

INGRESO NUTRICIONAL DE ACIDO FOLICO EN LACTANTES QUE RECIBEN LACTANCIA MATERNA

*Manuel Olivares,¹ Eva Hertrampf,¹
Sandra Llaguno¹ y Abraham Stekel¹*

Se estudió la relación de la lactancia natural y artificial con las concentraciones sérica y eritrocitaria de folato, como una forma de evaluar el ingreso nutricional de esta vitamina. Se efectuó primero un estudio transversal, según el cual a los 4, 6 y 9 meses de edad un grupo de 112 lactantes que recibían lactancia natural presentaron concentraciones de folato significativamente más altas que otro grupo de 102 lactantes destetados antes de los 2 meses. A los 6 meses de edad la prevalencia de carencia de ácido fólico (folato eritrocitario $< 160 \mu\text{g/l}$ de eritrocitos) fue de 0% en el primer grupo y de 15,4% en el segundo ($P < 0,02$); a los 9 meses, las proporciones respectivas fueron 3,6 y 28,9% ($P < 0,01$). En un segundo estudio, 50 lactantes fueron seguidos longitudinalmente hasta los 15 meses de edad y en ellos se observó, hasta los 9 meses, una relación directa entre las concentraciones de folato y la duración de la lactancia materna. Para evitar la carencia de esta vitamina, se recomienda practicar la lactancia natural exclusiva durante un período mínimo de 6 meses o, en su defecto, utilizar leche maternizada enriquecida con ácido fólico.

Las anemias nutricionales tienen una alta prevalencia en todo el orbe, y afectan especialmente a los países del Tercer Mundo (1). La carencia de hierro constituye la causa más frecuente, seguida de la deficiencia de folato (2).

Las elevadas demandas de ácido fólico impuestas por el crecimiento determinan que los niños sean uno de los grupos más expuestos a sufrir carencia de esta vitamina. Estudios realizados en Chile han mostrado una prevalencia de valores subnormales de folato en proporción de 9% en lactantes de término eutróficos (3), 20% en lactantes desnutridos (4) y 14,6% en es-

colares (5). No se dispone de información acerca de los lactantes de pretérmino.

La leche es la principal fuente de folato durante los primeros meses de la vida. La leche materna tiene una concentración de ácido fólico más elevada que la de vaca (pasteurizada o en polvo), debido a que en el procesamiento de esta última se destruye parte de dicho nutriente (6, 7). Existen pruebas de que los niños amamantados con leche materna presentan mejores concentraciones de folato que los alimentados con leche de vaca (8-10).

El propósito del presente estudio fue determinar el efecto de la duración de la

¹ Universidad de Chile, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos, Unidad de Hematología. Dirección postal: Casilla 15136, Santiago 11, Chile.

lactancia materna como única fuente láctea sobre las concentraciones sérica y eritrocitaria de ácido fólico del lactante.

MATERIALES Y METODOS

Previa autorización de los padres, se estudiaron las concentraciones sérica y eritrocitaria de ácido fólico de lactantes sanos, eutróficos, con peso al nacer mayor de 2 500 g y que habían sido alimentados con leche materna como única fuente láctea. Estos resultados se compararon con los obtenidos en un grupo de niños de características similares alimentados con leche de vaca en polvo. Todos los sujetos estudiados eran beneficiarios de los programas de salud del Ministerio de Salud y provenían de un estrato socioeconómico bajo (11).

Estudio transversal

Los sujetos incluidos en el estudio fueron seleccionados de una población de 1 500 lactantes seguidos desde el nacimiento hasta los 15 meses de edad en siete consultorios periféricos del Ministerio de Salud situados en la zona central de la ciudad de Santiago. En esta población la lactancia natural fue activamente estimulada. A partir del destete espontáneo, los niños fueron alimentados con leche entera (26% de materia grasa) en polvo, diluida al 10%. La alimentación sólida se indicó en todos los casos según las normas del Ministerio de Salud: las frutas se introdujeron a los 3 meses; la sopa de verduras y carne, a los 4 meses; los huevos y legumbres, a los 6 meses, y la comida del hogar, a partir de los 9 meses.

