



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
"SALVADOR ZUBIRÁN"**

**ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA VARIACIÓN EN LA INGESTA DE  
FOLATOS, VITAMINA B12 Y OTROS MICRONUTRIMENTOS CON LA  
LOCALIZACIÓN DEL MIELOMENINGOCELE.**

**TESIS**

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA EN**

**GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA:**

**DRA. MARÍA CATALINA AGUILAR ÁVILA**

**TUTOR DE TESIS:**

**DR. OSVALDO MUTCHINICK BARINGOLTZ**

**CO-TUTOR DE TESIS**

**LEONORA LUNA MUÑOZ**

**MÉXICO, D.F. DICIEMBRE, 2015.**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# ÍNDICE

<b>Índice</b>	.....	<b>2</b>
<b>Introducción</b>	.....	<b>3</b>
- Embriología		
- Clasificación de Espina bífida		
- Patogenia de los DTN		
- Etiología de EB		
- Epidemiología		
- Etiología		
- Historia de la fortificación de ácido fólico		
- Uso periconcepcional del ácido fólico		
- Otros micronutrientes asociados a MMC		
<b>Metodología</b>	.....	<b>27</b>
<b>Materiales y métodos</b>	.....	<b>29</b>
<b>Análisis estadístico</b>	.....	<b>31</b>
<b>Resultados</b>	.....	<b>32</b>
<b>Discusión y conclusiones</b>	.....	<b>43</b>
<b>Anexo 1</b>	.....	<b>51</b>
<b>Bibliografía</b>	.....	<b>60</b>



# **ESTUDIO MULTICÉNTRICO DE LA VARIACIÓN EN LA INGESTA DE FOLATOS, VITAMINA B12 Y OTROS MICRONUTRIMENTOS CON LA LOCALIZACIÓN DEL MIELOMENINGOCELE**

## **INTRODUCCIÓN**

Los Defectos del Tubo Neural (DTN) son una serie de alteraciones producidas en el cierre del tubo neural, que ocasionan en el recién nacido la aparición de malformaciones externas o internas de diverso grado, que se acompañan de trastornos clínicos de diversa gravedad, de acuerdo con la intensidad y localización del defecto. [51]

El término "disrafismo espinal" comprende un grupo heterogéneo de malformaciones congénitas de la médula espinal que se caracteriza por la fusión imperfecta de las estructuras neurales, óseas y mesenquimatosas de la línea media. En casi todos los casos de disrafismo espinal se presenta una espina bífida, es decir, un disrafismo de las estructuras óseas debido al cierre incompleto de los arcos vertebrales.

La malformación más sutil, limitada al defecto vertebral, se denomina espina bífida oculta. Cuando a esta anomalía se asocian malformaciones subyacentes de la médula espinal sin discontinuidad de la piel, el complejo malformativo se designa como disrafismo espinal oculto.

La espina bífida quística o abierta, en la que las estructuras neurales (meninges, raíces y médula) están abiertas al exterior, sin revestimiento cutáneo que las recubra, incluye la mielosquisis, el mielomeningocele y el meningocele. [16]

Dentro de los defectos del cierre del tubo neural, el mielomeningocele es el defecto más frecuente de este grupo, siendo la localización dorsolumbar o lumbar la más prevalente representando el 50% de los casos, luego le sigue la lumbosacra en el 25% y cervical o dorsal en sólo el 10%. [9].

Aunque se han realizado numerosos estudios, las causas precisas de los DTN aún son desconocidas, sin embargo se ha detectado la asociación de un gran número de factores de riesgo con este tipo de padecimientos. Entre los más importantes se encuentran: radiaciones, algunos fármacos tales como los antiepilépticos (ácido valpróico y carbamazepina), trastornos de la nutrición, sustancias químicas y determinantes genéticos, entre otros. [51]

La espina bífida es un término amplio que abarca varios subgrupos de defectos incluyendo mielomeningocele (MMC), meningocele y lipomeningocele. [16]

## EMBRIOLOGÍA

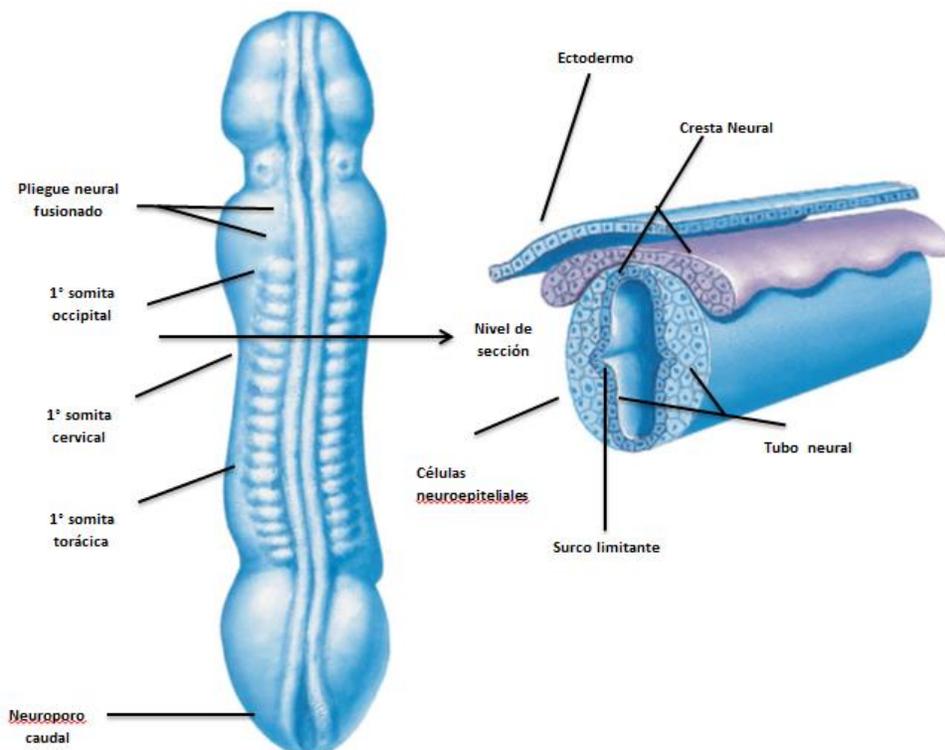
El cierre del tubo neural en los humanos ocurre entre la tercera y cuarta semana de la embriogénesis, es decir, la quinta y sexta semana de amenorrea. [52]

## NEURULACIÓN

La neurulación es la formación del sistema nervioso en el embrión. Existen dos fases. (Esquema 1).

- a) **NEURULACIÓN PRIMARIA:** plegamiento de la placa neural para constituir el tubo neural (tubo neural primario). Resulta en la formación del cerebro y de la médula espinal.
- b) **NEURULACIÓN SECUNDARIA:** formación y canalización del cordón neural (tubo neural secundario), estructura caudal y distinta al tubo neural primario. Resulta en el desarrollo de la parte más caudal de la médula espinal.

La fusión de los pliegues neurales para formar el tubo neural primario se inicia en sitios distintos según dos teorías: la clásica o de la cremallera y la de los múltiples puntos de cierre. [52]



## Esquema 1. Neurulación primaria y secundaria.

### TEORÍA DE LA CREMALLERA

Este modelo surge del estudio de embriones humanos, complementado con los hallazgos procedentes de animales. Los pliegues neurales contactan primero en la región cervical entre el segundo y sexto par de somitas, esto es, entre la parte más caudal del encéfalo (futuro mielencéfalo) y la médula espinal. [53]

La fusión de los pliegues progresa después tanto en dirección cefálica como caudal. Los extremos cefálico y caudal del tubo permanecen abiertos de forma temporal (neuroporos anterior y posterior). El neuroporo anterior se cierra aproximadamente en el estadio de Carnegie (18-20 somitas, 23-26 días de desarrollo) y el posterior en el estadio 12 de Carnegie (25 somitas, 26-30 días de desarrollo). Por lo tanto, el cierre del neuroporo anterior se produce a las  $5^{+1}$  -  $5^{+5}$  semanas y el neuroporo posterior a las  $5^{+5}$  -  $6^{+2}$ . El cierre anterior se completa mediante dirección bidireccional que procede del mesencéfalo y el diencéfalo por una parte y del telencéfalo adyacente a la placa quiasmática. Estos dos sitios de fusión se denominan labios dorsal y terminal del neuroporo anterior, respectivamente. La fusión central en la zona del labio terminal da lugar a la lámina terminal (estructura anatómica entre el quiasma óptico y los hemisferios cerebrales). En el estadio 13 del Carnegie el tubo neural ya está cerrado. [54]. (Tabla 1.)

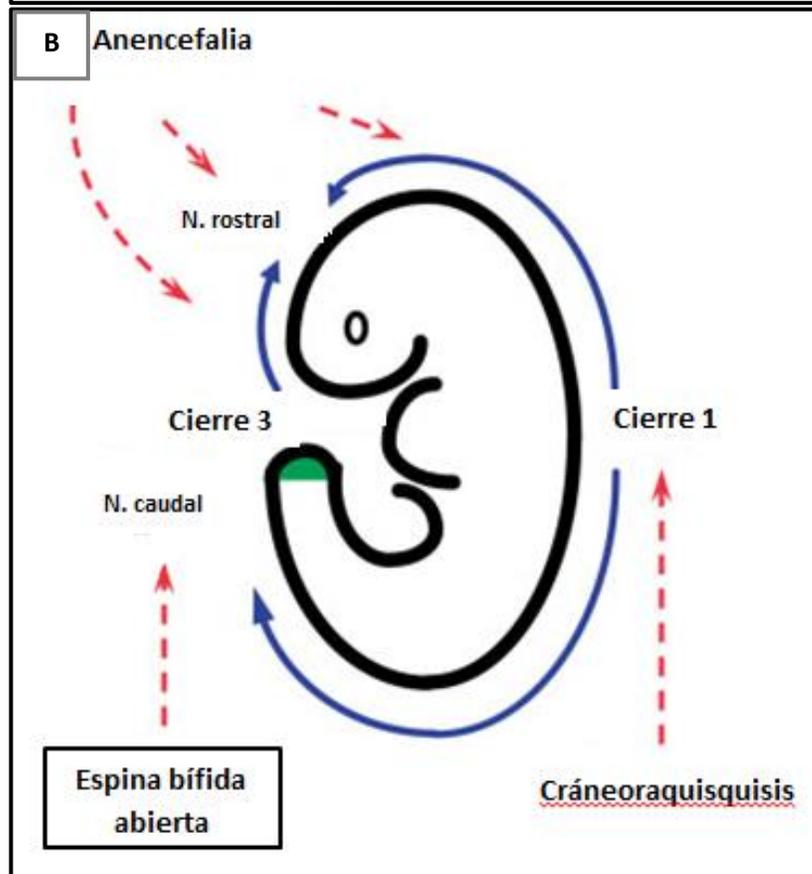
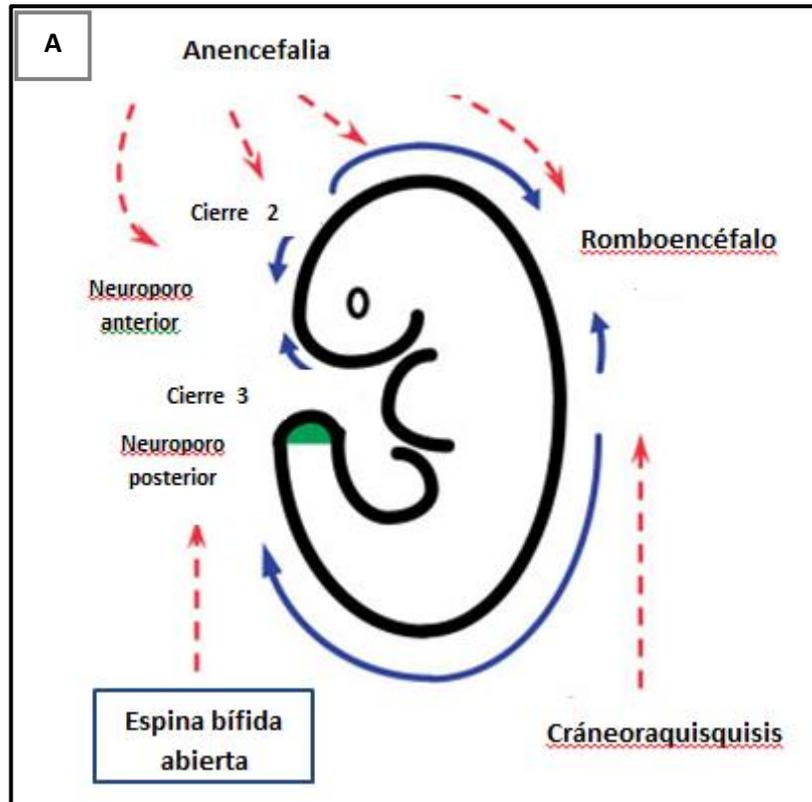
**TABLA. 1 NEURULACIÓN PRIMARIA EN HUMANOS [52]**

Estadios de Carnegie	Etapas de la neurulación
<b>Estadio 8 (18 días postovulatorios)</b>	Se ven los pliegues neurales y el surco neural.
<b>Estadio 9 (20 días postovulatorios)</b>	Se distingue el cerebro anterior, medio y el posterior, aunque el surco neural está completamente abierto.
<b>Estadio 10 (22 días postovulatorios)</b>	Los pliegues neurales se empiezan a fusionar en el punto de unión entre el cerebro y la médula espinal. Las células de la cresta neural proceden del neuroectodermo.
<b>Estadio 11 (24 días postovulatorios)</b>	El neuroporo rostral o cefálico se cierra en unas pocas horas. Los dos sitios de cierre bidireccional son los labios dorsal y terminal.
<b>Estadio 12 (26 días postovulatorios)</b>	El neuroporo posterior se cierra en el transcurso de un día, el nivel del cierre corresponde al 31° par de somitas (futuro nivel S2). Se inicia la neurulación secundaria (diferenciación de la parte caudal al tubo a partir de la eminencia caudal sin pasar previamente por la fase de placa neural).
<b>Estadio 13 (28-32 días postovulatorios)</b>	El tubo neural se ha cerrado en su totalidad.

