

Impacto de las Intervenciones con Ácido Fólico en la Salud Humana

Omar Dary, Ph.D.

A₂Z/El Proyecto de Micronutrientes y Ceguera Infantil de USAID.



USAID
FROM THE AMERICAN PEOPLE



Academy for Educational Development



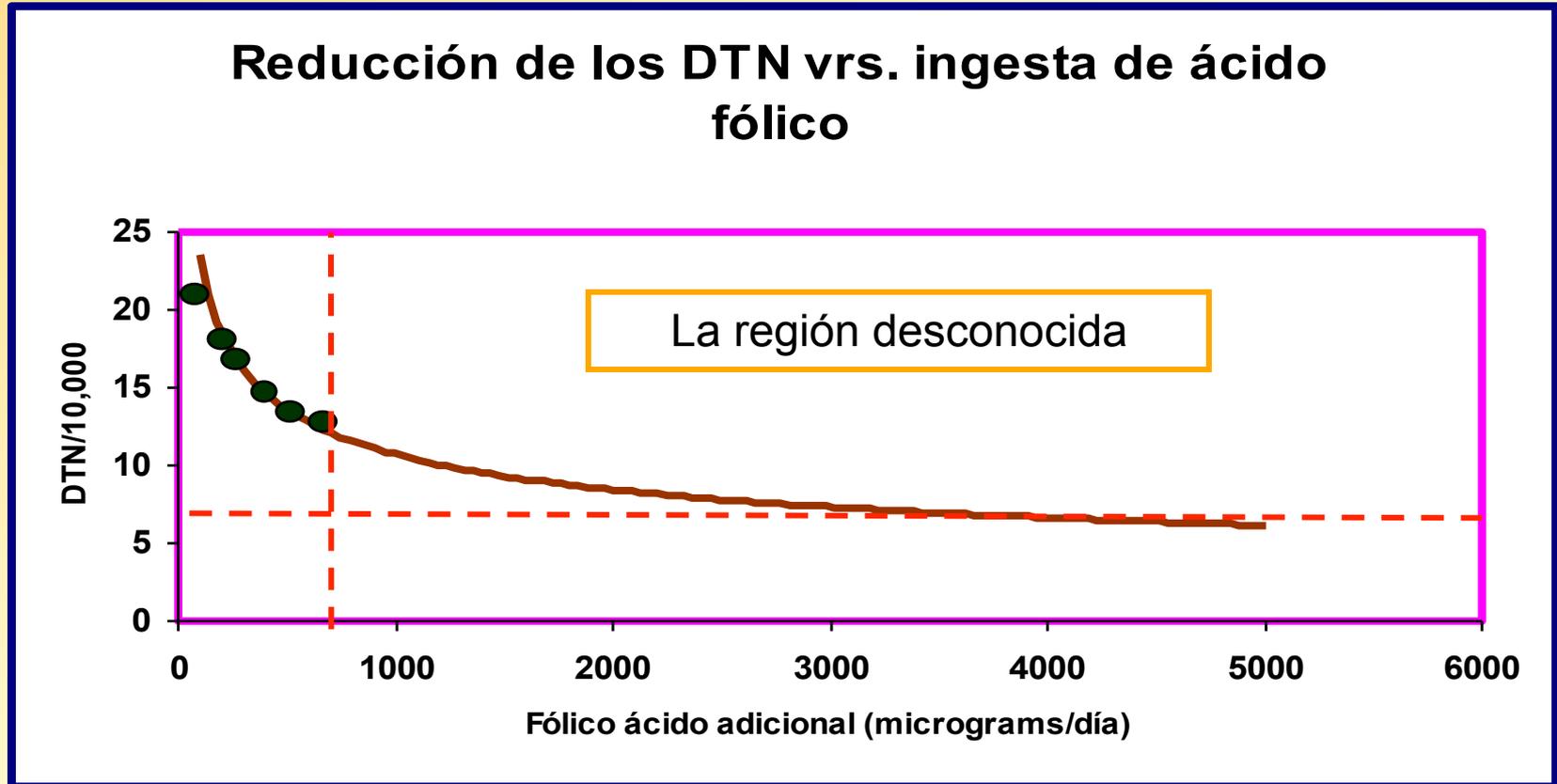
Descubrimiento de que suplementación con ácido fólico reduce recurrencia DTN (casos DTN/10,000 embarazos)

País	Año	Control	+ Min. y Vit. No Ac. Fólico	+ Min. y Vit. + Ac. Fólico	+ Acido Fólico	Referencia
U.K.	1976 y antes	470	-	70 [360 µg/día]	-	1
U.K.	1980's	3333	0	0 [4000 µg/día]	0 [4000 µg/día]	2
Irlanda	1981-88	291	112	0 [360 µg/día]	0 [360 µg/día]	3
Inter-País	1983-91	423	272	117 [4000 µg/día]	78 [4000 µg/día]	4

Referencias:

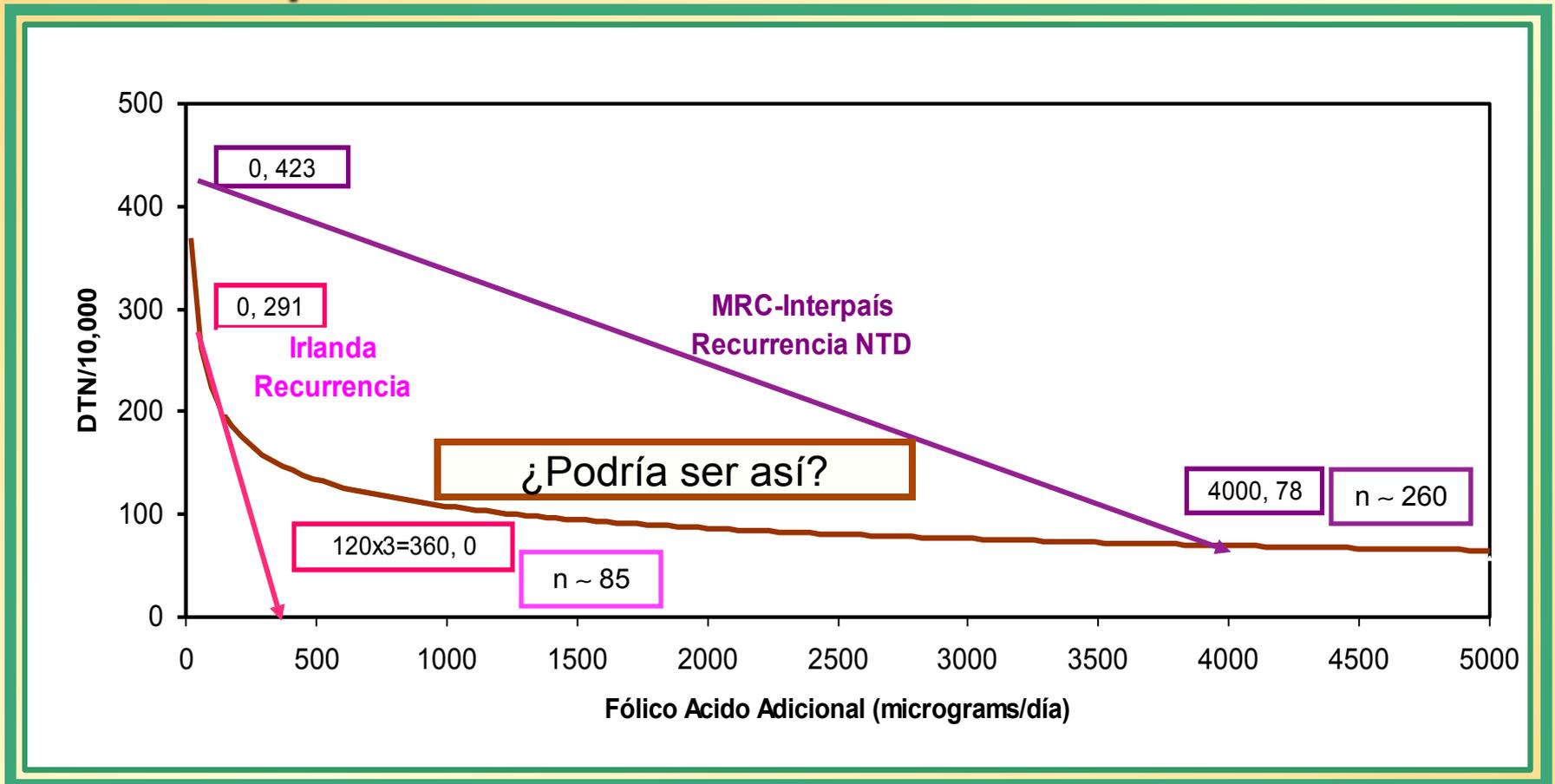
1. Smithells et al., *Lancet* 1983; i:1027-1031.
2. Laurence et al., *Br Med J* 1981; 1509-1031.
3. Kirke et al., *Arch Dis Child* 1992; 1442-1446.
4. MRC. *Lancet* 1991; 338:131-137.

