

## Recomendaciones terapéuticas

# Manejo, prevención y control de la anemia megaloblástica secundaria a déficit de ácido fólico

R. de Paz\* y F. Hernández-Navarro\*\*

\*Médico Adjunto. \*\*Jefe de Servicio de Hematología y Hemoterapia. Profesor Titular Universidad Autónoma de Madrid. Hospital Universitario La Paz. Madrid. España.

### Resumen

La deficiencia de ácido fólico es la causa más frecuente de anemia en nuestro medio, después del síndrome anémico de origen ferropénico. Los folatos son componentes esenciales de la dieta humana y animal. En los alimentos el ácido fólico se encuentran principalmente en forma de poliglutamatos, formas que luego son hidrolizadas en el intestino delgado a nivel de yeyuno proximal. Es importante definir con exactitud el defecto vitamínico causante de la anemia megaloblástica, puesto que, la administración de vitamina B<sub>12</sub> a pacientes con deficiencia de folatos puede corregir parcialmente las alteraciones megaloblásticas, sin embargo, la administración de ácido fólico a pacientes con deficiencia de cobalamina induce mejoría hematológica, pero empeora el cuadro neurológico. Las principales causas de anemia por deficiencia de folatos son un aporte dietético insuficiente, un aumento de los requerimientos, defectos de su absorción o interacción con fármacos. Los folatos, pueden verse perjudicados por la sensibilidad a la luz y a las altas temperaturas así como por su alta afinidad por el agua, lo que facilita su eliminación por lavado o cocción.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:113-9)

Palabras clave: *Folatos. Anemia megaloblástica. Síndrome anémico. Deficiencia nutricional.*

### ¿De que hablamos?

Un aspecto muy importante es definir con exactitud el defecto vitamínico causante de la anemia megaloblástica. El ácido fólico es uno de ellos, y es un com-

### MANAGEMENT, PREVENTION AND CONTROL OF MEGALOBlastic ANEMIA, SECONDARY TO FOLIC ACID DEFICIENCY

#### Abstract

Folic acid deficiency is the second most common cause of anemia in our environment, after anemia secondary to iron deficiency. Foliates are essential components of human and animal diet. Folic acid is mainly in polyglutamate form, and it is hydrolyzed in the proximal jejunum. It is important to identify adequately the exact vitamin deficiency that causes megaloblastic anemia, because vitamin B12 administration in folate deficiency may correct partially megaloblastic alterations, but administration of folic acid in cobalamin deficient patients improves haematological parameters but deteriorates the neurological syndrome. Main causes of anemia secondary to folate deficiency are inadequate dietetic administration, increased requirements, impaired absorption and pharmacologic interactions. Foliates are altered by light, high temperature and by water affinity, which facilitates its elimination by washing or cooking.

(*Nutr Hosp.* 2006;21:113-9)

Key words: *Folates. Megaloblastic anemia. Anemic syndrome. Nutritional deficiency.*

ponente esencial de la dieta humana. El ácido fólico (o ácido pteroilglutámico), es una vitamina hidrosoluble del grupo B sintetizada por las bacterias de la flora intestinal y presente en pequeña cantidad en algunos alimentos (fig. 1). Los folatos llevan a cabo funciones esenciales como son la síntesis del ADN o el ARN mediante la aceptación y donación de unidades monocarbonadas unidas a determinados niveles del anillo pteridina, dando lugar así a la síntesis de purinas y pirimidinas y a la conversión de aminoácidos excedentes de la dieta en otros que se ingieran en menor cantidad pero necesarios para el adecuado funcionamiento de nuestro organismo. Además, resulta imprescindible en el ciclo de metilación de los aminoácidos, un paso

---

**Correspondencia:** Raquel de Paz  
Servicio de Hematología y Hemoterapia  
Hospital Universitario La Paz  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
E-mail: depazraquel@terra.es

Recibido: 10-X-2005.  
Aceptado: 1-XII-2005.