## TEORÍA DE LOS MÚLTIPLES PUNTOS DE CIERRE

Van Allen y cols, establecieron una correspondencia entre los múltiples puntos de cierre observados en ratones con una serie fetos humanos afectados por DTN. (Tabla 2). [55]. La fusión del tubo neural craneal acontece en tres sitios y progresa a partir de cada punto, de forma que existen dos neuroporos anteriores. La fusión de los pliegues neurales correspondientes a la médula espinal también es segmentaria. Los puntos de cierre son los siguientes: (Esquema 2).

- **Punto 1:** el primer contacto y fusión de los pliegues en aposición tiene un lugar entre los pares de somitas 2 y 4, en la presunta frontera entre la médula espinal y el mielencéfalo. La progresión es bidireccional, es decir cranealmente sobre las placodas auditivas (rombencéfalo inferior) y caudalmente forma la médula espinal torácica y el neuroporo posterior. En los humanos el punto 1 parece extenderse hasta la segunda vértebra lumbar.
- **Punto 2:** se inicia en punto de unión entre el prosencéfalo y el mesencéfalo. Es bidireccional y forma dos neuroporos craneales, uno prosencefálico y otro mesencefálico. Rostralmente, este punto progresa hacia el prosencéfalo hasta que se encuentra con el punto 3. Caudalmente, progresa desde el mesencéfalo al romboencéfalo.
- **Punto 3:** empieza en el extremo más rostral del pliegue neural, adyacente a la boca primitiva. Su avance es unidireccional, en dirección caudal hasta encontrarse con el punto 2 y cerrar el neuroporo prosencefálico. El extremo más caudal corresponde al labio superior facial.
- **Punto 4:** en el ratón se inicia en el extremo caudal del romboencéfalo y es unidireccional rostral hasta encontrarse con el punto 2, cerrando el cráneo. A diferencia del resto de los puntos, la fusión se realiza con el curso de una membrana que eventualmente cubre el romboencéfalo. La formación de esta membrana no se conoce con precisión.
- **Punto 5:** presente en humanos y no en ratones, es responsable de la fusión del tubo neural entre L2 y la segunda vértebra sacra (S2). La canalización (neurulación secundaria) es la responsable de neurulación por debajo de S2. [56]



**Esquema 2: Teoría de múltiples cierres.**

Coop AJ. 2010. Genetics and development of neural tube defects. *J Pathol* [60].

## CLASIFICACIÓN

Existen varios esquemas para la clasificación de este complejo grupo de malformaciones. En algunos casos se dividen en: Defectos cefálicos (del cráneo) y defectos caudales (de la columna vertebral). Además, estos últimos se pueden clasificar en: a) Defectos abiertos y b) Defectos cerrados. [51] (Esquema 3).

### a) Espina Bífida (EB)

Es un defecto ocasionado por el cierre inadecuado del neuroporo posterior, que se manifiesta como una falta de fusión de los arcos vertebrales al nivel de la línea media y que habitualmente se limita a una sola vértebra. La espina bífida (EB) puede ocurrir a cualquier nivel de la columna vertebral aunque con mayor frecuencia se observa en las regiones lumbar y sacra. La EB se puede clasificar como Espina Bífida Oculta y Espina Bífida Quística.

- Espina Bífida Oculta (EBO). Es la forma más leve y consiste únicamente en la falla de fusión de los arcos vertebrales sin hernia de meninges. Constituye cerca del 10% de todas las EB, habitualmente es asintomática y puede manifestarse únicamente por la presencia de mechones de pelo, nevos o fositas dérmicas sobre el sitio del defecto. Muy rara vez se asocia a fístulas de líquido cefalorraquídeo (LCR), pero cuando éstas se presentan son la causa de cuadros de meningitis de repetición. Ésta se encuentra en la población general entre el 10 y el 15%, sobre todo en el ámbito de la primera vértebra sacra. Este trastorno no se considera una malformación congénita grave.
- Espina Bífida Quística (EBQ). Se caracteriza por una protrusión, a través de un defecto en el arco vertebral, de las meninges y/o de la médula espinal, en la forma de un saco y a la vez esta subclasificación se divide en meningocele y mielomeningocele.
  - Meningocele (MC). Es el nombre que se aplica cuando el defecto contiene únicamente LCR y meninges. En estos casos la médula y las raíces nerviosas se encuentran situadas dentro del canal medular.
  - Mielomeningocele (MMC). Se conoce con este nombre a la EQB en la que el saco contiene además de LCR y meninges, médula espinal y/o raíces nerviosas.

### b) Cráneo Bífido

Se conoce con este nombre a un grupo de trastornos debidos a una falla en la formación del cráneo, generalmente asociados a malformaciones del encéfalo. Estos defectos se sitúan habitualmente en la línea media y su localización puede

ser nasal, frontal, parietal u occipital. Esta clasificación se subdivide en dos: craneomeningocele y encefalocele.

- Craneomeningocele. Al igual que en el caso de la EB, es una herniación de las meninges a través de un defecto pequeño, generalmente situado al nivel occipital.
- Encefalocele o Encefalomeningocele. Se debe a la herniación de meninges y parte del encéfalo a través de un defecto óseo de tamaño importante. Cuando el tejido cerebral herniado contiene parte del sistema ventricular, se conoce como Encéfalomeningohidrocele.

### **c) Anencefalia**

Es un defecto de cierre del tubo neural debido a una falla del neuroporo cefálico para cerrarse adecuadamente, que se caracteriza por la ausencia de huesos del cráneo, cuero cabelludo y la presencia de un encéfalo rudimentario.

Cuando la ausencia del encéfalo es parcial, se conoce como Meranencefalia y Holoanencefalia cuando la ausencia es completa.

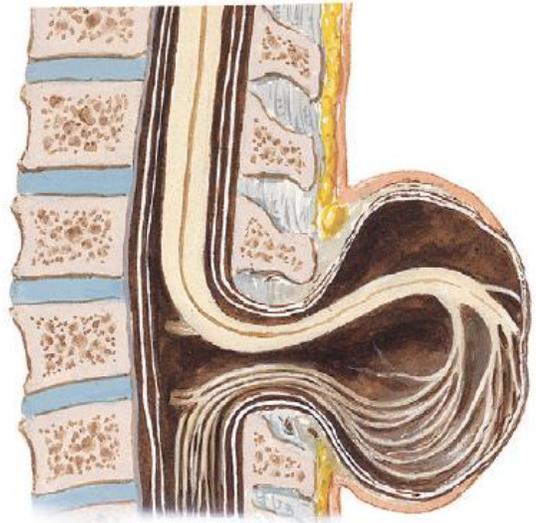
### **d) Raquisquisis**

Este término designa al más grave de todos los DTN y se caracteriza por una hendidura amplia del raquis generalmente asociada a anencefalia y que deja al descubierto a la médula espinal, la cual habitualmente no se encuentra bien formada. Esta malformación se debe a que los pliegues neurales no se unen, ya sea por una inducción defectuosa por parte de la notocorda o por la acción de agentes teratogénicos sobre las células neuroepiteliales. La raquisquisis, al igual que la anencefalia, no es compatible con la vida. [51]

**TIPOS DE ESPINA BÍFIDA**



**MENINGOCELE**



**MIELOMENINGOCELE**



**ESPINA BÍFIDA OCULTA**



**Esquema 3. Tipos de Espina bífida.**

## **PATOGENIA DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL**

La patogenia responsable permite dividir a los DTN según la etapa afectada de la neurulación, el momento de la apertura de tubo neural (durante o después de la neurulación), el mecanismo de producción del mismo y su coexistencia con otras anomalías.

### **ETAPA AFECTADA DE LA NEURULACIÓN**

Si se usa el modelo de la cremallera, la hipótesis es que los DTN son la consecuencia del fallo del cierre de los neuroporos anterior (anencefalia), posterior (espina bífida), o de la fusión de los pliegues neurales (raquisquisis, craneorraquisquisis).

Las modalidades de DTN generadas por los fallos aislados o asociados en la fusión de los distintos puntos de cierre se especifican a continuación:

- **Punto 1: espina bífida cervical y/o torácica.**
- **Punto 2:** meroacrancia o ausencia de los huesos parietales con los occipitales y el frontal intactos. Es el tipo de anencefalia más frecuente. La holoacrancia afecta a los huesos parietales, occipitales y frontal (punto 2 y 4).
- **Punto 3:** se concreta en fasciosquisis con hendidura facial que alcanza el labio superior.
- **Punto 4:** la escama occipital está ausente y el cerebelo es anormal. Como el cierre del punto 4 está mediado por una membrana, se puede observar diferentes graduaciones de cobertura del área occipital. Así en la craneosquisis occipital la ausencia de dicha membrana es completa y el encefalocele occipital la membrana está presente a diferencia de las estructuras mesodérmicas subyacentes.
- **Punto 5: Espinas bífidas entre L2 y S2.**

La teoría de los múltiples puntos de cierre es la que más respaldo tiene en la actualidad, puesto que puede explicar los distintos riesgos de recurrencia, la frecuencia de otras anomalías asociadas y la especificidad de la localización de las lesiones en casos de teratogenicidad o enfermedades genéticas. [57]

## MECANISMO DE PRODUCCIÓN

Se plantean distintas posibilidades:

- Alteración en situ: es la más aceptada. Consiste en un desarrollo local anómalo.
- Fallo del aporte sanguíneo: secundario a un desarrollo anormal de las carótidas internas en el caso de anencefalia y de las arterias próximas al defecto raquídeo en el caso de espina bífida. Esta hipótesis se fundamenta en el hallazgo de una irrigación anormal del defecto y en que el desarrollo vascular arterial precede el cierre del tubo neural.
- Hipertensión del LCR: corresponde con la teoría hemodinámica de Gardner donde se cree que el fallo de la neurulación es primario.

**TABLA 2: Clasificación de espina bífida según los puntos de cierre afectados (Van Allen).**

DENOMINACIÓN DEL DEFECTO NEURAL	PUNTOS DE CIERRE
<b>Cervico- torácica</b>	1 rostral
<b>Toraco-lumbar</b>	1 medio y caudal
<b>Lumbar</b>	1 caudal
<b>Lumbo-sacra (hasta S2)</b>	5
<b>Sacra ( por debajo de S2)</b>	Canalización

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de MMC suele ser de 1 a 2 casos por 1000 nacidos vivos, pero varía según los países.

