



**Biblioteca  
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

## Administración de suplementos de folato en pacientes con anemia de células falciformes (Revisión)

Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HHK, Abas ABL, Vance LD, Stover PJ

Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HH, Abas ABL, Vance LD, Stover PJ.  
Folate supplementation in people with sickle cell disease  
(Administración de suplementos de folato en pacientes con anemia de células falciformes).  
*Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD011130.  
DOI: [10.1002/14651858.CD011130.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011130.pub3).

[www.cochranelibrary.com/es](http://www.cochranelibrary.com/es)

[Revisión de intervención]

# Administración de suplementos de folato en pacientes con anemia de células falciformes

Ruchita Dixit<sup>1</sup>, Sowmya Nettem<sup>2</sup>, Simerjit S Madan<sup>3</sup>, Htoo Htoo Kyaw Soe<sup>4</sup>, Adinegara BL Abas<sup>1</sup>, Leah D Vance<sup>5</sup>, Patrick J Stover<sup>6</sup><sup>1</sup>Department of Community Medicine, Melaka-Manipal Medical College (Manipal Academy of Higher Education), Melaka, Malaysia.<sup>2</sup>Department of Periodontics, Faculty Of Dentistry, Melaka-Manipal Medical College, Melaka, Malaysia. <sup>3</sup>Department of Orthopaedics, UNIVERSITI TUNKU ABDUL RAHMAN, KAJANG, Malaysia. <sup>4</sup>Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Melaka-Manipal Medical College, Manipal Academy of Higher Education (MAHE), Melaka, Malaysia. <sup>5</sup>School of Medicine, Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA. <sup>6</sup>Division of Nutritional Sciences, Cornell University, Ithaca, NY, USA**Contacto:** Ruchita Dixit, [drruchitadixit@gmail.com](mailto:drruchitadixit@gmail.com).**Grupo Editorial:** Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Enfermedades Genéticas.**Estado y fecha de publicación:** Estable (no se espera ninguna actualización por las razones que se indican en “Novedades”), publicada en el número 4, 2021.**Referencia:** Dixit R, Nettem S, Madan SS, Soe HH, Abas ABL, Vance LD, Stover PJ. Folate supplementation in people with sickle cell disease (Administración de suplementos de folato en pacientes con anemia de células falciformes). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 3. Art. No.: CD011130. DOI: [10.1002/14651858.CD011130.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011130.pub3).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley &amp; Sons, Ltd.

## RESUMEN

### Antecedentes

La anemia de células falciformes es un grupo de trastornos que afecta la hemoglobina y causa eritrocitos con deformación en hoz o medialuna. Se caracteriza por anemia, aumento de la susceptibilidad a las infecciones y episodios de dolor. La enfermedad se adquiere al heredar genes anormales de ambos padres, cuya combinación provoca diferentes formas de la enfermedad. Debido al aumento en la eritropoyesis en los pacientes con ACF, existe la hipótesis de que tienen un mayor riesgo de deficiencia de folato. Por este motivo, los niños y los adultos con ACF, en particular los que presentan anemia de células falciformes, habitualmente toman 1 mg de ácido fólico por vía oral todos los días sobre la base de que así se completarán las reservas de folato agotadas y se reducirán los síntomas de anemia. Por lo tanto, es importante evaluar la función de la administración de suplementos de folato en el tratamiento de la anemia de células falciformes.

### Objetivos

Analizar la eficacia y los efectos adversos posibles de la administración de suplementos de folato (folato que se encuentra naturalmente en los alimentos, administrados como alimentos fortificados o suplementos adicionales como comprimidos) en pacientes con ACF.

### Métodos de búsqueda

Se realizaron búsquedas en el Registro de Ensayos de Hemoglobinopatías del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Enfermedades Genéticas (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group Haemoglobinopathies) que incluye las referencias identificadas mediante búsquedas exhaustivas en bases de datos electrónicas y búsquedas manuales en revistas pertinentes y libros de resúmenes de actas de congresos. También se realizaron búsquedas adicionales en ambas bases de datos electrónicas y en registros de ensayos clínicos.

Fecha de la última búsqueda en el registro de ensayos de Hemoglobinopatías del Grupo Cochrane de Fibrosis Quística y Enfermedades Genéticas (Cochrane Cystic Fibrosis and Genetic Disorders Group): 17 noviembre de 2017.

### Criterios de selección

Ensayos aleatorizados controlados con placebo de la administración de suplementos de folato para la anemia de células falciformes.

## Obtención y análisis de los datos

Se utilizaron los procedimientos metodológicos estándar definidos por Cochrane.

Cuatro autores de la revisión, de forma independiente, evaluaron la elegibilidad y el riesgo de sesgo de los ensayos incluidos, y extrajeron y analizaron los datos incluidos en la revisión. La calidad de la evidencia se evaluó mediante GRADE.