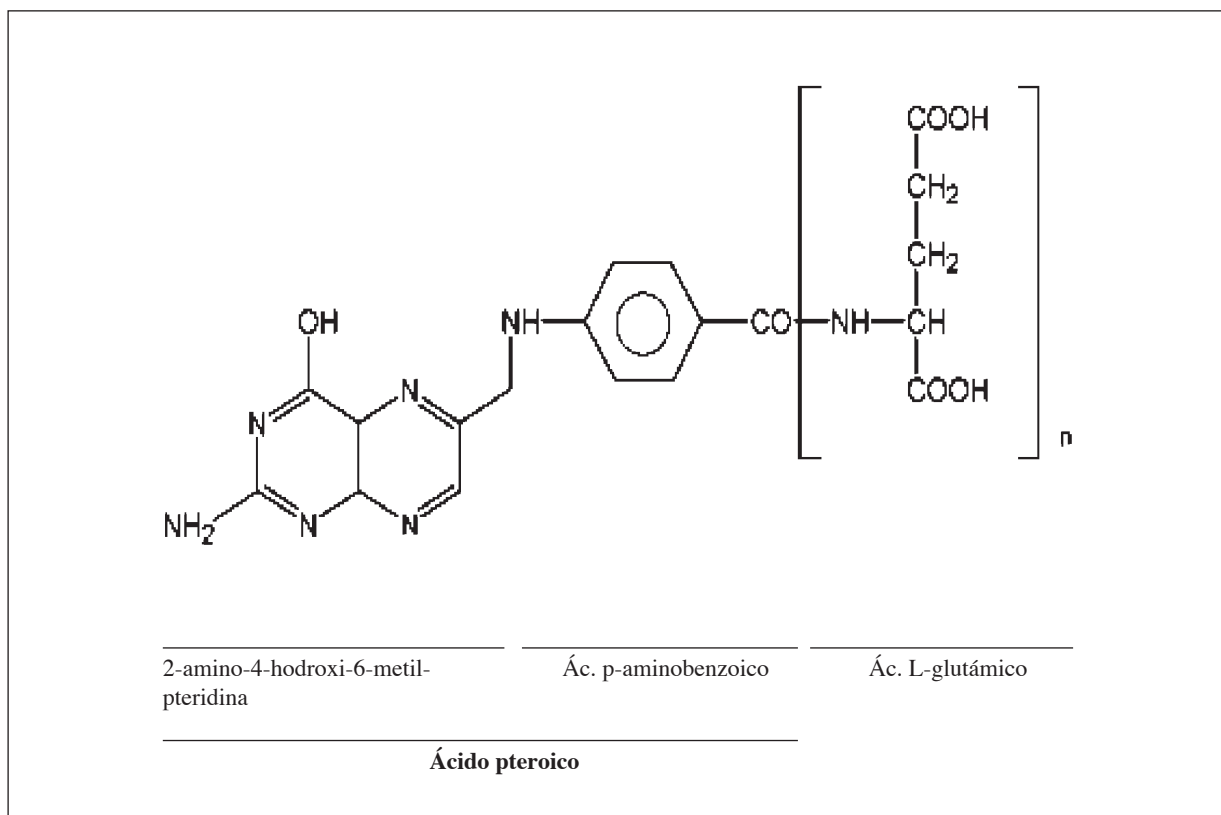


Fig. 1.—Estructura de la molécula de ácido fólico.

fundamental en la reconversión de homocisteína en metionina. La deficiencia crónica de ácido fólico puede llegar a ser muy grave para nuestro organismo, causando una reducción de la capacidad celular de sintetizar ADN y, consecuentemente, impidiendo la capacidad de replicación. Su principal manifestación es la aparición de anemia, aunque también se produce una reducción de la actividad del ciclo de metilación, lo que dará lugar a la aparición de patologías neuronales asociadas a una deficiente biosíntesis de mielina. Por otro lado, niveles bajos de folatos dan lugar a una acumulación de homocisteína plasmática, descrita como un posible factor de riesgo en patologías cardiovasculares. Otro factor a tener en cuenta es la reducción de la cantidad de folatos en mujeres gestantes asociada a un progresivo aumento del riesgo de patologías neonatales como espina bífida y otros defectos neuronales<sup>1</sup>.

