Folato Sérico y Eritrocitario en el Lactante: Influencia de la Nutrición de Hierro

Dr. Manuel Olivares G.; T.M. Mary Anderson.; T.M. Sandra Llaguno A.;
T.M. Patricia Chadud M.; Dr. Abraham Stekel G.¹

Serum and Erythrocyte Folate in Infancy: Effect of Iron Nutrition Status

Term infants, were examined at 9 (n=215) and 15 (n=198) months of age for levels of serum and red cell folate, hemoglobin, serum iron, total iron binding capacity, free erythrocyte protoporphyrin and serum ferritin. Mean erythrocyte folate levels were consistently higher ($p < 0,005$) in iron deficient anemic infants. No differences were noted in serum folate levels. These results suggest, assuming similar intakes of folate, that folate stores depend on the sufficiency of iron nutrition. Iron deficient erythropoiesis determines less utilization of folate stores.
(Key words: Folate deficiency, serum, erythrocyte. Iron deficiency).

Los países en vías de desarrollo presentan una alta prevalencia de anemias nutricionales. En ocasiones esta anemia se debe a una deficiencia combinada de hierro y folato¹.

Para la evaluación de la nutrición de ácido fólico, se utiliza la determinación de las concentraciones de folato sérico y eritrocitario. Existe en la literatura información contradictoria sobre el efecto de la nutrición de hierro sobre los niveles sanguíneos de esta vitamina. El propósito del presente trabajo fue el de contribuir al esclarecimiento de esta relación.

MATERIAL Y METODOS

Se estudió un grupo de lactantes sanos, de término, provenientes de un estrato de bajo nivel socioeconómico, de los consultorios San Joaquín y La Reina de las áreas sur y oriente de Santiago. Previa autorización de

los padres, se obtuvo en ayunas una muestra de sangre venosa, determinándose en 215 lactantes de 9 meses de edad y en 198 de 15 meses, los siguientes exámenes de laboratorio: concentración de hemoglobina², hierro sérico, capacidad total de combinación de hierro y saturación de la transferrina³, protoporfirina libre eritrocitaria⁴, ferritina sérica⁵, folato sérico y eritrocitario, mediante un ensayo biológico con *Lactobacillus casei*^{6,7}.

Dado el hecho de que los valores de ácido fólico presentan una distribución asimétrica, la que se normaliza al efectuar una transformación logarítmica, los resultados se expresaron como promedios geométricos⁸.

Como límites de normalidad de los parámetros de laboratorio indicadores de la nutrición de hierro se utilizaron los siguientes criterios: hemoglobina 11 g x dl⁹, saturación de la transferrina 9%¹⁰, protoporfirina libre eritrocitaria 120 ug x dl GR a los 9 meses y 100 ug x dl GR a los 15 meses¹⁰ y ferritina sérica 10 ug x l¹¹.

Basándose en estos límites, los lactantes fueron divididos en: normales (todos los parámetros normales); sideropénicos no anémicos (hemoglobina normal y uno, dos o más parámetros alterados); anémicos ferroprivos (hemoglobina bajo lo normal y 1 ó más parámetros alterados).

En el análisis estadístico se utilizó la prueba "t" de Student.

1. Unidad de Hematología, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile.

RESULTADOS

El estado de nutrición de hierro no tuvo influencia sobre los niveles séricos de ácido fólico, aunque los sujetos anémicos ferroprivos presentaron valores de folato sérico más altos que los normales, diferencia que no fue estadísticamente significativa (Tabla 1).

Los lactantes anémicos (Tabla 2), tuvieron concentraciones de folato eritrocitario significativamente más altas que las normales ($p < 0,005$). Los niños sideropénicos no anémicos no difirieron de los normales en sus concentraciones de folato eritrocitario.

Tabla 1
Folato sérico (ug/l) en lactantes normales y deficientes en hierro*

Edad (meses)	9	15
Normales	12,7 6,6 - 24,3 N = 136	13,7 8,2 - 22,9 N = 121
Sideropénicos		
1 parámetro alterado	12,4 5,9 - 25,9 N = 40	13,1 7,6 - 22,8 N = 39
2 ó más parámetros alterados	11,6 5,7 - 23,4 N = 12	15,1 9,5 - 23,9 N = 14
Anémicos ferroprivos	13,9 6,6 - 29,2 N = 27	15,3 7,4 - 31,5 N = 24

* Promedio geométrico y rango de 1 desviación estándar.
N = número de casos.

