

USO DE LAS ENCUESTAS DIETÉTICAS PARA EVALUAR LA INGESTA DE ÁCIDO FÓLICO Y SU RELACIÓN CON LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL.

Zacarias Jiménez-Salas, Carmen Mata-Obregón, Soledad Chavero-Torres, María Luisa Luna-García
Facultad de Salud Pública y Nutrición (UANL)
E-mail: zjs@infosel.net

Introducción

La disminución de las enfermedades infecciosas en la infancia ha permitido que otros padecimientos, tales como las malformaciones congénitas ocupen en la actualidad un lugar importante como causa de muerte infantil en nuestro país (1). Entre las principales malformaciones se encuentran la espina bífida y la anencefalia que en conjunto se denominan defectos del cierre del tubo neural (DTN).

En México, los DTN constituyen un problema de salud pública ya que las estadísticas indican una elevada incidencia (3.6 por cada 1000 nacidos vivos) de estos padecimientos (2) y en el ámbito mundial nuestro país ocupa el segundo lugar en incidencia de estos defectos superado únicamente por China del Norte (3). En Nuevo León, según datos del sistema de vigilancia epidemiológica en 1999 se registraron 3.9 casos de malformaciones congénitas por cada 1000 nacidos vivos; los municipios de Nuevo León con mayor incidencia de defectos de cierre de tubo neural fueron Dr. Arroyo, Santa Catarina, Escobedo y Apodaca con 131, 35.5, 19.9 y 16.3 respectivamente (4).



Los defectos de cierre de tubo neural ocurren durante la tercera y cuarta semana del desarrollo embrionario, en esta etapa pueden ocurrir alteraciones que interfieren con el proceso de cierre normal y aparecen malformaciones con diversos grados de severidad y pronóstico que en la mayoría de los casos, finalizan con la invalidez o muerte del infante en los primeros días de vida (5). Aunque se desconoce el origen de dichas enfermedades se ha descrito que la suplementación de ácido fólico durante el período periconcepcional disminuye las probabilidades de ocurrencia de los DTN, lo que sugiere una relación entre estos padecimientos y el metabolismo de esta vitamina (6, 7).

Actualmente, el Departamento de Salud de los EUA recomienda que las mujeres que planeen o pudieran embarazarse consuman 400 μg de ácido fólico para prevenir la ocurrencia de un embarazo afectado por DTN y para prevenir la recurrencia -cuando hubo un embarazo previo afectado- deben consumirse cuatro miligramos por día (8); De esta forma se pueden prevenir entre la mitad y tres cuartas partes de los DTN.

Factores de riesgo para la ocurrencia de DTN.

El efecto protector del ácido fólico se presenta a concentraciones séricas entre 3.5 y 17 ng/ml, sin embargo, estos valores algunas veces no se alcanzan debido a diversos factores entre los que figuran alteraciones genéticas y deficiencias nutricionales. (9).

Alteraciones genéticas. Entre las alteraciones genéticas asociadas a un metabolismo deficiente de los folatos y el desarrollo de los DTN, la mejor estudiada es una mutación de la enzima metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR); Esta enzima cataliza la reducción del 5,10 metilentetrahidrofolato a 5 metilentetrahidrofolato, que es un precursor de una cadena de reacciones de metilación de sustancias de interés biológico en la síntesis de DNA. La mutación C677T del gen de la MTHFR ocasiona el cambio de un residuo alanina por una valina que repercute en la producción de una enzima termosensible asociada a un incremento en los niveles sanguíneos de homocisteína y a una disminución de ácido fólico (10). Aunque unos estudios relacionan este polimorfismo a los DTN, hay otros que no encuentran la asociación descrita (11, 12). Aquí en México, el grupo del Dr. Mutchinick del INNSZ encontró una fuerte asociación entre los DTN y el polimorfismo de la MTHFR (13). Por lo anterior, es importante considerar que el genotipo *per se* no es determinante del fenotipo DTN, sino que también se relaciona con la ingesta deficiente de folatos.