### ¿A qué se debe?

Las principales causas de anemia por deficiencia de folatos se pueden dividir en cuatro grandes grupos: por aporte dietético insuficiente, por aumento de los requerimientos, por defectos de su absorción o interacción con fármacos. En la (tabla I) se resumen las

**Tabla I**  
*Causas de anemia megaloblástica por déficit de folatos*

<b>Dieta insuficiente</b> (causa más frecuente)
<b>Etilismo crónico y cirrosis hepática</b>
<b>Aumento de las necesidades</b>
Embarazo, prematuridad, lactancia
Síndromes hemaolíticos crónicos
Procesos inflamatorios crónicos y neoplasias
Hipertiroidismo
Psoriasis (tto. con Metotrexate)
<b>Malabsorción intestinal</b>
Congénita
Por fármacos
Difenilhidantoína y barbitúricos
Anticonceptivos orales
Sulfasalacina, colestiramina, ...
Inducida por etanol
Alteraciones de la mucosa intestinal
Sprue tropical y no tropical
Enfermedad de Crohn
Resección quirúrgica
<b>Fármacos antagonistas del ácido fólico</b>
Metotrexate
Pirimetamina
Trimetoprim
Pentamidina
Triamterene
<b>Trastornos congénitos del metabolismo de los folatos</b>

principales causas de anemia megaloblástica por déficit de folatos.

### ¿A quién afecta?

La principal causa de deficiencia de ácido fólico es la *ingesta insuficiente*, propio de ancianos mal alimentados, jóvenes sometidos a tratamientos de adelgazamiento<sup>2</sup>, personas indigentes y alcohólicos crónicos. Pero también se ven afectadas todas aquellas personas que presentan un aumento de las necesidades por causas fisiológicas (embarazo, lactancia, infancia y adolescencia), y por causas patológicas como los estados de hemólisis crónica, pacientes tratados con antagonistas del ácido fólico, personas con dietas “inadecuadas”, pacientes con VIH o determinadas enfermedades hematológicas.

La principal causa de aumento de los requerimientos de folatos durante el embarazo es el incremento de la eritropoyesis materna o formación de eritrocitos, que produce un aumento de las necesidades de ácido fólico entre 5 a 10 veces, y es que la deficiencia de folatos es una de las causas más frecuentes de anemia durante la gestación<sup>3</sup>. Durante los dos últimos trimestres de embarazo el volumen de eritrocitos total aumenta entre 20 a un 30%.

En los ancianos, al carecer de una dentadura adecuada, habitualmente no pueden tomar verduras frescas o alimentos crudos, y muchas veces la dieta se basa fundamentalmente en conservas enlatadas<sup>4</sup>. En los niños, el déficit de folatos se observa con más frecuencia en los prematuros y tras dietas exclusivas basadas en leche de cabra, cuyo contenido en folatos es muy bajo, o la utilización de sustitutos lácteos sin suplementos vitamínicos.

El *alcohol* también produce una disminución rápida (entre 2 y 4 días) de los niveles séricos de folatos. Los licores destilados están casi desprovistos de ácido fólico, mientras que el vino y la cerveza contienen ácido fólico, pero en cantidades insuficientes para cubrir los requerimientos diarios.

La segunda causa más frecuente de deficiencia de folatos, es el *aumento del consumo*, en los pacientes con hipotiroidismo, síndromes mieloproliferativos crónicos, mieloma o leucemias agudas, síndromes hemolíticos crónicos o aquellas causas de eritropoyesis activa, o pacientes sometidos a hemodiálisis crónica. En las anemias hemolíticas el consumo de folatos puede llegar a ser 20 veces su consumo basal, pudiendo llegar en ocasiones hasta valores de 5 mg/día.

En la dermatitis exfoliativa, como ocurre en la psoriasis, el consumo de folatos puede verse agravado por el tratamiento con metotrexate.