Los estudios epidemiológicos en 1990 descubrieron que el estado de ácido fólico materno es crítico de para el desarrollo adecuado del tubo neural. Estos estudios resaltaron que un incremento en el ingesta de ácido fólico disminuía la recurrencia y ocurrencia de DTN y en efecto EUA es uno de los países donde se observó una disminución en la prevalencia hasta un 23% entre los años 1995-1996 y 2003-2004 demostrando un efecto positivo en la fortificación de los alimentos con ácido fólico. [10]. Por lo tanto la fortificación ha resultado en una reducción importante en la ocurrencia del EB pero no es suficiente para radicarlo completamente, esto sugiere que otros factores más que la deficiencia de ácido fólico están involucrados en la etiología de la EB. [16]

En el 2002 la prevalencia de EB entre niños y adolescentes de 0-19 años en EUA fue de 3.07 casos 10,000 (95% CI: 2.96–3.17). [7]. En el 2005 en EUA la prevalencia de espina bífida era 2/10,000 RNV. La estimación actualizada de aproximadamente 1,300 nacimientos afectados con DTN anualmente durante el período posterior a la fortificación es ligeramente superior a la estimación publicada previamente (1/1000). Los factores que podrían haber contribuido a la diferencia incluyen un aumento gradual en el número de nacidos vivos anuales en los Estados Unidos durante el período post-fortificación y variaciones causadas por diferencias en la metodología de vigilancia.[6]

En Canadá la prevalencia de EB en el 2002 fue de 4.1 /10,000 RNV comparado con 8.0 en el año 1989. [8]

Los hispanos continúan teniendo la mayor prevalencia de defectos del tubo neural en comparación con los otros grupos raciales / étnicos, mientras que los negros no hispanos generalmente tenían la menor prevalencia. [6]

Dentro de la vigilancia epidemiológica de los DTN en México que inició en la década de los ochentas, surgió el Registro y Vigilancia epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas (RYVEMCE), coordinado por el departamento de Genética del Instituto Nacional de Nutrición “Salvador Zubirán”. Posteriormente se vio la necesidad de crear un sistema de vigilancia epidemiológica específico para los DTN, por lo que se constituyó el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Anencefalia que funcionaba básicamente en ciudades de la frontera norte del país. La participación de los estados fronterizos del país era insuficiente para un análisis, por lo que se decidió ampliar la cobertura a 16 ciudades del interior con lo que el sistema se expandió a 26 ciudades: Matamoros, Reynosa, Nuevo Laredo, Cd. Acuña, Piedras Negras, Cd. Juárez, Agua Prieta, Nogales, Mexicali, Tijuana, Aguascalientes, Campeche, Tuxtla Gutiérrez, Guadalajara, Toluca, Apatzingán, Tepic, Monterrey, Puebla, Querétaro, Chetumal, Culiacán, Villahermosa, Tlaxcala, Córdoba y Mérida. Finalmente en 1993, ante la creciente necesidad de una mayor cobertura de las entidades del país y para contestar las preguntas planteadas, el Sistema de Vigilancia

Epidemiológica de Anencefalia se convirtió en el Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Defectos del Tubo Neural (SVEDTN), con la participación de todas las entidades federativas. [51]. En México, durante 1999, las malformaciones congénitas (MC) ocuparon el décimo segundo lugar de la mortalidad general y el segundo de la mortalidad infantil, atribuyéndoseles 25.7% de las muertes en menores de un año de edad (37 defunciones por 10 000 nacidos vivos). La carencia de algunos micronutrientes en la dieta materna, como el ácido fólico, se asocia con MC como DTN, malformaciones cardiovasculares, anomalías craneofaciales, etcétera. Asimismo, se ha señalado que ciertas exposiciones ambientales y laborales a diversas sustancias químicas, como los plaguicidas y algunos disolventes, pueden incrementar el riesgo de MC.

En 1980, se estimó una prevalencia mundial de 13.1 casos de DTN por 1 000 abortos espontáneos, y de 10 casos de DTN por 10 000 nacidos vivos. [11]

Durante el periodo 1994-1997 en México y en estados como Nuevo León, que cuenta con uno de los mejores índices de desarrollo del país, los defectos del tubo neural ocuparon el segundo lugar como causa de mortalidad infantil (21%), precedido por las malformaciones congénitas del sistema circulatorio (42%).

En México, los DTN presentan una amplia variabilidad temporal y geográfica. No obstante, se ha señalado que 8 de cada 10 casos de DTN se concentran en estados de la zona centro del país, aunque hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio que permita conocer con precisión la distribución temporal y espacial de estas patologías. La tasa bruta de mortalidad para espina bífida sin hidrocefalia fue de 1.8 por 10,000 nacidos vivos, lo que supone 31.6% de las muertes por DTN. La espina bífida con hidrocefalia presentó una tasa bruta de 1.4 por 10 000 nacidos vivos y supone el 24.1% de las defunciones en México.

## **ETIOLOGÍA**

Una de las causas de MMC muy estudiada es el déficit de ácido fólico el cual participa en 2 vías importantes para el desarrollo del embrión. Una de estas es la vía de la síntesis de los ácido nucleicos y la otra es en las reacciones de metilación. La disrupción del metabolismo del ácido fólico también puede resultar en el incremento de homocisteína, la cual es la teratogénica para el tubo neural en algunos modelos de animales. Otros nutrimentos asociados a DTN, es la vitamina B12. Un estudio de casos y controles de una población de mujeres mexicano-estadounidenses informó un aumento de riesgo para DTN de tres veces más con concentraciones bajas vitamina B12 posparto.

Uno de los factores maternos para EB es la presencia de DM materna, Obesidad y un índice glucémico elevado. Davidson et al. [65] fue el primero en informar de los estudios de asociación de genes que funcionan en el metabolismo de la glucosa y el riesgo de EB en los Estados Unidos. Su estudio examinó la asociación de dos transportadores de glucosa, los genes *GLUT1* y *GLUT4* que se expresa en la placenta y en el embrión en desarrollo. Un SNP (rs2229682, p.Pro196Pro) en *GLUT1* se ha asociado con espina bífida [65]. Estas

observaciones llevaron a hipotetizar que el defecto en la expresión en *GLUT1* durante el desarrollo de tubo neural era un mecanismo para la formación de EB. Existen otros genes involucrados en metabolismo de la glucosa relacionados con EB: *GAPDH* y *UCP2*, sin embargo se requieren más estudios para confirmarlos [67, 66]

Se ha planteado que mutaciones como la 677CT y la 1298AC, que afectan genes que codifican para receptores de folato que intervienen en el metabolismo del ácido fólico, son comunes. Se estima que en mujeres sanas de diferentes regiones de México la frecuencia de alelo mutado 677CT es de 59%, siendo más frecuente en las zonas centro y este del país (68% y 61%, respectivamente). Sin embargo, otros factores genéticos y ambientales deben estar involucrados, ya que en Italia la mutación 677CT también es común (44%), pero la tasa de ocurrencia de DTN (anencefalia, espina bífida y encefalocele) es menor que la de México.

En un estudio de Chile se analizaron polimorfismos (*SLC2A1*, *HK1* y *LEPR*) y mielomeningocele, siendo el alelo para el receptor de leptina el único que mostró un aumento significativo en el riesgo de MMC para los alelos de origen maternos en toda la muestra (2.43 veces). Dichos resultados apoyan el papel de los genes implicados en la homeostasis de la energía con el riesgo de desarrollar MMC.

El riesgo de tener un hijo con EB es del 3-5 % con antecedente de familiares de primer grado y de segundo grado del 1-2%.

El riesgo de recurrencia de los defectos del tubo neural después del nacimiento de un hijo afectado es del 4-8%, y aumenta tras dos hijos afectados al 10%.

En el siguiente cuadro se muestra los genes involucrados en el metabolismo de folato-homocisteína: [61].

<b>Cuadro 1. GENES INVOLUCRADOS EN LA VÍA DE FOLATO Y HOMOCISTEÍNA</b>
<b>5,10-metil-n-tetrahidrofolato (<i>MTHFR</i>)</b>
<b>Metionina sintasa (<i>MTR</i>)</b>
<b>Metionina sintasa reductasa (<i>MTRR</i>)</b>
<b>Metil-n-tetrahidrofolato dehidrogenasa/metil-n-tetrahidrofolato ciclohidrolasa/formiltetrahidrofolatosintetasa(<i>MTHFD1</i>)</b>
<b>Cistationina <math>\beta</math> sintasa (<i>CBS</i>)</b>
<b>Receptor <math>\alpha</math> folato (<i>FR<math>\alpha</math></i>)</b>
<b>Transcobalamina (<i>TC</i>)</b>
<b>Receptor <math>\beta</math> folato (<i>FR<math>\beta</math></i>)</b>
<b>Betaina-homocisteína metiltransferasa (<i>BHMT</i>)</b>
<b>Serina hidroximetiltransferasa (<i>SHMT</i>)</b>
<b>Glutamato carboxipeptidasa II (<i>GCPII</i>)</b>

## **HISTORIA DEL FORTIFICACIÓN DE ALIMENTOS CON ÁCIDO FÓLICO.**

En 1931, el Dr. Lucy Wills informó que el extracto de levadura / marmite podría proporcionar una cura notable para la "anemia perniciosa del embarazo" y "anemia tropical" entre sus pacientes en el Instituto Haffkine, Parel, India, donde se trabajó en la Encuesta de Mortalidad Materna, del Fondo de Investigación de la India sindical. Estas son las primeras observaciones del uso de ácido fólico para curar una deficiencia de folato en la enfermedad humana. El ácido fólico se sintetizó en la década de 1940 y ha sido utilizado por millones de mujeres embarazadas para prevenir la anemia por déficit de folato asociado con el embarazo. [5]

Sesenta años después del comunicado de Wills, Sir Nicholas Wald y sus colegas en el Consejo de Investigación Médica del Reino Unido demostraron que la espina bífida y la anencefalia son enfermedades por deficiencia de folato en un ensayo controlado aleatorio que demuestra que el ácido fólico podría prevenir estos defectos congénitos importantes. Esto abrió un nuevo capítulo importante en la capacidad del ácido fólico para prevenir las enfermedades humanas. Aunque la fortificación de la harina fue implementada en los Estados Unidos a principios de 1940 con la tiamina, riboflavina, niacina y hierro; el ácido folato y vitamina B12 no estaban incluidos en la ésta. A mediados de la década de 1970, la Food and Nutrition Board de Estados Unidos recomendó la adición de ácido fólico a la harina debido al incremento de los casos con DTN, pero la Food and Drug Administration de Estados Unidos (US FDA) no impuso la fortificación en ese momento.

Fue hasta el 1 de enero de 1998, que se fortificó los granos de cereales con ácido fólico a una concentración de 100 microgramos al día dirigida a las mujeres en edad reproductiva. A casi 20 años después de probar el beneficio de la ingesta de ácido fólico en disminuir los DTN y más de 10 años en donde los países de América de Norte requirieron de ácido fólico para la fortificación, demostraron que dicha acción previene los defectos del tubo neural en la población. Ningún país de Europa ha requerido ácido fólico para fortificación. La política pública más desconcertante en aquel tiempo en Europa fue en Holanda que en lugar de implementar un programa de fortificación con ácido fólico para prevenir la espina bífida elegían la eutanasia para muchos casos con dicha entidad.

El pediatra Inglés Richard Smithells pensaban que estos defectos de nacimiento podían ser enfermedades de la nutrición; comenzó a reunir pruebas para apoyar su idea en la década de 1960.

A finales de 1970, trató de realizar un ensayo controlado aleatorio que no fue aprobado por las juntas de revisión de la investigación de 3 o 4 hospitales; el resultado fue un estudio no aleatorizado. Aunque sus hallazgos fueron sorprendentes, una reducción del 75 % para EB y anencefalia en las mujeres tratadas con un multivitamínico antes y durante las primeras semanas del embarazo.

Dos semanas después de la publicación del documento del dicho estudio británico (MRC) en The Lancet, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) publicaron recomendaciones para todas las mujeres que habían tenido un hijo con espina bífida o anencefalia deberían consumir 4.000 microgramos de ácido fólico al día, antes y al principio del embarazo para prevenir la defectos al nacimiento.

Un año más tarde, el Servicio de Salud Pública de EE.UU. (CDC, FDA, Institutos Nacionales de Salud, y otros) publicaron recomendaciones que indican que todas las mujeres que podrían quedar embarazadas deben consumir 400 microgramos de ácido fólico al día para prevenir los DTN. Las recomendaciones del Servicio de Salud Pública EE.UU. (USPHS) se basaron originalmente en el estudio del Reino Unido MRC, que había mostrado una reducción del 70 por ciento, y en Czeizel con una prevención para MMC del 100%. Estudios de EE.UU. y Canadá muestran del 25 al 50 % de reducción. Un ensayo grande comunitario en China, realizado tanto en las zonas de alto y bajo riesgo, mostraron que 400 microgramos de ácido fólico redujo las tasas de incidencia en un 90 % en las zonas de alto riesgo y en un 40 % en los de bajo riesgo. [5]

La relación entre la aparente deficiencia de ácido fólico y la ocurrencia de DTN fue hipotetizada en el año 1965. Posteriormente se realizó un estudio controlado para determinar la efectividad de la suplementación de ácido fólico en la prevención en la ocurrencia de DTN el cual fue evaluado por el Consejo Británico de Investigación Médica. Dicho estudio encontró que las mujeres con una historia previa de un embarazo afectado por algún defecto de tubo neural redujeron su riesgo de recurrencia en un 70% mediante la ingesta de 400 microgramos de ácido fólico al día. Al siguiente año en otros países se realizaron otros estudios con el mismo objetivo, uno estos fue Hungría, que reportó que una ingesta prenatal de 800 µg de ácido fólico al día en mujeres en edad reproductiva existía una reducción del 100% de tener un embarazo afectado por cualquier DTN. En 1991, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomendaron que las mujeres con antecedentes de un embarazo previo con un bebé afectado por DTN deban consumir 400 µg de ácido fólico todos los días en caso de desear otro embarazo. En 1992, el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos recomendó que todas las mujeres en edad fértil consuman 400 µg de ácido

fólico todos los días a través de la fortificación, suplementación, y la dieta para prevenir defectos del tubo neural. En 1998, el Instituto de Medicina (IOM) recomienda que las mujeres en condiciones de quedar embarazadas deban consumir 400 µg de ácido fólico todos los días de alimentos fortificados o suplementos, o ambos, además de la que se obtiene a través de una dieta normal. En 2009, el Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos publicó las directrices que reforzaron estas recomendaciones. Las limitaciones de la ingesta recomendada de ácido fólico se enfocaban básicamente en la falta de un programa de salud pública primaria. En los Estados Unidos y en la mayoría de los países del mundo hasta el 50% de todos los embarazos no son planificados, factor que pone en aumento la prevalencia de DTN. La recomendación en general es la ingesta de ácido fólico antes de la concepción ya que el cierre del tubo neural se cierra alrededor del día 28 después de la concepción. Las campañas de educación no han sido eficaces para llegar a todas las poblaciones de alto riesgo por lo que poco en cada país se ha intentado implementar diversos programas que incluyan la fortificación de alimentos adecuados para cada población así como la suplementación. [1]

## **CAMPAÑAS DE FORTIFICACIÓN**

El reglamento obligatorio para la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico está actualmente en vigor en 53 países, aunque en muchos casos estas normas no se han aplicado. En 2006, la Organización Mundial de la Salud y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura publicaron directrices para ayudar a los países a establecer diferentes niveles de fortificación (mínimo, máximo y el mínimo legal) de ácido fólico.