Tabla 2.
Folato eritrocitario (ug/l GR) en lactantes normales y deficientes en hierro*

Edad (meses)	9	15
Normales	301 194 - 466 N = 136	355 235 - 537 N = 121
Sideropénicos		
1 parámetro alterado	319 182 - 558 N = 40	344 221 - 536 N = 39
2 ó más parámetros alterados	302 183 - 498 N = 12	357 240 - 531 N = 13
Anémicos ferroprivos	429** 248 - 741 N = 27	468** 309 - 710 N = 24

* Promedio geométrico y rango de 1 desviación estándar.
N = número de casos.

** $p < 0,005$ versus normales

DISCUSION

Se conoce bastante poco el efecto de la deficiencia de hierro sobre el metabolismo del ácido fólico. La información existente es contradictoria.

En la deficiencia de hierro se han descrito cambios megaloblásticos en la médula ósea, hipersegmentación de los neutrófilos y aumento de la excreción urinaria de ácido formimino glutámico (Figlu)¹²⁻¹⁵, hallazgos que han sido atribuidos a deficiencia secundaria de ácido fólico. Estas modificaciones se revierten después de terapia con hierro.¹²⁻¹⁵ Vitale y col.¹⁵ encontraron que ratas deficientes en hierro presentaban disminución de la actividad de la enzima glutamato formimino transferasa hepática, que participa en la transferencia del grupo formimino al ácido tetrahidrofólico. En un estudio posterior realizado también en ratas, no se demostraron alteraciones de esta enzima¹⁶.

La interpretación de los estudios anteriormente señalados es difícil, por falta de grupos controles adecuados o tratarse de deficiencias mixtas de hierro y folato. Estudios metabólicos en sujetos con deficiencia de hierro no complicada, han concluido que no existe una verdadera deficiencia de ácido fólico en esta condición¹⁴.

En la carencia de hierro se ha descrito disminución de la concentración de folato sérico en el hombre¹⁷ y en ratas^{15,18}. Otros autores no han encontrado modificaciones de las concentraciones séricas^{14,19,20}, lo que coincide con nuestros hallazgos. La variabilidad de estos resultados puede atribuirse al hecho conocido, que la concentración sérica de ácido fólico se correlaciona mejor con la ingesta de las últimas semanas, mientras que el contenido intraeritrocitario lo hace con la concentración tisular de la vitamina.

Bastante más consistente es la constatación de concentraciones eritrocitarias de folato elevados en sujetos deficientes en hierro^{1, 14, 19, 20} lo que coincide plenamente con lo encontrado en nuestro estudio.

Estas modificaciones en los niveles sanguíneos se han descrito en sujetos anémicos ferroprivos. Nuestros resultados concuerdan con esto, demostrando que estas anomalías no están presentes en los sujetos deficientes en hierro no anémicos.

Se ha descrito que la terapia con hierro produce aumento^{18,19}, disminución¹⁴ o no modifica los niveles séricos de ácido fólico^{12,20}. La concentración intraeritrocitaria se reduce después de una terapia con hierro^{14,19,20}.

En ratas con deficiencia de hierro se ha demostrado que no existe alteración de la absorción del ácido fólico, cambios en la flora intestinal o secuestro de folato por estos microorganismos

intestinales¹⁸. Por estas razones, inicialmente las alteraciones de los niveles de folato séricos se atribuyeron a un posible atrapamiento hepático del ácido fólico, con el consiguiente impedimento del paso de este a la circulación, lo que se revertiría con la terapia con hierro¹⁷. Estas anomalías también se han pretendido explicar como consecuencia de un aumento de los requerimientos de ácido fólico en la deficiencia de hierro¹⁸. Estas hipótesis no son concordantes con el aumento de los niveles eritrocitarios de folato. La explicación más plausible es que al existir una limitación de la eritropoyesis, existe menor utilización de las reservas de ácido fólico, lo que determina aumento de la concentración eritrocitaria de la vitamina. Al corregir la deficiencia de hierro, el aumento de la velocidad de la eritropoyesis lleva a mayor utilización del folato, con la consiguiente disminución de su concentración intraeritrocitaria.

La interrelación entre nutrición de hierro y ácido fólico, se debe tener presente al estudiar la nutrición de folato en poblaciones con una alta prevalencia de anemia ferropriva. No considerar este antecedente puede hacer subestimar la prevalencia de la escasez de ácido fólico.

