr la participación en este consejo de representantes de: la Asociación de Pediatría, la Asociación de Obstetricia y Ginecología, de los Centros Cantonales de mujeres, fundaciones que puedan colaborar en el financiamiento de futuras investigaciones, INCIENSA, Ministerio de Salud, Caja Costarricense del Seguro Social, Ministerio de Educación Pública y empresa privada que promueve la fortificación con ácido fólico en sus productos. Todos ellos podrían reunir esfuerzos para: proveer suplementos de ácido fólico gratuitos como se han estado dando, crear líneas de teléfono directas, programas educativos para proveedores, folletos y hojas informativas, exhibiciones en conferencias nacionales, sitios Web, boletines y noticias por correo electrónico.

## CAPÍTULO X

### **Bibliografía:**

- 1 Achío Mayra T, Rodríguez Ana M, Vargas Eulile V. (1998). Embarazo en estudiantes de la Universidad de Costa Rica. No publicada. Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
2. Achon, Reyes, Alonso et al. C.C. (1999) High dietary folate supplementation affects gestational development and dietary protein utilization in rats. The Journal of Nutrition, 6. (129). 27-04-03. Proquest.
3. Alozie Arole Chidinma, Puder S. Karoline, Reznar Melissa, Eby Elizabeth and Zhu Bao-Ping. (2003). Folic Acid Awareness in Michigan, 1996-1999. Obstetrics & Gynecology. 102. 1046-1050.
4. American Dietetic Association. (2001) Position of the American Dietetic Association: Food fortification and dietary supplements. Journal of the American Dietetic Association. 101, (1). 115-125.
5. Ames B, Schwab I, Silver E. (2002) High dose vitamin therapy stimulates variant enzymes with decreased coenzyme binding affinity (increased Km): relevance to genetic disease and polymorphisms. American Journal Clinical. Nutrition. 75,(4). 616-658.
6. Ashfield, Pullin, Whiting et al. (2002). Methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T genotype modulates homocysteine responses to a folate-rich diet or a low-dose folic acid supplement: a randomized controlled trial. American Journal Clinical. Nutrition. 76,(180). 736-741.
7. Axis-Shield. 2003. Axis-Shield Homocysteinae immunoprecipitation, reagent pack. 20-10-2003. Axis-Shield, laboratory.com.

8. Bailey L. (1998) Dietary Reference Intakes for Folate: The Debut of Dietary Folate Equivalents. Nutrition Reviews 56,(10). 294-299.
9. Bailey L. (2000) New Standard for Dietary Folate Intake in Pregnant Women. American Journal Clinical of Nutrition 71. 1304S-1307S.
10. Bailey Lynn B., Rampersaud Gail C. and Kauwell Gail P. A. (2003) Folic Acid Supplementas and Fortification Affect the Risk for Neural Tube Defects, vascular Disease and Cancer: Evolving Science. Journal of Nutrition 133. 1961S-1968S.
11. Bailey B. Lynn and Gregory F. Jesse. (1999) Folate Metabolism and Requirements. Journal of Nutrition 129. 779-782.
12. Bailey B. Lynn and Berry Robert. (2005). Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. American Journal Clinical of Nutrition 81. 1213S-1217S
12. British Medical Journal, Editors. (2003). Prescribing and taking medicines. BMJ. 327 (819). 14-10-2003. Bmj.com.
13. Birbancher R, Messerschmidt A, Pollak A. (2002). Diagnosis and prevention of neural tube defects Current Opinion Urology 12. 481-484.
14. Bran Sergio. (1999). La investigación cualitativa. 28-10-2003. Gruposaludgtz.org.
15. Brounstrup Anja., Hages Monica., Prinz-Langenohl Reinhild and Pietrzik Klaus. (1998). Effects of folic acid and combinations of folic acid and vitamin B-12 on plama homocysteine concentrations in healty young women. American Journal Clinical. Nutrition. 68, 1104-1110.
16. Brouwer, Ingeborg A, Dusseldorp, Marijke Van, West Clive E., Meyboom Saskia, Thomas Chris M.G., Duran Marinus, Hof Darin H. Van het Hof, Eskes, Tom K.A:B:.



Hautvast; Joseph G.A.J., Steegers-Theunissen Regine P.M.. (1999). Low-dose folic acid supplementation decreases plasma homocysteine concentrations: a randomized trial. American Journal Clinical. Nutrition. 69, (99). 03-05-03. Nutrition.Org.

17. Busby A, Abramsky L, Dolk H, Armstrong B, Addor MC, Anneren G et al. (2005). Preventing Neural Tube Defects in Europe: a missed opportunity. Reproduction Toxicology. 20. (3), 393-402.

18. Caja Costarricense del Seguro Social. (2003). Programa Suplementación con Acido Fólico a Mujeres en Edad Fertil de los 26 cantones con mayor prevalencia de Malformaciones del Tubo Neural. Costa Rica.

19. Canfield, Anderson, Waller et al. (2002) Folic acid awareness and use among women with a history of neural tube defect pregnancy- Texas, 2000-2001. Morbidity and Mortality Weekly Report. 51, (36). 03-05-03. EBSCO.

20. Callender, Elizabeth S., Russell, Rickard, Muller, Lisa, Finsky-Eng, Janice. (2001) Knowledge and use of folic acid supplementation: a study of Colorado women whose pregnancies were affected by a fetal neural tube defect. Clinical & Investigative Medicine. 3 (24). 18-10-2003 EBSCO.

21. Cañas Martin, Buschiazco Hector. (2001). La administración de ácido fólico a embarazadas para prevenir defectos del tubo neural. FEMEBA 6, (70). 03-05-03. Nutrition. org.

22. Casterline Jennifer E., Allen Lindsay H., and Ruel Marie T. (1997) Vitamin B-12 Deficiency Is Very Prevalent in Lactating Guatemalan Women and Their Infants at Three Months Postpartum. Journal of Nutrition 127. 1966-1972.

23. Chacko R. Mariam, Anding Roberta, Kosinetz A. Claudia, Grover L. Janice and Smith B. Peggy. (2003). Neural Tube Defects: Knowledge and Preconceptional Prevention Practices in Minority Young Women. Pediatrics. 112, (3). 536-543.
24. C.D.C. (2001) Knowledge and Use of Folic Acid Among Women Reproductive Age--Michigan 1998. Morbidity and Mortality Weekly Report. 50, (10). 185-189.
25. C.D.C. (1998) Use of folic Acid-containing Supplements Among women of Childbearing Age United States, 1997. Morbidity and Mortality Weekly Report. 47, (07). 131-134.
26. CDC. (2002). Media Campaign, implementation dit. A guide to media outreach and placement for your community health education program. Centers for Disease Control and Prevention. 3-10-03. CDC.
27. CDC. (1998). Knowledge and use of folic acid amon wom reproductive age, Michigan. . Centers for Disease Control and Prevention. 14-10-03. CDC.
28. CDC. (2001). Use of folic acid-containing suplements amon women of childbearing age, Unites States, 1997. Centers for Disease Control and Prevention. 3-11-03. CDC.
29. CDC. (2005). Folic Acid Now. Centers for Disease Control and Prevention. 20-05-03. CDC.
30. CDC y OPS. (2003). La prevención de los defectos del tubo neural con ácido fólico. Centro para el control y la prevención de enfermedades y Organización Panamericana de la Salud. 10-04-03. CDC.
31. Caudill, Cruz, Gregory, Hutson, Bailey. C.C. (1997) Folate Status Response to Controlled Folate Intake in Pregnant Women. The Journal of Nutrition. 12. (127). 20-03-03. Pubmed.

32. Caudill, Cruz, Gregory, Hutson, Bailey. C.C. (1998) Folate catabolism in Pregnant and nonpregnant women with controlled folate intakes. The Journal of Nutrition,( 2). 128. 20-03-03. Pubmed.
33. Chauncey Katherine, Costello Rebeca, Crane Nancy, Denny Sharon et al. (2001) Position of the American Dietetic Association: Food fortification and dietary supplements. Journal of the American Dietetic Association,111( 1). 128. 20-03-03. Pubmed.
34. Clarke Inés, Castro Ginette, Quirós Ileana, Maroto Sonia, Sancho Xenia. (2003). Plan para la Suplementación de Ácido Fólico. Costa Rica, CCSS.
35. Clarke Robert (1998). Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta analysis of randomised trials. British Medical Journal 316, 894-898.
36. Cleves A. Mario, Hobbs A. Charlotte, Collins Breck H., Andrews Nancy, Smith N. Laura and Robins James. (2004). Folic Acid Use by Women Receiving Routine Gynecology Care. Obstetrics & Gynecology. 103. 746-753.
37. Clifford Andrew J. Noceti Elizabeth M, Block-Joy Amy, Block Torin and Block Gladys. (2005). Erythrocyte Folate and Its Response to Folic Acid Supplementation Is Assay Dependent in Women. Journal of Nutrition. 135. 137-143.
38. Combs, GF. (1998). The vitamins: Fundamental aspects in nutrition and health. 2<sup>nd</sup> Ed. Academia Press. San Diego, California. 618pp.
39. CREC. (2004). Centro de registro de enfermedades congénitas. INCIENSA, Ministerio de Salud. Costa Rica.
40. Gjergja R, Stipoljev F, Hafner T, Tezak N and Luzar-Stiffler V. (2006). Knowledge and use of folic acid in Croatian pregnant women--a need for health care education initiative. Reproduction Toxicology. 21. (1), 16-20.

41. Cuskelly, Geraldine J, McNulty, Helene, Scott John M. (1999). Fortification with low amounts of folic acid makes a significant difference in folate status in young women: implications for the prevention of neural tube defects. American Journal Clinical Nutrition.70. 234-239.
42. Daly, Mills, Molloy, Conley et al. C.C. (1997) Minimum effective dose of folic for food fortification to prevent neural- tube defects, The Lancet, 350, (9092). 27-04-03. Proquest.
43. Dawson E. Laura, Pham Ba, Hunter G. W. Alasdair. (2001). Low rate of adequate folic acid supplementation in well-educated women of high socioeconomic status attending a genetics clinic. Canadian Medical Association Journal. 164,(8). 30-11-06. EBSCO.
44. De La Calle M, Usandizaga R, Sancha M y cols. (2003). Homocistene, Folic Acid and B-group Vitamins in Obstetrics and Gynecologyl. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 107. 125-134.
45. Dhonukshe-Rutten Rosalie, Sutphen Moniek Van, de Groot Lisette, Eussen Simone, Blom J. Henk and A van Staveren Wija. (2005). Effect of supplementation with colamin carried either by a mild produc or a capsule in mildly cobalamina-deficient elderly Dutch persons. American Journal Clinical Nutrition. 82. 568-574.
46. Desposito, Franklin; Cunniff Cristopher. C.C. (1999) Folic acid for the prevention of neural tube defects Pediatrics 104,(2). 03-05-03. EBSCO.
47. Díaz, Pértegas, S., Fernández, Pita, S: (2002) Calculo del tamaño muestral para la determinación de factores pronósticos. 2- 10-2003. Fistera.com.
48. Eskes T. (1998). Open or Closed? A wold of difference: A History of Homocisteine Research. Nutrition Reviews. 56, (8). 236-244.



