

Suplemento de ácido fólico: ¿Prevención de anemia en prematuros?

DRES. J. P. BECA *, C. SAIEH *.

Los niveles sanguíneos de folato en recién nacidos alcanzan cifras tres a cuatro veces mayores que las correspondientes en los adultos: 18 a 24 ng/ml en suero y 563 a 598 ng/ml en glóbulos rojos (5, 8, 12, 15). Estos niveles caen progresivamente después del parto, llegando a los 6 meses de 2 a 3 ng/ml en el suero y de 100 a 180 ng/ml en los glóbulos rojos. Esta baja es más acentuada en los recién nacidos de pretérmino, pues sus depósitos hepáticos son menores (2, 3, 8). Ello lleva a que los niveles de folato sérico y en glóbulos rojos lleguen a ser deficitarios entre uno a tres meses de edad con una frecuencia de 28% en los prematuros y de 68% entre aquellos con menos de 1.700 grs. de peso al nacer (5). La alta frecuencia de déficit de ácido fólico no tiene sin embargo una traducción clínica importante, considerándose más bien como un déficit subclínico que ante circunstancias especiales como infecciones o restricciones dietéticas pudiera llevar a alteraciones hematológicas o a una detención en la curva de crecimiento (2, 5, 7, 12).

El aporte adicional de ácido fólico en la dieta de madres embarazadas ha significado en algunas series un aumento del peso de nacimiento en los recién nacidos (1) y en otras ha producido en ellos una elevación de los niveles de folato sérico y de glóbulos rojos sin una repercusión clínica aparente (4, 8, 11).

Los requerimientos de ácido fólico en los prematuros no se han precisado con exactitud pero se estiman en 20 a 50 $\mu\text{g}/\text{día}$ (5). La leche humana y de vaca en polvo reconstituida contienen aproximadamente 50 $\mu\text{g}/\text{litro}$ (3,5). Toda leche es por lo tanto pobre en ácido fólico y ésta parece ser la explicación para la baja de las concentraciones sanguíneas de folato en los primeros meses de la vida, las cuales aumentan cuando se aporta ácido fólico en las verduras (12, 15). Las

dosis profilácticas o terapéuticas de ácido fólico recomendadas son 50 a 100 $\mu\text{g}/\text{día}$ (5, 6, 10, 13), pudiendo darse por la vía oral ya que su absorción en los recién nacidos prematuros es suficiente (6, 13, 14).

El déficit de ácido fólico produce aumento de megaloblastos en la médula y anemia de tipo predominantemente macrocítico. Pero en los recién nacidos esta anemia es habitualmente atípica pues se enmascara con la ferropenia asociada (5, 7, 9). Sin embargo se ha postulado que el déficit de ácido fólico puede ser un factor causal importante de la llamada anemia del prematuro (5, 12, 13). Se han hecho diversos estudios dando ácido fólico como suplemento dietético intentando así prevenir la anemia de las 6 a 8 semanas de vida. En todos estos estudios se ha conseguido elevar las concentraciones de ácido fólico en el suero y en glóbulos rojos (2, 6, 13), pero los resultados en cuanto a prevenir la anemia o a mejorar la curva de peso son contradictorios (2, 6, 10, 13).

El propósito de este trabajo es estudiar en forma prospectiva el efecto del suplemento de ácido fólico en recién nacidos de pretérmino, concentrando nuestro interés en la posible prevención de la anemia y en la curva de peso. Por limitaciones de recursos no se midió concentraciones de ácido fólico en el suero y glóbulos rojos, asumiéndose que estos valores se normalizan con las dosis empleadas.

MATERIAL Y METODO. Se estudiaron 20 recién nacidos de pretérmino hospitalizados en el Centro de Prematuros del Hospital Luis Calvo Mackenna, con peso de nacimiento menor a 2.000 grs., sin evidencia de enfermedad hemolítica o septicemia y que no recibieron transfusiones de sangre o plasma. Se dividió a los niños en dos grupos denominados "tratados" y "placebo" que corresponden a dos esquemas terapéuticos previamente asignados por sorteo según su

* Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Sede Santiago Oriente. Centro de Prematuros, Hospital Luis Calvo Mackenna.

número de estudio. A los niños del primer grupo se les administró diariamente entre los 28 y 120 días de edad 100 µg de ácido fólico y 50 mg de vitamina C en un papelillo que se agregó a la primera mamadera del día. A los niños del grupo "placebo" se les administró en la misma forma y por igual período un papelillo que contenía 50 mg de vitamina C.

