

Ácido fólico, metabolismo metionina y fisura del paladar

Gregorio Varela Moreiras
Universidad CEU San Pablo
Fundación Española de la Nutrición

¿Qué es el ácido fólico?

- El término ácido fólico se aplica en realidad a toda una familia de vitámeros con actividad biológica equivalente.
- Otros términos como **folato, folatos, folacina, o vitamina B9** se suelen emplear indistintamente.

Terminología

- **Ácido Fólico**

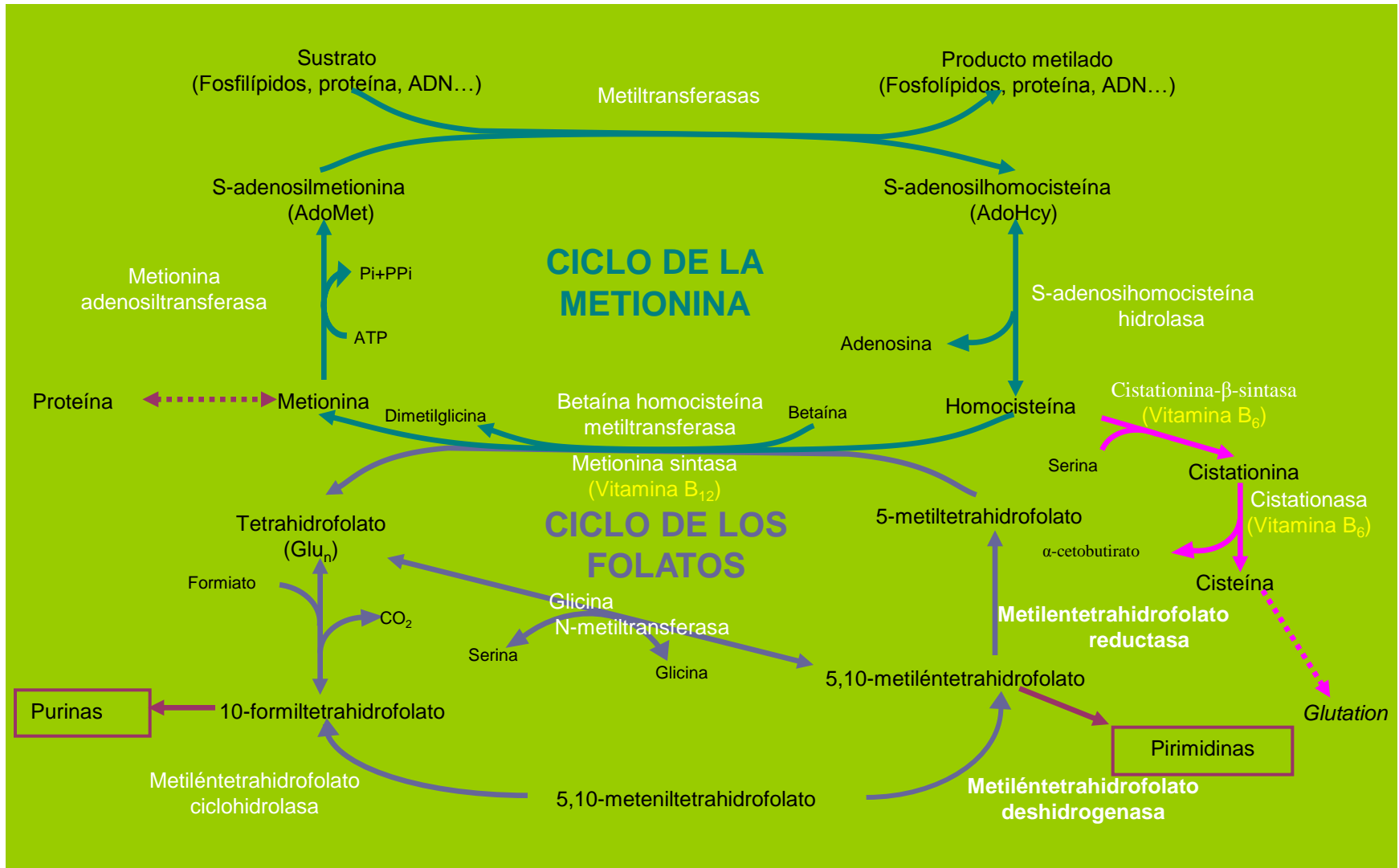
- *Forma sintética (suplementos, alimentos fortificados)*
- *monoglutamato*
- *sin ligandos a la molécula básica*