Reducción de los DTN sigue un modelo de “saturación”



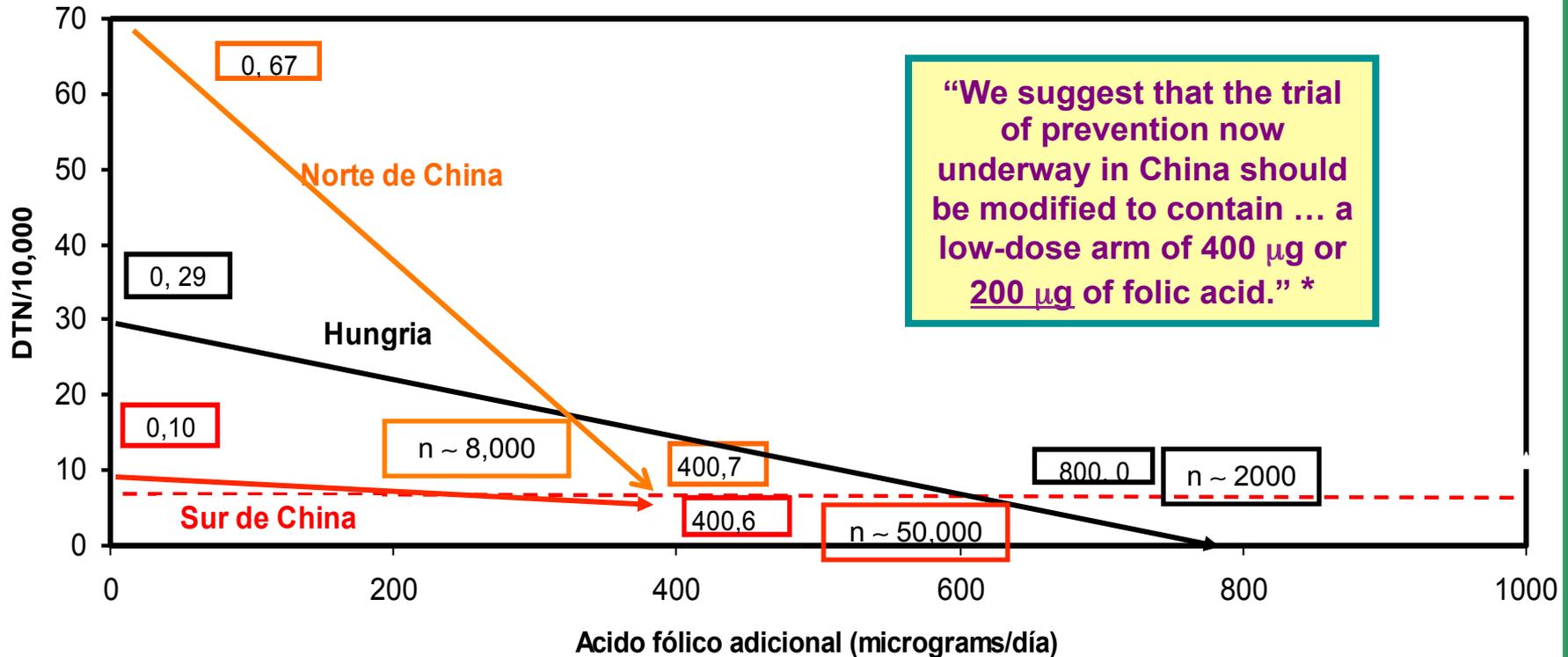
Basado en: Daly LE et al. *J Am Me Sci* 1995; **274**:1698;
and Daly S et al. *Lancet* 1997; **350**:1666.

Reducción de las DTN por suplementación con ácido fólico



Referencias: MRC – *Lancet* 1991;**338**:131.
Irlanda: Kirke et al. *Arch Dis Child* 1992;**67**:1442.

Disminución de la prevalencia (incidencia) de DTN por suplementación con ácido fólico



Referencias:

Hungría: Czeizel and Dudás *N Engl J Med* 1992;**327**:1832.

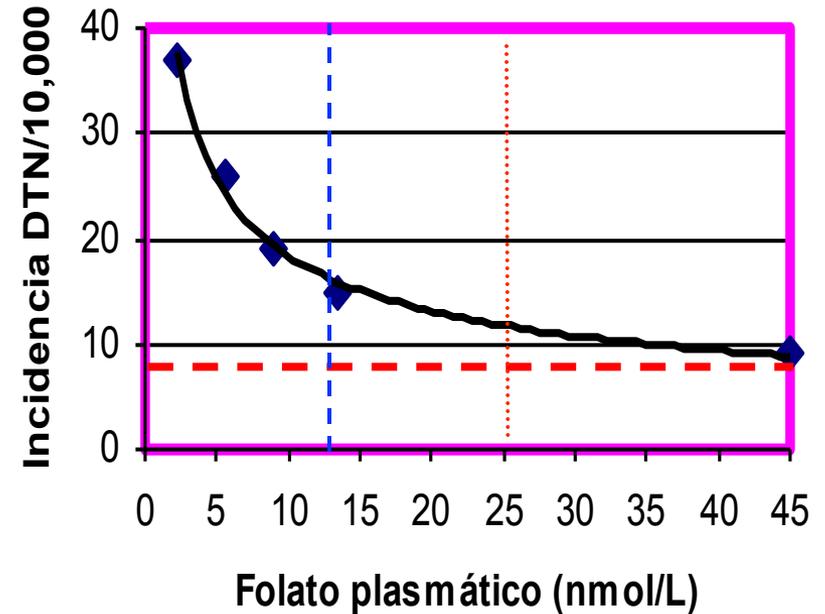
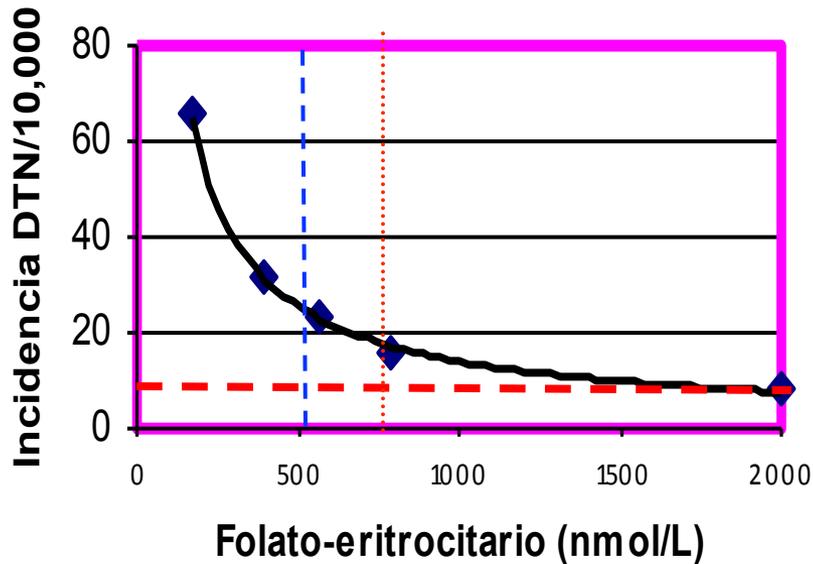
China: Berry et al. *N Engl J Med* 1999;**341**:1485.

Scott JM et al. *Lancet* 1991;**338**:505.