Ambos grupos recibieron desde el primer día de vida y durante toda su hospitalización alimentación con Eledón diluido al 7% y adicionado de 4% de maltosa-dextrina, 3% de sacarosa y 2,5% de aceite vegetal. Esta mezcla aporta 80,7 calorías/100 ml. y su contenido en ácido fólico es aproximadamente 30 µg/litro. La alimentación después del alta (cuando el peso llegó a 2.000 grs.) fue la primera indicada en los consultorios periféricos con leche de vaca en polvo reconstituida. Todos los niños recibieron además gluconato ferroso 120 mg. diarios desde los tres meses de edad y ninguno recibió verduras durante el período de estudio.

En ambos grupos se efectuaron determinaciones de hemoglobina, reticulocitos, hematocrito y estudio de la morfología de los glóbulos rojos a los 28, 45, 60, 90 y 120 días de edad. El peso se determinó diariamente durante su hospitalización y después en las mismas fechas de los controles hematológicos.

RESULTADOS. De los 20 niños incluidos inicialmente en el estudio 7 fueron excluidos por no haber concurrido a los controles ambulatorios (4 niños), o por enfermedades intercurrentes (3 niños). Completaron el estudio 8 niños "tratados" cuyo promedio de edad gestacional fue 35 ± 2 semanas y de peso de nacimiento 1.640 ± 397 gramos. Del grupo "placebo" completaron el estudio 5 niños cuyo promedio de edad gestacional fue 33 ± 2 semanas y de peso de nacimiento 1.628 ± 320 gramos.

Los valores de reticulocitosis y el aspecto morfológico de los glóbulos rojos no mostraron diferencias entre ambos grupos, sin haberse encontrado signos de anemia macrocítica en ninguno de los frotis estudiados.

Los resultados en cuanto a peso y a Hemoglobina aparecen en la Tabla N° 1 y en las figuras 1 y 2 respectivamente. En ninguna de las edades estudiadas aparecen diferencias significativas en las concentraciones de Hemoglobina de ambos grupos. El peso fue significativamente mayor en el grupo placebo a los 45 días sin haber diferencias apreciables en el peso de ambos grupos en las demás edades estudiadas.

DISCUSION. La mezcla dietética que recibieron los niños durante su evolución intrahospitalaria contiene aproximadamente 30 µg/lit de

ácido fólico lo que podría llevarlos a un importante déficit de la vitamina. Después del alta los niños recibieron mezclas de leche variadas según las indicaciones de los consultorios o de los médicos particulares que los controlaron. Las leches en polvo reconstituidas contienen concentraciones similarmente bajas de ácido fólico (30 a 48 µ/lit) por lo que no creemos que los cambios dietéticos después del alta hayan influido en los resultados.

El suplemento de 100 µg de ácido fólico mezclado con 50 mg de vitamina C tiene la ventaja de prevenir la oxidación del ácido fólico (3) y permitió dar vitamina C a modo de placebo en el grupo control.

La no determinación de niveles de ácido fólico en el suero y en glóbulos rojos no invalida los resultados del estudio, pues está suficientemente demostrado que el suplemento de ácido fólico oral en las dosis de 100 µg/día normaliza estos niveles (2, 6, 10, 13).

Los resultados de esta serie confirman que el suplemento de ácido fólico en la dieta de los recién nacidos de pretérmino no mejora su curva ponderal aun cuando experimentalmente el déficit de ácido fólico interfiere en el crecimiento (2). Puede en efecto verse en el gráfico N° 1 que las curvas ponderales de ambos grupos son prácticamente iguales a pesar de que más de la mitad de la evolución de estos niños fue extrahospitalaria donde se introducen otras variables que influyen en su progreso ponderal. El mayor peso del grupo placebo a los 45 días puede despreciarse ya que en las demás edades estudiadas el peso no fue significativamente diferente.

El interés mayor del estudio radica sin embargo en el intento de despejar la duda sobre la posibilidad de prevenir la anemia precoz del prematuro mediante el suplemento de ácido fólico en la dieta. Burland y cols. (2) encuentran en

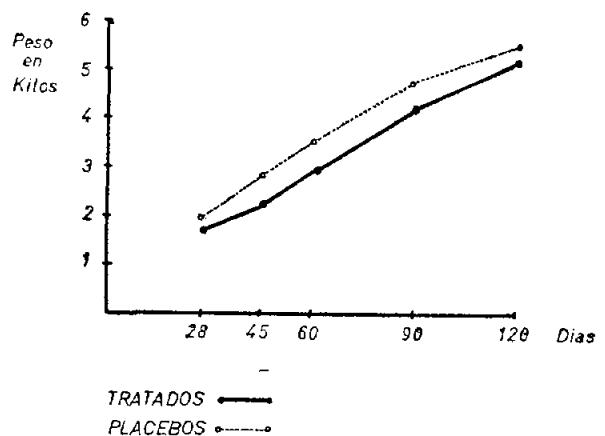


Figura N° 1: Curva promedio de peso a los 28, 45, 60, 90 y 120 días de edad en el grupo de niños tratados con 100 µg/día de ácido fólico oral de los 28 a los 120 días (o ——— o) y en el grupo tratado con placebo (o - - - o).