49. Fenech, Aitken and Rinaldi. (1998). Folate, vitamin B12, homocysteine status and DNA damage in young Australian adults. Carcinogenesis. 19.
50. Firth, Ivette, Murtaugh, Maureen A., Tangney Christine C.. (1998) Estimation of individual intakes of folate in women of childbearing age with and without simulation of folic acid fortification, American Dietetic Association 98,( 9). 21-04-03. Proquest.
51. Fleming Angeleen, Mutchinick Osvaldo M, Romero Gabriela. (2001). The role of folate in the prevention of neural tube defects: Human and animal studies. Nutrition Reviews 59. (8). 20-10-2003. EBSCO.
52. Food Standards Agency, (2003) N05013: Bioavailability of folic acid and natural folates: Studies using the functional marker homocysteine. 29-10-2003. Food Standards Agency.
53. Fohr Iris P, Prinz Langenohl, Bronstrup Anja, Nau Heins, Berthold Heiner K and Petrzik Klaus. (2002) 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase genotype determines the plasma homocysteine-lowering effect of supplementation with 5-Methylenetetrahydrofolate or folic acid in healthy young women. American Journal Clinical Nutrition. (75), 275-282.
54. Fowler, B. (2001). The folate cycle and disease in humans. Kidney International. 29, (78.) S-221-S-229.
55. Fox, Cameron. (1999). Ciencia de los alimentos, nutrición y salud (3. edic.) México, Limusa.
56. Frederiksen MC. (2001). Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. Seminary Perinatology.25. (3). 120-123.

57. Gerhard, Glenn, T., Malinow, Rene, M., DeLoughery Thomas G, Evans, Adam, J., Sexton, Gary, Connor, Sonja, L., Wander, Rosemary, C., Connor, William E. Higher total homocysteine concentrations and lower folate concentrations in premenopausal black women than in premenopausal white women. American Journal Clinical Nutrition. (70). 20-6-03. Nutrition. Org.
58. Gómez Salas Georgina. (2006). Niveles séricos de vitamina B12 y ácido fólico, polimorfismo de la metilentetrahidrofolato reductasa e infección por Helicobacter Pylori en una población de alto riesgo de cáncer gástrico en Costa Rica. Tesis de magister en Nutrición Humana, no publicada, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
59. Green Nancy S. (2002). Folic Acid Supplementation and Prevention of Birth Defects. Journal of Nutrition 132. 2356S-2360S.
60. Gregory Jesse, F. (1998) Do available food composition data for folate meet current research needs? 9-10-2003. University of Florida. com.
61. Haupt, A y Kane, T. (1991). Guía Rápida de Población. Washington, EE.UU. Population reference Bureau , Inc.
62. Holst, Schumacher Ileana. (2002). Concentraciones séricas de homocisteína total, vitamina B12 y ácido fólico en población costarricense de 20 a 40 años del Valle Central. Tesis de magister en Microbiología y Química Clínica, no publicada, Universidad de Costa Rica, Costa Rica.
63. Hook, Ernest, B., Czeizel, Andrew, E. (1997). Can terathanasia explain the protective effect of folic acid supplementation on birth defects? Lancet. 9076. (350). 20-10-2003. EBSCO.
64. Hunter, Beatrice, Trum. (1994) How safe are nutritional supplements. Consumers' Research Magazine. 3 (77). 20-10-2003. EBSCO.

65. Hunter, Alasdair G. W., Ba, Pham. (2001) Low rate of adequate folic acid supplementation in well-educated women of high socioeconomic status attending a genetics clinic. Canadian Medical Journal. 8 (164), 3-10-2003. EBSCO.
66. INCAP, UCR Escuela de Nutrición. (1995). Guías de Alimentación. Lineamientos metodológicos y criterios técnicos. San José, Costa Rica. INCAP, UCR
67. Jacques, Paul F., Selhub, Jacob, Bostom Andrew G., Wilson, Peter W.F., Rosenberg, Irwin H. (1999). The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. The New England Journal of Medicine. 19. (340) 1449-1453.
68. Kim, Young. (1999). Folate and cancer prevention: A new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. Nutrition Reviews. 57. (10). 03-01-06. Proquest.
69. Kim, Young. (2004). Will mandatory folic acid fortification prevent or promote cancer? American Journal Clinical of Nutrition. 80. 1123-1128.
70. Kim Mi Kyung, Ordovas Jose M., Selhub Jacob, Campos Hannia. (2003). B Vitamins and Plasma Homocysteine Concentrations in an Urban and Rural Area of Costa Rica. Journal of the American College of Nutrition. 22 . (3), 224-231
71. Krause, M. M. (2001). Nutrición y Dietoterapia. México D. F. McGraw-Hill Interamericana Editores, S.A.
72. LaboData. (2001). Técnica: Folato (Ácido fólico). Laboratorio de análisis clínicos. 7-10-03. Laboratorio Domingo.com.
73. Lamers Y, Prinz-Langenohl R, Bramswig S, Pietrzik K. (2006). Red blood cell folate concentrations increase more after supplementation with [6S]-5-

methyltetrahydrofolate than with folic acid in women of childbearing age. American Journal Clinical Nutrition 84. (1).156-161.

74. Lewis Christine J. Crane, Nancy T., Wilson, Dennis B., Yetley, Esizabeth A. Estimated folate intakes; data updated to reflect food fortification. increased bioavailability, and dietary supplement use. American Journal Clinical Nutrition. (70). 198-207.

75. Lynch, S. (2002). Assessment of Student pharmacists' Knowledge Concerning folic Acid and Prevention of Birth defects Demonstrates a Need for Further Education. The American Society for Nutritional Sciences Journal Nutrition. 132, (3). 28-06-03. Nutrition. Org.

76. Madrigal Pana Jhonny. (1986) Metodología y Construcción de un indicador del ingreso familiar. Asociación Demográfica Costarricense. San José, Costa Rica.

77. Madrigal Pana Jhonny. (2003) Estratificación de Hogares y Segmentos Por Niveles de Ingreso en el Censo 2000. Asociación Demográfica Costarricense. San José, Costa Rica.

78. Martínez L, Limón C, Valdez R, Sánchez M, Villarreal J. (2001). Efecto de la administración semanal de ácido fólico sobre los valores sanguíneos. Salud Pública de México. 43, (2). 25-06-03. Salud Pública de México.

79. McNulty Helene, Cuskelly Geraldine J. and Ward Mary. (2000). Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects. American Journal Clinical Nutrition. 71. 1308S-1311S.

80. Meijer WM, de Walle HE (2005). Differences in folic-acid policy and the prevalence of neural-tube defects in Europe; recommendations for food fortification in a EUROCAT report. Ned Tijdschr Geneeskd. 149. (46):2561-2564.

81. Menotti E, Scherer HK, Dickinson J, Larson K, Kannan S. (2006). Folic Acid and the Prevention of Neural Tube Defects: A Survey of Awareness Among Latina Women of



Childbearing Age Residing in Southeast Michigan. Health Promotion Practices.13. 24-01-2007.PUBMED.

82. Ministerio de Salud, INCIENSA. (1996). Encuesta Nacional de Nutrición. Fascículo Micronutrientes. Costa Rica. Ministerio de Salud.

83. Ministerio de Salud. (2000). Informe al Ministro de Salud. Costa Rica, Vigilancia Nutricional, Ministerio de Salud.

84. Ministerio de Salud. (2000). Memoria Anual. Costa Rica, Ministerio de Salud.

85. Ministerio de Salud. (2001). Decreto Ejecutivo N.29629-S. 9 de agosto, 2001. La Gaceta.

86. Ministerio de Salud. (2002). Decreto Ejecutivo N.30031-S. Enero, 2002. La Gaceta.

87. Ministerio de Salud. (1997). Decreto Ejecutivo N.26371-S. Septiembre, 1997. La Gaceta.

88. Ministerio de Salud. (1999). Decreto Ejecutivo N.28086-S. Setiembre, 1999. La Gaceta.

89. Mohilo, Anne; Mills, James. C.C. (1999) Folate status and neural tube defects. Biofactors. 10, (2/3). 03-05-03. EBSCO.

90. Morin Pascale, De Wals Philippe, Noiseux Manon, Niyonsenga Théophile, St-Cyr Tribble Denise and Tremblay Claude. (2002). Pregnancy Planning and Folic Acid Supplement Use: Results from a Survey in Quebec. Preventive Medicine. 35. 143-149.

91. Moyers S, Bailey L. (2001) Fetal Malformations and Folate Metabolism: Review of Recent Evidence. Nutrition Reviews. 59, (7.)215-2224.

92. National Institutes of Health. (2003) Facts about dietary supplements. Folate. 02-06-03. NHI Clinical Center.
93. Nilson, Piza. (1998). Food fortification: A tool for fighting hidden hunger. Food and Nutrition Bulletin. 19, (1). 49-60.
94. Nulty, Cuskelly, Ward. C.C. (2000) Supplements: Response of red blood cell folate to intervention: implications for folate recommendations for the prevention of neural tube defects. American Society for Clinical Nutrition. 71, (5). 5-04-03. Pubmed.
95. Padron N, M del C, Colina B, VL and Quero G, ZR. (2005) La Homocisteína como factor de riesgo en la enfermedad cardiovascular. Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica. 24. (1), p.13-22.
96. Prinz-Langenohl Reinhild, Bronstrup Anja, Tornad Barbara, Hages Monika and Pietrzik Klaus. (1999). Availability of Food Folate in Humans. Journal of Nutrition. 129. 913-916.
97. Pediatrics, editors. (1999). Folic Acid for the prevention of neural tube defects. Pediatrics. 4,(2). 21-04-03. Proquest.
98. Persad Vidia L., Van den Hof, Michiel C., Dubé Johanne M., Zimmer Pamela (2002) Incidence of open neural tube defects in Nova Scotia after folic acid fortification. Canadian Medical Association. 167, (3). 03-05-03. EBSCO.
99. Pfeiffer Christine M., , Caudill, Samuel P., Gunter Elaine W., Bowman, Barbara A., Jacques Paul F., Selhub Jacob, Clifford L. Johnson, Miller Dayton T. and Sampson Eric J. (2.000). Analysis of Factors Influencing the Comparison of Homocysteine Values between the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) and NHANES 19991. Journal of Nutrition. 03-01-07. Nutrition. Org.