- **Folatos**

- *formas naturales (vegetales y tejidos animales)*
- *poliglutamatos*
- *Habitualmente, con un ligando monocarbonado*

La "conexión metabólica"

Ciclo metionina



De la **anemia megalobástica** a las **nuevas funciones**



- **Prevención Defectos del Tubo Neural.**
- **Disminución del riesgo cardiovascular.....homocisteína**
- **Cáncer colorrectal.**
- **Función cognitiva.**
- **Enfermedades neurodegenerativas.**
- **Osteoporosis.**

Nuevas Funciones de los Folatos

la “hoja de ruta”...*más allá de la prevención de la anemia megaloblástica*

- **Principios de los años 1990:**

La suplementación con ácido fólico durante la etapa periconcepcional reduce, en aproximadamente un 70%, la incidencia de **malformaciones congénitas** (DTN).

- **Finales de los años 1990**

Se identifica la hiperhomocisteinemia como factor de riesgo en la **enfermedad cardiovascular**. La suplementación con ácido fólico reduce la concentración elevada de homocisteína.

- **Finales de los años 1990**

Los estudios epidemiológicos muestran que un estado nutricional inadecuado para los folatos se asocia a un mayor riesgo de **cáncer colorrectal**.

- **Principios de los años 2000**

Se investiga la posible asociación entre el estado inadecuado en folatos y la **demencia** o las **enfermedades neurodegenerativas**.

Se investiga la asociación con **osteoporosis**.

Ingestas Recomendadas (IR) de ácido fólico para la población española

Edad (años)	IR ácido fólico (µg/día)
Niños y niñas	
0,0 a 0,5	40
0,5 a 1,0	60
1 a 3	100
4 a 5	200
6 a 9	200
Hombres	
10 a 12	300
13 a \geq 60	400
Mujeres	
10 a 12	300
13 a \geq 60	400
Gestación	600
Lactancia	500

Se han duplicado desde la pasada edición

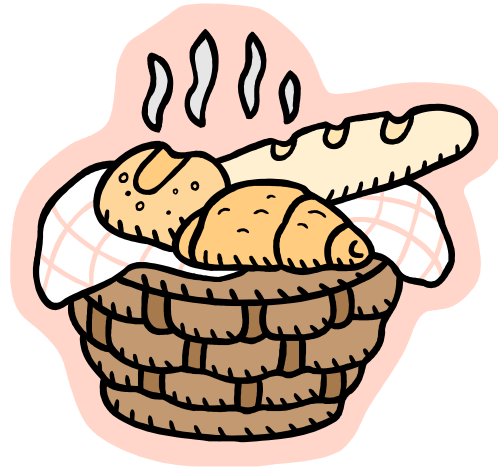
Estrategias



- *Dieta adecuada*
- *Suplementos farmacológicos*
- *Alimentos fortificados*



La “nueva” fortificación



La política de fortificación obligatoria se inició en **EEUU** y **Canadá en 1998** (**$140 \mu\text{g}/100 \text{g}$ alimento**)

Actualmente hay **>60 países** que la han implantado.