El grupo experimental estuvo formado por 37 lactantes de 4 meses de edad, 44 de 6 meses y 31 de 9 meses que habían recibido leche materna como única fuente láctea. El grupo testigo se constituyó con 27 niños de 4 meses, 28 de 6 meses y 47

de 9 meses que habían dejado en forma espontánea la lactancia materna antes de los 2 meses de vida.

Para cada lactante se llevó un registro mensual de la alimentación láctea y sólida recibida, información que obtuvo en el domicilio una enfermera universitaria.

En una muestra de sangre venosa, obtenida en ayunas, se midieron las concentraciones sérica y eritrocitaria de folato mediante un ensayo biológico con *Lactobacillus casei* (12, 13).

Estudio longitudinal

En dos consultorios del Ministerio de Salud situados en la ciudad de Santiago se siguió longitudinalmente a 50 lactantes a partir de los 3 meses de edad. Cada mes estos niños fueron sometidos a una evaluación clínica y antropométrica por el mismo grupo de médicos. Además, cada 15 días una enfermera realizó, en el domicilio de los niños, una encuesta alimentaria mediante la técnica del recordatorio de 24 horas. Se tuvo especial cuidado en registrar el momento del destete parcial o total. A los 3, 9 y 15 meses de edad se obtuvo de cada lactante una muestra de sangre venosa en la cual se midió la concentración sérica y eritrocitaria de folato mediante las técnicas anteriormente señaladas.

A partir del destete espontáneo los lactantes fueron alimentados con leche entera en polvo diluida al 10%. La alimentación sólida siguió las pautas anteriormente señaladas.

En este estudio se analizaron solamente los resultados de los sujetos que contaban con las determinaciones de folato en las tres edades estudiadas.

Según la duración de la lactancia natural como única fuente láctea, los lactantes se dividieron como sigue: grupo I ($n = 26$), ≤ 90 días; grupo II ($n = 11$) 91 a 180 días, y grupo III ($n = 13$), > 180 días.

Para el análisis estadístico de ambos estudios se utilizaron la prueba *t* de Student y la prueba exacta de Fisher. Como los valores de folato presentaban una distribución asimétrica, se efectuó una transformación logarítmica para obtener una distribución normal; por eso los resultados se expresan como la media geométrica (14).

RESULTADOS

La alimentación extraláctea fue semejante, en calidad y cantidad, en todos los grupos de lactantes estudiados. La edad de introducción de los distintos tipos de alimentos y la composición de las dietas fueron muy uniformes y siguieron las normas del Ministerio de Salud.

Estudio transversal

Los niños que recibieron leche materna como única fuente láctea durante 4 meses o más presentaron concentraciones sérica y eritrocitaria de folato significativamente más altas que los destetados antes de los 2 meses de vida (cuadros 1 y 2); también mostraron una prevalencia significativamente menor de valores subnormales de folato eritrocitario (cuadro 3).

Estudio longitudinal

Los sujetos alimentados con leche materna como única fuente láctea durante más de 6 meses presentaron hasta los 9 meses de edad concentraciones sérica y eritrocitaria de folato significativamente más altas que las de los niños destetados a una edad más temprana (cuadros 4 y 5). Llama la atención que los amamantados con leche materna por más de 180 días tuvieron a los 3 meses de vida concentraciones sérica y eritrocitaria de folato significativamente más altas que las de los alimentados de esta forma durante 91 a 180 días.

CUADRO 1. Concentración sérica de folato a los 4, 6 y 9 meses de edad, según el tipo de lactancia

Tipo de lactancia	Folato sérico ($\mu\text{g/l}$) ^a		
	4 meses	6 meses	9 meses
Natural exclusiva	24,0 (12,9–44,6) ^b $n = 37$	23,3 (12,6–43,0) ^b $n = 44$	24,5 (12,1–49,5) ^b $n = 31$
Artificial (destete antes de los 2 meses)	8,9 (5,7–13,7) $n = 27$	6,5 (3,6–11,7) $n = 28$	8,7 (4,8–15,6) $n = 47$

^a Media geométrica \pm s.