La *malabsorción* como causa de deficiencia de folato es rara. En algunos casos, se ha sugerido la inhibición de la hidrolasa intestinal por algunos fármacos como causa de malabsorción de folatos, aunque este

mecanismo no ha podido ser demostrado. Son más frecuentes aquellos cuadros en los que la malabsorción es secundaria a anomalías de la mucosa intestinal. Las manifestaciones clínicas del *sprue tropical* son secundarias a la malabsorción de grasas, hidratos de carbono, albúmina, calcio, y de forma crónica, cobalamina y folatos. La causa más común de anemia en niños con enfermedad celíaca es la deficiencia de hierro, mientras que el déficit de folatos puede ocurrir en el 10 al 40% de los casos. Por el contrario, el 90% de los pacientes adultos con esta patología tienen alterada la absorción de folatos. La *enfermedad de Crohn* (enteritis regional) produce deficiencia de folatos sólo si produce una afectación intestinal extensa o se desarrollan fístulas. También se ha descrito deficiencia de folatos en la enfermedad de Whipple, la esclerodermia, la amiloidosis y la diverticulosis del intestino delgado. En los casos de *reseción quirúrgica del estómago o atrofia de la mucosa gástrica*, se produce una absorción inadecuada de folatos por la aclorhidria secundaria. Determinados fármacos interfieren la absorción de ácido fólico, en la (tabla II) se resumen algunos de estos fármacos y sustancias conocidas como reductoras de los niveles de folatos.

En el caso de los errores congénitos del metabolismo del folato, éstos son consecuencia de defectos en su transporte a través de los tejidos (intestino, plexos coroides y células hematopoyéticas) o de alteraciones en su utilización intracelular debido a deficiencias enzimáticas<sup>5</sup>.

### ¿Cómo se manifiesta?

Los síntomas debidos a su deficiencia incluyen anorexia o pérdida de apetito, náuseas, diarrea, úlceras bucales y pérdida de pelo. La deficiencia crónica se manifiesta por fatiga, lengua dolorosa e hinchada (glositis), todos ellos, síntomas típicos de anemia.

**Tabla II**  
Fármacos antifólicos

- Acido acetilsalicílico	- Anticonvulsivantes:
- Antiácidos: cimetidina, ranitidina	• fenitoína
- Diuréticos: triamterene	• fenobarbital
- Alcohol	• primidona
- Antibacterianos:	• carbamacepina
• trimetoprim	- Antihipertensivos: metildopa
• nitrofurantoina	- Antilipemiantes: colestiramina
- Antituberculosos:	- Quimioterápicos:
• isoniazida	• metotrexate
• cicloserina	• fluoruracilo
• PAS	- Inmunosupresores:
- Antiparasitarios:	• sulfasalazina
• pirimetamina	• aminopterina
• pentamidina	- Litio
	- Anticonceptivos orales

Partiendo de unos depósitos normales de folato, la deficiencia tarda unos 4 meses en desarrollarse. Si persiste una ingesta deficitaria, acaban por agotarse los depósitos corporales. Los efectos posibles de deficiencia durante el embarazo apuntan a incidencias elevadas de abortos de repetición, anemia megaloblástica de la gestante y de recién nacidos prematuros y de bajo peso, o los llamados defectos del tubo neural que se producen como consecuencia de alteraciones en su configuración física durante la primera etapa del embarazo, y pueden tener lugar a dos niveles: en cerebro (pudiendo dar lugar a una anencefalia o a un encefalocele) y en columna vertebral (espina bífida)<sup>6,7</sup>. La (tabla III) resume las principales complicaciones derivadas de la deficiencia de folatos. Así mismo, como consecuencia de un déficit de folatos se elevan los niveles de homocisteína en sangre<sup>8</sup>. El aumento de los niveles de esta sustancia se considera un factor de riesgo independiente en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En diferentes estudios llevados a cabo se ha encontrado una relación directa entre niveles altos de homocisteína y patologías de tipo cardiovascular. Se sabe por estudios realizados, la importancia de los folatos y las vitaminas B6 y B12 como co-factores en los procesos metabólicos de la homocisteína. Además, se ha encontrado una relación inversa entre la concentración de dicha sustancia y los niveles de folatos en sangre.