***¿RESULTADOS DE LA
POLÍTICA DE
FORTIFICACIÓN
OBLIGATORIA
Y...VOLUNTARIA?***

Resultados prevalencia e incidencia de DTN en EEUU

- Se ha reducido la prevalencia de estos defectos entre un 19% y un 27%, aunque las expectativas eran notablemente superiores (reducción entre el 40-50%).
- **Aumento espectacular en la concentración sanguínea de folato (plasma, suero, eritrocito)**
- **Marcada reducción en la concentración de homocisteína**

Estudios observacionales sobre el efecto de la fortificación en la prevalencia de DTN en EEUU: porcentaje de reducción de la



prevalencia de DTN (espina bifida y anencefalia) tras la fortificación.

Fuente	Periodos de obtención de datos	Reducción de la prevalencia de espina bífida	Reducción de la prevalencia de anencefalia	Reducción de la prevalencia de DTN	Referencia
Certificados de nacimiento	oct 1995-dic 1996 y oct 1998-dic 1999	23 %	11%	19 %	Honein, 2001
Certificados de nacimiento	1996 y 2001	24 %	21 %	23 %	CDC, 2002a
Sistemas de vigilancia, algunos con examen prenatal	ene1995-dic 1996 y oct 1998- dic1999	31 %	16 %	---	Williams, 2002
Sistemas de vigilancia con examen prenatal	1995-1996 y 1999-2000	34 %	16 %	27 %	CDC, 2004

Comparación en DTN por países

País	DTN (por 10,000 nacimientos)
EEUU (CDC,2004)	
Prefortificación	5.5
<i>Postfortificación</i>	<i>3.8</i>
Canada (Public Health Agency)	
Prefortificación	7.6
<i>Postfortificación</i>	<i>5.4</i>
Chile (López-Camelo et el. 2005)	
Prefortificación	17.5
<i>Postfortificación</i>	<i>7.9</i>
Newfoundland (Liu et al.,2004)	
Prefortificación	43.6
<i>Postfortificación</i>	<i>9.6</i>
Inglaterra y Gales (2002)	6.3
Escocia (2001)	8.1
Irlanda del Norte (2001)	7.8
España (MSC, 2000)	8.0

Efecto de la fortificación obligatoria de los alimentos con ácido fólico sobre el estado nutricional en folato de la población estadounidense

Estudio	Prefortificación	Postfortificación	Referencia
Framingham Offspring Hombres y mujeres de 32 a 80 años, no toman suplementos	Folato sérico 4,6 µg/l Folato eritrocitario 325 µg/l	Folato sérico 10,0 µg/l Folato eritrocitario 450 µg/l	Choumenkovitch et al.2001 Jacques et al. 1999
NHANES III – NHANES 1999-2000 Hombres y mujeres ≥ 3 años	Folato sérico 5,5 µg/l Folato eritrocitario 173 µg/l	Folato sérico 14,2 µg/l Folato eritrocitario 276 µg/l	Pfeiffer, 2005
NHANES III – NHANES 1999-2000 Hombres y mujeres no suplementados ≥ 20 años	Folato sérico 5,0 µg/l Folato eritrocitario 165 µg/l	Folato sérico 11,8 µg/l Folato eritrocitario 260,4 µg/l	Dietrich, 2005
NHANES III, NHANES 1999-2000 y NHANES 2001-2002 Hombres y mujeres ≥ 2 meses	Folato sérico 5,3 µg/l Folato eritrocitario 172 µg/l	Folato sérico 13,3 µg/l (1999-2000) y 12,3 µg/l (2001-2002) Folato eritrocitario 272 µg/l (1999-2000) y 269 µg/l (2001-2002)	Ganji, 2006

¿Puede tener consecuencias adversas un exceso de ácido fólico?

- **Visión “convencional”:** **NO** hay problema por su carácter hidrosoluble.
 - a) enmascaramiento deficiencia en B12
 - b) fármacos “antifolato”
- **Visión “alternativa”:** **NO** hay información suficiente a medio/largo plazo.
- **Va a depender de la edad y estado fisiológico**

Fisuras labio-palatinas y folatos

- El ácido fólico reduce en un elevado % el riesgo de los defectos del tubo neural.
- Controversia en cuanto al papel beneficioso del suplemento dietario del mismo para prevenir la fisura palatina.
- Escasez de estudios, y no bien caracterizados, estando la metodología no validada. Gran heterogeneidad, protocolos no estandarizados, etc.
- Factores confundentes no bien ajustados

Fisuras labio-palatinas y folatos

Estudios observacionales

- Algunos estudios han demostrado un papel preventivo del ácido fólico contenido en suplementos multivitamínicos, aunque la evidencia es contradictoria.
- En un reciente metaanálisis, la reducción que se observa es del 18% para labio + paladar hendidos, y no para el caso de sólo fisura palatina.