^b $P < 0,001$.

CUADRO 2. Concentración eritrocitaria de folato a los 4, 6 y 9 meses de edad, según el tipo de lactancia

Tipo de lactancia	Folato eritrocitario ($\mu\text{g/l}$ de eritrocitos) ^a		
	4 meses	6 meses	9 meses
Natural exclusiva	413 (297-473) ^b <i>n</i> = 35	402 (274-589) ^c <i>n</i> = 44	461 (257-827) ^c <i>n</i> = 26
Artificial (destete antes de los 2 meses)	312 (211-462) <i>n</i> = 26	223 (148-337) <i>n</i> = 26	228 (138-377) <i>n</i> = 45

^a Media geométrica \pm s.

^b $P < 0,01$.

^c $P < 0,001$.

CUADRO 3. Porcentaje de niños con valores subnormales de folato a los 4, 6 y 9 meses de edad, según el tipo de lactancia

Tipo de lactancia	Niños con folato bajo (%)					
	Sérico ^a			Eritrocitario ^b		
	4 meses	6 meses	9 meses	4 meses	6 meses	9 meses
Natural exclusiva	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0 ^c	3,8 ^d
Artificial (destete antes de los 2 meses)	0,0	3,6	2,1	3,8	15,4	28,9

^a $< 3 \mu\text{g/l}$.

^b $< 160 \mu\text{g/l}$ de eritrocitos.

^c $P < 0,02$.

^d $P < 0,01$.

CUADRO 4. Concentración sérica de folato a los 3, 9 y 15 meses de edad, según la duración de la lactancia materna exclusiva

Duración de la lactancia (días)	Folato sérico ($\mu\text{g/l}$) ^a		
	3 meses	9 meses	15 meses
I) 0-90 (<i>n</i> = 26)	11,3 (6,2-20,6)	12,8 (6,3-26,1)	14,0 (9,0-21,8)
II) 91-180 (<i>n</i> = 11)	23,2 ^b (12,2-44,3)	10,5 (6,3-17,4)	18,1 (12,9-25,4)
III) > 180 (<i>n</i> = 13)	41,5 ^c (28,9-49,5)	23,2 ^{d, f} (13,6-39,5)	13,2 (6,1-28,4)

^a Media geométrica \pm s.

^b I frente a II, $P < 0,005$.

^c I frente a III, $P < 0,001$.

^d I frente a III, $P < 0,01$.

^e II frente a III, $P < 0,025$.

^f II frente a III, $P < 0,005$.

CUADRO 5. Concentración eritrocitaria de folato a los 3, 9 y 15 meses de edad, según la duración de la lactancia materna exclusiva

Duración de la lactancia (días)	Folato eritrocitario ($\mu\text{g/l}$ de eritrocitos) ^a		
	3 meses	9 meses	15 meses
I) 0-90 ($n = 26$)	363 (218-603)	288 (184-451)	363 (223-589)
II) 91-180 ($n = 11$)	424 (258-696)	238 (129-439)	383 (237-619)
III) > 180 ($n = 13$)	593 ^b (413-852)	468 ^{b, c} (322-682)	488 (308-773)

^a Media geométrica \pm s.

^b I frente a III, $P < 0,005$.

^c II frente a III, $P < 0,01$.

DISCUSION

La medición de las concentraciones sérica y eritrocitaria de folato se utiliza en la evaluación nutricional del estado del ácido fólico. Al producirse un balance negativo de este nutriente, ocurre primero una caída del folato sérico al cabo de 3 a 6 semanas, y luego del folato eritrocitario, alrededor de la semana 18, poco antes de que aparezca la anemia megaloblástica (15). La concentración sérica se correlaciona con la ingestión de las últimas semanas; la eritrocitaria guarda más relación con la concentración tisular de folato; por lo tanto, cuando es inferior a lo normal indica una deficiencia crónica de este nutriente.