### ¿Cómo se diagnóstica?

Un aspecto muy importante es definir con exactitud el defecto vitamínico causante de la anemia megaloblástica, puesto que, la administración de vitamina B<sub>12</sub> a pacientes con deficiencia de ácido fólico puede corregir parcialmente las alteraciones megaloblásticas, y a la inversa, la administración de ácido fólico a pacientes con deficiencia de cobalamina induce la mejoría hematológica, pero empeora el cuadro neurológico<sup>9</sup>. El diagnóstico durante el embarazo de anemia como consecuencia de la deficiencia de folatos es difícil, debido a la situación de “anemia fisiológica” por aumento del volumen plasmático y por la disminución de los niveles de folato sérico y eritrocitario durante la gestación. La Cromatografía líquida

de alta eficacia (HPLC) es una de las metodologías más utilizadas para la determinación de ácido fólico, siendo fiable y rápida ya que permite analizar varios tipos de folatos. No obstante, presenta varios inconvenientes, el principal, aunque no el único, es su elevado coste. Por otra parte, aunque facilita la detección de diferentes moléculas, no es capaz de señalar adecuadamente las que son eficaces, lo que no permite conocer con precisión su biodisponibilidad. Además, la determinación requiere un esfuerzo importante de calibración, ya que hay que conocer todas las moléculas con acción vitamínica, incluyendo las pro-vitaminas, con la finalidad de tener una idea global de la situación.

Para reducir el efecto de estos inconvenientes, en los últimos años se han descrito diversos métodos microbiológicos basados en la incapacidad de algunas bacterias de sintetizar estas sustancias, siendo imprescindibles para su desarrollo. El principio en el que se basan, pues, es conceptualmente simple: a mayor concentración de vitamina en el alimento, mayor capacidad de crecimiento microbiano. Por ello, el empleo de estos microorganismos no solo nos puede dar una idea de la concentración de vitamina, sino de todas las formas activas, incluyendo las pro-vitaminas. Del mismo modo, permite determinar la biodisponibilidad de las diferentes formas, es decir, las reducidas, oxidadas, tratadas térmicamente, etc. De entre los diferentes microorganismos, una especie se ha mostrado especialmente sensible a la falta de folatos, *Enterobacter hirae*, por lo que puede ser empleado como indicador de la presencia de este nutriente esencial.

### ¿Cómo se previene?

Se aconseja que toda mujer embarazada reciba tratamiento con suplementos farmacológicos de ácido fólico o ácido folínico, teniendo en cuenta además, que la deficiencia de folatos se ha asociado a prematuridad, aborto espontáneo, eclampsia, abrupción placentaria y defectos del tubo neural. En pacientes con *síndromes hemolíticos crónicos* (anemia hemolítica autoinmune, esferocitosis hereditaria, talasemia), existe un aumento del consumo de folatos. En algunos estudios, el déficit de folatos en personas mayores de 65 años supera el 40%. En estos casos, está indicada la administración profiláctica de folatos. No obstante, se aconseja la administración de suplementos de folatos, cuando se detecten niveles bajos de fólico eritrocitario. Sin embargo, las manifestaciones clínicas en general, y hematológicas en particular, son escasas. El tratamiento de forma profiláctica se recomienda además, en todos los pacientes sometidos a *gastrectomía total* o *resección ileal*, *prematuros* de bajo peso, pacientes en *hemodiálisis* o con *nutrición parenteral total* que pueden desarrollar anemia megaloblástica aguda, cuando la administración de *difenilhidantoína* sea

**Tabla III**

*Trastornos derivados del déficit de ácido fólico*

- Anemia megaloblástica.
- Espina bífida en el feto
- Labio leporino
- Fisura palatina
- Deformaciones craneofaciales
- Defectos en el tubo neural: 1/750
- Irritabilidad, pérdida de memoria, disminución de las defensas, etc.