100. Pineda, Elia Beatriz, Alvarado, Eva Luz, Canales Francisca H. (1994). Metodología de la Investigación. E.U.A., OPS.
101. Quinlivan. (2003). Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. American Journal Clinical Nutrition. 77, (221).
102. Rader Jeanne I. (2002). Folic Acid Fortification, Folate Status and Plasma Homocysteine. Journal of Nutrition. 132. 2466S-2470S.
103. Ray, Joel G., Meier, Chris, Vermeulen, Marian J. Boss, Sheila, Wyatt, Philip R, Cole, David E.C. (2002) Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. Lancet.360, 9350. 03-05-03. EBSCO.
104. Rosemberg D. Kenneth, Gelow M. Jill and Sandoval P. Alfredo. (2003). Pregnancy Intendedness and the Use of Periconceptional Folic Acid. Pediatrics. 111, (5). 1142-1145.
105. School of Public Health and Health Services. (2004) The Forum for Collaborative HIV Research. Washington D.C. U.S.A. 24-4-05. hivforum.org.
106. Snow, Cristopher F. Laboratory diagnosis of vitamin B12 and folate deficiency. Archives International Medicine. (159). 1289-1298.
107. Suarez, Ronderos, María del Pilar. (2003). Acido fólico: Nutriente redescubierto. Acta Médica Costarricense. 45, (1) 1-36.
108. Tacsan Chen Luis and Ascencio Rivera Melany. (2004). The Consta Rican Experience: Reduction of Neural Tube Defects following Food Fortification Programs. Nutrition Reviews. 62 (6). S40-S43.
109. Tamura Tsunenobu and Picciano Mary Frances. (2006). Folate and Humean Reproduction. American Journal of Public Health. 83, 993-1016.

110. Ubbink JB, Delport R, Vermaak WJH. (1996) Plasma homocysteine concentrations in a population with a low coronary heart disease prevalence. Journal of Nutrition. 126. 1254S-1257S.
111. University of Toronto. Neural Tube Defects; Food supplementation with folic acid could reduce incidence in Canada. Women's Health Weekly. 12. 2003.
112. Venn, Bernard J, Mann Jim I, Williams, Sheila M., Riddell, Lynnette J., Chisholm, Alexandra, Harper, Michelle J, Aitken, Wendy. (2002). Dietary counselin to increase natural folate intake: a randomized, placebo-controlled trial in free-living subjects to assess effects on serum folate and plasma total homocysteine. American Journal Clinical Nutrition. (76). 758-765.
113. Vijay Ganji and Kafai Mohammad R. (2005). Population References for Plasma Total Homocysteine Concentrations for U.S. Children and Adolescents in the Post-Folic Acid Fortification Era' Journal of Nutrition 135. 2253-2256.
114. Villalpando Salvador, Latulippe Marie E., Rosas Gorethy, Irurita Maria Jose, Picciano Frances Mary and O'Connor Deborah L. (2003). Milk folate but not milk iron concentrations may be inadequate for some infants in a rural farming community in San Mateo, Capulhuac,, Mexico. American Journal of Public Health. 78. 782-789.
116. Wald N. J., Law M. R., Morris J. K., Wald D. S. (2001) Quantifying the effect of folic acid. Lancet 358.(9298).03-05-06. EBSCO.
117. Wesler, Lowik, Allen et al. (1999). Achieving a public health recommendation for preventing neural tube defects with folic acid. American Journal of Public Health. 89, (11). 03-08-05. EBSCO.



118. Wolters Maike, Hermann Silke and Hahn Andreas. (2003) B vitamin status and concentrations of homocysteine and methylmalonic acid in elderly German women. *American Journal of Clinical Nutrition*, 78. (4), 765-772.
119. Yang Quanhe and Ericsson David. (2003). Influence of reporting error on the relation between blood folate concentrations and reported folic acid-containing dietary supplement use among reproductive-aged women in the United States. *American Journal Clinical Nutrition*. (77). 196-203.
120. Zavala, L. (2000) El conocimiento que han de poseer las madres de niños diagnosticados con espina bífida sobre el beneficio del consumo de ácido fólico para la prevención de esta enfermedad. Tesis de licenciatura en Farmacia, no publicada. Universidad de Costa Rica. Costa Rica.

## CAPÍTULO XI

### Anexos

- Anexo No. 1. Tabla No. 1 Fuentes de folatos por cantidad y microgamos de ácido fólico.
- Anexo No. 2. Tabla No. 2 Cantones con mayor prevalencia de malformaciones del tubo neural en Costa Rica.
- Anexo No. 3, Formula de Consentimiento Informado
- Anexo No. 4, Entrevista
- Anexo No. 5, Operativización de las Variables
- Anexo No. 6, Diseño del Estudio
- Anexo No. 7, Distribución de las variables estudiadas según Cantones

**Anexo No. 1**

Fuentes de folatos por cantidad y microgramos de ácido fólico.

<b>Alimento</b>	<b>Cantidad</b>	<b>Microgramos</b>
hígado de res,	3 onzas	185ug
frijoles hervidos,	½ taza	105 ug
espinacas hervidas,	½ taza	85ug
espárragos hervidos	4 unidades enteras	100ug
jugo de naranja	¾ taza	70ug
petit pois hervidas	½ taza	50 ug
brócoli cocinada en tajadas	½ taza	50ug
lechuga romana	½ taza	40ug
jugo de tomate enlatado	6 onzas	35ug
naranja fresca	1 pequeña	30ug
huevo entero fresco	1 grande	25ug
papaya cruda	½ taza	25ug
banano crudo	1 mediano	20ug

Fuente: National Institute of Health, 2003

## AnexoNo.2

Cantones con mayor prevalencia de malformaciones del tubo neural en Costa Rica. (Tasa de Prevalencia por 10000 nacidos vivos)

Cantón	Tasa de Prevalencia
Dota	30.0
Montes de Oro	20.9
Carrillo	21.5
Aserri	19.5
Alfaro Ruiz	19.5
Upala	15.9
León cortes	15.9
Guatuso	15.5
Goicoechea	15.2
Orea Oreamuno	15.9
Jiménez	15.0
Flores	14.1
La Cruz	13.2
Bagaces	12.8
Valverde Vega	12.3
Pérez Zeledón	11.5
Talamanca	11.1
Cartago	10.8
Coto Brus	10.7
Mora	10.5
Heredia	10.3
Limón	10.4
Nicoya	10.2
Turrialba	9.9
Escazú	9.9
Desamparados	9.8

Fuente: CCSS, 2003.



## Anexo No. 3



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA  
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN

COMITÉ ÉTICO CIENTIFICO

Teléfonos:(506) 207-5006 Telefax: (506) 224-9367

Maestría en Nutrición Humana  
Escuela de Nutrición

### FÓRMULA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(Para ser sujeto de investigación)

**TÍTULO DEL PROYECTO: EFECTO DE LA COMPLEMENTACIÓN Y LOS CONOCIMIENTOS SOBRE LOS NIVELES SÉRICOS Y ERITROCITARIOS DE ÁCIDO FÓLICO EN MUJERES DE EDAD FÉRTIL INCLUIDAS EN LOS PROGRAMAS DE SUPLEMENTACIÓN Y FORTIFICACIÓN**

**Nombre del Investigador Principal:** Dra. Floribeth Fallas Mora

**Nombre del participante:** \_\_\_\_\_

- A. **PROPÓSITO DEL PROYECTO:** El estudio está siendo realizado por la Dra. Fallas, estudiante de la Maestría de Nutrición Humana de la Universidad de Costa Rica, para poder graduarse, presentando este trabajo final. El propósito de la investigación es conocer los conocimientos y la cantidad de ácido fólico ingerida, así como el efecto de ambos sobre los niveles sanguíneos de ácido fólico; de las mujeres en edad fértil (no embarazadas) incluidas en el programa de fortificación de alimentos y las mujeres en edad fértil (embarazadas y no embarazadas) beneficiarias del programa de suplementación de ácido fólico. Con el fin de establecer si el ácido fólico que tienen en la sangre, las personas que lo toman y las que no lo toman es suficiente o no para estar y mantenerse saludable, y que sus hijos nazcan sin problemas de malformaciones.

Le están pidiendo que sea parte en este estudio, porque usted participa actualmente en el programa de complementación con ácido fólico a mujeres de 15 a 49 años, en los 26 cantones con mayor prevalencia de malformaciones del tubo neural. En este programa se les da a todas las mujeres embarazadas dentro del grupo de edad anteriormente descrito una tableta con 400ug de ácido fólico que debe tomarse cada día y a las mujeres en edad fértil se les da una tableta con 1000ug que debe tomar la mitad cada día

El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble del grupo B, la falta de esta vitamina altera la división celular. lo que puede producir anomalías en aquellas células

que se dividen muy rápidamente, como son la médula ósea, produciendo anemia; también con la deficiencia de esta vitamina se producen graves malformaciones congénitas en los niños recién nacidos. Las malformaciones del tubo neural son congénitas y varían entre ausencia parcial o total del cerebro que causan la muerte, exposición por la piel de la espalda de cerebro, de las capas que cubren el cerebro o de ambas cosas; hasta malformaciones en la columna vertebral que salen por la parte inferior de la espalda y pueden causar parálisis en los bebés.

Antes de que usted decida tomar parte en este estudio de investigación, es importante que lea, cuidadosamente, este documento. El investigador discutirá con usted el contenido de este informe y le explicará todos aquellos puntos en los que tenga dudas. Si después de haber leído toda la información usted decide participar en este estudio, se le solicita firmar este consentimiento en el lugar indicado y devolverlo al investigador. Usted recibirá una copia de este consentimiento informado. En esta investigación participan solamente las personas que por libre voluntad desean hacerlo. Está seguro en su decisión sobre participar en el estudio. Coméntelo con sus amigos y familiares.

**B. ¿QUÉ SE HARÁ?:** si acepta participar en este estudio, se le realizará lo siguiente:

1. Una entrevista de 15 minutos sobre los conocimientos y el uso que usted hace del ácido fólico.
2. Se requiere medir la frecuencia de ingesta de la tableta de ácido fólico para lo que se necesita que usted diga la cantidad que usted toma en la entrevista. Se le solicita responder la entrevista para saber los conocimientos que usted posee sobre ácido fólico.
3. Se le solicita su permiso para tomar una muestra de su sangre como 1-2 cucharaditas (10 ml) una sola vez para medir: niveles sanguíneos de ácido fólico, homocisteína, lípidos (colesterol total y HDL\_LDL, triglicéridos), hemoglobina y hematocrito.