El ácido fólico es un aceptor-donante de átomos de carbono y participa como coenzima en numerosos procesos biológicos (16). Las manifestaciones de la carencia de folato se derivan fundamentalmente de una disminución de la síntesis de ácidos nucleicos, que determina una anomalía de la maduración nuclear y afecta en especial a las células de los tejidos de más rápida proliferación (16). Son características

de esta deficiencia algunas alteraciones funcionales y estructurales de la médula ósea (15) y el intestino delgado (17), así como retraso del crecimiento (18) y de la maduración cerebral (19).

El recién nacido presenta un contenido de ácido fólico directamente proporcional a la duración de la gestación; las concentraciones sanguíneas de folato son muy elevadas, incluso mayores que las de la madre (8, 20). En el período posnatal se inicia un gradual descenso de los valores, que alrededor de los 2 a 3 meses de vida se vuelven menores que los del adulto (21) y se mantienen así durante gran parte o la totalidad del primer año. Esta caída obedecería al agotamiento de las reservas de ácido fólico, determinada por un aumento de los requerimientos y por una ingestión insuficiente de este nutriente. El descenso es menos pronunciado en los niños alimentados con leche materna, tal como se pudo apreciar en nuestros casos, que hasta los 9 meses de edad presentaron concentraciones séricas y eritrocitarias elevadas, incluso mayores que las del adulto, lo cual no aconteció en los lactantes destetados. Estas diferencias se van atenuando a medida que cobra más importancia el aporte de vitaminas procedentes de los alimentos sólidos.

Varios autores han demostrado que el aporte nutricional de folato es mejor en niños que reciben lactancia natural, situa-

ción que sigue siendo apreciable hasta los 12 meses de vida (8-10). Otros investigadores comprobaron que si al empezar el destete se da al niño leche maternizada enriquecida con ácido fólico, se obtiene un ingreso de folato equivalente al de los niños alimentados con leche materna (22-23).

En el presente estudio observamos que a los 6 y 9 meses de edad hay menor prevalencia de valores subnormales de ácido fólico (3,8%) en los niños que reciben lactancia natural, en comparación con los sometidos al régimen de lactancia artificial (28,9%). Este porcentaje podría ser mayor, pues se conocen pruebas de que cuando coexisten la carencia de hierro y de folato, esta última queda encubierta y solo se hace evidente al ser tratada la deficiencia de hierro (24). En una investigación anterior que hicimos en un grupo de lactantes destetados antes de los 3 meses, provenientes de la misma zona geográfica y de igual nivel socioeconómico que los del presente estudio, identificamos deficiencia de hierro en alrededor de 40% (25).

El mejor estado nutricional con respecto al folato de los niños que reciben lactancia natural se ha atribuido al alto contenido de esta vitamina en la leche humana, mayor que en la leche de vaca pasteurizada o en polvo (6, 7, 9). El tratamiento térmico de la leche destruye parte del contenido de folato (6, 21) o de la proteína de enlace de esta vitamina, que es importante para su absorción. La concentración de ácido fólico de la leche materna depende además del estado del folato en la mujer y de la duración de la lactancia (7, 23, 26); comparada con el calostro, la leche madura tiene mayor concentración de dicha vitamina (7).

Existen pruebas de que el folato de la leche humana se encuentra en una gran proporción como monoglutamato (7, 9), que sería mejor absorbido que los poliglutamatos.

La mayor concentración de folato de la leche materna y su excelente biodisponibilidad explicarían el mejor es-

tado del ácido fólico en los niños alimentados con ella. Por otra parte, los episodios diarreicos son menos frecuentes en los lactantes que reciben lactancia natural (27), lo que daría lugar a menos pérdidas digestivas de folato (28). Esta pérdida sería más frecuente e importante en los niños alimentados con leche maternizada.

No fue posible conseguir información sobre el aporte de folato proporcionado por la alimentación láctea y la extraláctea. Esto se explica en parte porque la determinación de ácido fólico en alimentos es muy laboriosa y porque no existen tablas nacionales de composición de alimentos que incluyan el contenido de esta vitamina. Las tablas internacionales no son aplicables, dado que la concentración de este nutriente en alimentos procesados varía considerablemente de acuerdo con la temperatura, la cantidad de agua y el tiempo de cocción.