necesaria de forma continuada, o en pacientes con *artritis reumatoide o psoriasis en tratamiento con metotrexate*. Las recomendaciones diarias de folatos para un individuo adulto son de 400  $\mu$ g. Los folatos abundan en espinacas, guisantes, coles, judías, aguacates, naranjas, nueces y almendras. También en cereales, legumbres y algunas vísceras animales como el hígado. A pesar de que las necesidades de folatos se pueden cubrir a partir de todos estos alimentos, el calor de la cocción, la oxidación o la luz ultravioleta pueden llegar a inactivarlos. Por tanto siempre es preferible el consumo de productos frescos y crudos. La ingesta necesaria para alcanzar estas necesidades es variable. Oscila entre los 10 g de la levadura, los 200 g para los cereales y el hígado de ternera y los 300 g de las espinacas. Debido a que estas cantidades son algo elevadas, se requiere que el ácido fólico se encuentre en las mejores condiciones posibles, a fin que la ingesta sea la adecuada. Durante el procesado de los alimentos, o durante su cocinado o conservación, se producen ciertas pérdidas, siendo especialmente destacable la oxidación, ya que una exposición excesiva a la luz puede implicar unas pérdidas superiores al 60%. El cocinado es otro proceso en el que se pueden producir pérdidas significativas. Al ser una vitamina hidrosoluble, la cocción puede provocar que los folatos pasen al agua. Como consecuencia, se genera una merma nutritiva en los alimentos, especialmente en vegetales, los alimentos que más comúnmente se preparan con agua. Las elevadas temperaturas, por otra parte, aumentan la capacidad de disolución del agua, con lo que la merma de folatos es más acentuada. Las pérdidas, en este caso, pueden superar el 40%. Para compensar semejante pérdida de vitamina se hace necesario el consumo del agua de cocción, algo que no siempre es factible.

### ¿Cómo se corrige?

Los aspectos fundamentales en la terapéutica de las anemias por deficiencia de folatos, junto al tratamiento de la enfermedad o situación causal de la deficiencia, son la corrección de la deficiencia de vitaminas y la repleción de los depósitos. En el tratamiento de la anemia megaloblástica por déficit de folatos, además de la corrección de la dieta, se recomienda el tratamiento con suplementos farmacológicos de *ácido fólico* por vía oral a dosis de 5 a 10 mg/día y de 15 mg/día *ácido fólico* hasta la normalización hematológica y la comprobación de niveles adecuados<sup>10</sup>. Los vegetales verdes crudos, especialmente las espinacas y el brócoli son alimentos ricos en folatos, sin embargo, su cocción reduce esta vitamina en un 50%. Las frutas, los cereales con cáscara, hígado y riñones son otros alimentos ricos en ácido fólico. La tabla IV refleja la cantidad de folatos que contienen determinados alimentos. Antes de iniciarse el tratamiento debe asegurarse la existencia de niveles adecuados de vitamina B12, y en caso de ser deficitarios, se deberá realizar administración conjunta de

**Tabla IV**  
Clasificación de los alimentos según su contenido en ácido fólico

Alimentos	Contenido en microgramos de ácido fólico por cada 100 g de aluminio
Acelgas	70,88
Aguacate	55,28
Almendras	32,84
Champiñones	19,82
Chocolate	8,92
Chorizo	2,01
Espinacas	29,73
Gambas	6,97
Garbanzos	1,99
Harina de trigo	14,07
Huevo (yema)	47,57
Leche entera	4,08
Manzana	2,03
Merluza	4,98
Naranja	29,85
Nueces	47,57
Pollo (hígado)	293,63
Pollo (muslo)	10,05
Queso de Burgos	2,03
Ternera (hígado)	188,29

ambas sustancias, ya que el tratamiento con folatos exclusivamente en los pacientes con deficiencia de vitamina B12 puede conducir a un empeoramiento de las manifestaciones neurológicas<sup>11</sup>.