*

ODM-2007-01-ImpactoAF

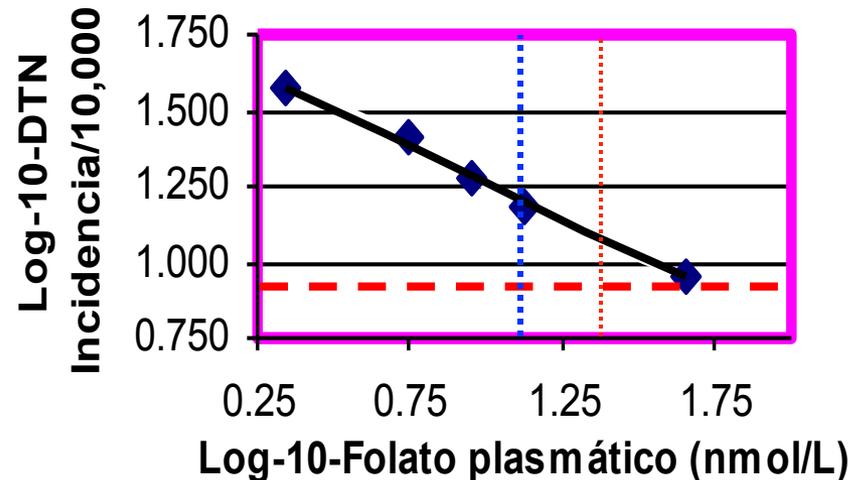
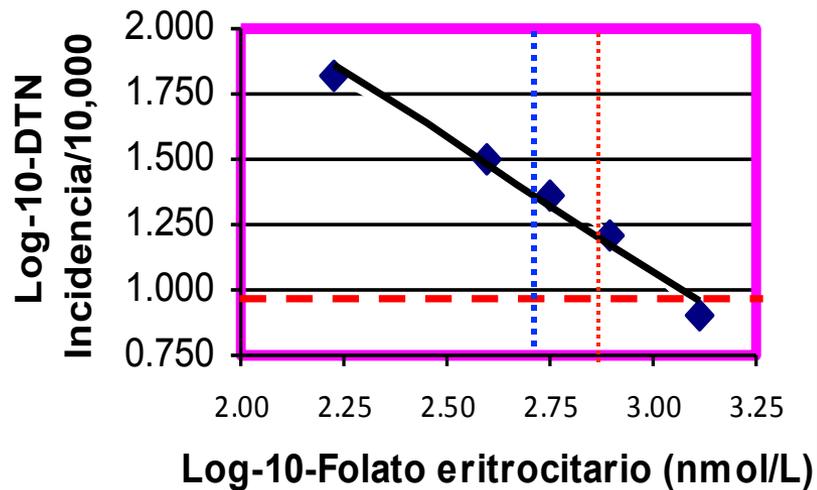
Asociación entre folato eritrocitario y sérico y la prevalencia de DTN



Referencia: Daly LE et al., *J Am Med Sci* 1995;**274**:1698-1762.

Datos válidos para Irlanda.

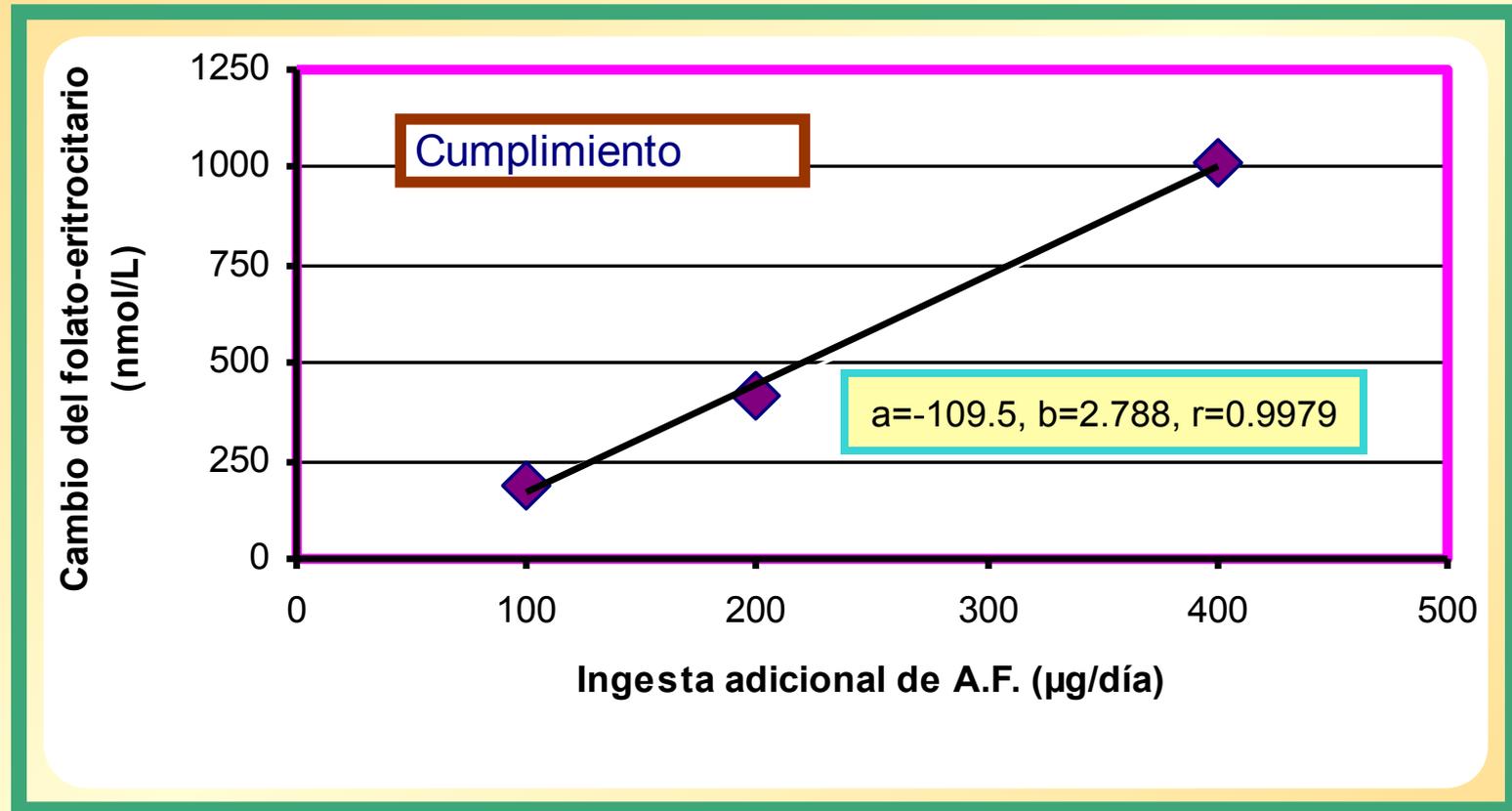
Asociación logarítmica entre folato eritrocitario y sérico y los DTN



Referencia: Daly LE et al., *J Am Med Sci* 1995;**274**:1698-1762.

Datos válidos para Irlanda.