Un hallazgo inesperado fue que a los tres meses de edad las concentraciones sérica y eritrocitaria de ácido fólico estuvieran significativamente más elevadas en el grupo de niños que recibieron la lactancia materna por más de 180 días, en comparación con los que la tuvieron durante 91 a 180 días. Es posible que los lactantes de este último grupo hayan recibido lactancia mixta (leche materna y de vaca) y que el hecho no haya sido revelado a la enfermera al realizar esta la encuesta alimentaria mensual. Otra hipótesis es que la concentración de folato de la leche humana sea menor en madres con una lactancia menor de 6 meses, hecho que merece ser estudiado en futuras investigaciones.

Sobre la base de nuestros resultados, para lograr un mejor ingreso nutricional de ácido fólico en el lactante es aconsejable la lactancia natural exclusiva, como única fuente láctea, durante más de 6 meses. Si la lactancia materna no es posible, se recomienda utilizar leche maternizada enriquecida con ácido fólico, que en la actualidad se puede obtener en el comercio, si bien cuesta más que la leche de vaca pasteurizada o en polvo.

REFERENCIAS

- 1 International Nutritional Anemia Consultative Group. *The Prevalence of Anemia in the World. WHO Report*. Washington, DC, The Nutrition Foundation, 1985.
- 2 Baker, S. J. Nutritional anaemia—a major controllable public health problem. *Bull WHO* 56:659-675, 1978.
- 3 Olivares, M., Anderson, M., Llaguno, S. y Stekel, A. Folato sérico y eritrocitario en el lactante. *Rev Chil Pediatr* 54:246-248, 1983.
- 4 Olivares, M., Hertrampf, E., Llaguno, S., Chadud, P. y Stekel, A. Folic acid nutrition in marasmic infants. *Nutr Res* 6:1365-1370, 1986.
- 5 Olivares, M., Llaguno, S., Cayazzo, M. y Stekel, A. Nutrición de folato en escolares. *Rev Chil Pediatr* 56:157-159, 1985.
- 6 Ford, J. E., Porter, J. W. G., Scott, K. J., Thompson, S. Y., Le Marquand, J. y Truswell, A. S. Comparison of dried milk preparations for babies on sale in 7 European countries. *Arch Dis Child* 49:874-877, 1974.
- 7 Cooperman, J. M., Dweck, H. S., Newman, L. J., Garbarino, C. y López, R. The folate in human milk. *Am J Clin Nutr* 36:576-580, 1982.
- 8 Matoth, Y. y Pinkas, A. Studies on folic acid in infancy. III. Foliates in breast fed infants and their mothers. *Am J Clin Nutr* 16:356-359, 1965.
- 9 Tamura, T., Yoshimura, Y. y Arakawa, T. Human milk folate status in lactating mothers and their infants. *Am J Clin Nutr* 33:193-197, 1980.
- 10 Ek, J. y Magnus, E. M. Plasma and red blood cell folate in breastfed infants. *Acta Paediatr Scand* 68:239-243, 1979.
- 11 Alvarez, M. L., Muzzo, S. e Ivanovic, D. Escala para medición del nivel socioeconómico en el área de la salud. *Rev Med Chil* 113:243-249, 1985.
- 12 Waters, A. H. y Mollin, D. L. Studies on the folic acid activity of human serum. *J Clin Pathol* 14:335-344, 1961.
- 13 Hoffrand, A. V., Beverly, F. A. y Mollin, D. L. Method of assay of red cell folate activity and the value of assays as a test for folate deficiency. *J Clin Pathol* 19:17-28, 1966.
- 14 Weil, A. y Mauracher, E. Folic acid and pregnancy: is there a real problem? *Schweiz Med Wochenschr* 107:1943-1947, 1977.
- 15 Herbert, V. Biochemical and hematological lesions in folic acid deficiency. *Am J Clin Nutr* 20:562-569, 1967.
- 16 Wagner, G. Folic acid. In: Olson, R. G., Broquist, H. P., Chichester, C. O., Darby, W. J., Kolbye Jr., A. C. y Stalvey, R. M., eds. *Present Knowledge in Nutrition*. Washington, DC, The Nutrition Foundation, 1984, pp. 322-346.
- 17 Davidson, G. P. y Townley, R. R. W. Structural and functional abnormalities of the small intestine due to nutritional folic acid deficiency in infancy. *J Pediatr* 90:590-594, 1977.
- 18 Matoth, Y., Zehavi, I., Topper, E. y Klein, T. Folate nutrition and growth in infancy. *Arch Dis Child* 54:699-702, 1979.
- 19 Arakawa, T., Mizuno, T., Honda, Y. et al. Longitudinal study on maturation patterns of EEG basic waves of infants fed on milk from mothers with low serum folate levels. *Tohoku J Exp Med* 102:81-90, 1970.
- 20 Ek, J. Plasma and red cell folate values in newborn infants and their mothers in relation to gestational age. *J Pediatr* 97:288-292, 1980.
- 21 Ek, J. y Magnus, E. Plasma and red cell folacin in cow's milk fed infants and children during the first 2 years of life: the significance of boiling pasteurized cow's milk. *Am J Clin Nutr* 33:1220-1224, 1980.