**C. RIESGOS:**

1. Los riesgos y efectos secundarios que pueden darse durante el estudio, están relacionados únicamente con la obtención de la toma de sangre que estamos estudiando, esos riesgos incluyen: dolor, moretes, ardor, magulladura, en el sitio donde entra la aguja para extraer la sangre.
2. Si sufriera algún daño como consecuencia de los procedimientos a que será sometido para la realización de este estudio, el investigador participante le brindarán el tratamiento necesario para su total recuperación.
3. Sin embargo se debe aclarar que su participación en esta investigación no representa ningún otro riesgo para su salud física y mental, debido a que las muestras de sangre serán recolectadas por una técnica de laboratorio de amplia experiencia y con un equipo totalmente estéril y desechable; eliminando así el riesgo de transmisión del virus de SIDA y la Hepatitis o cualquier otro microorganismo que pueda infectarle.

**D. BENEFICIOS:** Si usted acepta participar en este estudio, tendrá en el periodo de 1 mes el reporte de exámenes realizados a su muestra de sangre para darle a conocer su perfil lipídico (si tiene o no colesterol y triglicéridos altos) y los resultados de la hemoglobina y el hematocrito, vitamina B 12 y ácido fólico (para conocer si tiene o no anemia y de qué tipo es esa anemia). Estos serán enviados en un sobre cerrado para garantizar la confidencialidad de los mismos. Además, se anexarán a cada sobre el significado de los valores obtenidos. En el caso de que algún parámetro bioquímico sea anormal, se coordinará con la personas para que sea referida a un Centro de Salud idóneo, para ser sometida a terapia nutricional y médica; si así fuera necesario. La información que se obtenga al final del estudio beneficiará en el futuro a usted y a las personas que toman pastillas de ácido fólico; lo harán sabiendo que están protegiendo adecuadamente a sus futuros hijos de malformaciones en cerebro o columna vertebral y este conocimiento beneficiará a otras personas en el futuro.

**E. TOMAR EN CUENTA:** Antes de dar su autorización para este estudio usted debe haber hablado con la Dra. Floribeth Fallas Mora, la investigadora responsable, sobre este estudio y ella debe haber contestado satisfactoriamente todas sus preguntas. Si quisiera más información más adelante, puede obtenerla llamando al 296-56-62 o al 393-00-68 horario de atención todos los días de 7am a 12pm o por el E-mail :ffloribeth@amnet.co.cr, también al teléfono número de la Maestría en Nutrición 207-32-42 de lunes a viernes de 8am a 4 pm. Además, puede consultar sobre los derechos de los Sujetos Participantes en Proyectos de Investigación al Consejo Nacional de Investigación en Salud (CONIS) – Consejo Nacional de Salud del Ministerio de Salud, teléfonos 233-3594, 223-0333 extensión 292, de lunes a viernes de 8 a.m. a 4 p.m. Cualquier consulta adicional puede comunicarse a la Vicerrectoría de Investigación de la Universidad de Costa Rica a los teléfonos 207-4201 ó 207-5839, de lunes a viernes de 8 a.m. a 5 p.m.

G. Recibirá una copia de esta fórmula firmada para su uso personal.

H. Su participación en este estudio es voluntaria. Tiene el derecho de negarse a participar o a discontinuar su participación en cualquier momento, sin que esta decisión afecte la calidad de la atención médica (o de otra índole) que requiera.

I. En esta investigación se le garantizará a usted en todo momento confidencialidad en los datos recopilados. En otras palabras su participación en este estudio es confidencial, los resultados podrían aparecer en una publicación científica o ser divulgados en una reunión científica pero de una manera anónima.

J. No perderá ningún derecho legal por firmar este documento.

K. Se le dará a usted un informe sobre los resultados del estudio en el cual participará, este mismo resultado será enviado al Comité Ético Científico Institucional (CECI) de la Caja Costarricense del Seguro Social.

CONSENTIMIENTO

He leído o se me ha leído, toda la información descrita en esta fórmula, antes de firmarla. Se me ha brindado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas en forma adecuada. Por lo tanto, accedo a participar como sujeto de investigación en este estudio

---

Nombre, cédula y firma del sujeto (niños mayores de 12 años y adultos)  
fecha

---

Nombre, cédula y firma del testigo  
fecha

---

Nombre, cédula y firma del Investigador que solicita el consentimiento  
fecha

NUEVA VERSIÓN FCI – APROBADO EN SESION DEL COMITÉ ÉTICO

CIENTÍFICO (CEC) NO. 53 REALIZADA EL 03 DE SETIEMBRE DEL 2003. GRC-

Form.Consent-Form3-9-03



## Anexo No.4

### Entrevista

#### **Ingesta de ácido fólico y factores asociados en mujeres de edad fértil incluidas en Programas de suplementación y fortificación.**

Este cuestionario tiene como finalidad obtener datos sobre el uso y conocimiento de ácido fólico.

El contenido de este cuestionario es totalmente privado y solo tiene el fin de agrupar números de respuestas.

En todo momento se le garantizará a la persona entrevistada confidencialidad.

#### **A Identificación :**

##### **1 Identificación del cuestionario:**

- 1.1 Número de cuestionario \_\_\_\_\_
- 1.2 Identificación del entrevistador: \_\_\_\_\_
- 1.3 Nombre \_\_\_\_\_
- 1.4 Día de visita No1: \_\_\_\_\_
- 1.5 Día de visita No2: \_\_\_\_\_
- 1.6 Día de visita No3: \_\_\_\_\_

##### **2 Identificación de área:**

- 2.1 Segmento: \_\_\_\_\_
- 2.2 Distrito: \_\_\_\_\_
- 2.3 Rural \_\_\_\_\_
- 2.4 Urbano \_\_\_\_\_
- 2.5 Cantón \_\_\_\_\_
- 2.6 Provincia: \_\_\_\_\_

##### **3 Identificación de persona:**

- 3.1 Nombre: \_\_\_\_\_
- 3.2 Número de cédula: \_\_\_\_\_
- 3.3 Fecha de nacimiento: día \_\_\_\_\_ mes \_\_\_\_\_ año \_\_\_\_\_
- 3.4 Dirección: \_\_\_\_\_
- 3.5 Teléfono: \_\_\_\_\_
- 3.6 Fax: \_\_\_\_\_
- 3.7 Celular: \_\_\_\_\_
- 3.8 E-Mail: \_\_\_\_\_
- 3.9 Lugar de trabajo: \_\_\_\_\_
- 3.10 Horas en que puede localizarse en el hogar: \_\_\_\_\_

**2 ¿Está usted planificando con anticonceptivos orales?**

- 1) sí
- 2) No

**3 Por favor, revise con cuidado, si usted está tomando alguno de estos medicamentos, muéstrelos:**

anticonceptivos orales

Alcohol

Cimetidina

Clotrimoxazol

Fenitoína

Fenobarbital

Carbamazepina

Fluoracilo

Isoniacida

litio,

Metotrexate

Aminopterina

Pentamidina

Pirimetamina

Triantereno

Sulfazalacina

trimterene

Trimetropin

Teofilina

Penicilamina

óxido nitroso

Paraaminosalicilico

Cloranfenicol

primidone,

**4 ¿Toma algún tipo de medicamento?**

- 1) No
- 2) Si

**5 ¿Cual toma?**  

---

**6 ¿Tiene usted alguna de las siguientes enfermedades?**

- 1) Hipotiroidismo
- 2) Asma
- 3) depresión
- 4) Tuberculosis
- 5) enfermedad de Wilson
- 6) artritis reumatoide
- 7) hipertensión arterial

- 8) diabetes mellitus
- 9) Epilepsia
- 10) Cáncer
- 11) enfermedades genéticas déficit de enzimas
- 12) enfermedades renales

**7 Si usted tiene alguna de las enfermedades, muéstranos el tratamiento.**

Tratamiento \_\_\_\_\_

**8 ¿Fuma?**

- 1) No
- 2) Si

**9 ¿Cuánto fuma por día?**

\_\_\_\_\_

**10 ¿Toma licor?**

- 1) No
- 2) Si

**11 ¿Cuánto toma por semana?**

\_\_\_\_\_

**\* Con los conocimientos sobre criterios de exclusión, decidir si la persona es o no excluida de la investigación y porque?**

\_\_\_\_\_

**C Condiciones socioeconómicas:**

**1 Edad:**

\_\_\_\_\_

**2 Estado Civil:**

- 1) Casada
- 2) Divorciada
- 3) Unión libre
- 4) Soltera
- 5) Viuda
- 6) Otro

**3 Años de educación: (especifique cuantos años y que nivel de educación)**

**Con respecto al Jefe de Hogar, anote:**

**3.1 Número de años de educación: \_\_\_\_\_**

**3.2 Nivel que llevo:**

- 1) Sin estudios 0
- 2) Primaria incompleta 1
- 3) Primaria completa 2
- 4) Secundaria incompleta 3
- 5) Secundaria completa 4
- 6) Universitaria incompleta 5
- 7) Universidad completa

**Con respecto a la entrevistada, anote:**

**33. Número de años de educación:** \_\_\_\_\_

**3.4 Nivel que llevo:**

- 1) Sin estudios 0
- 2) Primaria incompleta 1
- 3) Primaria completa 2
- 4) Secundaria incompleta 3
- 5) Secundaria completa 4
- 6) Universitaria incompleta 5
- 7) Universidad completa

**4 Ocupación del Jefe de hogar (omitir si la Jefe de hogar es la entrevistada)**

\_\_\_\_\_

**5 Categoría ocupacional**

- 1) Empleado del Estado 7.5 7.2
- 2) Empleado Inst. Autónoma 7.6 7.3
- 3) Empleado Empresa Privada 54.5 47.4
- 4) Cuenta Propia 23.9 24.1
- 5) Patrono-Socio Activo 5.7 10.9
- 6) Servidor doméstico

**5 ¿Trabaja usted fuera del hogar?:**

\_\_\_\_\_

**6 Con relación a la casa por favor anote:**

- 1) Número de residentes ocupados
- 2) Número de dormitorios
- 3) Número de residentes habituales
- 4) Número de residentes menores de 15
- 5) Número de residentes de 65 años o más
- 6) Zona de residencia

**6 Marcar con una X si tienen en la casa:**

- 1) TV Color
- 2) Refrigeradora
- 3) Lavadora



- 4) Teléfono
- 5) Ducha para agua caliente
- 6) Microondas
- 7) Vehículo (no de trabajo)
- 8) Microcomputadora
- 9) Tanque para agua caliente

#### **D Conocimientos de ácido fólico**

##### **1 ¿Ha recibido en algún momento información sobre ácido fólico?**

- 1) sí \_\_\_\_\_
- 2) no \_\_\_\_\_

##### **2 ¿Donde escucho sobre ácido fólico?:**

- 1) Médico
- 2) Enfermera
- 3) Técnica de atención primaria
- 4) Familiar
- 5) Amigo
- 6) Medios de comunicación