Incremento del folato-eritrocitario a diferentes ingestas de ácido fólico

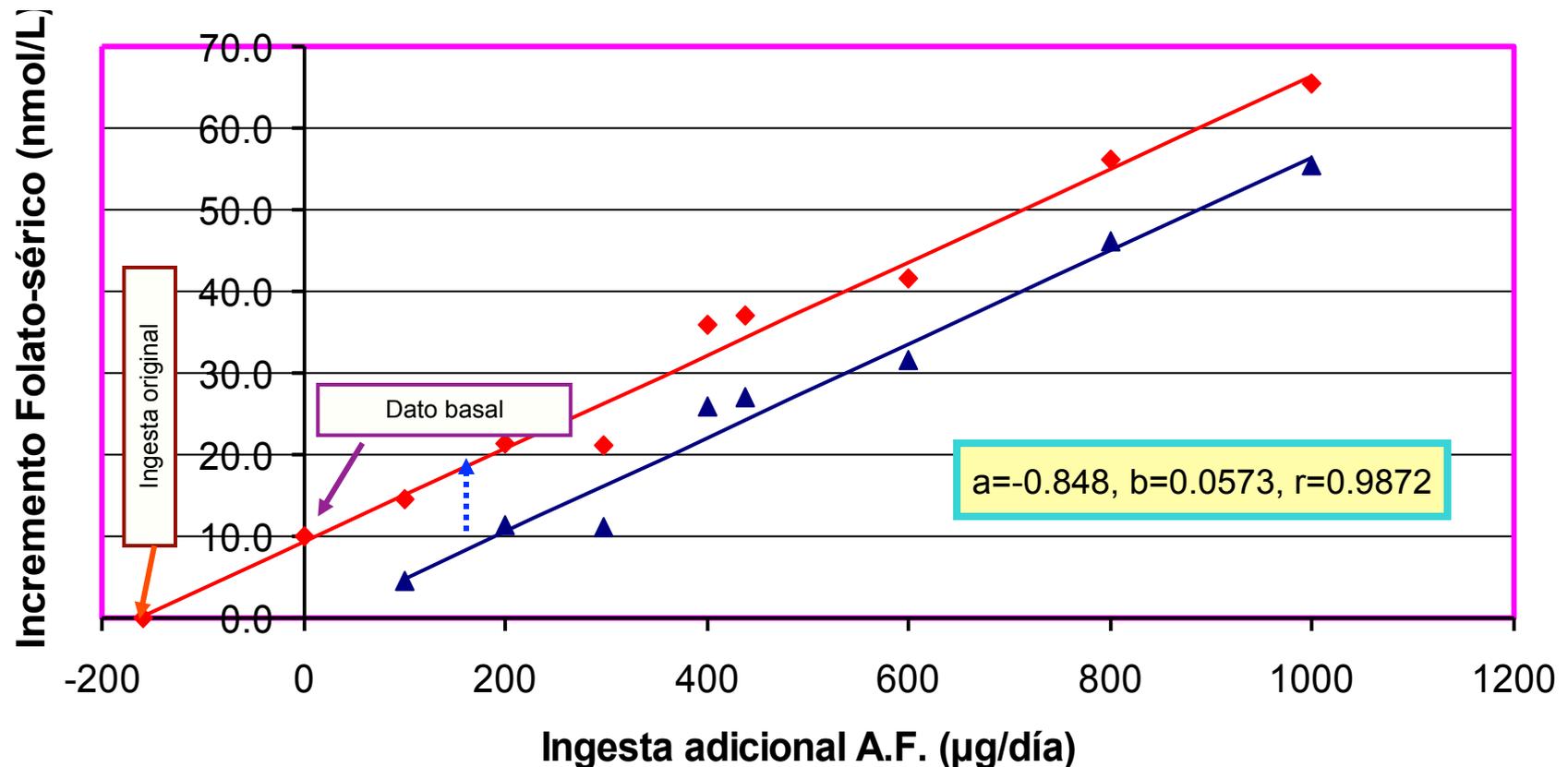


Datos de Daly et al., *Lancet* 1997;**350**:1666-69.

Válidos para Irlanda.

ODM-2007-01-ImpactoAF

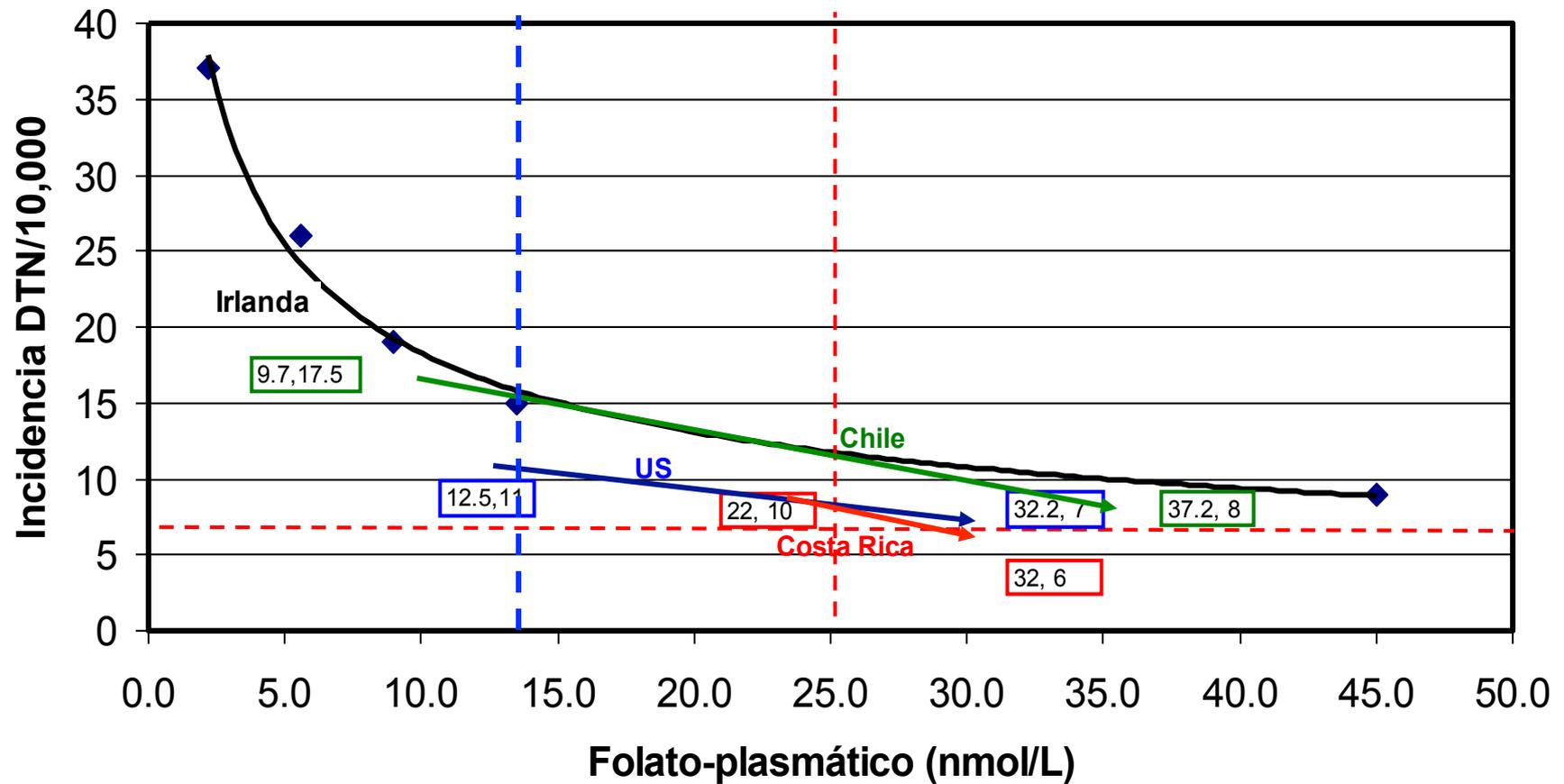
Incremento del folato-sérico a diferentes ingestas de ácido fólico



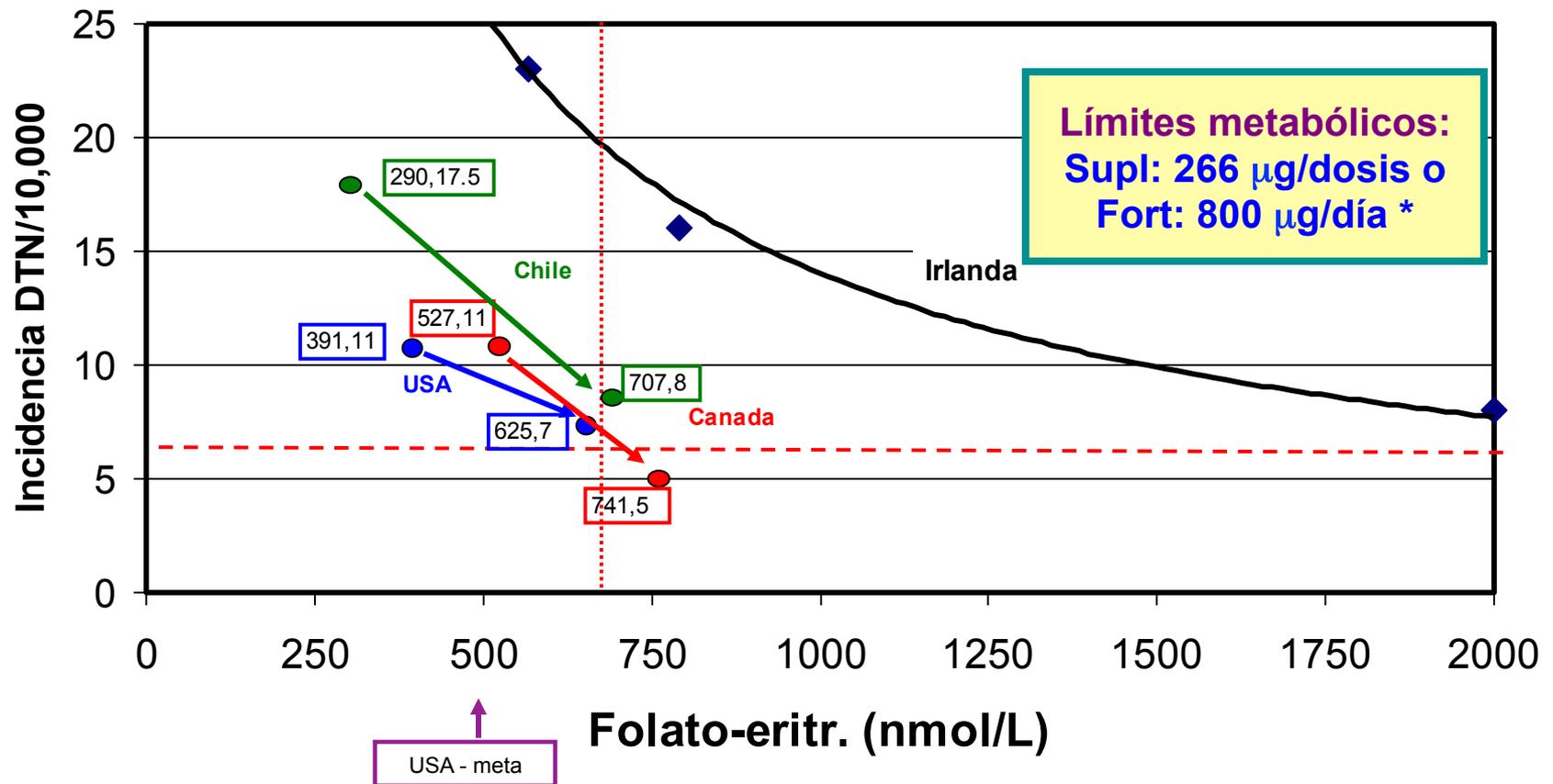
Datos de Quinlivan and Gregory, Am J Clin Nutr 2003;77:221-25.
De diferentes fuentes y referencias.