- 22 Smith, A. M., Picciano, M. F. y Deering, R. H. Folate intake and blood concentrations of term infants. *Am J Clin Nutr* 41:590-598, 1985.
- 23 Ek, J., Halvorsen, K. S. y Magnus, E. Plasma and red cell folate values and folate requirements in formula-fed premature infants. *Eur J Pediatr* 142:78-82, 1984.
- 24 Olivares, M., Anderson, M., Llaguno, S., Chadud, P. y Stekel, A. Folato sérico y eritrocitario en el lactante: influencia de la nutrición de hierro. *Rev Chil Pediatr* 57:342-344, 1986.
- 25 Stekel, A., Olivares, M., Cayazzo, M., Chadud, P., Llaguno, S. y Pizarro, F. Prevention of iron deficiency by milk fortification. II. A field trial with a full-fat acidified milk. *Am J Clin Nutr* 47:265-269, 1988.
- 26 Ek, J. Plasma, red cell, and breast milk folacin concentrations in lactating women. *Am J Clin Nutr* 38:929-935, 1983.
- 27 Myers, M. G., Fomon, S. J., Koontz, F. P., McGuinness, G. A., Lachenbruch, P. A. y Hollingshead, R. Respiratory and gastrointestinal illnesses in breast- and formula-fed infants. *Am J Dis Child* 138:629-632, 1984.
- 28 Matoth, Y., Zamir, R., Bar-Shani, S. y Grosowics, N. Studies of folic acid in infancy. II. Folic and folinic acid blood levels in infants with diarrhea, malnutrition and infection. *Pediatrics* 33:694-699, 1964.

SUMMARY

NUTRITIONAL INTAKE OF FOLIC ACID IN BREAST-FED INFANTS

The relationship of natural and artificial feeding to serum and red cell folate levels, as a means of evaluating nutritional intake of this vitamin, was studied. First a cross-sectional study was undertaken in which a group of 112 infants still being breast-fed at 4, 6, and 9 months of age had significantly higher folate concentrations than another group of 102 infants who had been weaned before 2 months. At 6 months of age the prevalence of folic acid deficiency (red cell folate $<160 \mu\text{g/l}$ of erythrocytes)

was 0% in the first group and 15.4% in the second ($P < 0.02$), and at 9 months the respective proportions were 3.6 and 28.9% ($P < 0.01$). In a second study, 50 nursing infants were followed longitudinally during their first 15 months of life, and up to 9 months of age a direct correlation was observed between the folate concentrations and the duration of breast-feeding. In order to prevent a deficiency of this vitamin, it is recommended that infants be exclusively breast-fed at least through the age of 6 months or, failing this, that they be fed infant formula enriched with folic acid.