## Resultados principales

Un ensayo realizado en 1983 fue elegible para su inclusión en la revisión. Es un ensayo doble ciego, cuasialeatorizado, controlado con placebo de administración de suplementos de ácido fólico en pacientes con anemia de células falciformes. Participaron 117 niños con drepanocitosis homocigótica (SS, por sus siglas en inglés), de seis meses a cuatro años de edad, durante un período de un año (el análisis se limitó a 115 niños).

Las medidas del folato sérico, obtenidas después del ingreso al ensayo a los seis y 12 meses, estuvieron disponibles en 80 de 115 (70%) participantes. Hubo diferencias significativas entre los grupos de ácido fólico y placebo con respecto a los valores del folato sérico por encima de 18 µg/l y los valores por debajo de 5 µg/l (evidencia de baja calidad). En el grupo de ácido fólico, se observaron valores por encima de 18 µg/L en 33 de 41 participantes (81%) en comparación con seis de 39 participantes (15%) en el grupo placebo (lactato de calcio). Además, ningún participante del grupo de ácido fólico tuvo niveles de folato sérico por debajo de 5 µg/L, mientras que en el grupo placebo, 15 de 39 participantes (39%) tuvieron niveles por debajo de este umbral. Los índices hematológicos se midieron en 100 de 115 (87%) participantes al inicio y al año. Después de realizar el ajuste por sexo y grupo etario, los investigadores no informaron diferencias significativas entre los grupos del ensayo con respecto a las concentraciones totales de hemoglobina al inicio o al año (evidencia de baja calidad). Es importante señalar que ninguno de los datos brutos de los resultados enumerados anteriormente estuvo disponible para el análisis.

Las proporciones de participantes que experimentaron determinados eventos clínicos se analizaron en los 115 participantes, para los cuales hubo datos brutos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas; sin embargo, el ensayo no tuvo el poder de investigar las diferencias entre los grupos de ácido fólico y de placebo con respecto a: infecciones menores, riesgos relativos (RR) 0,99 (intervalo de confianza (IC) del 95%: 0,85 a 1,15) (evidencia de baja calidad); infecciones mayores, RR 0,89 (IC del 95%: 0,47 a 1,66) (evidencia de baja calidad); dactilitis, RR 0,67 (IC del 95%: 0,35 a 1,27) (evidencia de baja calidad); secuestro esplénico agudo, RR 1,07 (IC del 95%: 0,44 a 2,57) (evidencia de baja calidad); o episodios de dolor, RR 1,16 (IC del 95%: 0,70 a 1,92) (evidencia de baja calidad). Sin embargo, los investigadores informaron una proporción mayor de episodios de dactilitis repetida en el grupo placebo y ocurrieron dos o más ataques en diez de 56 participantes en comparación con dos de 59 en el grupo de ácido fólico ( $P < 0,05$ ).

El crecimiento, determinado por la talla para la edad y el peso para la edad, así como la talla y la velocidad de crecimiento, se midió en 103 de los 115 participantes (90%), para los cuales no hubo datos brutos disponibles. Los investigadores no informaron diferencias significativas en el crecimiento entre los dos grupos.

El ensayo presentó alto riesgo de sesgo con respecto a la generación de la secuencia aleatoria y los datos de resultado incompletos. Hubo riesgo incierto de sesgo con respecto a la ocultación de la asignación, la evaluación de los resultados y el informe selectivo. Finalmente, hubo bajo riesgo de sesgo con respecto al cegamiento de los participantes y el personal. En general, la calidad de la evidencia de la revisión fue baja.

No se identificaron ensayos para otras comparaciones elegibles, a saber: suplementos de folato (alimentos fortificados y suplementos físicos con tabletas) versus placebo; suplementos de folato (que se producen naturalmente en la dieta) versus placebo; suplementos de folato (alimentos fortificados y suplementos físicos con tabletas) versus suplementos de folato (que se producen naturalmente en la dieta).

## Conclusiones de los autores

La revisión incluyó un ensayo doble ciego controlado con placebo de administración de suplementos de ácido fólico en niños con anemia de células falciformes. En general, el ensayo presentó evidencia contradictoria sobre los resultados de la revisión. No se identificaron ensayos en adultos. A partir de la evidencia limitada proporcionada, se puede concluir que, aunque es posible que la administración de suplementos de ácido fólico pueda aumentar los niveles de folato sérico, aún se desconoce el efecto de la administración de suplementos sobre la anemia y cualquier síntoma de la anemia.