ODM-2007-01-ImpactoAF

Folato-plasmático y la reducción de DTN por fortificación con ácido fólico



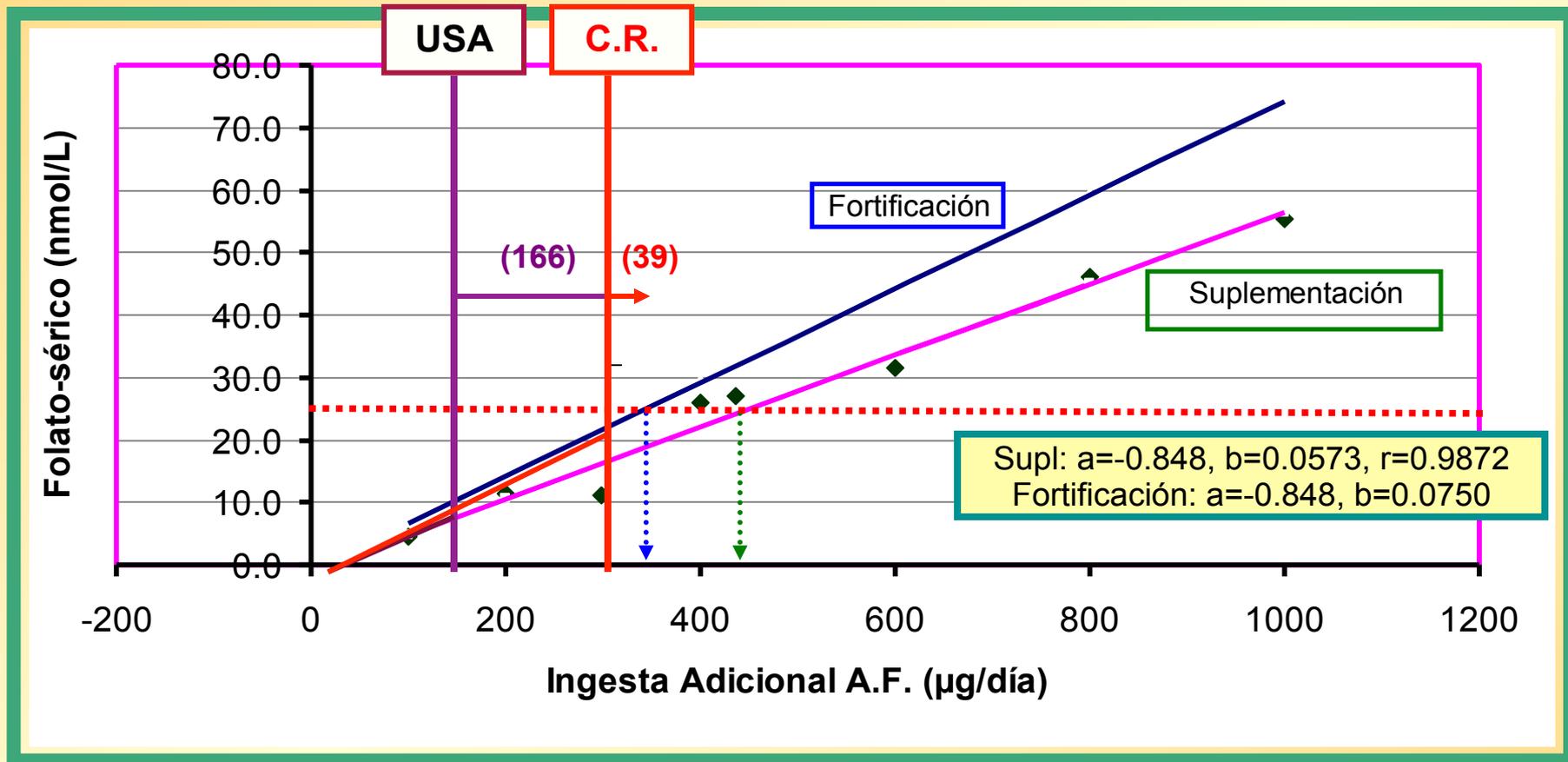
Folato-eritrocitario y reducción de DTN por fortificación con ácido fólico



* Kelly et al. *Am J Clin Nutr* 1997;65:1790.