Deficiente ingesta de folatos. Como ya se describió, la administración periconcepcional de ácido fólico reduce el número de embarazos afectados con DTN, lo que ha sido confirmado por estudios de casos y controles (14) que demuestran el efecto protector de esta vitamina. A pesar de que está bien caracterizada la relación entre el suplemento periconcepcional del ácido fólico y los DTN, la asociación entre la ingesta dietética de folato y los DTN no ha sido confirmada adecuadamente ya que algunos estudios sugieren que hay poca relación (15, 16). Sin embargo, es probable que la débil asociación entre la ingesta de folato y la incidencia de DTN refleje la dificultad en estimar la ingesta individual de folatos por los métodos convencionales en vez de una falta de efecto protector del folato dietético en sí.

Métodos de medición de ácido fólico.

Los métodos que se utilizan para evaluar el papel que desempeña el ácido fólico en los DTN involucran mediciones directas de los niveles sanguíneos de esta vitamina o evaluaciones indirectas de la ingesta diaria de folatos mediante encuestas dietéticas.

- a. Métodos bioquímicos. Actualmente el radioinmunoanálisis es el método bioquímico que se utiliza con mayor frecuencia para analizar los niveles de ácido fólico en sangre. Los niveles plasmáticos que se consideran normales fluctúan entre 3.0 y 17 ng/ml. Además, también se evalúan los niveles intraeritrocitarios que están entre 175 y 700 ng/ml en sujetos normales (17). Cabe señalar que la medición más adecuada es la evaluación intraeritrocitaria, pues mientras que la plasmática evalúa el consumo reciente de folato, la eritrocitaria, refleja el consumo promedio de cuatro meses previos debido a la vida media de estas células.
- b. Encuestas dietéticas. Para evaluar la ingesta de ácido fólico se utilizan encuestas dietéticas entre las que se incluyen recordatorio de 24 horas, cuestionarios de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) y registro del peso de los alimentos, entre otros (18,19). Los valores normales de ingesta diaria de

ácido fólico aceptados como protectores contra DTN son los superiores a 200 μg diarios (20,21).

La selección del método de medición depende de la finalidad del estudio. El radioinmunoanálisis es un método más exacto y confiable para conocer los niveles de ácido fólico pero resulta incosteable para estudios epidemiológicos, por lo tanto limita su uso a estudios de casos y controles, cohortes y como estándar de oro en la validación de las encuestas dietéticas. En cambio, aunque las encuestas son baratas y resultan ideales en la epidemiología su principal desventaja es que son evaluaciones indirectas y generalmente subjetivas.

Uso de las encuestas dietéticas

Las encuestas dietéticas se utilizan para evaluar el consumo de alimentos y sirven para estimar la relación de la ingesta de ciertos nutrientes con el riesgo de aparición de algunas enfermedades. El uso de las encuestas en estudios epidemiológicos esta condicionado a una evaluación de su validación y reproducibilidad previa en la población donde se aplicará dada las variaciones de la alimentación en cada población (22). Por ejemplo, la validación de un CFCA implicaría su diseño y posterior comparación con un estándar de referencia que son el promedio de cuatro series de 3-4 recordatorios de 24 horas o las mediciones bioquímicas directas tales como concentración plasmática de los nutrientes; Finalmente, la reproducibilidad se evaluaría al aplicar el cuestionario un año después en la misma población.

Los investigadores que examinan la relación entre la ingesta de folato en la dieta materna y la incidencia de defectos de cierre de tubo neural han utilizado algunas veces los CFCA para obtener la estimación del consumo usual de folato durante el período periconcepcional (23,24,25). Los cuestionarios son un método atractivo en los estudios epidemiológicos ya que son de fácil utilización y baratos (26). Con los CFCA se estima la ingesta de los alimentos basándose en la frecuencia con que se consumen una lista fija de alimentos de porciones predeterminadas sobre un período extendido de tiempo, generalmente un año; Se debe diseñar una lista de alimentos para cada región donde se aplica el cuestionario dada la diversidad en las costumbres alimenticias. Este método confía en la memoria, y las respuestas a las preguntas expuestas a los entrevistados son abiertas a la interpretación (27). Los cuestionarios de frecuencia alimentaria se han validado para determinar ingesta de folato en una variedad de poblaciones en los Estados Unidos incluyendo los siguientes: los rurales y voluntarios del Sur de Dakota y Wyoming (28), profesionales varones de salud (29) y hombres y mujeres de 40 años o más (30).