En los Estados Unidos, la fortificación obligatoria de productos de granos de cereales fue autorizada en 1996 y totalmente implementada en 1998. El programa de EUA añadió 140 mg de ácido fólico por 100 g de producto enriquecido del cereal y se ha estimado una aportación 100-200 mg de ácido fólico por día para las mujeres en edad fértil. Aunque los programas de fortificación obligatoria de harina han incrementa la ingesta de ácido fólico, muchas mujeres en edad reproductiva no están en contacto con la suplementación. [1]

<b>PAÍS</b>	<b>NIVEL DE FORTIFICACIÓN</b>	<b>INICIO DE LA IMPLEMENTACIÓN</b>
<b>EUA</b>	140µg/100g	1998
<b>CANADÁ</b>	150µg/100g	1998
<b>COSTA RICA</b>	180µg/100g	1998
<b>CHILE</b>	220µg/100g	2000
<b>SUDÁFRICA</b>	150µg/100g	2003

### **EFFECTO DE LA FORTIFICACIÓN MANDATORIA DE LOS ALIMENTOS CON ÁCIDO FÓLICO EN LA PREVENCIÓN DE DTN**

El impulso inicial para los programas de fortificación de alimentos de ácido fólico fue reducir la incidencia de defectos del tubo neural así como la morbi-mortalidad asociada. Los estudios realizados en Estados Unidos, han demostrado disminuciones del 19% hasta un 32% en la prevalencia de defectos del tubo neural en general desde la implementación de la fortificación con ácido fólico en 1998. Informes recientes han sugerido que la anencefalia y la espina bífida han visto descensos similares, sin embargo para anencefalia el descenso en su prevalencia se requirió más años para observar prevalencias similares a espina bífida.

Canadá, África del Sur, Costa Rica, Chile, Argentina y Brasil también han informado descenso de casos de defectos del tubo neural (19% -55%) desde el inicio de la fortificación de alimentos con ácido fólico. La magnitud de la disminución en la prevalencia NTD observada en cada país ha sido dependiente de una serie de factores. Estudios recientes indican que niveles bajos de vitamina B12 es un predictor significativo (independiente del ácido fólico) del riesgo de DTN. [1]

## **REVISIONES SISTEMÁTICAS DEL POTENCIAL BENEFICIOSO Y EFECTOS ADVERSOS ANTES DE LA IMPLEMENTACIÓN DE LOS PROGRAMAS DE LA FORTIFICACIÓN CON ÁCIDO FÓLICO**

Las agencias de seguridad alimentaria en los países que están considerando la fortificación obligatoria con ácido fólico han considerado la posibilidad de que el ácido fólico puede tener efectos tanto beneficiosos como perjudiciales. Entre estas agencias, la Agencia de Normas Alimentarias del Reino Unido (FSA), la Autoridad de Seguridad Alimentaria de Irlanda (FSAI), Normas Alimentarias de Australia y Nueva Zelanda (FSANZ), y el Consejo de Salud de los Países Bajos. [1]

### **EXPERIENCIA EN REINO UNIDO:**

En 2006, el Comité Científico Asesor en la Nutrición (CSN) de la FSA del Reino Unido recomienda que la fortificación obligatoria con ácido fólico deba proceder, junto con controles de la ingesta de ácido fólico de los alimentos fortificados. Luego, en 2007, la CSN fue convocada a petición de la FSA del Reino Unido para revisar los posibles efectos adversos del ácido fólico sobre el riesgo de cáncer colorrectal debido a dos artículos publicados a principios de año. En 2009, después de una extensa revisión, el panel concluyó que en la actualidad había datos insuficientes y anunció su decisión de apoyar la fortificación obligatoria con ácido fólico.

### **EXPERIENCIA EN IRLANDA**

En 2006, la FSAI recomienda que la fortificación obligatoria con 120 mg de ácido fólico por 100 g de pan deba comenzar sin cambiar la práctica actual de la fortificación voluntaria de alimentos con ácido fólico. La FSAI documentó más de 200 alimentos fortificados. En 2009, la FSAI anunció que debido a que (1) las mujeres en edad reproductiva estaban recibiendo un 30% más ácido fólico en su dieta de lo que habían recibido 3 años antes y (2) la incidencia de defectos del tubo neural en Irlanda había disminuido a 9,3 por 10,000 nacidos vivos, tendría escaso beneficio para la salud pública para exigir la fortificación obligatoria con ácido fólico en ese momento.

### **EXPERIENCIA EN AUSTRALIA Y NUEVA ZELANDA**

En 2007, FSANZ recomienda a Australia y Nueva Zelanda implementar programas obligatorios para fortificar el pan con ácido fólico. Ambos gobiernos acordaron implementar este plan en septiembre de 2009. Sin embargo, en junio de 2009, panaderos en Nueva Zelanda comenzaron una campaña para detener el plan. La campaña mediática financiada por la Asociación de la Industria de Hornos de Nueva Zelanda planteó muchas preocupaciones en la mente del público en

cuanto a la seguridad de la fortificación con ácido fólico. Como resultado, se puso el plan para la fortificación obligatoria de pan en Nueva Zelanda en espera durante 3 años; Australia, sin embargo, implementó la fortificación obligatoria en la fecha prevista en septiembre de 2009. [1]

## **FUTURO**

Los programas existentes de fortificación de alimentos con ácido fólico han reducido significativamente el número de embarazos afectados por defectos del tubo neural y la morbilidad asociada y la mortalidad. En el futuro, nuevas hipótesis se generarán que necesitará exploración y pruebas, como la posibilidad de los cambios epigenéticos como causa de dichos defectos en la neurulación. La supervisión estricta de los programas existentes y propuestos permitirá a la comunidad científica evaluar las concentraciones necesarias de folato en sangre para la prevención de defectos del tubo neural. [1]

## **USO PERICONCEPCIONAL DE ÁCIDO FÓLICO.**

La alimentación de la madre durante el embarazo es uno de los factores extrínsecos que tiene mayor influencia sobre el crecimiento y desarrollo fetal. Desde el punto de vista nutricional, el feto depende totalmente de la madre que todos los nutrientes los recibe a través de la placenta.

Hay múltiples estudios que han demostrado el efecto que ejerce la dieta materna en los resultados perinatales: en poblaciones sometidas a restricciones dietéticas, como la holandesa durante la Segunda Guerra Mundial, se observó un aumento en la tasa de infertilidad, aborto y retraso de crecimiento intrauterino; si la dieta es pobre en proteínas, calcio, fruta y cereales, aun cuando el aporte energético sea adecuado, existe una mayor incidencia de abortos y muertes perinatales; también es bien conocida la relación entre el déficit de ácido fólico y el aumento de defectos del tubo neural (DTN). [71]

En la siguiente tabla se describen las dosis recomendadas en mujeres gestantes y no gestantes.

Tabla III. Dosis Diaria Recomendada (DDR) de nutrientes en mujeres gestantes y no gestantes*		
Vitaminas		
	No gestantes	Gestantes
Vit B <sub>1</sub> o Tiamina (mg)	1,1	1,4
Vit B <sub>2</sub> o Riboflavina (mg)	1,1	1,4
Vit B <sub>5</sub> o Niacina (mg)	14	18
Vit B <sub>6</sub> o piridoxina (mg)	1,3	2
Ac. Fólico o vit B <sub>9</sub> (µg)	400	400
Vitamina B <sub>12</sub> (µg)	2,4	2,6
Vitamina A (µg RE**)	700	770
Vitamina C (mg)	75	85
Vitamina D (µg )	5	5
Vitamina E (mg)	15	15
Vitamina K (µg )	60-65	65
Minerales		
Hierro (mg)	18	27
Calcio (mg)	1.000	1.000
Fósforo (mg)	700	700
Yodo (µg)	150	220-300
Zinc (mg)	12	15
Magnesio (mg)	310-320	350-360
Selenio (µg)	55	60
* modificado por Food and Nutrition Board. RDA 2002 <sup>27</sup>		
**RE= equivalentes de retinol		

Desde 1995, *March of Dimes en Nueva York* y otras organizaciones mundiales han conducido campañas de educación a nivel de profesionales de la salud y de la población en general haciendo un llamado urgente a que las mujeres en edad reproductiva consuman el ácido fólico en forma periconcepcional ya que esta actitud puede reducir hasta en 70% los DCTN. [72]

En 1968 se describió por vez primera la relación entre niveles bajos de folatos en la gestación y defectos del tubo neural. En 1992 se recomienda la ingesta de 0.4 mg/día de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva, para 1995 se permitió la fortificación de los cereales con ácido fólico y es hasta 1998 cuando se lleva a cabo la fortificación de harinas comerciales con 0.140 mg de ácido fólico por 100 mg de harina, con lo que se añade 0.1 mg/ día a la dieta normal, sugiriéndose incrementar la suplementación a 0.350mg/ 100 mg de harina. [73]. En México, la campaña de prevención de Defectos congénitos del tubo neural

data de la década de 1990 y en el año 2002 que establecida formalmente en la NOM-034-SSA2- 2002, acompañada de difusión a través de diversos medios de comunicación, principalmente televisión y radio sin embargo, la información que llega a la población es incompleta. [72]

Existen una infinidad de estudios en diferentes poblaciones en cuanto a la dosis recomendada de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva. En Madrid el Ministerio de Sanidad Social e Igualdad recomienda la ingesta de un suplemento de 0.4 mg (400 microgramos) de ácido fólico por día en mujeres en planes de embarazarse y se deberá empezar al menos 1 mes antes de la concepción y mínimo hasta el final del primer trimestre ya que como es sabido el cierre del tubo neural es alrededor del día 28 de vida intrauterina. [71]

Algunas guías de salud recomiendan que el inicio de la ingesta de ácido fólico sea 1 mes o al menos 2 semanas antes de la concepción. Otros estudios no mencionan periodos recomendados, sino una vez que exista el deseo de procrear se deberá iniciar la suplementación con ácido fólico. [74] Otro estudio, menciona que sólo basta la ingesta de ácido fólico 4 semanas antes de la concepción y durante el primer trimestre de embarazo. [75]

Sin embargo, la OMS y otros estudios recomiendan una ingesta de ácido fólico 3 meses antes de la concepción y 3 meses después. [76]

La dosis recomendada en diversos países puede variar así como en ciertas pacientes; un ejemplo son las pacientes obesas en las que se recomiendan la ingesta periconcepcional de 5mg/d de ácido fólico, sin embargo no hay muchos estudios que sustenten que estas dosis disminuya el riesgo de DTN en este grupo de mujeres. [74]

En mujeres con un hijo con DTN previo se recomienda la ingesta de 4mg antes 3 meses de la concepción y 3 meses después. [77]

En general la ingesta recomendada es de 400 microgramos de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva, sin embargo, varios estudios se han enfrentado ante numerosas dosis de dicho folato que van desde 300 microgramos /d que se complementa con la dieta diaria de la mujer para alcanzar la dosis recomendada, en otros países se han registrado ingesta de 100 microgramos de AF que evidentemente no es suficiente para disminuir el riesgo de presentar DTN. por lo que en la mayoría de los estudios concluyen que una ingesta de 400 microgramos más 230 microgramos que debe aportar la dieta diaria se logrará el objetivo que disminuir cada vez más dichos defectos congénitos sin exceder las dosis alta recomendada que es de 1 mg en mujeres sin riesgo. [78]

Existen algunos estudios que describen que el incremento de la dosis de ácido fólico es responsable de un incremento de crecimiento tumoral, alteraciones inmunológicas, mayor producción de tejido adiposo y resistencia a la insulina, sin embargo se han refutado. En ratones se ha reportado con incremento del 10-20

veces más de la dosis recomendada de ácido fólico se ha presentado retraso en el crecimiento intrauterino y alteraciones en las paredes cardíacas. [79]

Es de suma importancia tener en mente que existen diferentes medicamentos que pueden inhibir la enzima de tetrahidrofolato reductasa, evitando el cierre del tubo neural a pesar de una ingesta adecuada de ácido fólico. La siguiente tabla describe algunos de los medicamentos que inhibe dicha enzima responsable en el metabolismo de los folatos. [71].