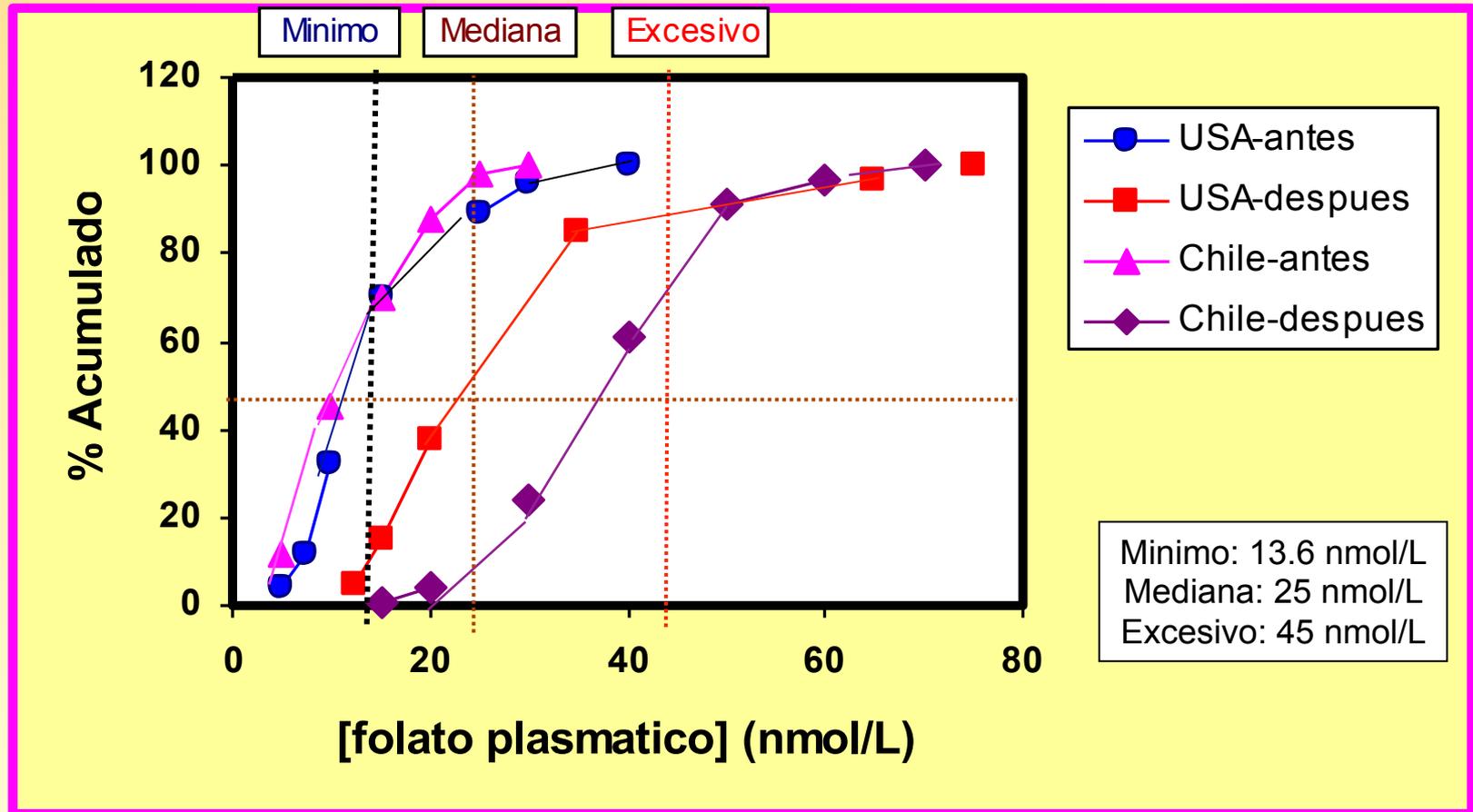
ODM-2007-01-ImpactoAF

Incremento del folato-sérico a ingestas diferentes de ácido fólico



Cálculos de suplementación son basados en datos de Quinlivan and Gregory, *Am J Clin Nutr* 2003;77:221-25. Colección de varios estudios.

Cambio del folato plasmático en USA y Chile por las intervenciones con A. Fólico



Datos adaptados de Pfeiffer et al., *Am J Clin Nutr* 2005; 82:442-50; y Hertrampf et al., *J Nutr* 2003; 133:3166-69.

Análisis del programa de los Estados Unidos (Fortificación y suplementación)

Momento	Parámetro	P ₅	P ₅₀	P ₉₅
Antes	Folato-plasmático ¹ (nmol/L)	4	9	23
	Ingesta estimada (µg DFE/día)	109	223	540
	Ingesta medida ² (µg DFE/día)	49	152	392
Después	Folato-plasmático (nmol/L)	12	22	65
	Ingesta estimada (µg DFE/día)	291	517	1,492
	Ingesta medida ³ (µg DFE/día)	108	527	2,126

¹ Estimado de Pfeiffer et al., *Am J Clin Nutr* 2005; 82:442-50.

² Tomado y ³ Calculado de Yang et al. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1409-16.

¿Cantidad de Ac. Fólico para alcanzar 13.6 nmol/L a P₅? = **42.7 ≈ 50 µg/día.**

Análisis del programa de los Estados Unidos (Ingesta adicional de ác. fólico)

Momento	Parámetro	P ₅	P ₅₀	P ₉₅
Diferencia	Folato-plasmático (nmol/L)	8	13	42
	Ingesta estimada (µg Ac.fólico/día)	125	204	549
	Ingesta medida (µg Ac. fólico/día) ¹	35	217	1020

Conclusiones:

- El promedio adicional de ingesta de ácido fólico en los Estados Unidos es de alrededor **200 µg/día**; y este nivel ha sido efectivo para reducir los DTN en ese país.
- En Canadá, el programa de ácido fólico ha mostrado resultados favorables con una ingesta adicional mínima de **70 µg/día** y un promedio de **260 µg/día**, utilizando sólo fortificación de alimentos².
- Probablemente los niveles adecuados de folato plasmático son un **mínimo de 13.6** y un promedio de **25 nmol/L**; y los valores equivalentes como folato eritrocitario serían **500 y 700 nmol/L**, respectivamente.
- Suplementación con ácido fólico todavía se requiere para mujeres en el P-5 en los USA, quienes debieran recibir entre **50 y 100 µg/día**; éste debiera ser el nuevo contenido de los suplementos en ese país.

¹ Datos de Yang et al. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:1409-16.

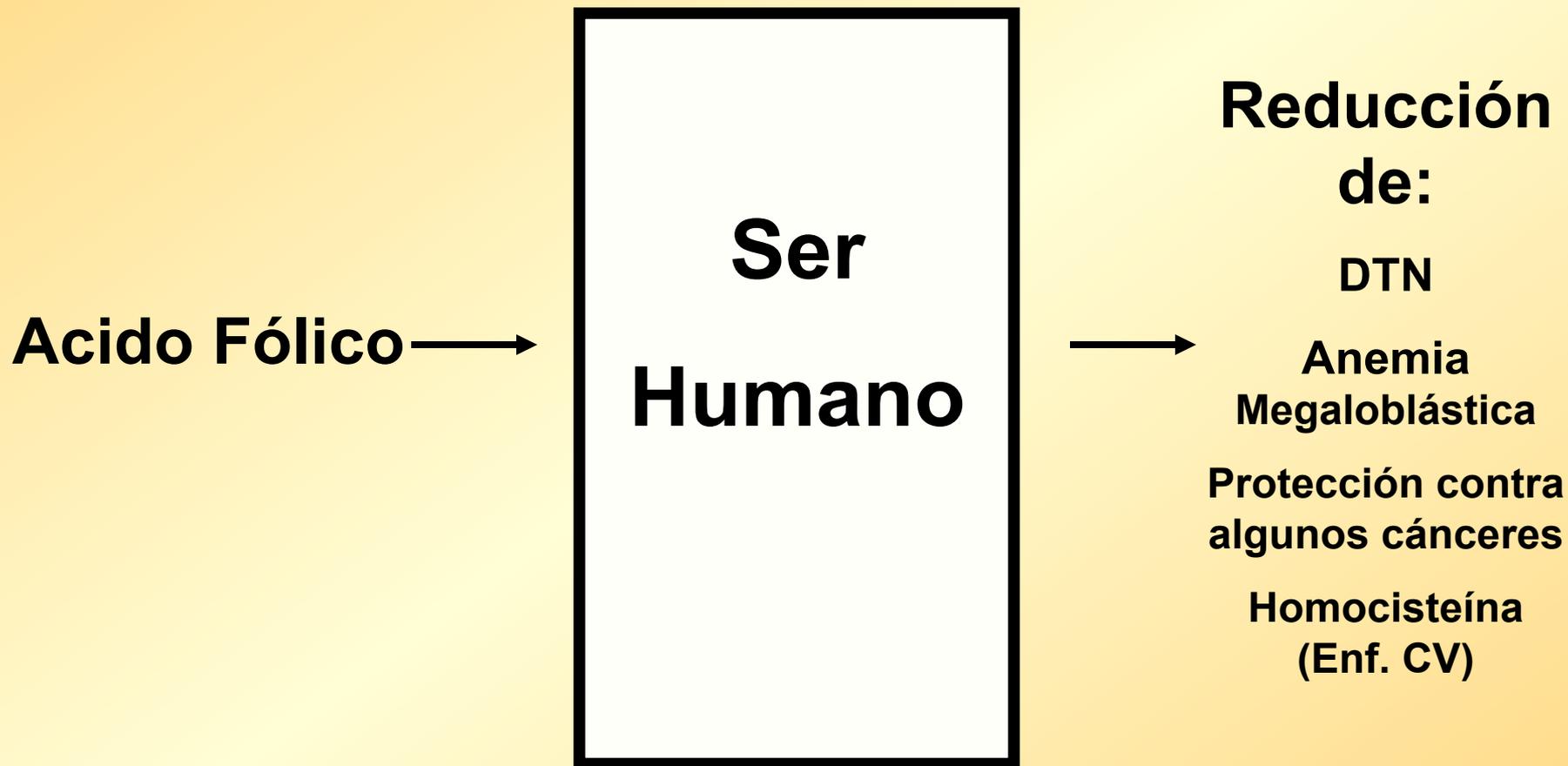
² http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/faaf/chap5_e.htm.

¿Por qué tanto énfasis en niveles sanguíneos de folato en vez de depender sólo de la ingesta?