El registro de peso de los alimentos a consumir es otro tipo de encuesta dietética que recientemente se utilizó para investigar la relación del consumo de folatos y la aparición de DTN. Green y colaboradores (31) diseñaron una encuesta de Registro de peso de los alimentos y lo compararon con un CFCA semicuantitativo para evaluar la ingesta de consumo de ácido fólico en mujeres entre 16 y 19 años. Este tipo de encuesta es mas precisa ya que no depende de la memoria de los encuestados para recordar el tamaño de las porciones de alimentos consumidas -ya que deben pesarlos antes de consumirlos- y no estan limitados a la selección de una lista predeterminada de alimentos. Sin embargo, este tipo de cuestionarios no son muy prácticos para utilizarse en epidemiología ya que se requiere un entrenamiento mas completo de los participantes encuestados y una mayor capacitación al personal que ingresará los registros de consumo a una base de datos. Además, el hecho de tener que pesar los

alimentos podría ocasionar que los participantes alteren su ingesta y no sería representativo de la ingesta dietética normal del encuestado. Los resultados encontrados en este estudio, empero, sugieren que los CFCA y el registro de peso de los alimentos por tres días son mediciones semejantes y validas para probar la ingesta de ácido fólico en mujeres jóvenes.

Conclusiones

Los trabajos revisados parecen indicar un uso generalizado de las encuestas dietéticas para evaluar la relación entre la ingesta de ácido fólico y los defectos del tubo neural. Las encuestas alimentarias utilizadas han permitido identificar y cuantificar deficiencias en el consumo de ácido fólico, contribuyen a establecer grupos vulnerables, permiten evaluar programas de alimentación para fortificar alimentos con ácido fólico, proporcionan información para la vigilancia epidemiológica y la toma de decisiones, y han demostrado que aportan datos y conocimientos que promueven y estimulan el interés de las autoridades y de la propia comunidad, cada vez más interesada en este tema.

Referencias

1. Rodríguez-Morán M., J.F. Guerrero-Romero, M. Parra-Quezada, M.J. Segura-Pineda, M. Levario-Carrillo, E.I. Sotelo Ham 1998. Deficiencia de folatos y su asociación con defectos de cierre del tubo neural en el norte de México. *Salud Pública Méx.* 40: 474 – 480.
2. Harris JA, and G.M. Schaw. 1995. Neural Tube defects –Why are rates high among populations of Mexican Descendent?. *Enviromental Health perspectives.* 103 (Suppl 6): 163-164.
3. Botto L.D., C.A. Moore, M.J. Rhoury, and J.D. Erickson.1999. Neural Tube defects Review. *The New Engl. J. Med.* 341 (20): 1509-1511.
4. Martínez de Villarreal L., P. Arredondo-Vázquez, R. Velazco-Campos, R. Hernández-Herrera, y J. Villarreal-Pérez 2000. Programa de vigilancia activa de los defectos del tubo neural en el estado de Nuevo León México. *Memorias del Congreso de Genética y Biomedicina molecular 2000.* resumen No CECL06, Monterrey Nuevo León.
5. Scott J.M., D.G.Weir and P.M. Kirke 1995. Folate and neural tube defects: en *Folate in Health and Disease* Editado por LB Bailey. Cap. 12 pp 329 – 360.
6. MRC Vitamin Study Research Group. 1991. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet.* 338: 131- 137.
7. Czeizel A.E.. and I. Dudas 1992. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N. Engl. J. Med.* 327: 1832 – 1835.
8. Recommended Dietary Allowances. National Research Council (US) Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs. 1989. Washington DC: National Academy of Sciences.