El ácido fólico es el preparado farmacológico de elección en el tratamiento de: 1. la toxicidad causada por los antagonistas del ácido fólico como (trimetoprim, pirimetamina); 2. en tratamientos como rescate de quimioterapia con metotrexate<sup>12,13</sup>. 3. en protocolos de quimioterapia, junto al 5-fluoracilo; 4. defectos de la dihidrofolato reductasa; y 5. anemia megaloblástica aguda. En aquellas situaciones de síndrome anémico secundario a deficiencia de hierro, la administración de hierro debe ir acompañada de suplemento farmacológico con folatos, debido al aumento de las necesidades de la médula ósea durante la hiperproducción de hematíes, para lograr una perfecta maduración de la serie roja. En la enfermedad celiaca o durante el embarazo, es frecuente encontrar anemia normocítica como consecuencia de la coexistencia de ferropenia y la deficiencia de folatos. En estos casos es necesario tanto el aporte farmacológico de hierro como suplementos de folatos. Por otro lado, es importante tener en cuenta que en las anemias hemolíticas los requerimientos de folatos pueden llegar a ser de 5 mg/día.

Cuando se inicia el tratamiento con ácido fólico/ácido folínico, puede aparecer una elevación de ácido úrico, que puede prevenirse con la administración de alopurinol. Durante las primeras 48 horas de

tratamiento, como consecuencia de la recuperación de la hematopoyesis normal, se puede producir una disminución del potasio sérico (1-2 mEq/dl en 48 horas), para después normalizarse, aunque en algunos casos puede ser necesario la administración de suplementos de potasio. Cuando se corrige la deficiencia primaria se puede producir un consumo rápido de hierro, que puede precisar su administración complementaria.

### ¿Cómo se mide la respuesta al tratamiento?

El mantenimiento del tratamiento dependerá de la causa subyacente que produzca la deficiencia. Si ésta puede ser corregida (hábitos dietéticos, alcoholismo, antagonistas del ácido fólico), es suficiente la administración de suplementos farmacológicos durante 2 a 3 semanas, junto con el aporte proporcionado por la dieta. Cuando la causa no puede ser corregida será necesario prolongar el tratamiento, siendo necesario en algunos casos su administración durante 4 meses, y en ocasiones de forma mantenida. La respuesta al tratamiento se observa clínicamente a las 24-48 horas, con una clara mejoría del estado general del paciente<sup>12</sup>. La médula ósea se hace normoblástica en 12-48 horas, y la eritropoyesis ineficaz se corrige en las primeras 24 horas, mientras los metamielocitos gigantes pueden persistir durante una semana o más. El signo más temprano y más útil que indica respuesta hematológica es el aumento de los reticulocitos, a partir de los 2 o 3 primeros días de tratamiento, alcanzando su máximo entre los 5-8 días, pudiendo llegar, según el grado de anemia, a una respuesta del 70%. La cifra normal de reticulocitos es de 0,5-2%. El VCM, después de un incremento inicial, por el aumento de los reticulocitos, disminuye gradualmente. La hemoglobina comienza a subir hacia la primera semana de tratamiento, y se normaliza en aproximadamente 8 semanas. Al final de la 3ª semana el recuento de hematíes debe ser aproximadamente de  $3 \times 10^9/L$ ; en caso contrario se debe sospechar la existencia de una deficiencia de hierro, hemoglobinopatía, anemia de los trastornos crónicos o hipotiroidismo. Los neutrófilos aumentan y se normalizan en los primeros 5 días, mientras que la hipersegmentación de los neutrófilos desaparece progresivamente, y generalmente no se observa después de 2 semanas. El recuento de plaquetas también se normaliza en la primera semana, y puede incluso aparecer una trombocitosis transitoria. La bilirrubina, expresión de la eritropoyesis ineficaz, disminuye al final de la primera semana, y aparece dentro de los límites normales después de 3 a 4 semanas. Los niveles de LDH se normalizan en 1-2 semanas.

### RECOMENDACIONES

1. Pensar en anemia megaloblástica por deficiencia de folatos ante un aporte dietético insuficiente, au-

mento de los requerimientos fisiológicos o en situaciones patológicas, en los defectos de absorción o en ante la interacción con fármacos.