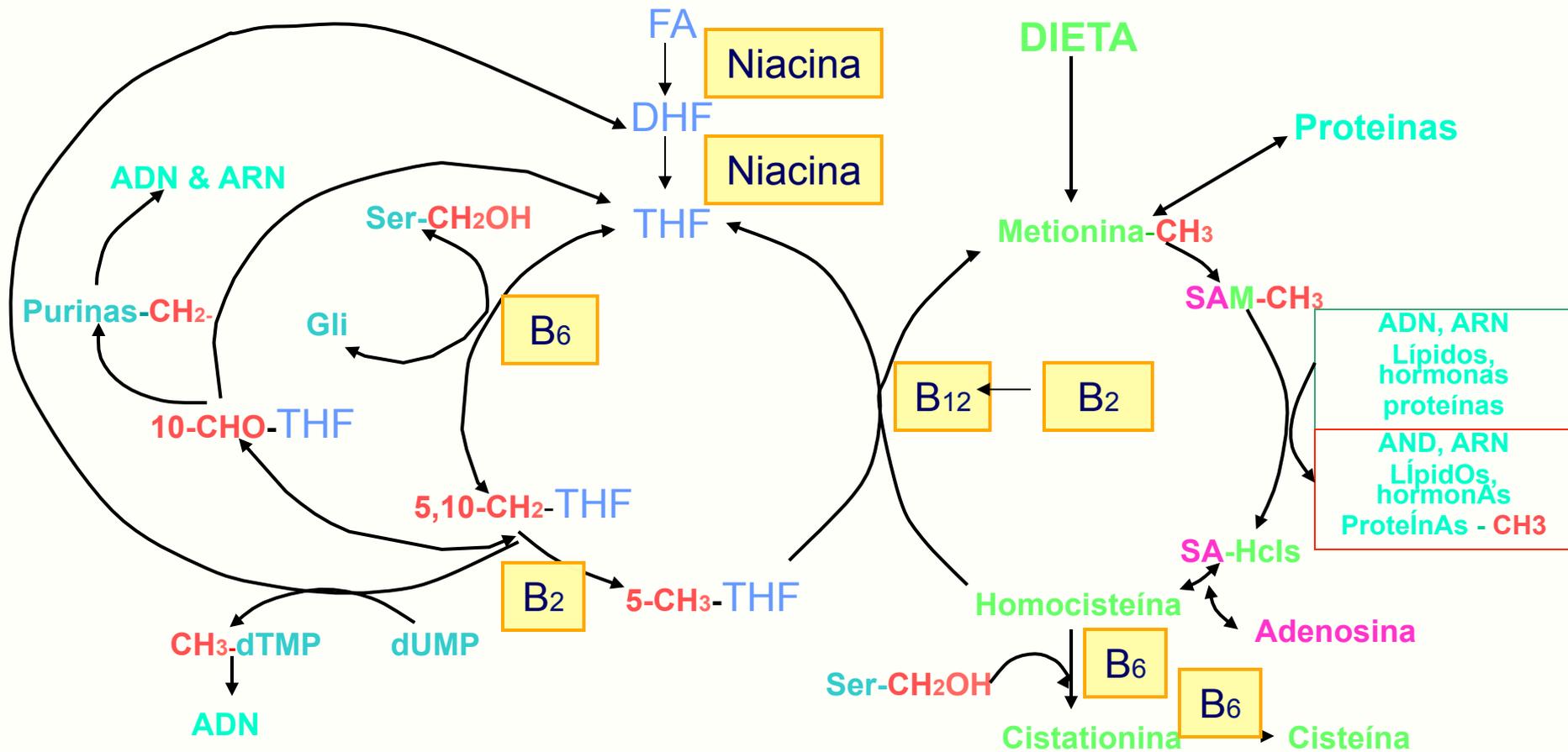
Porque:

- El estado nutricional basal de folato es diferente en cada país.
- La transformación de ácido fólico en los compuestos biológicamente útiles requiere de otros nutrientes.
- La composición genética de las poblaciones varía.
- La contaminación con fumonisinas reduce la absorción de folato.

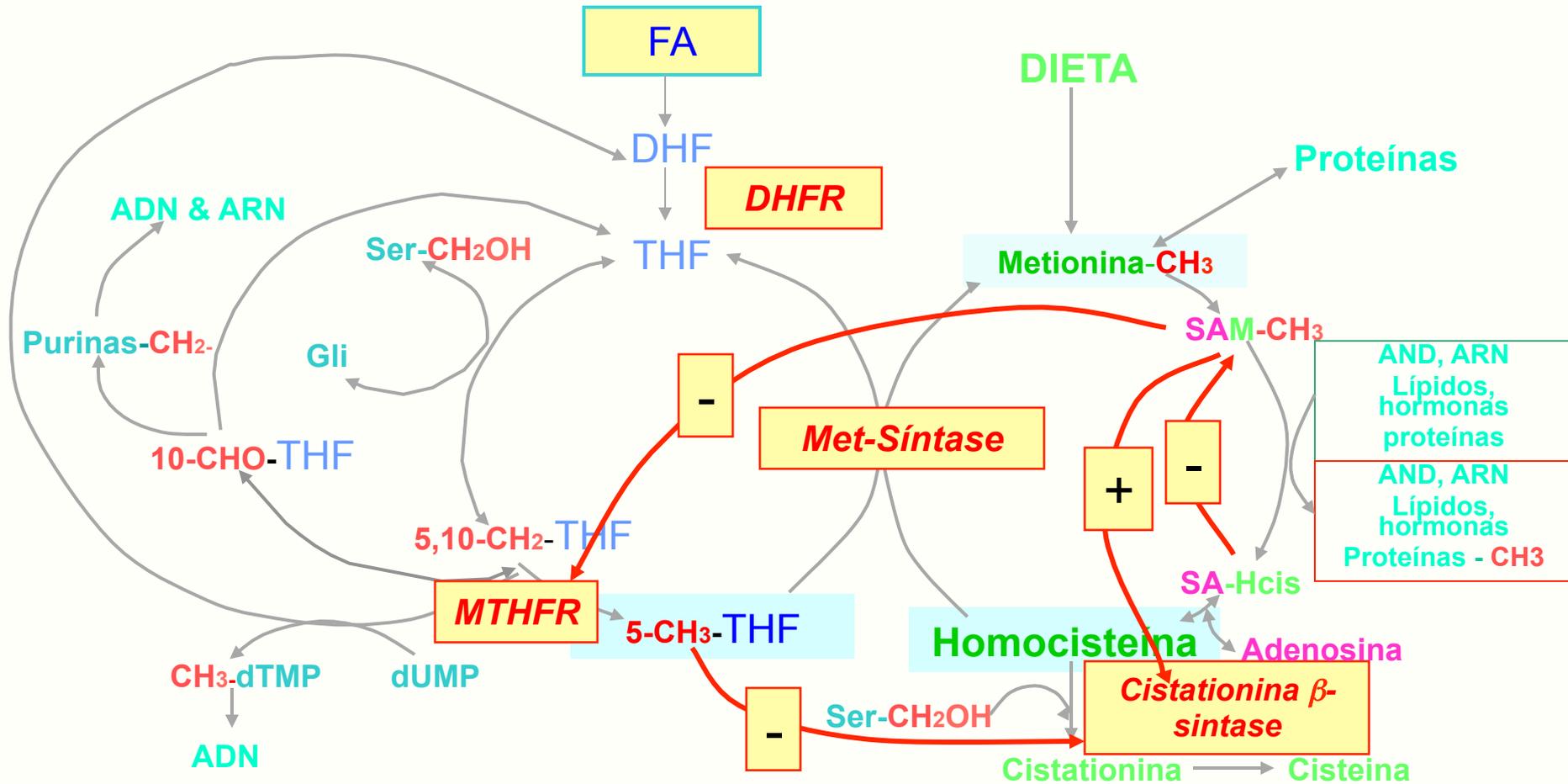
Otros efectos beneficiosos por el mejoramiento del estado nutricional del folato