##### **3 Qué tipo de información le dieron?**

- 1) Panfletos
- 2) Charla
- 3) Solo información oral breve
- 4) Otro

##### **4 Sabe usted ¿Qué es ácido fólico?**

- 1) Sí
- 2) No

##### **5 ¿Qué es ácido fólico?**

- 1) Medicamento
- 2) Alimento
- 3) Vitamina

##### **6 ¿Para qué se sirve el ácido fólico?**

- 1) para el crecimiento de los huesos
- 2) evitar anemia, prevenir malformaciones cerebrales. columna vertebral y médula espinal
- 3) evitar malformaciones en todas partes del cuerpo
- 4) Otras

**7 ¿Quiénes deben tomarlo?**

- 1) mujeres en edad fértil (15-45 años)
- 2) mujeres embarazadas solamente
- 3) todas las personas
- 4) mujeres embarazadas y toda mujer en edad fértil
- 4) Otras

**9 ¿Cuáles de estos alimentos contienen ácido fólico?**

1. arroz \_\_\_\_\_
2. verduras \_\_\_\_\_
4. leche \_\_\_\_\_
5. pan \_\_\_\_\_
6. hígado \_\_\_\_\_
8. Tortillas \_\_\_\_\_
9. huevo \_\_\_\_\_
11. frijoles \_\_\_\_\_
12. cereales de caja \_\_\_\_\_

**10 ¿Cuándo cree usted que debe tomarse el ácido fólico?**

- 1) antes de embarazo
- 1) desde los primeros meses de embarazo
- 2) desde los últimos meses de embarazo
- 3) antes, durante y después del embarazo
- 4) Otras

**D Conocimientos de Malformaciones del Tubo Neural.****1 ¿Qué son defectos al nacer prevenibles con vitaminas?**

- 1) malformaciones en todo el cuerpo
- 2) malformaciones de los huesos
- 3) malformaciones del cerebro y médula espinal
- 4) Otras

**2 ¿Qué es anencefalia, mielomeningocele, espina bífida:?**

- 1) ausencia de tejido óseo
- 2) ausencia de cerebro y salida de masa por columna vertebral
- 3) deformaciones en cualquier parte del cuerpo

**3 ¿Conoce usted cuáles son las causas de ese defecto al nacer?**

- 1) no \_\_\_\_\_
- 2) sí \_\_\_\_\_

**4 ¿Cuáles son las causas de ese defecto al nacer ?**


---



---

**E Ingesta de ácido fólico****1 ¿Toma usted ácido fólico?**

- 1) no \_\_\_\_\_  
 2) sí \_\_\_\_\_

\* Si no toma ácido fólico, pasar a la sección E, pregunta No.1

**2 ¿Desde cuándo toma usted ácido fólico?**

\_\_\_\_\_

**3 Frecuencia con que toma ácido fólico:**

- 1) Diariamente  
 3) 2-3 veces por semana  
 4) 1 vez por semana  
 5) no toma

**4 ¿Qué cantidad toma de ácido fólico?**

\_\_\_\_\_ miligramos

**6 Como y donde guarda el ácido fólico?**

\_\_\_\_\_

**7 Solicite las pastillas que está tomando de ácido fólico y anote**

- 1) Marca  
 2) fecha de vencimiento  
 3) Miligramos

**8 Tiene usted el carné, para retirar el ácido fólico en la farmacia?**

- 1) Sí  
 2) no

\* Pida la tarjeta y registre lo siguiente:

**9 Recogió ácido fólico en los últimos meses**

- 1) Sí  
 2) no

**10 Si no es así, pregunte ¿Porqué no retiro?**

\_\_\_\_\_

**F Factores que influyen en el uso del ácido fólico****1 ¿Está usted embarazada?**

- 1) no \_\_\_\_\_  
 2) sí \_\_\_\_\_

\* Sino está embarazada pasar a la pregunta No. 17

**2 Número de semanas de embarazo:**

\_\_\_\_\_

**3 Embarazos anteriores o pérdidas:**

- 1) Número de pérdidas
- 2) Número de embarazos completos
- 3) Fecha del último embarazo

\* **Al terminar pase a la pregunta No.19****4 Si no va a consultas ¿Como obtiene el ácido fólico?**

- 1) lo pide en la clínica
- 2) se lo lleva a la casa la ATAP
- 3) se lo da una vecina
- 4) lo compra
- 5) otro \_\_\_\_\_

**5 ¿Cuál otro suplemento vitamínico toma?**

\_\_\_\_\_

\* **si no toma suplementos, pase a la sección E, pregunta No.1****6 ¿Cuándo toma de suplemento?**

\_\_\_\_\_

**E Razones de adherencia o no adherencia****4 ¿Qué mejorarían en sus vidas para tomar la pastilla hasta los 49 años.**

- 1 Apoyo familiar
- 2 Parte de la rutina, como el baño o el lavado de dientes.
- 3 Otro

**5 Razones para consumir ácido fólico:**

- 1) \_\_\_\_\_
- 2) \_\_\_\_\_
- 3) \_\_\_\_\_
- 4) \_\_\_\_\_
- 5) \_\_\_\_\_
- 6) \_\_\_\_\_

**6 Razones para no consumir ácido fólico:**

- 1) \_\_\_\_\_
- 2) \_\_\_\_\_
- 3) \_\_\_\_\_
- 4) \_\_\_\_\_
- 5) \_\_\_\_\_
- 6) \_\_\_\_\_



**G NO COMPLETAR: Niveles Sanguíneos**

- 1 Ácido fólico sérico
- 2 Ácido fólico eritrocitario
- 3 Homocisteína sérica
- 4 Vitamina B12
- 5 Colesterol total
- 6 HDL colesterol
- 7 LDL colesterol
- 8 Triglicéridos
- 9 Hemoglobina
- 10 Hematocrito

## Anexo No.5

## Operativización de las Variables.

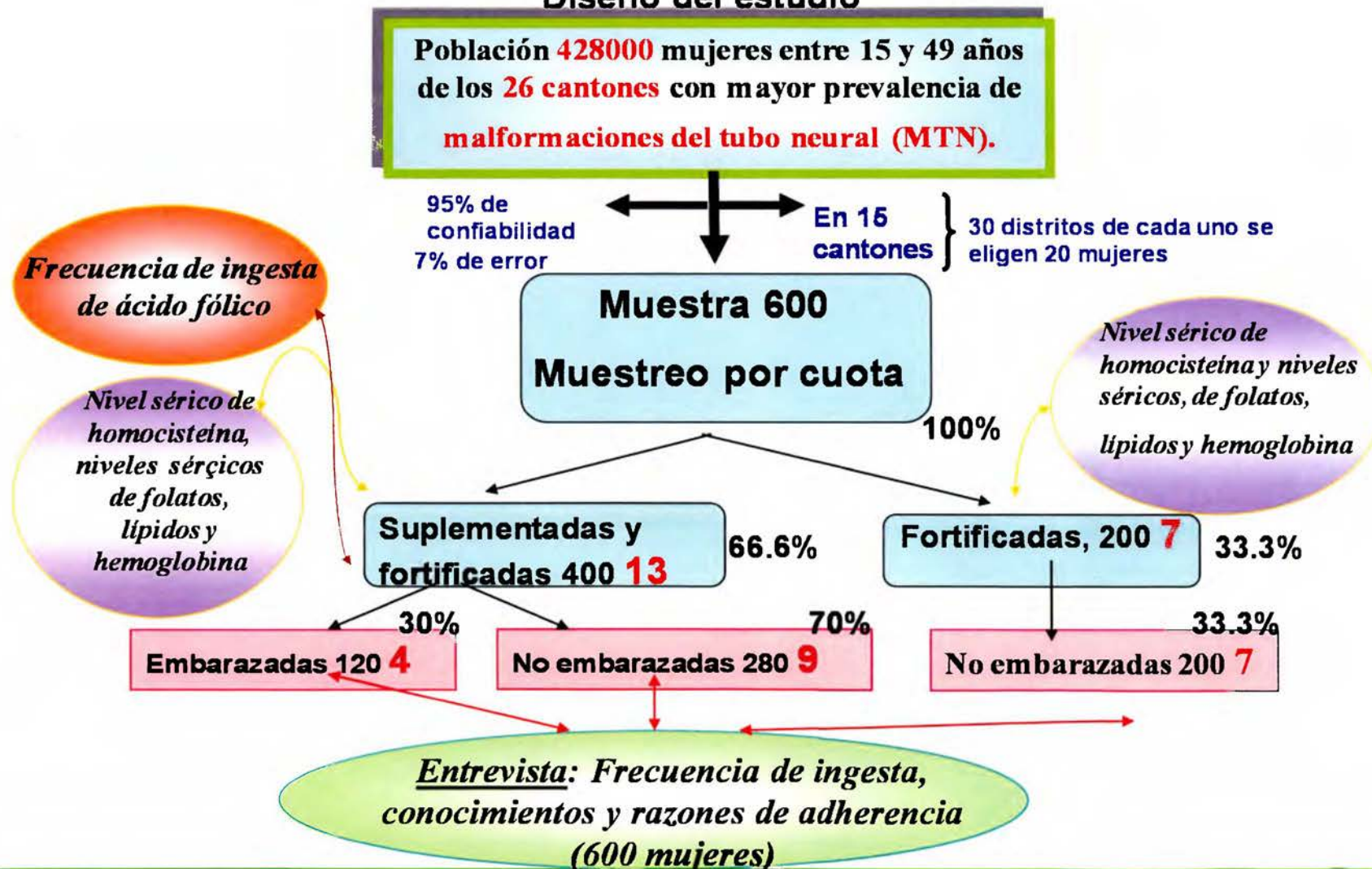
OBJETIVO ESPECIFICO	VARIABLE	CONCEPTO	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	Evaluación/Método	Evaluación/Valores Normales
Correlacionar la cantidad ingerida del suplemento con los indicadores bioquímicos de folato eritrocitario, sérico y homocisteína de la muestra en estudio y con las condiciones socioeconómicas	Ingesta de ácido fólico al grupo de mujeres embarazadas suplementadas	Cantidad e Ingesta diaria de ácido fólico en mujeres embarazadas que toman 1 tableta de 400ug de ácido fólico por día	Cantidad de ingesta de la tableta de ácido fólico.	Microgramos por día de ácido fólico	Cantidad de ácido fólico según frecuencia	Promedio de consumo según frecuencia Porcentaje de mujeres según frecuencia de consumo.
	Ingesta de ácido fólico del grupo de mujeres no embarazadas suplementadas	Cantidad e Ingesta diaria de ácido fólico en mujeres no embarazadas que toman media tableta de 1000ug de ácido fólico por día	Cantidad de ingesta de la media tableta de ácido fólico.	Microgramos por día de ácido fólico	Cantidad de ácido fólico según frecuencia	Promedio de consumo según frecuencia Porcentaje de mujeres según frecuencia de consumo.
	Condiciones socioeconómicas	Estado social y económico en relación a edad, estado civil, ocupación e índice económico en el hogar	Edad, Estado civil, ocupación, índice económico.	Índice socioeconómico	Nivel socioeconómico	Nivel socioeconómico alto, medio, bajo