---

FÁRMACOS QUE INTERVIENEN EN EL METABOLISMO DE LOS FOLATOS
<b>Barbitúricos</b>
<b>Difenilhidantoína</b>
<b>Primetamina</b>
<b>Anticonceptivos orales</b>
<b>Laxantes</b>
<b>Metotrexato</b>
<b>Trimetropima</b>

---

Se recomienda que todas las mujeres en edad reproductiva ingieran AF periconcepcional y a la dosis adecuada para prevenir DCTN, ya que la mayoría de los embarazos no son planeados.

Es necesario realizar programas de educación continua específicos para el equipo de salud e implementar en los programas escolares de educación para la salud el rubro de prevención adecuada de los DCTN, con la finalidad de mejorar las condiciones de salud individual, familiar, social y pública, mediante la prevención a un costo mínimo y así abatir los altos costos de tratamiento.

## OTROS MICRONUTRIMENTOS ASOCIADOS CON MIELOMENINGOCELE

Está bien establecido que el incremento de la ingesta de ácido fólico periconcepcional reduce el riesgo de un embarazo afectado por defectos del tubo neural. Diferentes estudios también han investigado otros nutrientes que pueden estar implicados en la etiología del MMC, aunque la evidencia de estos nutrientes es sustancialmente menor [13, 25, 29, 43, 44,46]

El ácido fólico es esencial para convertir la homocisteína en metionina y facilitar la metilación y la síntesis del ácido desoxirribonucleico [47]. La riboflavina, vitamina B6, vitamina B12, colina, betaína y el zinc son cofactores enzimáticos adicionales en el metabolismo del folato (Benevenga, 2007; Mason, 2003; Comité Permanente de la evaluación científica de Dietary Reference Ingesta, 1998). La falta de estos cofactores puede resultar en aumento de los niveles de homocisteína, y la hiperhomocisteinemia materna se ha asociado con un incremento en el riesgo para MMC [43].

Varios estudios demuestran que el aumento de la ingesta materna de metionina (Graham y otros, 2010; 3,], de colina [13], betaína, vitamina B12 [43, 25, 44,46] y el zinc [29] y otros, pueden disminuir el riesgo de defectos del tubo neural. Los estados de estrés oxidativo como la Diabetes materna se han asociado con un mayor riesgo de DTN. Se han realizado estudios donde proponen que los micronutrimientos con capacidad antioxidante como la vitamina C y E pueden reducir el riesgo de MMC, [50].

Niveles bajos de vitamina C en suero se han reportado en las mujeres con antecedentes de embarazos afectados por defectos del tubo neural [26].

Otros nutrientes como la vitamina A, retinol, hierro, zinc y en ocasiones se incluyen en la vía oxidativa, pero tienen una participación compleja en muchos sistemas biológicos. Del mismo modo, la niacina se estudia a menudo con otras vitaminas B, pero no está directamente relacionada con el metabolismo de un carbono. Se ha reportado para espina bífida específicamente las dietas maternas altas en tiamina, riboflavina, vitamina B6, vitamina C, vitamina E, niacina y retinol parece disminuir el riesgo. En el mismo estudio se observó que las mujeres negras no hispanas y mujeres con sobrepeso con ingesta elevada de riboflavina fueron aproximadamente 67% y 61%, menos propensas de tener un embarazo afectado de espina bífida que las mujeres con menores consumos de este micronutriente. Además, una mayor ingesta de antioxidantes vitamina C y E parecen estar asociados con una menor probabilidad de tener un embarazo afectado por espina bífida. [2]. Otros estudios han encontrado asociaciones entre la obesidad materna y el doble de probabilidades de tener hijos afectados por espina bífida. Nuestros

datos indican que las mujeres obesas son más propensas a tener afectados con espina bífida. Mayor consumo de vitamina E entre las mujeres con sobrepeso y obesidad se asoció con un menor riesgo de espina bífida en casi la mitad en comparación con el consumo más bajo de vitamina E. Una revisión de 2008 sugiere la obesidad y las alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad resultan en un estado de estrés oxidativo similar a la diabetes. Por lo tanto, el aumento de la ingesta dietética de alimentos ricos en antioxidantes puede reducir el riesgo de defectos del tubo neural en particular entre las mujeres con sobrepeso y obesidad. [2]

Otros estudios han reportado que en mujeres con un IMC >29 y valores altos de índice glucémico tenían un mayor riesgo para espina bífida. La ingesta elevada de ácido fólico no disminuye el riesgo de DTN si se tiene una ingesta elevada de sucrosa y glucosa. [3].

Un estudio holandés reportó que la ingesta baja preconcepcional de proteínas, vegetales, hierro, magnesio y niacina se asocian con un mayor riesgo de espina bífida. De 2 a 5 veces más. [4]

## **METODOLOGÍA**

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las secuelas por MMC son un importante problema de salud pública ya que implica un enorme costo económico para las familias y el sistema de salud siendo una de las causas de discapacidad más frecuentes dependiendo el tipo de MMC.

El poder identificar los diversos déficits nutrimentales y otros factores en las mujeres con un hijo diagnosticado con MMC es de suma importancia para poder implementar una estrategia de prevención primaria y así disminuir el riesgo de recurrencia.

### **JUSTIFICACIÓN.**

Se han descrito diversos factores de riesgo en general para MMC así como el déficit de ácido fólico. Sin embargo existen pocos estudios relacionados específicamente con otros micronutrientes que influyen en la presencia del MMC.

Por lo tanto conocer la ingesta de diversos nutrientes tanto en casos de MMC y controles nos permitiría identificar si el déficit de alguno de estos nutrientes se podría relacionar con la presencia de esta malformación, aportaría gran información para la realización de nuevas guías de prevención primaria en México y así disminuir su incidencia de dicha entidad, lo que conlleva un menor gasto en la salud pública y menor número de individuos con discapacidad.

### **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

H<sub>0</sub>: La ingesta de ácido fólico, vitamina B12 y/o otros micronutrientes no difiere entre los casos con MMC y los controles.

H<sub>1</sub>: La ingesta de ácido fólico, vitamina B12 y/o otros micronutrientes difiere entre los casos con MMC y los controles.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar si la ingesta ácido fólico, vitamina B12 y otros micronutrientes se relaciona con la presencia del MMC o como protección para la misma, en una muestra de 917 casos y 917 controles observados en diferentes Centros de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT).

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Determinar la ingesta de ácido fólico en el grupo de MMC y el grupo control.
2. Determinar la ingesta de diversos micronutrientes en el grupo de MMC y el grupo control
3. Identificar si existe diferencia en la ingesta de los micronutrientes por localización del MMC
4. Determinar si lo ya descrito por la literatura con respecto a otros micronutrientes (zinc, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, hierro, magnesio y metionina) en nuestra muestra se comportan de la misma manera.
5. Determinar si la dosis de ácido fólico en ambos grupos es la recomendada por la FDA.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

- La información se obtuvo de la base de datos del *“Estudio Multicéntrico de factores de riesgo genético, nutricional y ambiental asociados al mielomeningocele”*.
- Es un estudio retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo y analítico en el que participan 14 Centros de Rehabilitación Infantil Teletón (CRIT) de 13 diferentes estados de la República Mexicana, estudio realizado a partir de abril de 2011 a la fecha.
- Comprende información de dos encuestas aplicadas a las madres de los casos con MMC y de los controles:
  1. Encuesta de frecuencia de consumo de alimentos de las cuales se obtuvieron los valores nutricionales, validada por el Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) (anexo1).
  2. Encuesta clínica genética, obteniendo información sobre antecedentes perinatales, gineco-obstétricos, índice de masa corporal, sociodemográficos, consumo de vitaminas antes y durante el embarazo, localización del mielomeningocele, genealogía, información del padre entre otros.
- La información de nuestro estudio correspondió a la encuesta de frecuencia de consumo de alimentos
- Se incluyeron 917 casos y 917 controles, considerando como:
  - Caso a los pacientes con diagnóstico de mielomeningocele que cumpliera con la encuesta de frecuencia de consumo de alimentos.
  - Control a los pacientes con diagnóstico de parálisis cerebral sin antecedente de algún tipo de defectos de cierre de tubo neural que cumpliera con la encuesta de frecuencia de consumo de alimentos.

14 Centros de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón

13 Estados de la Republica Mexicana

1834 Individuos

917 MMC

917 CONTROLES

GRASAS	MINERALES	VITAMINAS	AMINOÁCIDOS
Fibra	Calcio	Acido fólico	Isoleucina
Calorias	Hierro	Vitamina B1	Leucina
Carbohidratos	Magnesio	Vitamina B2	Metionina
Proteina	Sodio	Vitamina B3	Lisina
Grasas totales	Potasio	Vitamina B6	Fenilalanina
Colesterol	Zinc	Vitamina B12	Treonina
AS		Vitamina A	Triptofano
AM		Vitamina C	Valina
AP			

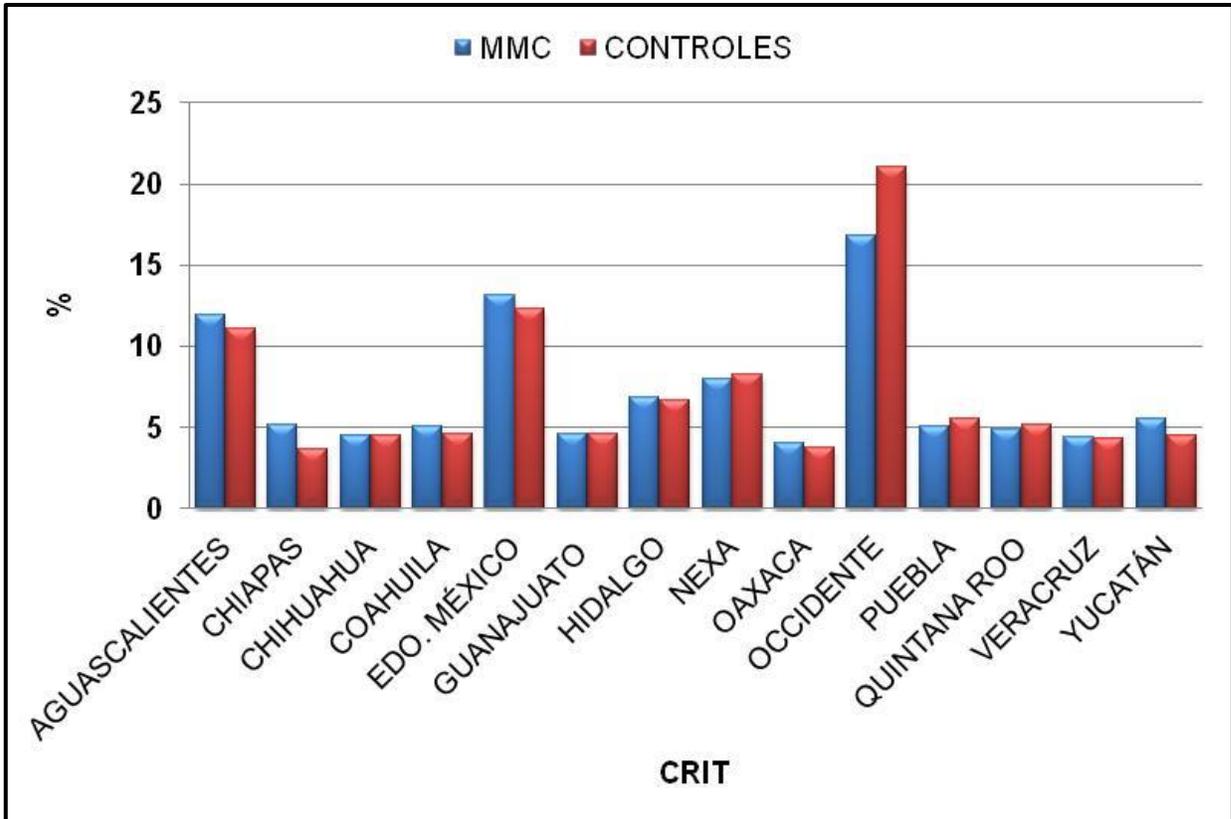
## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Para la descripción de la muestra se realizaron medidas de tendencia central en ambos grupos. Se aplicó la Prueba de Kolmogórov-Smirnov no observando distribución normal por tal motivo para el análisis estadístico se utilizó la prueba no paramétrica U. de Mann Whitney comparando casos con controles. El valor de significancia para las pruebas fue  $<0.05$ . Para el análisis se usó el software del programa SPSS versión 15.