Otras vitaminas que se requieren



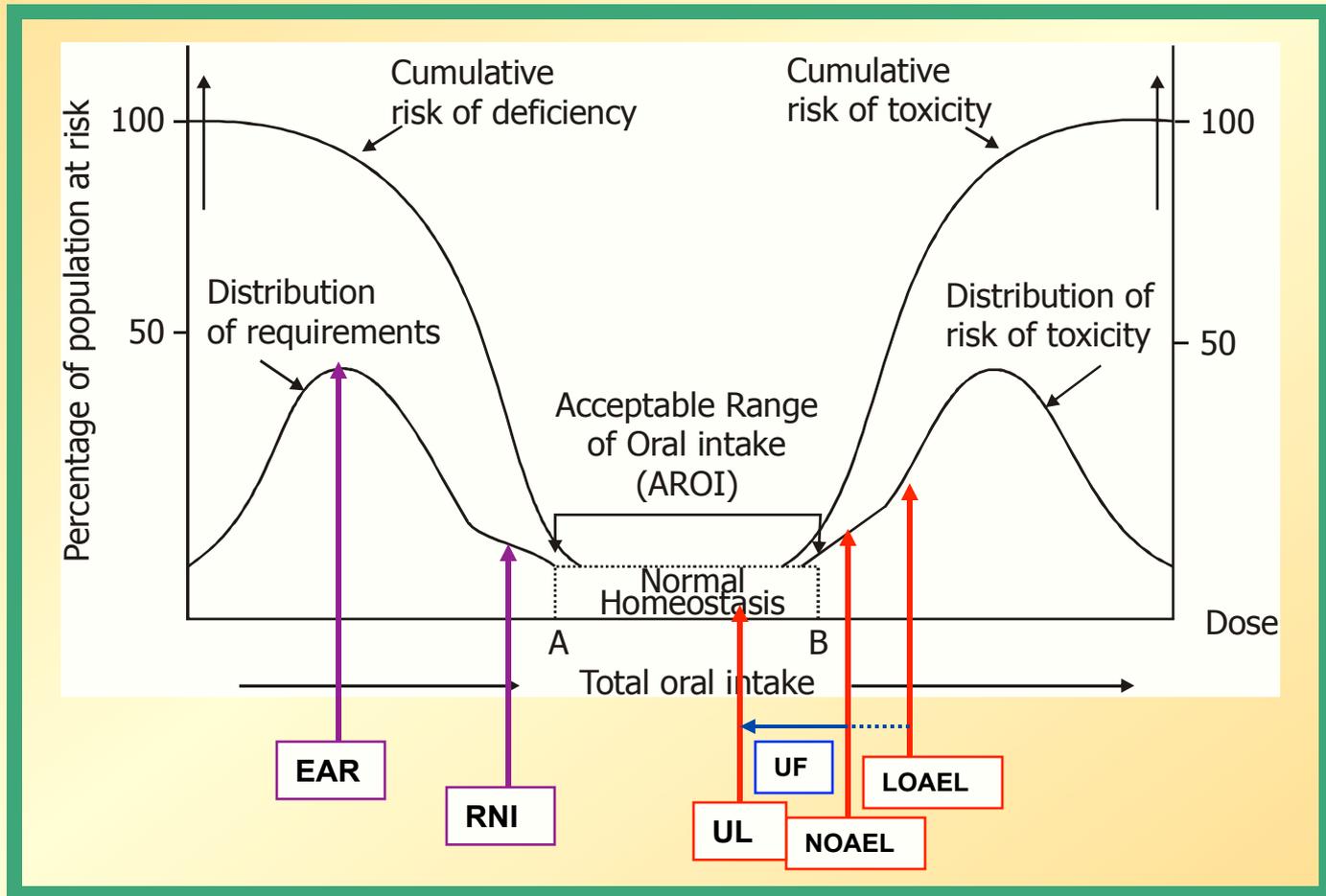
Polimorfismo enzimático y regulación



¿Por qué es necesario mantener el equilibrio metabólico del folato?

- Exceso puede enmascarar (curar la anemia megaloblástica) la deficiencia de vitamina B₁₂, pero no sus consecuencias neurológicas irreversibles (éste es el fundamento del LOAEL).
- Algunos medicamentos contra algunos cánceres y contra malaria se diseñan para reducir el metabolismo del folato (posiblemente se necesitarían dosis muy altas de ácido fólico).
- Se desconoce los efectos adversos del ácido fólico libre en circulación; dosis altas en animales producen convulsiones.

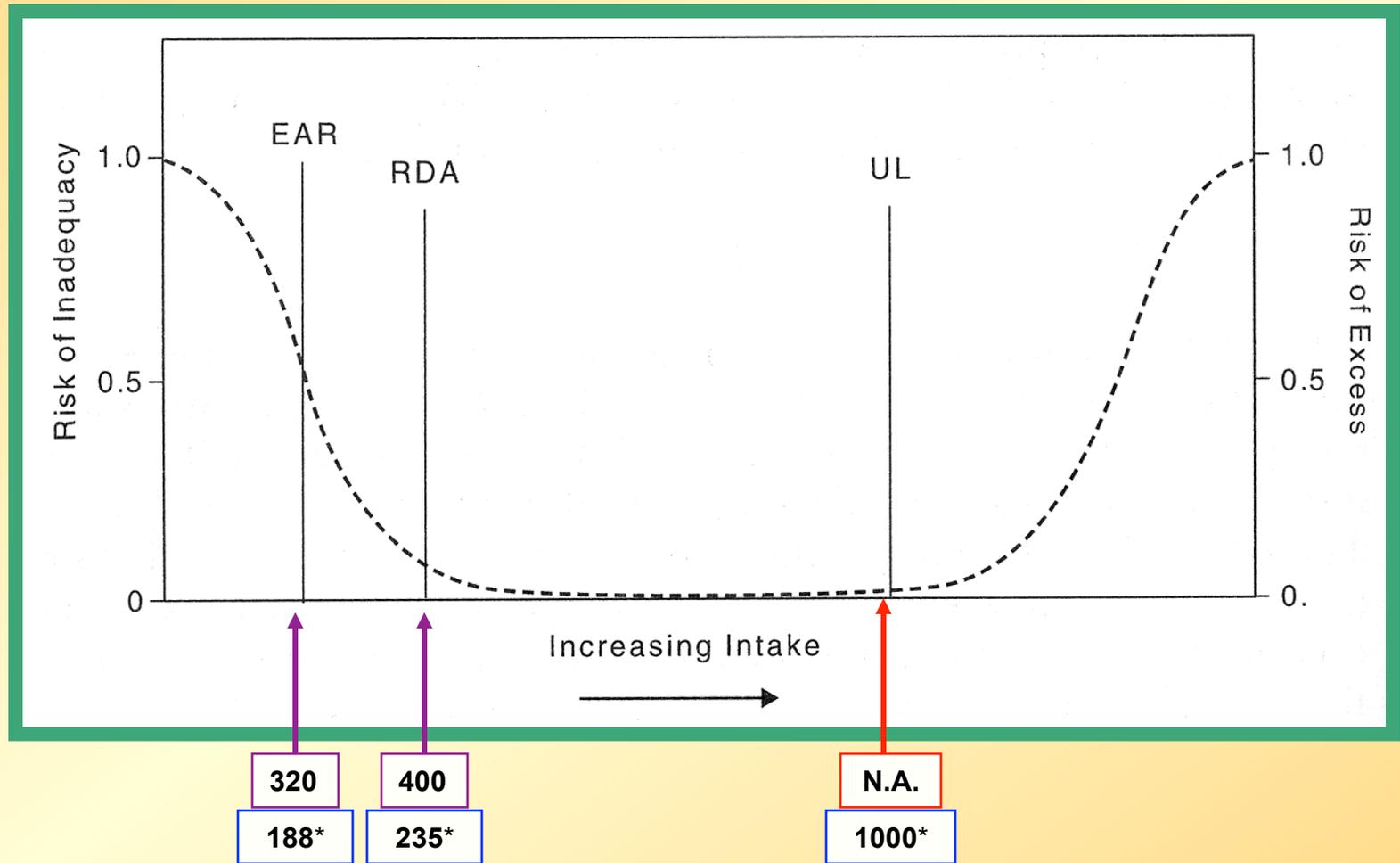
Los parámetros recomendados para diseñar, vigilar y evaluar intervenciones en nutrición.



Modificado de "The International Programme on Chemical Safety (IPCS), 2002.

ODM-2007-01-ImpactoAF

Los valores nutricionales de referencia del folato en adultos ($\mu\text{g}/\text{day}$)



* Como ácido fólico. **1 μg Ácido Fólico = 1.7 DFE**

Modificado del "Institute of Medicine of the Academies of Science USA.

ODM-2007-01-ImpactoAF

Conclusiones

- Proporcionar suficiente ácido fólico para que la mayor parte de la población alcance el valor del EAR del folato (320 μg /día DFE en adultos).
- Para empezar, la meta de proporcionar el mínimo de 100 μg /día A.F. (\approx 170 DFE; 53 % EAR) desde el P-5 parece razonable. La máxima ingesta de Acido Fólico debiera mantenerse for debajo de 1,000 μg /día (UL adultos).
- Agregar también las vitamina B₁₂ y B₂.
- Mientras la fortificación se afianza, la recomendación de la suplementación previo a la concepción permanecería invariable (400 μg /día), después se ajustaría el nivel.
- Las condiciones especiales de Guatemala exigen que la vigilancia de los programas incluya la medición de los niveles de folato sérico y eritrocitario, así como el ácido fólico libre en circulación.