9. García Morales M., L.M. Limón-Luque, J. Barrón-Vallejo, M.E. González-Morales, y A. Kably-Ambe 1996. Uso periconcepcional de ácido fólico en la prevención de defectos del tubo neural: conceptos actuales. *Ginecol. Obstet. Mex.* 64: 418 – 421.
10. Frosst P, H.J. Blom, R. Milos, P. Goyette, C.A. Sheppard, R.G. Mattheus, G.J. Boers, M. den Heijer, L.A. Kluijtmans, L.P. van den Heuvel and R. Rozen. 1995. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat. Genet.* 10: 111–113.
11. Jacques PF, A.G. Bostom, and R.R. Williams 1996. Relation between folate status, a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase, and plasma homocysteine concentrations. *Circulation.* 93: 7 – 9.
12. Papapetrou C, S.A. Lynch, J. Burn, and Y.H. Edwards 1996. Methylenetetrahydrofolate reductase and neural tube defects. *Lancet.* 348: 358.
13. Mutchinick O.M. 2000. Polimorfismos moleculares del gen del MTHFR, ingesta periconcepcional de ácido fólico y defecto del tubo neural In Simposio : defectos del tubo neural: Aspectos epidemiológicos, metabólicos, genéticos y estrategias de prevención. Memorias del Congreso de Genética y Biomedicina Molecular 2000. Monterrey, Nuevo León.
14. Picciano M.F., T.J. Green, and D.L. O'Connor 1994. The folate status of women and health. *Nutrition Today* 29: 20 – 29.
15. Brown J.E., D.R. Jacobs, T.J. Hartman, G.M. Barosso, J.S. Stang, M.D. Gross, and M.A. Zeuske. 1997. Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. *J. Am. Med. Assoc.* 277: 548 - 552.
16. Daly L.E., P.N. Kirke, A. Molloy, D.G. Weir, and J.M. Scott 1995. Folate levels and neural tube defects. Implications for prevention. *J. Am. Med. Assoc.* 274: 1698 – 1702.
17. Dualcount Solid phase no boil assay for Vitamin B12/Folic Acid. Boletín técnico. Editado por Diagnostic Products Corporation. 1999.
18. Green T.J., O.B. Allen, and D.L. O'Connor. 1998. A Three-day weighed food record and a semiquantitative food-frequency questionnaire are valid measures for assessing the folate and vitamin B-12 intakes of women aged 16 and 19 years. *J. Nutr.* 128: 1665 – 1671. 1998.
19. Daly L.E., *et. al., Op. Cit.*
20. Brown J.E., *et. al., Op. Cit.*
21. Green T.J., *et. al., Op. Cit.*
22. Serra-Majem LI. 1995. Evaluación del consumo de alimentos en poblaciones. Encuestas dietéticas: En Nutrición y salud Pública. Métodos bases científicas y aplicaciones. Editorial Mason. Editado por Serra-Majem LI, Aranceta-BJ, Mataix VJ. Cap 10 pp 90 – 96.

23. Brown J.E., *et. al., Op. Cit.*
24. Daly L.E., *et. al., Op. Cit.*
25. Milunsky A, H. Jick, S.S. Jick, C.L: Bruell, D.S. MacLaughlin, K.J. Rothman, W. Willett 1989. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *J. Am. Med. Assoc.* 262: 2847-2852.
26. Willett W. 1990. *Nutritional Epidemiology.* Oxford University Press, New York, NY.
27. *Idem.*
28. Longnecker M.P., L. Lissner , J.M. Holden, V.F. Flack, P.R. Taylor, M.J. Stampfer, and W.C. Willett. 1993. The reproducibility and validity of a self-administered semiquantitative food frequency questionnaire in subjects from South Dakota and Wyoming. *Epidemiology* 4: 356-365.
29. Rimm EB, E.L. Giovannucci, M.J. Stampfer, G.A. Colditz, L.B. Litin, and W.C. Willett. 1992. Reproducibility and validity of an expanded self-administered semiquantitative food frequency questionnaire among male health professionals. *Am. J. Epidemiol.*135:1114-1126.
30. Munger R.G., A.R. Folsom, L.H. Kushi, S.A. Kaye, and T.A. Sellers. 1992. Dietary assessment of older Iowa women with a food frequency questionnaire: nutrient intake, reproducibility, and comparison with 24-hour dietary recall interviews. *Am. J. Epidemiol.* 136:192-200.
31. Green T.J., *et. al., Op. Cit.*