2. Se aconseja que toda mujer embarazada reciba tratamiento con suplementos farmacológicos de ácido fólico, debido al riesgo de prematuridad, aborto espontáneo, eclampsia, abrupcio placentae y defectos del tubo neural.

3. La deficiencia de folatos eleva los niveles de homocisteína en sangre, aumentándose el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

4. Antes de iniciarse el tratamiento con folatos debe asegurarse la existencia de niveles adecuados de vitamina B12, y en caso de ser deficitarios, se deberá realizar la administración conjunta de ambas sustancias, ya que el tratamiento con ácido fólico exclusivamente en los pacientes con deficiencia de vitamina B12 puede conducir a un empeoramiento de las manifestaciones neurológicas.

5. La profilaxis se recomienda además, en todos los pacientes sometidos a gastrectomía total o resección ileal, prematuros de bajo peso, pacientes en hemodiálisis o con nutrición parenteral total que pueden desarrollar anemia megaloblástica aguda, cuando la administración de difenilhidantoína sea necesaria de forma continuada, o en pacientes con artritis reumatoide o psoriasis en tratamiento con metotrexate.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Asok C. Antony: Megaloblastic anemias. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE. Hematology. Basic Principles and Practice. Second Edition. Churchill Livingstone. New York 2005, 519-556.
2. Cabezas Hernández I: Malnutrición en Anorexia Nerviosa: enfoque psicosomático y tratamiento multidisciplinar. *Nutr Hosp* 2004, 19(4):225-8.
3. Irlas JA, Iglesias EM, Aviles S, Bernal E, de Valle PB, Moriones L, Maetzu A, Mingo D: Valor nutricional de la dieta en embarazadas sanas. Resultado de una encuesta dietética en gestantes. *Nutr Hosp* 2003, 18(5):248-52.
4. García-Arias MT, Villarino Rodríguez A, García-Linares MC, Rocandio AM, García-Fernández MC: Iron, folate and vitamins B12 & C dietary intake of an elderly institutionalized population in Leon, Spain. *Nutr Hosp* 2003, 18(4):222-5.
5. Zarazaga A, Garcia de Lorenzo A, Montanes P, Culebras JM: Folate in human nutrition, Different clinical situations in which folate deficiencies exist. *Nutr Hosp* 1991, 6(4):207-26.
6. Ramaekers VT, Blau N: Cerebral folate deficiency. *Dev Med Child Neurol* 2004, 46(12):843-51.
7. Cabrera RM, Hill DS, Etheredge AJ, Finnell RH: Investigations into the etiology of neural tube defects. *Birth Defects Res C Embryo Today* 2004, 72(4):330-44.
8. Ariogul S, Cankurtaran M, Dagli N, Khalil M, Yavuz B: Vitamin B(12), folate, homocysteine and dementia: are they really related. *Arch Gerontol Geriatr* 2005, 40(2):139-46.
9. Malouf M, Grimley EJ, Areosa SA: Folic acid with or without vitamin B12 for cognition and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003, (4):CD004514.
10. Rivero Urgell M, Arauz F, Olivares S, Pí M, Blasi M, Quer J, Bruguera C: Complementos vitamínicos y minerales presentes en el mercado español. *Nutr Hosp* 2004, 19(5): 314.

11. Ortiz-Leyba C, Gómez-Tello V, Serón Arbeloa: Requerimientos de macronutrientes y micronutrientes. *Nutr Hosp* 2005, 20 (Supl. 2):13-17.
12. Kager L, Cheok M, Yang W, Zaza G, Cheng Q, Panetta JC, Pui CH, Downing JR, Relling MV, Evans WE: Folate pathway gene expression differs in subtypes of acute lymphoblastic leukemia and influences methotrexate pharmacodynamics. *Clin Invest* 2005, 115(1):110-7.
13. Rosowsky A, Forsch RA, Wright JE: Synthesis and in vitro antifolate activity of rotationally restricted aminopterin and methotrexate analogues. *J Med Chem* 2004, 47(27):6958-63.