Si se realizaran más ensayos, éstos podrían añadir evidencia sobre la eficacia de los suplementos de folato. Los futuros ensayos deben evaluar los resultados clínicos como la concentración de folato, la concentración de hemoglobina, los efectos adversos y beneficiosos de la intervención, especialmente con respecto a la morbilidad relacionada con la ACF. Estos ensayos deben incluir pacientes con ACF de todas las edades y de ambos sexos, en cualquier contexto. Para investigar los efectos de la administración de suplementos de folato, los ensayos deben seleccionar a más participantes y tener una duración más larga, con un seguimiento a largo plazo, que el ensayo actualmente incluido en esta revisión. Sin embargo, no se prevé que se realicen más ensayos de esta intervención, por lo que la revisión ya no se actualizará periódicamente.

## RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

### Administración de suplementos de folato en pacientes con anemia de células falciformes

#### Pregunta de la revisión

Se deseaba evaluar la efectividad y la seguridad de la administración de suplementos de folato (folato que se encuentra naturalmente en los alimentos, administrado como alimentos fortificados o suplementos adicionales como comprimidos) en pacientes con anemia de células falciformes (ACF).

#### Antecedentes

La anemia de células falciformes es un grupo de trastornos que afectan la hemoglobina (la molécula en los eritrocitos que suministra oxígeno a las células de todo el cuerpo) y dan lugar a eritrocitos con deformación en hoz o medialuna. Se caracteriza por anemia (la sangre no puede llevar suficiente oxígeno a todo el cuerpo), infecciones repetidas y episodios de dolor. Si bien la ACF se encontró originalmente en los trópicos y subtropicales, debido a la migración, ahora es común en todo el mundo. Hay tres medidas preventivas utilizadas ampliamente para tratar la anemia de células falciformes que incluyen la penicilina, la inmunización contra la infección neumocócica y la administración de suplementos de folato. El folato es una vitamina B hidrosoluble necesaria para la eritropoyesis (el proceso que produce eritrocitos). Debido a que hay un aumento de la eritropoyesis en los pacientes con anemia de células falciformes, se cree que pueden requerir mayor ingesta de folato a través de suplementos o mediante la dieta. Sin embargo, la falta de estudios de investigación basados en evidencia significa que todavía no está claro si los efectos beneficiosos de la administración de suplementos superan el riesgo de los posibles efectos adversos.

#### Fecha de la búsqueda

La evidencia está actualizada hasta: 17 noviembre de 2017.

#### Características de los estudios

Se incluyó un ensayo con 117 niños de entre seis meses y cuatro años de edad con anemia de células falciformes. Es un ensayo controlado doble ciego (ni los participantes ni los médicos sabían a qué grupo de tratamiento habían sido asignados los participantes) de un año que comparó a niños que recibieron suplementos de ácido fólico versus niños que recibieron placebo (un tratamiento "simulado").

#### Resultados clave

Los investigadores del ensayo informaron que la administración de suplementos de ácido fólico dio lugar a niveles más altos de ácido fólico medidos en la sangre. Sin embargo, no hubo diferencias en las concentraciones de hemoglobina al final de un año.

El ensayo también informó los factores clínicos vinculados al tratamiento, incluido el crecimiento, las infecciones graves y leves, el secuestro esplénico agudo y los episodios de dolor óseo o abdominal. Los investigadores no informaron de ninguna diferencia en estos resultados desde el inicio hasta el final del ensayo; sin embargo, el ensayo no fue lo suficientemente grande como para detectar ninguna de las posibles diferencias informadas entre el grupo de ácido fólico y el grupo de placebo.

#### Calidad de la evidencia

En el ensayo incluido, no estuvo clara la forma en que los participantes fueron asignados a recibir ácido fólico o placebo. Tampoco se describió el método para asegurar que los participantes y el personal del ensayo no supieran qué tratamiento recibía cada paciente (llamado ocultación de la asignación). Estos dos factores significan que el ensayo tuvo un alto riesgo de resultados sesgados.

El ensayo no incluye muchos participantes. Muchas de las variables de evaluación clínicas no se diseñaron para mostrar diferencias entre los pacientes que recibieron ácido fólico y los que recibieron placebo. Lo anterior significa que los resultados de este ensayo son imprecisos y por lo tanto, difíciles de interpretar.

Finalmente, la revisión se realizó para investigar la administración de suplementos de folato (folato que se encuentra naturalmente en los alimentos, administrado como alimentos fortificados o suplementos adicionales como comprimidos) en niños y adultos. Debido a que solamente se identificó un ensayo que investigó una forma de administración de suplementos en niños, los resultados no son útiles para otras poblaciones.

Por lo tanto, se consideró que la evidencia del ensayo incluido era de baja calidad. A partir de solamente un estudio de baja calidad con evidencia que muestra que la administración de suplementos de folato eleva los niveles sanguíneos de ácido fólico, no es posible establecer si este tratamiento es efectivo.

Se necesitan más ensayos con más pacientes y una mayor duración del tratamiento (y seguimiento) de la suplementación con folato en pacientes con ECF para fortalecer esta revisión; sin embargo, no se prevé la realización de más ensayos de esta intervención, por lo que la revisión ya no se actualizará regularmente.