RESUMEN

Se midieron, en un grupo de lactantes de término, las concentraciones de folato sérico y eritrocitario, hemoglobina, capacidad total de combinación de hierro, protoporfirina libre eritrocitaria y ferritina sérica a los 9 meses ($n=215$) y 15 meses de edad ($n=198$). Los lactantes anémicos ferroprivos presentaron un promedio de folato eritrocitario significativamente más alto ($p<0,005$) que los sujetos normales. No se apreciaron diferencias en las concentraciones de folato sérico. Estos resultados sugieren que, a igual aporte de ácido fólico, las reservas de folato dependen de la adecuación de la nutrición de hierro. Una eritropoyesis deficiente en hierro determinaría menor utilización de los depósitos de ácido fólico.

REFERENCIAS

- Margo G., Baroni Y., Green R., Metz J.: Anemia in urban underprivileged children. Iron, folate, and vitamin B₁₂ nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 30: 947, 1977.
- International Committee for Standardization in Haematology.: Recommendations and requirements for haemoglobinometry in human blood. *J. Clin. Path.* 18: 353, 1965.
- Fischer D.S., Price D.C.: A simple serum iron method using the new sensitive chromogen tryptidil-s-triazine. *Clin. Chem.* 10: 21, 1964.
- Heller, S.R., Labbé R.F., Nutter, J.A.: A simplified assay for porphyrins in whole blood. *Clin. Chem.* 17: 528, 1971.
- Gamma Dab (125I) ferritin radioimmunoassay kit.: Clinical Assays Division of Travenol Lab. inc., Cambridge, Mass., USA.
- Waters A.H., Molin D.L.: Studies on the folic acid activity of human serum. *J. Clin. Path.* 14: 355, 1961.
- Hoffrand A.V., Newcombe, B.F.A., Molin D.L.: Method of assay of red cell folate activity and the value of the assay as a test for folate deficiency. *J. Clin. Path.* 19: 17, 1966.
- Weil A., Mauracher E.: Folic acid and pregnancy: is there a real problem? *Schweiz. Med. Wschr.* 107: 1943, 1977.
- Report of WHO Group of Experts.: Nutrition anaemias. WHO. Tech. Rep. Serv. 503, 1972.
- Ríos E., Olivares M., Amar M., Chadud P., Pizarro F., Stekel A.: Evaluation of iron status and prevalence of iron deficiency in infants in Chile. In: Nutrition Intervention Strategies in National Development. Underwood B.A. ed. New York, Academic Press, 1983.
- Dallman P.R., Reeves, J.D.: Laboratory diagnosis of iron deficiency. In: Iron Nutrition in Infancy and Childhood. Stekel A., ed. New York, Raven Press, 1984.
- Velez H., Restrepo A., Vitale J.J., Hellerstein E.C.: Folic acid deficiency secondary to iron deficiency in man. Remission with iron therapy and a diet low in folic acid. *Am. J. Clin. Nutr.* 19: 27, 1966.
- Chanarin I., Rothman D., Berry V.: Iron deficiency and its relation to folic-acid status in pregnancy: results of a clinical trial. *Brit. Med. J.* 1: 480, 1965.
- Roberts P.D., St John D.J.B., Sinha R., Stewart J.S., Barid I.M., Coghill N.F., Morgan J.O.: Apparent folate deficiency in iron-deficiency anaemia. *Brit. J. Haematol.* 20: 165, 1971.
- Vitale J.J., Restrepo A., Veléz A., Riker J.B., Hellerstein, E.C.: Secondary folate deficiency induced in the rat by dietary iron deficiency. *J. Nutr.* 88: 315, 1966.
- Burns D.G., Spray G.H.: Normal folic acid metabolism in iron-deficient rats. *Brit. J. Nutr.* 23: 665, 1969.
- Saraya A.K., Tandon B.N., Ramachandran K.: Folic acid deficiency: effects of iron deficiency on serum folic acid levels. *Indian J. Med. Res.* 59: 1796, 1971.
- Toskes Ph. P., Smith G.W., Bensinger T.A., Giannella R.A., Conrad M.E.: Folic acid abnormalities in iron deficiency: The mechanism of decreased serum folate levels in rats. *Am. J. Clin. Nutr.* 27: 355, 1974.
- Omer A., Finlayson N.D.C., Shearman D.J.C., Samson R.R., Girwood R.H.: Plasma and erythrocyte folate in iron deficiency and folate deficiency. *Blood* 35: 821, 1970.
- Saraya A.K., Chaudhry V.P., Ghai O.P.: Interrelationships of vitamin B₁₂, folic acid, and iron in anemia of infancy and childhood: effect of vitamin B₁₂ and iron therapy on folate metabolism. *Am. J. Clin. Nutr.* 26: 640, 1973.