Comparar los niveles séricos y eritrocitarios de ácido fólico y homocisteína en los tres grupos en estudio.	Niveles sanguíneos de folato sérico en mujeres suplementadas y embarazadas	Cantidad de ácido fólico sérico en mujeres que reciben alimentos fortificados con ácido y toman el suplemento de ácido fólico por día	Muestras de sangre entera (3ml con EDTA, protegido de la luz y 3 ml sin EDTA)	Nanogramos por mililitro de ácido fólico	Radioinmunoanálisis	De 3.0-17ng/ml (inmunoanálisis, Dulcount)
	Niveles sanguíneos de folato sérico en mujeres fortificadas	Cantidad de ácido fólico de mujeres que reciben alimentos fortificados con ácido fólico	Muestras de sangre entera (3ml con EDTA, protegido de la luz y 3 ml sin EDTA)	nanogramos por mililitro de ácido fólico	Radioinmunoanálisis	De 3.0-17ng/ml (inmunoanálisis, Dulcount)
	Niveles sanguíneos de homocisteína en mujeres suplementadas y fortificadas	Cantidad de homocisteína en sangre en mujeres que reciben alimentos fortificados con ácido fólico y toman la dosis de ácido fólico por día	Muestras de sangre entera (3ml con EDTA,	Micromoles por litro de homocisteína	Anticuerpos monoclonales por inmunoensayo	Hombres y mujeres menores 60 años: 5.0 a 15.0 micromoles/litro y mayores de 60 años de 5.0 a 20.0 micromoles/litro. (Axis Shield, 2003)
	Niveles sanguíneos de homocisteína en mujeres fortificadas	Cantidad de homocisteína en sangre en mujeres que reciben alimentos fortificados con ácido fólico	Muestras de sangre entera (3ml con EDTA,	Micromoles por litro de homocisteína	Anticuerpos monoclonales por inmunoensayo	Hombres y mujeres menores 60 años: 5.0 a 15.0 micromoles/litro y mayores de 60 años de 5.0 a 20.0 micromoles/litro. (Axis Shield, 2003)

Determinar la relación de la cantidad ingerida del suplemento con los conocimientos sobre ácido fólico de la muestra en estudio, en los tres grupos en estudio.	Conocimientos sobre ácido fólico.	Tipo de información de ácido fólico: sobre que es, para que sirve, quienes deben tomarlo, quien y como se la dieron.	Cuestionario	Frecuencia de veces que las personas responden correcta, incorrecta, ambiguo, no sabe, las preguntas acerca de esos temas	Número de personas por categoría de respuesta	Razón entre las categorías de respuesta
	Conocimientos sobre las Malformaciones del Tubo Neural	Nociones sobre ¿Qué son las Malformaciones de anencefalia, espina bífida y mielomeningocele? Y como se previenen.	Cuestionario	Frecuencia de veces que las personas responden correcta, incorrecta, ambiguo, no sabe, las preguntas acerca de esos temas	Número de personas por categoría de respuesta	Razón entre las categorías de respuesta
Determinar las razones de ingesta de ácido fólico o no ingesta, en el grupo de mujeres de edad fértil incluidas en el programa de suplección.	Razones de ingesta de ácido fólico, en las mujeres no embarazadas, y embarazadas con suplemento	Motivos para tomar el suplemento y condiciones que influyen en la toma del suplemento	Cuestionario	Porque toma el suplemento, que le recuerda tomarlo	Categorías de razones	Frecuencia de razones por categoría, Cualitativo
	Razones de ingesta de ácido fólico, en las mujeres no embarazadas, y embarazadas con suplemento	Motivos para no tomar el suplemento y condiciones que influyen en la toma del suplemento	Cuestionario	Porque no toma el suplemento, que le recuerda tomarlo	Categorías de razones	Frecuencia de razones por categoría, Cualitativo



## Anexo No. 6 Diseño del estudio



Los porcentajes corresponden al muestreo por proporciones. Los números sin paréntesis corresponden a la proporción en números absolutos (total de mujeres en cada grupo)

## Anexo No.7

## Distribución de las variables estudiadas según Cantones.

**Cuadro No. 1**  
**Distribución por cantones de las características de las mujeres**  
**(Valores relativos)**  
**Costa Rica, 2006**

Característica Cantón	Edad			Años de educación $\geq 12$			Nivel socioeconómico			Embarazos anteriores		
	15-25	26-35	36-45	0 - 6	7 - 11	12 +	Bajo	Medio	Alto	0 - 3	4 - 6	7+ $\geq 7$
Escazú	43	38	20	38	41	22	28	38	35	83	18	0
Desamparados	41	27	33	33	53	14	33	39	28	88	13	0
Aserrí	15	35	50	63	26	11	30	45	25	85	15	0
Goicoechea	33	33	33	26	46	29	40	30	30	92	8	0
Pérez Zeledón	50	25	25	49	46	5	40	43	18	85	15	0
León Cortes	30	30	40	74	16	11	45	50	5	70	20	10
Upala	20	20	60	42	53	5	55	25	20	85	10	5
Cartago	40	20	40	45	30	25	28	32	40	83	12	5
Heredia	32	22	47	39	39	22	40	38	22	80	18	2
Flores	15	25	60	44	33	22	70	25	5	65	35	0
La Cruz	30	20	50	55	25	20	60	35	5	70	15	15
Bagaces	25	35	40	70	15	15	50	40	10	70	25	5
Carrillo	33	40	28	40	53	8	50	38	13	88	13	0
Montes de Oro	30	20	50	45	40	15	15	50	35	100	0	0
Coto Brus	45	25	30	75	25	0	40	50	10	80	20	0
Limón	25	50	25	35	30	35	40	35	25	80	20	0

Puede observarse con la edad en los cantones se distribuye en forma muy variable, Escazú, Desamparados y Coto Brus tienen los porcentajes de mujeres más jóvenes, entre 15-25 años, los cantones con más cantidad de mujeres entre 26 y 35 años son Carrillo y Limón, y los porcentajes más altos de mujeres de 36 a 45 años están en los cantones de Aserrí, León Cortés, Upala, Heredia, Flores, La Cruz, Bagaces y Montes de Oro.

Los cantones con la mayor cantidad de mujeres con menos años de educación son Aserrí, Pérez Zeledón, León Cortés, Cartago, Flores, La Cruz, Bagaces. Montes de Oro, Coto Brus y los que tienen mayor cantidad de mujeres con más años de educación son: Limón, los demás tienen porcentajes bajos. El nivel socioeconómico bajo es más frecuente Goicoechea, Upala, Heredia, Flores, La Cruz, Bagaces, Carrillo y Limón pero el nivel alto

tiene poca cantidad de mujeres los cantones con mayor cantidad de mujeres en este nivel son: Cartago, Montes de Oro y Escazú.

La mayoría de los cantones mantienen porcentajes altos de mujeres con 0-3 embarazos anteriores, más de 7 hijos solo los tienen en porcentajes altos La Cruz con 15%, León Cortes con un 10%, Upala, Cartago y Bagaces, cada uno con 5%. Llama la atención que estos mismos cantones tienen mayor cantidad de mujeres con nivel socioeconómico bajo, y también tienen mayor cantidad de mujeres entre 35 y 45 años que podría ser factores que influyen indirectamente entre sí.

Cuadro No. 2

**Semanas de estar en el Programa de Suplementación con Ácido Fólico por cantones según clasificación por grupo de las mujeres en el estudio. (Promedios, desviaciones estándar y ANOVA) Costa Rica, 2006**

Semanas PSAF	Embarazadas No.120		Suplementadas No.270		Total No.390		ANOV A
	Prom	DE	Prom	DE	Prom	DE	p
Escazú	28.00	17.24	55.44	42.34	30.55	38.17	ns
Desamparados	19.63	13.06	35.07	38.77	19.71	30.77	ns
Aserri	26.50	32.55	12.56	15.40	10.95	19.07	ns
Goicoechea	26.00	18.95	38.68	36.60	23.25	31.27	ns
Pérez Zeledón	15.00	8.75	33.11	33.69	17.90	27.05	ns
León Cortes	13.00	15.45	63.78	62.25	31.30	50.99	ns
Upala	74.00	78.69	42.67	34.41	34.00	47.69	ns
Cartago	20.67	14.15	25.48	38.11	15.60	28.53	ns
Heredia	18.33	9.41	30.77	32.15	17.00	25.42	ns
Flores	49.00	33.05	56.89	39.84	54.46	36.68	ns
La Cruz	13.00	7.57	75.56	47.68	56.31	49.33	0,03
Bagaces	40.00	37.67	40.44	25.65	40.31	28.16	ns
Carrillo	25.00	11.06	37.56	35.73	33.69	30.61	ns
Montes de Oro	28.50	21.56	35.33	30.56	33.23	27.38	ns
Coto Brus	42.00	20.79	39.11	25.91	40.00	23.61	ns
Limón	23.00	8.87	22.67	18.74	22.77	15.93	ns

\*Nivel de significancia=0.05

Prom: Promedio

DE: Desviación Estandar

Los cantones con mujeres con mayor promedio de número de semanas de estar en el programa de suplementación con ácido fólico son Flores con 56,4 semanas, La Cruz con 56,31 semanas, Bagaces con 40,31 semanas y Coto Brus; es notable que de esos cuatro, tres son de zonas rurales. Los que tienen menor promedio de mujeres en el PSAF son Aserri con 10,95, Cartago con 15,6, Pérez Zeledón con 17,9 y Heredia con 17 de promedio. De las embarazadas los cantones con mujeres con más semanas de estar en el programa son: Upala 74,00, Flores 49, Coto Brus 42 y Bagaces con 40 de promedio.

Los cantones con mujeres suplementadas con más semanas de estar en el PSAF son La Cruz 75,56, León Cortés 63,78, Flores 56,89 y Escazú con 55,44 semanas de promedio. Teniendo solamente La Cruz diferencias significativas entre los grupos debido a que las embarazadas tienen un promedio de 13 muy pocas semanas en relación a las suplementadas con 75 semanas de estar en el PSAF.