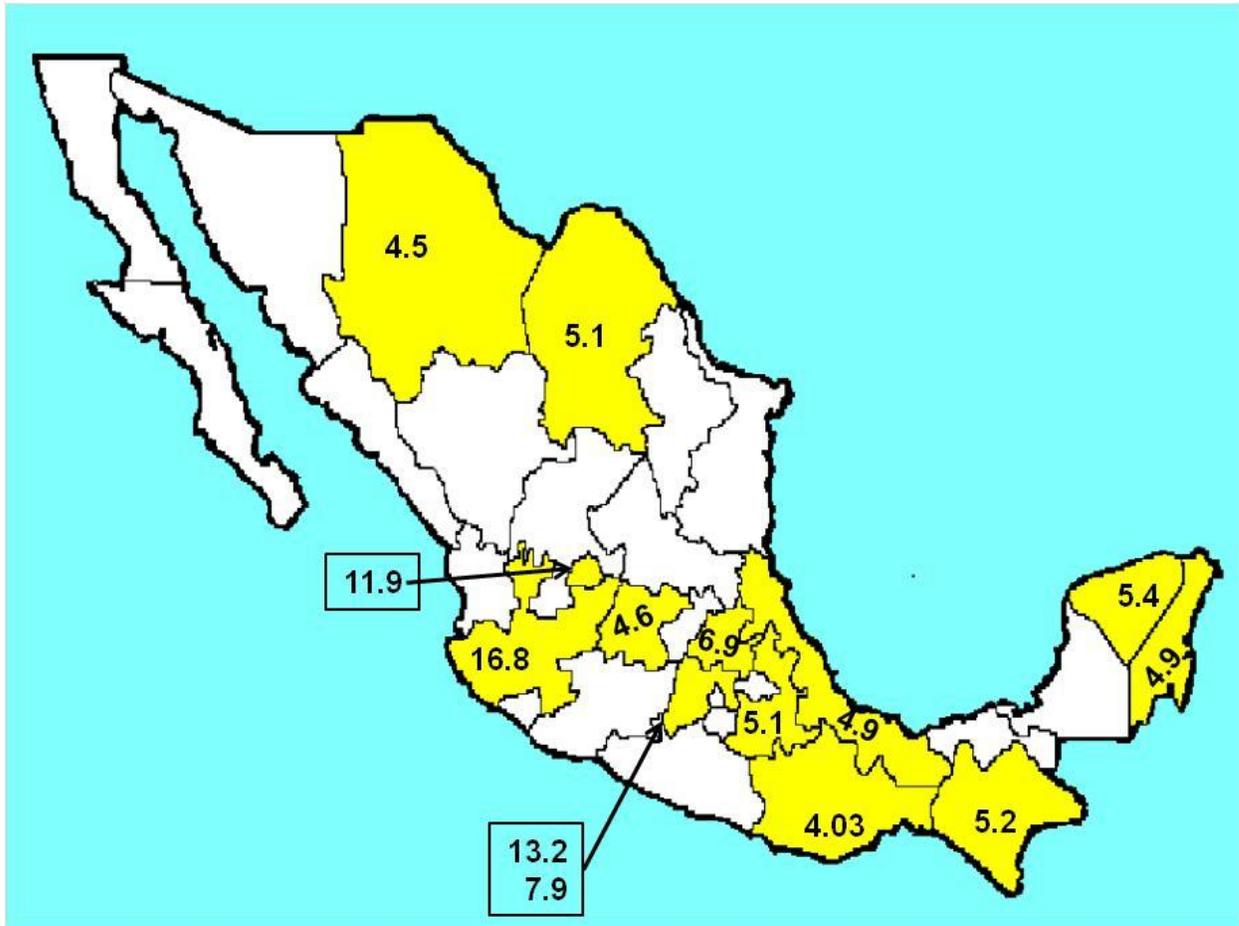
## RESULTADOS

En nuestro estudio se incluyeron 917 casos con MMC y 917 controles observados en 14 CRIT de 13 estados de la República Mexicana, siendo los CRIT Occidente (18.2%), Estado de México (12.8%) y Aguascalientes (11.5%) los que mayor número de casos y controles registraron, el resto vario entre 4.3% -8.1 (Gráfica 1).

**Gráfica 1. Frecuencia de casos y controles registrados por CRIT**

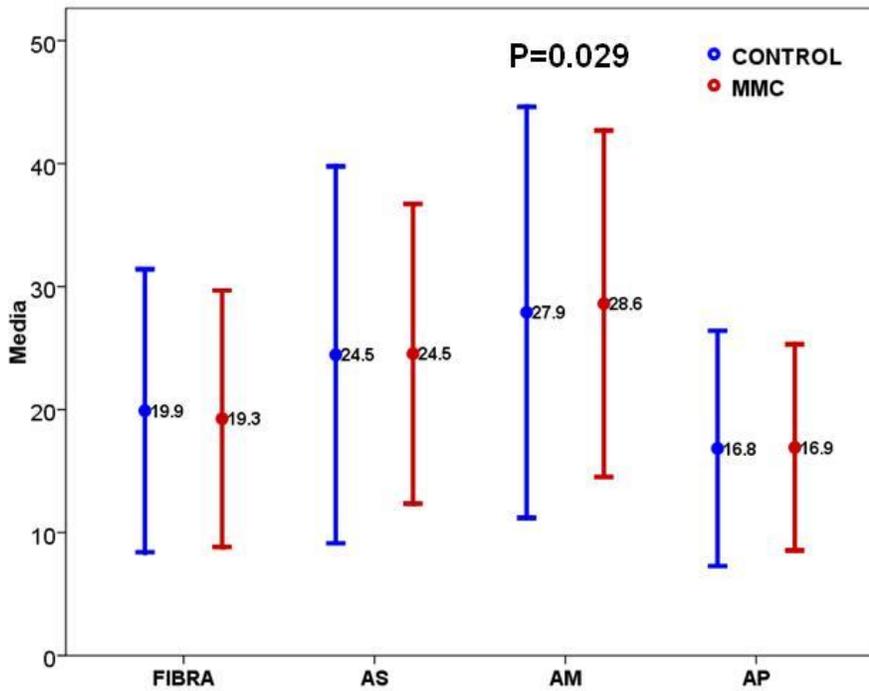


**MAPA 1. Frecuencia del mielomeningocele en relación al total de casos en cada CRIT participante de la Republica Mexicana.**



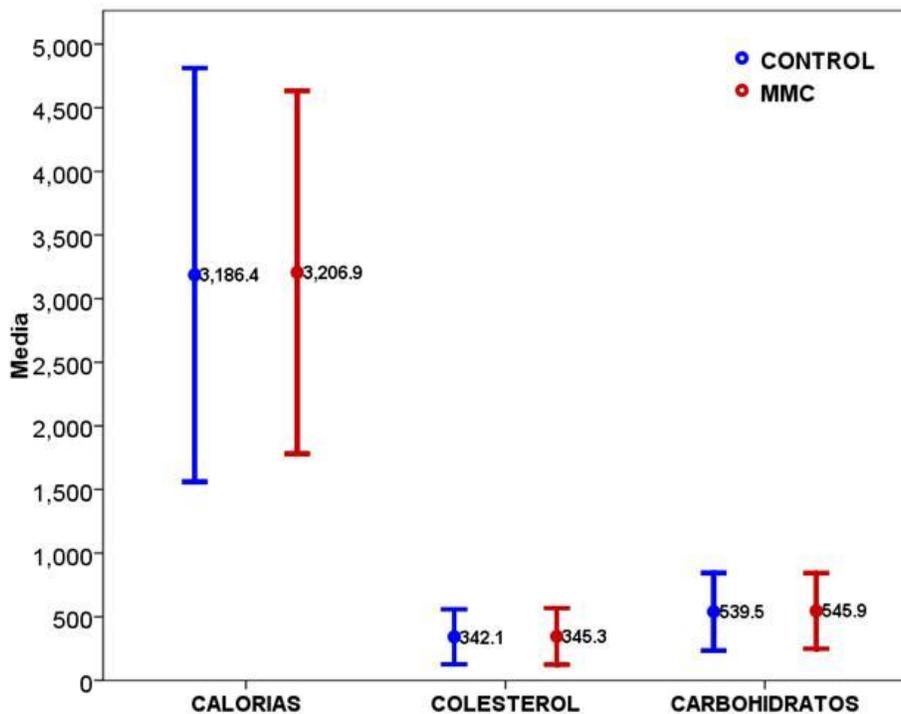
Nuestra muestra se analizó inicialmente comparando dos grupos: casos con MMC vs controles a continuación se muestran los resultados.