Fisuras labio-palatinas y folatos

Efecto de la fortificación obligatoria

- La evidencia para la prevención de las fisuras orofaciales es mucho más débil que para el caso de los DTN, en la etapa postfortificación.
- En los escasos resultados de seguimiento realizados en EEUU, el rango de reducción ha sido del 3-14%, sin significación estadística.
- Sin embargo, un reciente registro de los nacimientos correspondientes a 45 Estados desde 1999 hasta el año 2002, muestra una disminución significativa del 6%.

Fisuras labio-palatinas y folatos

Estudios de intervención

- Son muy escasos los estudios llevados a cabo hasta ahora para poder extraer conclusiones.
- Se observa, en cualquier caso, en madres recurrentes, que el rango de disminución oscila entre un 24-100%.

Hipótesis de trabajo

- Se pretende, por un lado, un mejor conocimiento de la regulación nutricional del metabolismo metionina/metilación en la etiología/prevención de las fisuras orofaciales. Igualmente, se evalúa la importancia del estrés oxidativo en la patología.
- El L-metilfolato se presenta como estrategia terapéutica de prevención en la fisura palatina, con mayor eficacia y seguridad que los estudios llevados a cabo hasta la actualidad con el ácido fólico.

Hipótesis de trabajo

- Además, conocer cómo la dieta, estado nutricional, hábitos alimentarios y estilos de vida de los progenitores de pacientes afectados están implicados en mayor o menor medida en la etiología de la enfermedad.
- La evaluación es pionera e imprescindible para la toma de decisiones en políticas de prevención y terapia en malformaciones congénitas de diferente etiología.

OBJETIVOS

EN LOS MODELOS EXPERIMENTALES ANIMALES

1. Estudiar la relación existente entre el metabolismo de la metionina/metilación y la fisura palatina, utilizando modelos animales representativos de los diferentes tipos de la patología (y realizar su seguimiento longitudinal en distintas condiciones nutricionales (control y suplementación moderada con L-5-metiltetrahydrofolato, 8 mg/kg peso corporal).
2. Conocer el estado de los marcadores del ciclo metionina-metilación tanto en tejido diana (paladar), y efectuar el estudio comparativo con órganos de gran importancia como hígado y cerebro.
3. Analizar, además, el estado de oxidación redox y la hematopoyesis.
4. Investigar si la administración del metilfolato a las madres de los ratones *Tgf-b3 -/-* produce efectos adversos, que pudieran estar mediados por una alteración en las rutas metabólicas del ciclo metionina /metilación.

OBJETIVOS

EN EL ESTUDIO EN HUMANOS

- 1. Evaluar el estado de nutrientes donadores de grupos metilo, a través de la dieta, alimentos fortificados, y suplementos nutricionales, en pacientes que padezcan primordialmente fisura palatina, pero también los diferentes tipos de fisuras orofaciales, así como en sus progenitores, y su asociación con el riesgo de padecer fisura palatina.**
- 2. Asociación mediada por la dieta de los hábitos alimentarios y estilos de vida en relación con el riesgo de ocurrencia o recurrencia de fisura palatina, especialmente folato y vitaminas B2, B6 y B12.**
- 3. Análisis del estado nutricional de folato y otros micronutrientes relacionados (vitaminas B2, B6 y B12), así como el estado de metilación y estado de oxidación, en el riesgo de padecer fisura palatina.**



Muchas gracias !

www.uspceu.es

www.fen.org.es