Cuadro No. 3

**Promedio de ingesta diaria de ácido fólico por cantones  
Según clasificación de las mujeres en el estudio  
(Promedios, desviaciones estándar y ANOVA)  
Costa Rica, 2006**

Promedio diario ingesta AF Cantones	Embarazadas No.120		Suplementadas No.270		Total No.600		ANOVA p
	Prom	DE	Prom	DE	Prom	DE	
Escazú	1116.13	593.80	650.83	339.40	794.00	474.36	0.018
Desamparados	1148.83	490.29	785.74	357.80	897.46	434.02	0.00
Aserri	1285.75	895.89	555.56	166.67	780.23	584.99	0.030
Goicoechea	1035.83	568.50	614.89	340.19	741.18	457.65	0.006
Pérez Zeledón	1125.00	353.55	793.72	350.59	895.65	378.01	0.036
León Cortes	1000.00	0.00	547.67	290.19	686.85	321.49	0.011
Upala	1000.00	0.00	643.00	387.91	752.85	360.17	ns
Cartago	1172.67	795.03	682.56	446.26	833.36	609.71	0.018
Heredia	1047.67	346.31	692.35	274.59	804.55	338.55	0.002
Flores	1000.00	0.00	896.78	309.67	928.54	257.66	ns
La Cruz	1000.00	0.00	833.33	250.00	884.62	219.26	ns
Bagaces	1043.00	0.00	293.67	297.73	247.31	253.64	ns
Carrillo	1125.00	353.55	809.61	440.22	906.65	434.53	ns
Montes de Oro	1000.00	0.00	706.33	359.77	796.69	325.87	ns
Coto Brus	1000.00	0.00	603.78	335.99	725.69	333.90	0.042
Limón	1500.00	577.35	1158.78	512.24	1263.77	533.98	ns

\*Nivel de significancia=0.05

Prom: Promedio

DE: Desviación Estandar

La ingesta diaria promedio mayor de ácido fólico se da en Limón con 1263,77, Flores con 928,54 y en Carrillo con 906.65 ug/d. En las mujeres embarazadas los promedios de ingesta en todos los cantones son igual o superiores a 1000 se destaca Limón con un promedio de ingesta de 1500 ug/d de ácido fólico. En las suplementadas se mantienen promedios de ingesta altos en Limón con 1158 y Flores con 896; solamente los cantones de Aserri, León Cortés estaban con promedios de 500 ug/d que es lo indicado para el grupo de mujeres suplementadas.

Hay que destacar que Bagaces tiene el promedio más bajo de ingesta del suplemento con 293 ug por días y es el único que tiene un promedio por debajo del

recomendado para suplementadas. En la ingesta diaria de AF 9 cantones obtuvieron diferencias significativas entre los grupos de las suplementadas y las embarazadas lo cual es esperado ver estas diferencias puesto que las embarazadas toman por norma el doble de suplemento que lo recomendado para las mujeres suplementadas no embarazadas.

#### Cuadro No. 4

### Ingesta constante de ácido fólico por cantones según clasificación de las mujeres en el estudio (Promedios, desviaciones estándar y ANOVA) Costa Rica, 2006

Ingesta constante	Embarazadas No.		Suplementadas No.270		Total No.600		ANOVA*
	Promedio	DE	Promedio	DE	Promedio	DE	
<b>Cantones</b>							<b>p</b>
<b>Escazú</b>	1116.13	593.80	599.28	408.56	758.31	520.97	0.016
<b>Desamparados</b>	851.21	685.08	559.56	515.40	461.54	720.58	0.041
<b>Aserri</b>	1000.00	1154.70	1000.00	1154.70	649.29	584.28	ns
<b>Goicoechea</b>	869.08	682.27	418.43	400.64	553.63	534.94	0.013
<b>Pérez Zeledón</b>	500.00	534.52	416.67	492.59	442.31	496.53	ns
<b>León Cortes</b>	250.00	500.00	492.11	354.34	417.62	399.67	ns
<b>Upala</b>	1000.00	0.00	476.33	434.47	637.46	434.88	0.038
<b>Cartago</b>	625.00	644.03	381.00	523.77	456.08	566.38	ns
<b>Heredia</b>	869.08	532.61	491.81	400.67	610.95	473.70	0.020
<b>Flores</b>	1000.00	0.00	777.78	440.96	846.15	375.53	ns
<b>La Cruz</b>	500.00	577.35	833.33	250.00	730.77	388.13	ns
<b>Bagaces</b>	0.00	0.00	206.44	350.80	142.92	303.11	ns
<b>Carrillo</b>	1125.00	353.55	603.22	559.32	763.77	555.02	0.024
<b>Montes de Oro</b>	750.00	500.00	325.44	430.23	456.08	476.97	ns
<b>Coto Brus</b>	1000.00	0.00	492.11	354.34	648.38	378.46	0.017
<b>Limón</b>	881.31	771.56	881.31	771.56	881.31	771.56	0.048

\*Nivel de significancia=0.05

DE: Desviación Estandar

La ingesta constante tiene un promedio más alto en los cantones de Limón 881ug/d, Flores 846ug/d, Carrillo 763,77ug/d y La Cruz 730.77 ug/d con promedios mayores a 500Ug/d. Las embarazadas tienen una ingesta constante alta, pero no en todos los cantones. En Bagaces la media de mujeres no tenían una ingesta constante, en Pérez Zeledón el promedio de mujeres estaba tomando la mitad de lo recomendado para las

embarazadas 500ug/d, algo parecido sucedió en La Cruz y Cartago. Las mujeres suplementadas tuvieron promedios entre 600 y 400. En la ingesta constante de AF 8 cantones tenían muy bajo el promedio en el grupo de mujeres suplementadas.

### Cuadro No. 5

#### Niveles de ácido fólico sérico por cantones según grupo de las mujeres en el estudio (Promedios, desviaciones estándar y ANOVA) Costa Rica, 2006

Ácido fólico sérico	Embarazadas No.120		Suplementadas No.270		Fortificadas No.210		Total No.600		ANOVA
	Prom	DE	Prom	DE	Prom	DE	Prom	DE	
<b>Cantones</b>	<b>Prom</b>	<b>DE</b>	<b>Prom</b>	<b>DE</b>	<b>Prom</b>	<b>DE</b>	<b>Prom</b>	<b>DE</b>	<b>p</b>
Escazú	19.79	12.23	20.68	14.87	18.22	10.21	19.64	12.62	ns
Desamparados	5.61	5.57	6.81	6.56	4.05	4.30	5.60	5.75	ns
Aserrí	15.05	7.73	16.27	5.50	14.77	7.09	15.50	6.21	ns
Goicoechea	6.95	7.667	5.05	4.11	3.97	3.31	5.07	4,83	ns
Pérez Zeledón	10.18	4.21	8.90	4.28	6.04	3.82	8.15	4.33	ns
León Cortes	14.63	4.69	27.36	13.53	20.02	9.61	22.25	11.67	ns
Upala	4.26	1.26	10.03	6.04	7.51	2.97	7.98	4.85	ns
Cartago	18.94	7.92	18.13	9.54	17.84	10.57	18.19	9.48	ns
Heredia	13.55	8.32	19.43	11.58	21.82	16.76	19.13	13.37	ns
Flores	8.67	4.25	13.76	10.03	8.11	3.57	10.77	7.55	ns
La Cruz	6.75	2.65	7.72	3.63	5.18	2.64	6.64	3.19	ns
Bagaces	10.99	5.17	11.08	4.81	8.52	1.29	9.96	3.98	ns
Carrillo	5.29	2.14	8.67	3.88	8.42	3.53	7.89	3.66	ns
Montes de Oro	9.82	3.55	7.69	3.83	7.63	3.12	8.04	3.47	ns
Coto Brus	10.78	4.77	11.36	11.89	6.47	2.89	8.75	6.04	ns
Limón	9.62	3.66	9.76	4.98	9.34	3.77	9.59	4.13	ns

\*Nivel de significancia=0.05

Prom: Promedio

DE: Desviación Estandar

El ácido fólico sérico en el total de las mujeres mantiene promedios superiores al nivel de riesgo (3.0- 7.0 ng/ml) en 11 cantones, solo 4 lo tienen por debajo de 3.0 ng/ml, bajo el nivel de riesgo pero ninguno en el nivel de déficit (menos de 3.0 ng/ml), estos son: Desamparados, Aserrí Goicoechea y La Cruz; el más bajo con 5,5ng/ml es Goicoechea. En el grupo de embarazadas solo Desamparados, Goicoechea, Upala, La Cruz y Carrillo



estaban en el nivel de riesgo; de ellos el más bajo es Upala con un promedio de folato sérico de 4,2. Entre las suplementadas el único cantón con promedio en el nivel de riesgo es Goicoechea con 5; 05 ng/ml. En las fortificadas se encuentran los cantones con promedios en nivel de riesgo siguientes: Goicoechea el más bajo con 3; 9 ng/ml, La Cruz y Coto Brus. Cabe destacar que en ninguno de los grupos ni de los cantones, tampoco en el total de mujeres se encontraron promedios con valores bajo el nivel de déficit de ácido fólico que es igual o menor a 3ng/ml. No hubo diferencias significativas en ningún grupo de los cantones.

### Cuadro No. 6

#### Nivel de homocisteína por cantones por grupo de las mujeres en el estudio (Promedios, desviaciones estándar y ANOVA) Costa Rica, 2006

Homocisteína	Embarazadas No.120		Suplemen tadas No.270		Fortificada s No.210		Total No.600		ANOV A	Tuckey	
	Prom	DE	Pro m	DE	Pro m	DE	Pro m	DE	Clasif.	emb- fort	emb- supl
<b>Cantones</b>											
<b>Escazú</b>	7.62	5.46	6.14	3.47	5.54	1.45	6.22	3.45	ns		
<b>Desamparados</b>	6.81	3.81	7.86	4.68	10.95	8.92	8.73	6.54	0.018	0.033	
<b>Aserrí</b>	4.13	0.63	7.44	2.64	6.36	2.61	6.40	2.60	ns		
<b>Goicoechea</b>	14.05	10.51	13.7 0	9.68	11.76	5.10	13.12	8.53	ns		
<b>Pérez Zeledón</b>	5.67	2.40	4.72	2.64	5.99	2.68	5.35	2.61	ns		
<b>León Cortes</b>	3.41	0.78	7.72	2.54	6.84	2.23	6.55	2.67	0.016		0.013
<b>Upala</b>	3.38	0.51	7.05	2.87	5.65	2.97	5.83	2.88	ns		
<b>Cartago</b>	4.68	2.12	6.57	2.73	7.00	5.54	6.34	3.91	ns		
<b>Heredia</b>	6.20	2.13	5.70	1.65	5.41	1.56	5.69	1.71	ns		
<b>Flores</b>	2.12	0.56	7.22	3.19	6.84	2.41	6.07	3.21	0.013	0.027	0.013
<b>La Cruz</b>	4.48	1.58	5.06	2.99	7.61	7.63	5.84	4.94	ns		
<b>Bagaces</b>	3.35	1.68	7.56	3.33	4.71	1.23	5.72	2.96	0.022		0.0.31
<b>Carrillo</b>	3.17	1.58	5.30	5.17	4.66	3.44	4.65	4.09	ns		
<b>Montes de Oro</b>	2.32	0.68	2.97	0.90	4.42	2.18	3.35	1.62	ns		
<b>Coto Brus</b>	5.10	2.80	3.76	1.92	7.33	4.62	5.93	3.82	ns		
<b>Limón</b>	3.33	0.74	3.26	0.85	4.77	2.81	3.80	1.85	ns		

\*Nivel de significancia=0.05

Prom: Promedio

DE: Desviación Estandar

La homocisteína en el total de la población estuvo en los rangos de normalidad la más alta entre ellas fue el promedio de Goicoechea con 13 umol/l. Las embarazadas se mantienen dentro de la normalidad solamente Goicoechea vuelve a estar alto con 14.05



umol/l pero no supera el valor límite de 15 umol/l. En el grupo de las mujeres suplementadas sucede lo mismo y en el grupo de las fortificadas sucede nuevamente lo mismo con Goicoechea manteniendo en los tres grupos y en el total de mujeres los valores más altos de homocisteína sin llegar al límite alto. Existen diferencias entre grupos estadísticamente significativas, en general dadas por las embarazadas porque mantienen los niveles de homocisteína más bajos, estas diferencias se dan en los siguientes cantones: Desamparados entre embarazadas y fortificadas, León Cortés entre embarazadas y suplementadas, Flores entre embarazadas y los otros dos grupos y Bagaces entre embarazadas y suplementadas.