**Grafica 2: Media, +/- una desviación estándar, de la ingesta de grasas en casos y controles.**

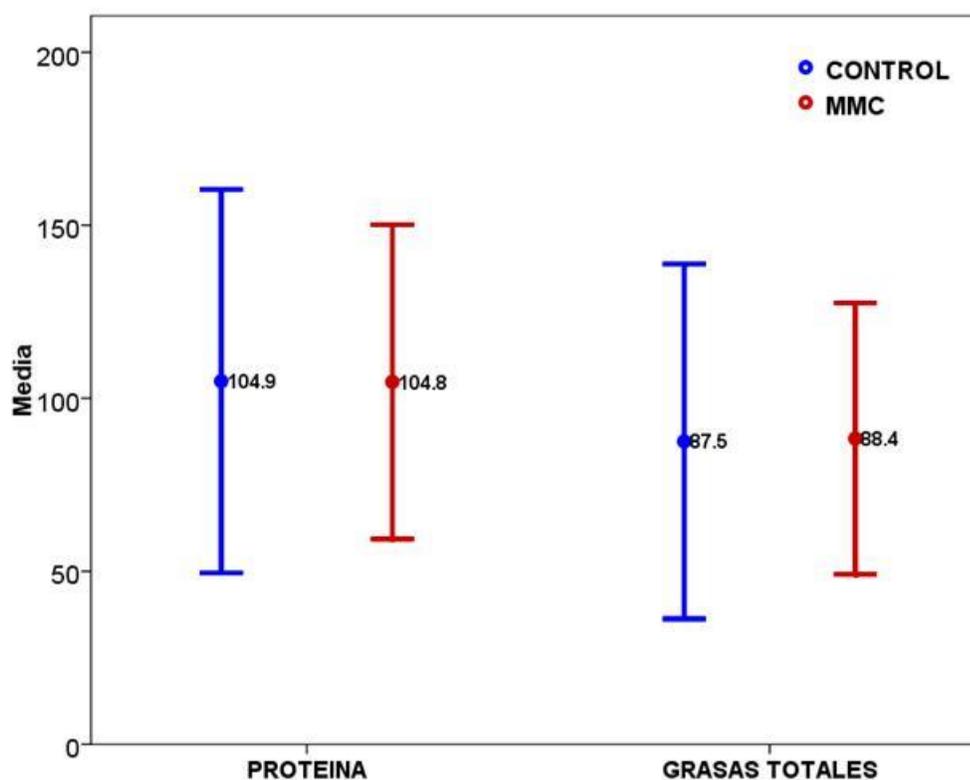


**AS:** Ácidos grasos saturados, **AM:** Ácidos grasos monoinsaturados, **AP:** ácidos grasos poliinsaturados

**Grafica 2.1: Media, +/- una desviación estándar, de la ingesta de grasas en casos y controles.**

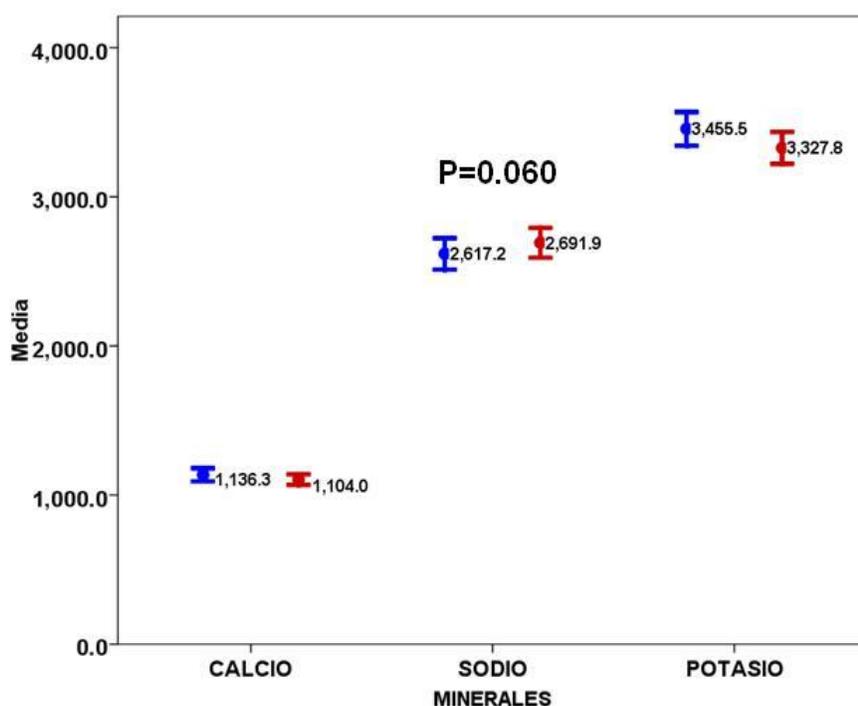


**Grafica 2.2: Media, +/- una desviación estándar, de la ingesta de grasas en casos y controles.**

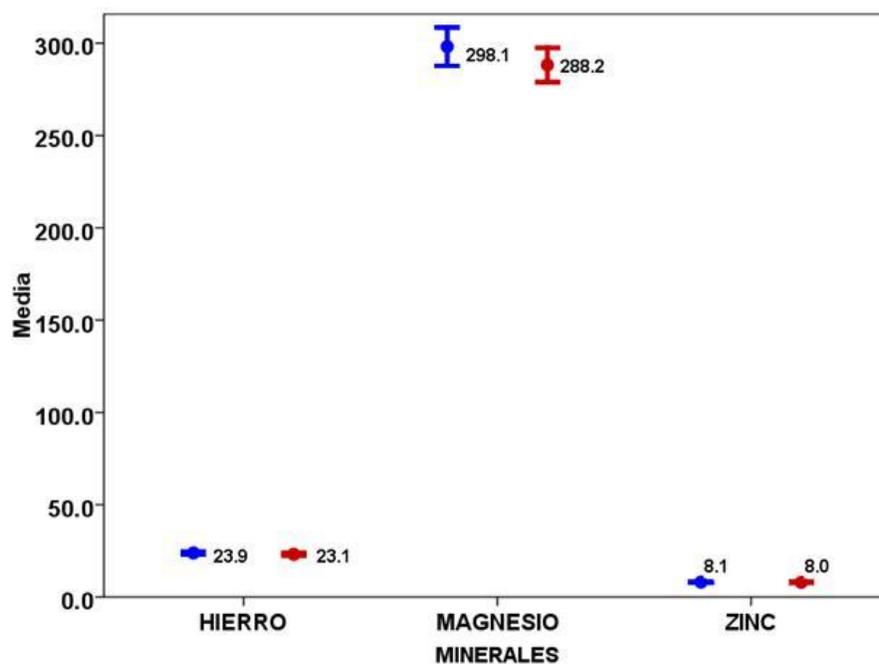


En la gráfica 2 se muestran los valores de las medias de la ingesta de diversas grasas, las cuales pudiesen favorecer un metabolismo de estrés oxidativo en la madre embarazada. Se comparó entre el grupo con MMC y el grupo control. Se observaron valores ligeramente mayores en el grupo MMC para calorías, grasas totales, colesterol, carbohidratos y ácidos grasos monoinsaturados y poliinsaturados, observando diferencia estadísticamente significativa solo para ácidos grasos monoinsaturados. Con respecto a la ingesta de fibras el grupo control es de mayor ingesta. En ácidos grasos saturados y proteínas es similar para ambos grupos. Sin embargo para diversos micronutrientes ya descritos en la literatura, nuestra población arroja interesantes datos controversiales que se discutirá más adelante.

**Gráfica 3: Media +/- una desviación estándar, de la ingesta de minerales en casos y controles.**



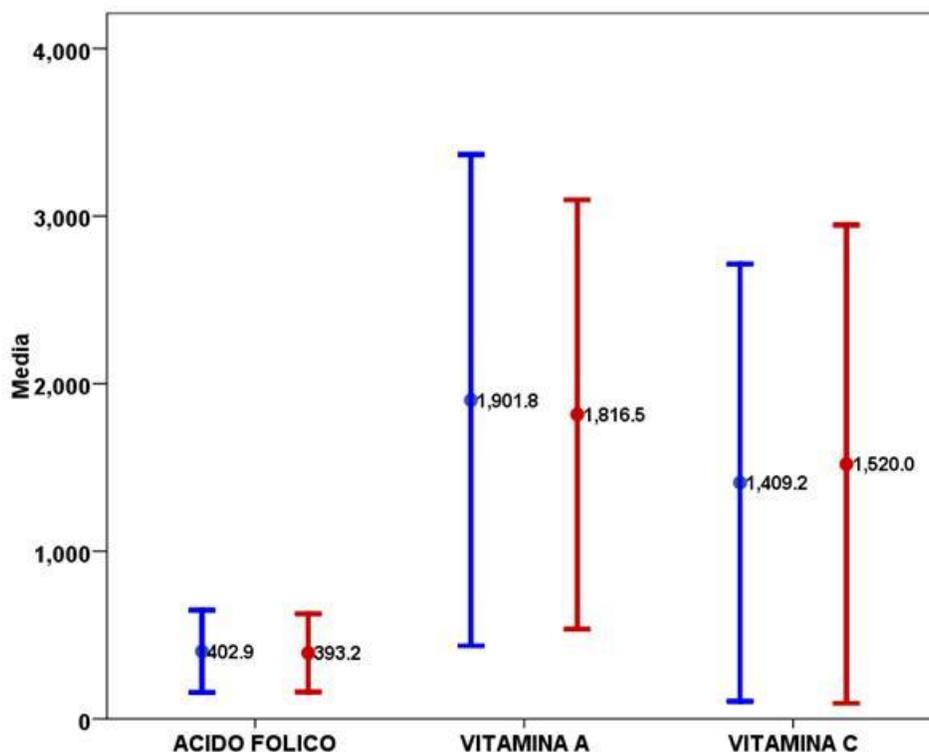
**Gráfica 3.1: Media +/- una desviación estándar, de la ingesta de minerales en casos y controles.**



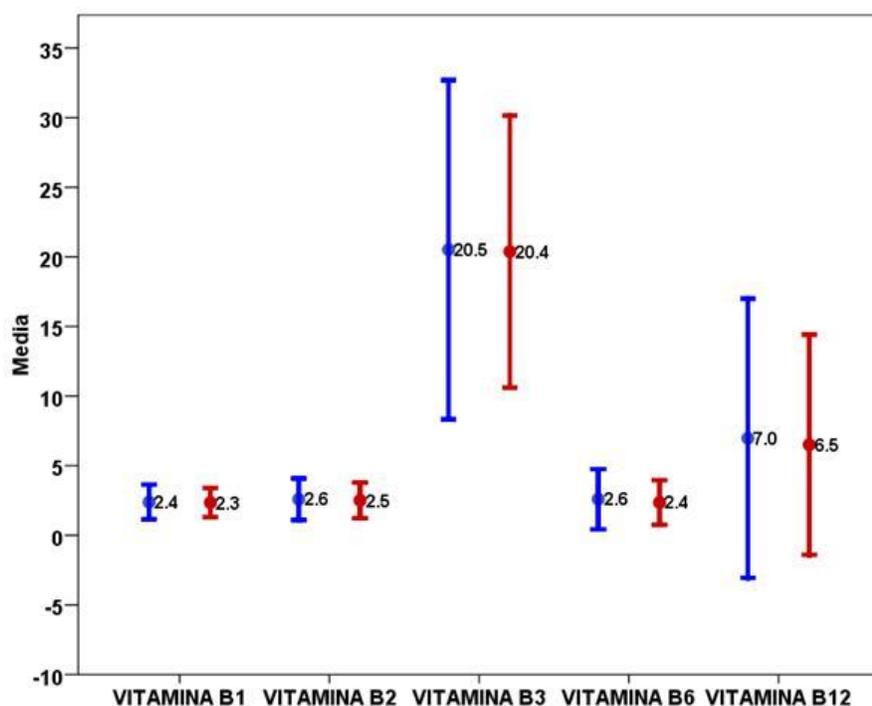
En esta gráfica se reportan las medias de la ingesta de los diversos minerales que consumieron las embarazadas de nuestra muestra. Los valores

descritos en ambos grupos son ligeramente mayores en calcio, potasio, hierro, magnesio, zinc en los controles y sodio en los casos. Sin embargo no se observan diferencias estadísticamente significativas en los primeros cuatro minerales antes mencionados, en el sodio se observa una tendencia. El magnesio y el zinc están reportados en la literatura como un factor que disminuye el riesgo para MMC.

**Gráfica 4: Media +/- una desviación estándar, de la ingesta de vitaminas en casos y controles.**



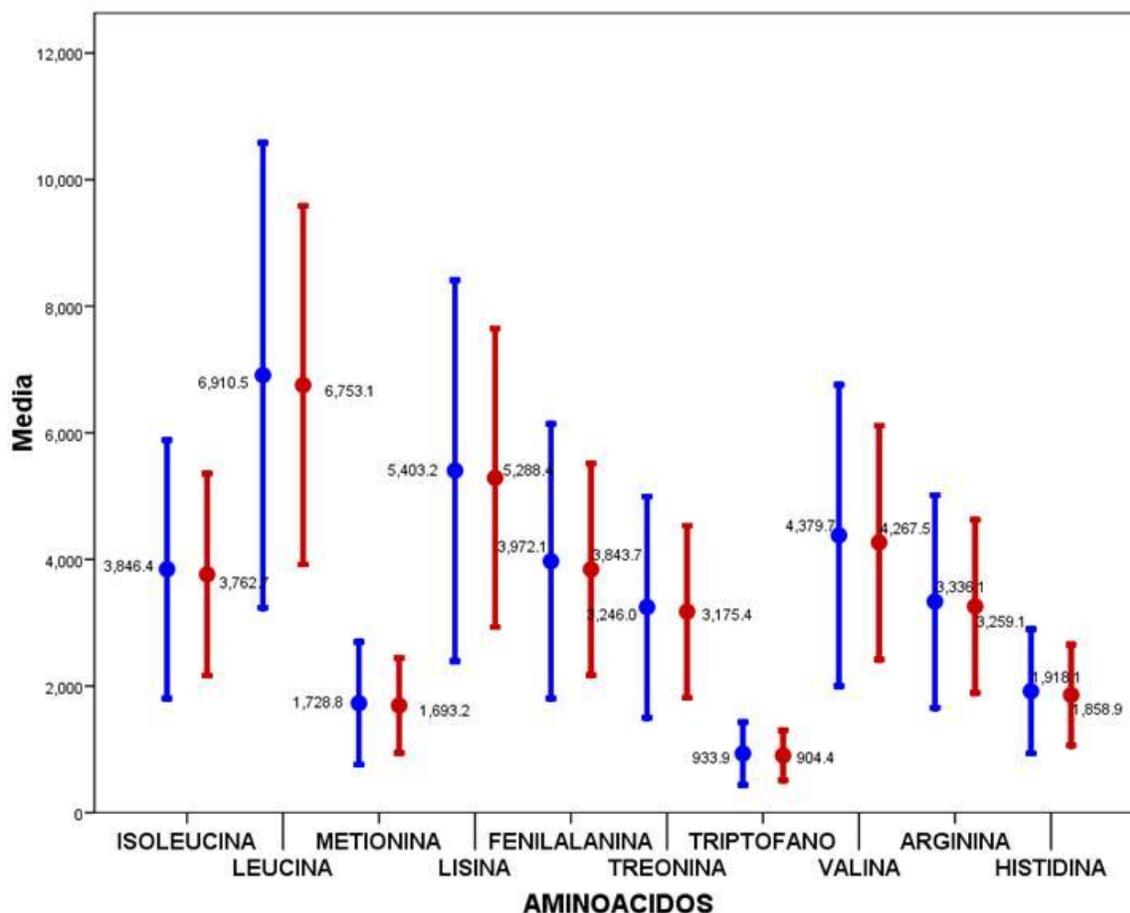
**Gráfica 4.1: Media +/- una desviación estándar, de la ingesta de vitaminas en casos y controles.**



En la ingesta de ácido fólico se identificó el grupo control consume lo recomendado por la FDA o por la OMS en mujeres embarazadas (400 microgramos), sin embargo no se observó diferencias estadísticamente significativas. En el consumo de la vitamina B12 se observa una ligera diferencia, siendo mayor en los controles.

En las otras vitaminas excepto la vitamina C, aunque la ingesta es mayor en controles comparado con los casos no podríamos decir que son factores protectores como lo ya descritos en diversos reportes.

**Gráfica 5: Media +/- una desviación estándar, de la ingesta de aminoácidos en casos y controles.**



Con respecto a los aminoácidos y la asociación de MMC se ha estudiado muy poco. El único aminoácido descrito en algunos reportes como protector es la metionina, sin embargo no hay otros estudios que apoyen dicha afirmación. En la gráfica 5 se presenta la ingesta de diversos aminoácidos de nuestra población ligeramente mayor en los controles, correspondiente a lo descrito en la literatura, sin embargo no existen diferencias estadísticamente significativas y sabemos que este tipo de micronutrientes aún no han sido bien estudiados.

Para el segundo análisis se estratificó en 3 grupos, dos de acuerdo a la localización del mielomeningocele; MMC altas (14%) y MMC bajas (78%), no incluyendo los no especificados por localización del defecto (8%) y el tercer grupo fueron todos los controles. Se definió como MMC altas al grupo que incluye el mielomeningocele localizado en la región torácica y toracolumbar, el MMC bajas corresponde el mielomeningocele localizado en las regiones; lumbar, lumbosacro y sacro.