TABLA Nº 1

PESO (GRAMOS) Y HEMOGLOBINA (GRS. %) EN NIÑOS TRATADOS CON 100 µg/DIA DE ACIDO FOLICO ORAL O CON PLACEBO DE LOS 28 A LOS 120 DIAS DE EDAD

Variable	Días	Promedios ± 1s	Promedios ± 1s
Hb grs. %	25	20,0 ± 2,8	19,8 ± 5,4 *
	45	13,6 ± 3,5	10,7 ± 2,1 *
	60	9,6 ± 0,8	9,4 ± 0,76 *
	90	10,1 ± 0,8	10,8 ± 1,2 *
	120	10,7 ± 0,8	11,0 ± 1,1 *
Peso grs.	28	1.719 ± 210	1942 105 *
	45	2.250 ± 235	2774 147 **
	60	2.936 ± 672	3502 147 *
	90	4.128 ± 752	4593 231 *
	120	5.098 ± 818	5494 260 *

* p > 0,05.

** p. < 0,01.

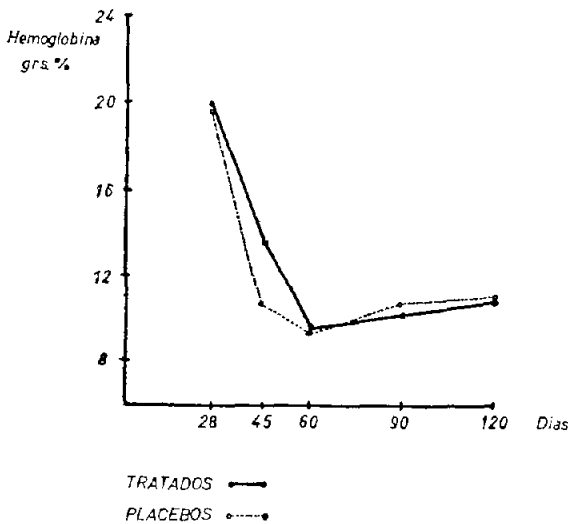


Figura Nº 2: Promedios de concentración de Hemoglobina % en el grupo de niños tratados con suplemento de ácido fólico oral (o — o) y en el grupo tratado con placebo (o - - - o).

recién nacidos no tratados con ácido fólico un aumento en la proporción de neutrófilos con 5 núcleos lo que revela un déficit subclínico de ácido fólico. Tratan 10 recién nacidos de menos de 1.800 grs. de peso al nacer, con 100 µg diarios de ácido fólico parenteral durante 14 días comenzando al 5to. día de vida. No logran prevenir la anemia lo que se ha atribuido a que el ácido fólico se administró antes de que el déficit sea importante a los 30 a 60 días de edad (13). Kendall y cols. (6) hacen un estudio de doble ciego incluyendo en su serie a recién nacidos con menos de

2.500 grs. de peso y tampoco logran evitar la anemia administrando 50 µg diarios de ácido fólico oral a 29 niños desde los 15 días de edad. Podría argumentarse que la dosis de ácido fólico fue baja o que la inclusión de niños más grandes en su serie hace menos evidentes los resultados. Mackintosh y cols. (10) estudian 20 niños de menos de 2.000 grs. de peso dando 100 µg diarios de ácido fólico desde la tercera semana de vida y encuentran un caso de anemia megaloblástica en los controles y otro en los tratados. Concluyen en forma poco categórica en las ventajas del suplemento de ácido fólico. Roberts y cols. (13) encuentran que el suplemento de ácido fólico oral desde los 28 días de edad puede prevenir la anemia del prematuro, pero en esta serie el grupo control recibió leche humana exprimida y posteriormente hervida, procedimiento con el cual la concentración de ácido fólico disminuye en aproximadamente un 50%. La serie de Roberts y cols. no constituye un estudio de doble ciego pues compara resultados de dos hospitales diferentes lo cual hace cuestionables sus resultados.

En nuestro estudio ambos grupos recibieron el mismo régimen dietético en el período intrahospitalario y muy similar después. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en la concentración de Hemoglobina en ninguna de las edades estudiadas, como se aprecia en la Tabla y en el gráfico Nº 2. Podemos concluir que en recién nacidos de pretérmino de menos de 2.000 grs. de peso al nacer, sin infecciones graves ni enfermedad hemolítica, y alimentados con leche en polvo reconstituida, no está justificado suplementar la dieta con ácido fólico.