Cuadro No. 7

**Niveles de vitamina B 12 por cantones por grupo de las mujeres en estudio (Promedios, desviaciones estándar y ANOVA)  
Costa Rica, 2006**

Vitamina B12 Cantones	Embarazadas No.120		Suplementadas No.270		Fortificadas No.210		Total No.600		ANOVA
	Prom.	DE	Prom.	DE	Prom.	DE	Prom.	DE	p
Escazú	864,38	711,14	793,33	652,14	884,79	745,66	839,55	680,69	ns
Desamparados	403,92	267,15	427,57	315,24	385,93	266,00	408,27	287,71	ns
Aserrí	1355,25	714,88	1739,33	515,29	1597,57	583,63	1612,90	567,18	ns
Goicoechea	584,58	566,03	385,46	310,77	412,10	302,34	434,17	373,18	ns
Pérez Zeledón	470,63	229,27	560,72	305,58	448,93	180,88	503,58	252,68	ns
León Cortes	1528,50	492,77	2011,33	452,69	1792,57	556,93	1838,20	507,67	ns
Upala	599,25	222,54	447,78	276,35	583,71	232,37	525,65	249,56	ns
Cartago	1747,83	642,10	1660,56	683,93	1643,52	858,77	1672,05	731,10	ns
Heredía	839,67	730,44	1247,62	604,68	1227,45	798,10	1158,63	712,09	ns
Flores	635,25	120,61	595,00	196,71	591,00	221,76	601,65	185,53	ns
La Cruz	498,50	201,50	452,56	132,52	379,14	127,92	436,05	145,31	
Bagaces	466,00	95,78	487,33	209,57	401,29	216,29	452,95	190,51	
Carrillo	622,00	167,18	420,78	193,28	341,79	135,37	433,38	194,40	0.03
Montes de Oro	485,00	161,98	455,22	169,16	370,00	206,51	431,35	178,66	
Coto Brus	566,75	76,15	588,67	37,63	301,71	183,89	438,93	193,65	0.014
Limón	563,75	216,84	546,89	192,88	476,86	230,84	525,75	203,26	

\*Nivel de significancia=0.05

Prom: Promedio

DE: Desviación Estandar

La vitamina B12 o cianocobalamina, se mantiene en el total de mujeres entre los valores de 200-950 pg/ml. El cantón con más bajo nivel de B12 es Desamparados con 403 pg/ml, no obstante hay cantones con niveles inferiores a 500 pero mayores a 200 pg/ml en 7 cantones. El grupo de las embarazadas, suplementadas y fortificadas están dentro de límites normales el más bajo en todos ellos es Desamparados. Existen diferencias significativas entre los grupos de clasificación de Carrillos donde las embarazadas tienen niveles más altos con respecto a los otros dos grupos y en el cantón de Coto Brus donde las fortificadas tienen niveles más bajos que las suplementadas y las embarazadas.

**Cuadro No. 8**

**Número de respuestas correctas sobre ácido fólico y Malformaciones del Tubo Neural  
por cantones por grupo de las mujeres en el estudio  
(Promedios, desviaciones estándar y ANOVA)**

**Costa Rica, 2006**

Conocimientos AF	Embarazadas No.120		Suplementadas No.270		For No.210		Total No.600		ANOVA	Tuckey	
	Prom.	DE	Prom.	DE	Pro m.	DE	Pro m.	DE		p	emb - fort
<b>Escazú</b>	4.50	1.85	4.67	1.75	3.50	2.14	4.23	1.94	ns		
<b>Desamparados</b>	3.75	1.62	4.17	1.72	3.57	1.78	3.88	1.73	ns		
<b>Aserrí</b>	2.75	1.26	2.44	1.74	2.43	1.72	2.50	1.57	ns		
<b>Goicoechea</b>	4.25	1.14	5.18	1.25	4.80	1.70	4.87	1.42	ns		
<b>Pérez Zeledón</b>	3.88	1.96	5.06	1.59	4.43	1.60	4.60	1.69	ns		
<b>León Cortes</b>	3.25	1.71	4.11	1.83	2.43	1.27	3.35	1.73	ns		
<b>Upala</b>	5.25	1.26	4.67	1.58	3.57	1.27	4.40	1.50	ns		
<b>Cartago</b>	3.92	1.08	4.19	1.75	4.43	1.63	4.22	1.58	ns		
<b>Heredia</b>	3.83	1.70	3.81	1.79	4.00	2.09	3.88	1.86	ns		
<b>Flores</b>	4.00	2.94	3.89	1.76	2.43	2.23	3.40	2.19	ns		
<b>La Cruz</b>	3.00	1.41	4.00	1.00	4.57	2.15	4.00	1.59	ns		
<b>Bagaces</b>	4.75	0.96	2.56	1.13	3.29	1.98	3.25	1.62	ns		
<b>Carrillo</b>	3.38	2.50	3.28	1.71	3.64	1.45	3.43	1.77	ns		
<b>Montes de Oro</b>	5.00	1.83	4.11	1.17	3.57	1.81	4.10	1.55	ns		
<b>Coto Brus</b>	4.25	1.26	4.89	1.17	2.14	1.07	3.80	1.67	0.001	0.04	0.001
<b>Limón</b>	3.00	1.41	4.11	1.69	5.43	1.90	4.35	1.87	ns		

\*Nivel de significancia=0.05, Prom: Promedio,  
DE: Desviación Estandar

El grupo total de mujeres tienen un promedio de respuestas correctas (de un total de 8 preguntas) entre 4 y 5 en 8 cantones, los otros 8 tienen correctas entre 3 y 4 preguntas a excepción de Aserrí donde el promedio fue de 2.5 preguntas correctas. En las embarazadas 5 cantones tenían un promedio entre 4 y 5 respuestas correctas, y 8 cantones estaban entre 3 y 4; pero el más alto fue en Montes de Oro con un promedio de 5 y el más bajo con 2,75 fue en Aserrí.

En el caso de las suplementadas 9 cantones presentan entre 4 y 5 preguntas correctas; y solamente 3 cantones tienen entre 3 y 4 preguntas correctas. Pero hubo 2

cantones entre 5 y 6 preguntas correctas fueron Goicoechea y Pérez Zeledón, el que menos tuvo preguntas correctas fue Aserri nuevamente con 2,44. En el grupo de fortificadas hubo 6 cantones con promedios entre 3 y 4, 5 cantones entre 4 y 5, 4 cantones entre 2 y 3 y solo uno con promedios entre 5 y 6 que fue Limón con un promedio de 5,43 respuestas correctas de conocimientos. En resumen el grupo de las fortificadas es el que tiene valores más bajos de respuestas correctas en conocimientos y el de suplementadas tienen los valores más altos. El único cantón con diferencias significativas entre los grupos fue Coto Brus porque mantiene niveles muy bajos de respuestas correctas en el grupo de las fortificadas comparado con los otros dos grupos.

### Cuadro No. 9

**Respuestas correctas a ventajas de tomar ácido fólico por cantones según clasificación de las mujeres en el estudio (Números absolutos) Costa Rica, 2006**

Ventajas tomar AF	Embarazadas	Suplementadas	Fortificadas	Total
Cantones	N0.	N0.	N0.	N0.
Escazú No.40	3.00	9.00	4.00	16.00
Desamparados No.120	13.00	34.00	23.00	70.00
Aserri No.20	1.00	4.00	1.00	6.00
Goicoechea No.60	6.00	21.00	15.00	42.00
Pérez Zeledón No.40	4.00	11.00	10.00	25.00
León Cortes No.20	3.00	4.00	0.00	7.00
Upala No.20	3.00	4.00	3.00	10.00
Cartago No.60	5.00	12.00	9.00	26.00
Heredia No.60	5.00	14.00	12.00	31.00
Flores No.20	3.00	3.00	1.00	7.00
La Cruz No.20	1.00	2.00	3.00	6.00
Bagaces No.20	3.00	2.00	0.00	5.00
Carrillo No.40	3.00	10.00	2.00	15.00
Montes de Oro No.20	2.00	1.00	0.00	3.00
Coto Brus No.20	2.00	6.00	0.00	8.00
Limón No.20	1,00	5,00	3,00	9,00

Las respuestas correctas sobre las ventajas de tomar Acido fólico en el total por distrito de mujeres fueron más altos en: Pérez Zeledón, Goicoechea, Desamparados y Heredia y Upala en ese orden. Y más bajas respuestas en Montes de Oro y Bagaces.



Las embarazadas con más alta cantidad de respuestas en esta pregunta estaban en Flores, Upala y León Cortés y los cantones con más cantidad de bajas respuestas a esta pregunta fueron Aserri y Limón. El grupo de suplementadas los cantones con respuestas más altas fueron Goicoechea y Coto Brus y las respuestas con más baja cantidad estuvieron en Montes de Oro. Las fortificadas que contestaron con más frecuencia respuestas correctas en esta pregunta de ventajas del ácido fólico fueron Goicoechea y Pérez Zeledón, pero hubo varios cantones que no pudieron responder ni una pregunta en forma correcta estos son: Coto Brus, Montes de Oro, Bagaces y León Cortés. Por lo que se puede deducir la disminución de información que poseía este grupo de Fortificadas con respecto a los otros.