En este estudio se excluyó explícitamente a aquellos nacidos con infecciones graves, con enfermedad hemolítica, o que hubiesen recibido transfusiones de plasma o de sangre. En las dos primeras situaciones puede suponerse la existencia de un déficit mayor de ácido fólico (5) y por lo tanto podría estar justificado el uso de suplementos de ácido fólico en la dieta.

RESUMEN

Se realiza un estudio controlado dando 100 µg diarios de ácido fólico oral o placebo desde los 28 a los 120 días de edad a dos grupos comparables de recién nacidos de pretérmino de menos de 2.000 grs. de peso al nacer. Terminaron el estudio 8 niños "tratados" y 5 niños del grupo "placebo". No hubo diferencias significativas en la curva de peso ni en la concentración de Hemoglobina medidas a los 28, 45, 60, 90 y 120 días de edad. Se concluye que no está justificado suplementar con ácido fólico la dieta de re-

cién nacidos de pretérmino que no hayan tenido infección grave o enfermedad hemolítica.

SUMMARY

A controlled trial was performed giving 100 µg of oral folic acid from 28 to 120 days of age to two comparable groups of preterm infants weighing less than 2,000 grs. 8 treated infants and 5 of the "placebo" group completed study. No significant difference in weight progress or Haemoglobin concentration was found in determinations done at 28, 45, 60, 90 and 120 days. The author's conclusion is that it is not justified to give folic acid supplement in the diet of preterm babies who have not had severe infections or haemolytic disease.

REFERENCIAS

- 1.— *Baumslag N., Edelstein T., Metz J.* Reduction of incidence of prematurity by folic acid supplementation in pregnancy. *Brit. Med. J.* 1: 16, 1970.
- 2.— *Burland W. L., Simpson K., Lord J.* Response of low birthweight infants to treatment with folic acid. *Arch. Dis. Childh.* 46: 189, 1971.
- 3.— *Davis J. A., Dobbing J.* *Scientific Foundations of Paediatrics.* W. Heineman Medical Books, London, 1974: 322-3.
- 4.— *Hibbard E. D.* Plasma and erythrocyte folate concentrations in normal mature infants. *Arch. Dis. Childh.* 48: 743, 1973.
- 5.— *Hoffbrand A. V.* Folate deficiency in premature infants. *Arch. Dis. Childh.* 45: 441, 1970.
- 6.— *Kendall A. C., Jones E. E., Wilson C. I. D., Shinton N. K., Elwood P. C.* Folic acid in low birthweight infants. *Arch. Dis. Childh.* 49: 736, 1974.

- 7.— *Khalil M., Tanios A., Moghazy M., Aref M. K., Mahmoud S., el Lozy M.* Serum and red cell folates and serum vitamin B12 in protein calorie malnutrition. *Arch. Dis. Childh.* 48: 366, 1973.
- 8.— *Landon M. J., Orley A.* Relation between maternal and infant blood folate activities. *Arch. Dis. Childh.* 46: 310, 1971.
- 9.— *Luhby A. L.* Megaloblastic anemia in infancy. III Clinical considerations and analysis. *J. Pediat.* 54: 617, 1954.
- 10.— *Mackintosh T. P. F., Strelling M. K., Walker C. H. M., Goodhall H. B.* Folic acid trends and prophylaxis in prevention of megaloblastic anemia of infants of low birthweight. *Arch. Dis. Childh.* 44: 136, 1969.
- 11.— *Pritchard J. A., Scott D. E., Whalley P. J., Haling R. F.* Infants of mothers with megaloblastic anemia due to folate deficiency. *J. A. M. A.* 221/12: 1982, 1970.
- 12.— *Roberts P. M., Arrowsmith D. E., Rau S. M., Monk-Jones M. E.* Folate study of premature infants. *Arch. Dis. Childh.* 44: 637, 1969.
- 13.— *Roberts P. M., Arrowsmith D. E., Lloyd A. V. C., Monk-Jones M. E.* Effect of folic acid treatment on premature infants. *Arch. Dis. Childh.* 47: 631, 1972.
- 14.— *Shojania A. M., Hornady G.* Folate metabolism in newborns and during early infancy. I absorption of Pteroylglutamic (Folic) Acid in newborns. *Pediat. Res.* 4: 412, 1970.
- 15.— *Vanier T. M., Tyas J. F.* Folic acid status in normal infants during the first year of life. *Arch. Dis. Childh.* 41: 658, 1966.

AGRADECIMIENTOS:

Los autores agradecen al Departamento de Hematología del Hospital Calvo Mackenna y a las enfermeras y auxiliares del Centro de Prematuros por la valiosa colaboración y excelente cuidado de los niños.