Tabla 3. Comparación de medias de los casos de MMC altas con MMC bajas

	MMC _ALTAS			MMC_BAJAS			DM	p
	n	Media	DE	n	Media	DE		
Fibra	128	20.50	12.00	715	19.12	10.16	1.38	0.425
<b>GRASAS</b>								
Calorías	128	3506.44	1672.38	715	3166.68	1390.92	339.76	0.019
Carbohidratos	128	610.10	344.22	715	537.56	290.11	72.54	0.014
Proteína	128	110.39	50.49	715	104.28	45.14	6.11	0.115
Grasas totales	128	94.27	42.39	715	87.41	39.16	6.86	0.072
Colesterol	128	318.57	141.76	715	351.76	236.01	-33.20	0.540
AS	128	25.14	12.48	715	24.47	12.37	0.67	0.373
AM	128	30.02	14.04	715	28.40	14.33	1.61	0.251
AP	128	19.06	9.97	715	16.55	7.88	2.51	0.007
<b>MINERALES</b>								
Calcio	128	1159.41	660.73	715	1099.46	524.38	59.95	0.582
Hierro	128	24.15	11.15	715	23.07	9.98	1.08	0.286
Magnesio	128	291.96	146.78	715	289.09	142.47	2.87	1.000
Sodio	128	2788.27	1466.31	715	2694.20	1554.43	94.06	0.333
Potasio	128	3437.07	1677.32	715	3323.34	1624.18	113.73	0.593
Zinc	128	8.04	3.48	715	8.01	3.68	0.04	0.638
<b>VITAMINAS</b>								
Acido fólico	128	395.44	244.87	715	397.49	235.04	-2.05	0.932
Vitamina B1	128	2.43	1.14	715	2.34	1.03	0.08	0.600
Vitamina B2	128	2.60	1.48	715	2.50	1.24	0.10	0.594
Vitamina B3	128	21.25	9.78	715	20.33	9.88	0.92	0.251
Vitamina B6	128	2.43	1.52	715	2.34	1.59	0.09	0.394
Vitamina B12	128	7.36	8.49	715	6.45	7.91	0.92	0.633
Vitamina A	128	1958.11	1272.33	715	1810.53	1297.74	147.58	0.159
Vitamina C	128	1742.26	1521.05	715	1497.60	1418.04	244.67	0.057
<b>AMINOÁCIDOS</b>								
Isoleucina	128	3838.93	1677.96	715	3762.91	1607.24	76.02	0.567
Leucina	128	6962.05	3202.55	715	6743.88	2812.57	218.17	0.537
Metionina	128	1736.29	770.45	715	1691.62	757.34	44.67	0.410
Lisina	128	5391.90	2474.02	715	5292.84	2369.99	99.06	0.659
Fenilalanina	128	3957.43	1844.21	715	3839.43	1668.87	118.01	0.510
Treonina	128	3241.54	1425.79	715	3177.98	1370.93	63.57	0.555
Triptofano	128	926.89	425.07	715	903.83	394.92	23.06	0.516
Valina	128	4377.45	1993.74	715	4264.77	1850.86	112.68	0.510
Arginina	128	3304.07	1504.52	715	3269.22	1364.14	34.85	0.993
Histidina	128	1904.41	922.03	715	1859.25	783.79	45.16	0.815

Se comparó la ingesta de nutrientes del grupo de MMC altas con MMC bajas observando en los minerales, vitaminas y aminoácidos una escasa diferencia, en las grasas si existe una mayor ingesta en las MMC altas, siendo estadísticamente significativas para ingesta de calorías, carbohidratos y AGP.

Tabla 4. Comparación de medias de los casos de MMC altas con todos los controles

	MMC _ALTAS			CONTROLES			DM	p
	n	Media	DE	n	Media	DE		
Fibra	128	20.50	12.00	917	19.92	11.49	0.58	0.842
<b>GRASAS</b>								
Calorías	128	3506.44	1672.38	917	3188.24	1624.05	318.19	0.010
Carbohidratos	128	610.10	344.22	917	539.51	304.61	70.60	0.016
Proteína	128	110.39	50.49	917	105.08	55.38	5.31	0.068
Grasas totales	128	94.27	42.39	917	87.68	51.30	6.59	0.023
Colesterol	128	318.57	141.76	917	342.58	216.24	-24.01	0.726
AS	128	25.14	12.48	917	24.50	15.33	0.64	0.187
AM	128	30.02	14.04	917	27.96	16.73	2.06	0.039
AP	128	19.06	9.97	917	16.85	9.57	2.21	0.008
<b>MINERALES</b>								
Calcio	128	1159.41	660.73	917	1137.00	674.26	22.41	0.762
Hierro	128	24.15	11.15	917	23.90	12.46	0.24	0.537
Magnesio	128	291.96	146.78	917	298.33	160.40	-6.37	0.739
Sodio	128	2788.27	1466.31	917	2621.16	1616.74	167.11	0.087
Potasio	128	3437.07	1677.32	917	3455.83	1734.39	-18.76	0.784
Zinc	128	8.04	3.48	917	8.07	4.60	-0.03	0.323
<b>VITAMINAS</b>								
Acido fólico	128	395.44	244.87	917	403.07	245.09	-7.63	0.772
Vitamina B1	128	2.43	1.14	917	2.40	1.24	0.03	0.651
Vitamina B2	128	2.60	1.48	917	2.59	1.49	0.01	0.953
Vitamina B3	128	21.25	9.78	917	20.54	12.19	0.71	0.095
Vitamina B6	128	2.43	1.52	917	2.60	2.16	-0.17	0.694
Vitamina B12	128	7.36	8.49	917	7.00	10.04	0.36	0.974
Vitamina A	128	1958.11	1272.33	917	1906.09	1465.77	52.02	0.388
Vitamina C	128	1742.26	1521.05	917	1408.37	1303.06	333.89	0.023
<b>AMINOÁCIDOS</b>								
Isoleucina	128	3838.93	1677.96	917	3851.55	2040.50	-12.62	0.564
Leucina	128	6962.05	3202.55	917	6918.72	3671.21	43.32	0.557
Metionina	128	1736.29	770.45	917	1731.47	968.72	4.82	0.358
Lisina	128	5391.90	2474.02	917	5410.37	3007.04	-18.47	0.561
Fenilalanina	128	3957.43	1844.21	917	3977.48	2168.68	-20.05	0.708
Treonina	128	3241.54	1425.79	917	3250.49	1745.52	-8.94	0.499
Triptofano	128	926.89	425.07	917	935.16	497.16	-8.27	0.759
Valina	128	4377.45	1993.74	917	4385.59	2379.44	-8.14	0.571
Arginina	128	3304.07	1504.52	917	3339.38	1677.79	-35.31	0.962
Histidina	128	1904.41	922.03	917	1919.79	979.38	-15.38	0.872

Se compararon los casos con MMC altas con todos los controles, observando que en las MMC altas prevalece mayor diferencia en el consumo de las grasas siendo estadísticamente significativo en calorías, carbohidratos, proteína, grasas totales, ácidos grasos monoinsaturados y AGP, así como en vitamina C.

Tabla 5. Comparación de medias de los casos de MMC bajas con todos los controles

	MMC_BAJAS			CONTROLES			DM	P
	n	Media	DE	n	Media	DE		
Fibra	715	19.12	10.16	917	19.92	11.49	-0.80	0.280
<b>GRASAS</b>								
Calorías	715	3166.68	1390.92	917	3188.24	1624.05	-21.56	0.764
Carbohidratos	715	537.56	290.11	917	539.51	304.61	-1.94	0.778
Proteína	715	104.28	45.14	917	105.08	55.38	-0.80	0.515
Grasas totales	715	87.41	39.16	917	87.68	51.30	-0.27	0.349
Colesterol	715	351.76	236.01	917	342.58	216.24	9.18	0.596
AS	715	24.47	12.37	917	24.50	15.33	-0.03	0.384
AM	715	28.40	14.33	917	27.96	16.73	0.45	0.095
AP	715	16.55	7.88	917	16.85	9.57	-0.30	0.981
<b>MINERALES</b>								
Calcio	715	1099.46	524.38	917	1137.00	674.26	-37.54	0.606
Hierro	715	23.07	9.98	917	23.90	12.46	-0.83	0.402
Magnesio	715	289.09	142.47	917	298.33	160.40	-9.23	0.505
Sodio	715	2694.20	1554.43	917	2621.16	1616.74	73.04	0.156
Potasio	715	3323.34	1624.18	917	3455.83	1734.39	-132.49	0.142
Zinc	715	8.01	3.68	917	8.07	4.60	-0.07	0.363
<b>VITAMINAS</b>								
Acido fólico	715	397.49	235.04	917	403.07	245.09	-5.59	0.722
Vitamina B1	715	2.34	1.03	917	2.40	1.24	-0.05	0.925
Vitamina B2	715	2.50	1.24	917	2.59	1.49	-0.09	0.390
Vitamina B3	715	20.33	9.88	917	20.54	12.19	-0.21	0.261
Vitamina B6	715	2.34	1.59	917	2.60	2.16	-0.26	0.432
Vitamina B12	715	6.45	7.91	917	7.00	10.04	-0.55	0.334
Vitamina A	715	1810.53	1297.74	917	1906.09	1465.77	-95.56	0.299
Vitamina C	715	1497.60	1418.04	917	1408.37	1303.06	89.22	0.513
<b>AMINOÁCIDOS</b>								
Isoleucina	715	3762.91	1607.24	917	3851.55	2040.50	-88.63	0.981
Leucina	715	6743.88	2812.57	917	6918.72	3671.21	-174.84	0.932
Metionina	715	1691.62	757.34	917	1731.47	968.72	-39.85	0.837
Lisina	715	5292.84	2369.99	917	5410.37	3007.04	-117.53	0.781
Fenilalanina	715	3839.43	1668.87	917	3977.48	2168.68	-138.06	0.594
Treonina	715	3177.98	1370.93	917	3250.49	1745.52	-72.51	0.888
Triptofano	715	903.83	394.92	917	935.16	497.16	-31.33	0.547
Valina	715	4264.77	1850.86	917	4385.59	2379.44	-120.82	0.900
Arginina	715	3269.22	1364.14	917	3339.38	1677.79	-70.17	0.992
Histidina	715	1859.25	783.79	917	1919.79	979.38	-60.54	0.524

Al comparar las MMC bajas con los controles no se observan diferencias estadísticas ya que la ingesta es similar en ambos grupos.

## **DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES**

Tiempos atrás, las malformaciones congénitas han sido una de las principales causas de muerte en la infancia, sin embargo y gracias a la tecnología médica y nutricional ciertas patologías se han beneficiado de tal manera que la prevalencia de cada una de ellas ha disminuido. A pesar del gran esfuerzo por los especialistas de atender e informar a la mujeres embarazadas de la importancia de un control prenatal adecuado, tomando en cuenta que cada consulta prenatal debe ser integral, es decir, brindar no sólo ultrasonidos prenatales, sino va de la mano de una dieta adecuada desde antes de decidir embarazarse ya que es bien conocido que ciertos alimentos durante la formación del embrión son esenciales para el desarrollo de diversos órganos vitales.

Poco a poco se ha estudiado desde los 40s la probabilidad de fortificar alimentos con los micronutrientes necesarios para evitar diversas patologías en el embrión. En 1940, el Dr. Wills estudiaba la anemia perniciosa en mujeres embarazadas, las cuales eran tratadas con ácido fólico y vitamina B12, lo que posteriormente conllevó a descubrir que ciertas mujeres con bebés previos con diagnóstico de mielomeningocele, la recurrencia de dicha patología disminuía. Posteriormente, se fue investigando que ciertos alimentos ricos en ácido fólico y otros micronutrientes como la vitamina B12 eran indispensables incluirlas en la dieta diaria de mujeres en edad reproductiva para evitar un bebé con espina bífida. Fue hasta en el año 1998, cuando se decide fortificar las harinas con ácido fólico y vitamina B12, dicha acción no se realizó de manera universal ya que ciertos países lo vieron innecesario para su población, sin embargo, años después y ante la presencia de un incremento de individuos con diagnóstico de MMC y con cierta discapacidad para realizar sus actividades diarias y obviamente el alto costo que esto provocaba en el gobiernos de dichos países, se decidió realizar diversos estudios poblacionales para entender el costo beneficio de dicha fortificación de los alimentos. A raíz de esto, actualmente 53 países han fortificado sus harinas con ácido fólico. Se han reportado estudios sobre el déficit de zinc, vitamina B12, vitamina B6, vitamina C, vitamina A, vitamina E, hierro, magnesio, calcio y metionina que pudieran estar relacionados con la presencia de MMC en un RNV, sin embargo, aún queda mucho por investigar en este inmenso rubro.

Se ha descrito en la mayoría de las fuentes bibliográficas revisadas en el actual estudio, que los defectos del tubo neural sigue siendo uno de los principales problemas del sector salud, a pesar del esfuerzo de la atención primaria en brindar suplementación de ácido fólico a todas la mujeres en edad reproductiva.

La falta de la concientización sobre la suplementación del ácido fólico en mujeres de edad fértil es todavía un dilema y probablemente radica en la cultura de dichas mujeres, pensando todavía que “algo sintético” puede causar mayores

problemas en el embrión, por lo que es suma importancia trabajar en dicho tema a nivel familiar.

Nuestro estudio enfatiza si existe alguna diferencia en la ingesta de diferentes micronutrientes principalmente del ácido fólico en mujeres que tuvieron un hijo con MMC vs mujeres control. En México la campaña de fortificación se inició formalmente en el año 2002 y actualmente se registra una prevalencia de MMC de 1/800 RNV.

Las diversas instituciones (CRIT) capacitadas para atender a personas con secuelas secundarias a alguna alteración del tubo neural además de otras patología que comprometen la capacidad motriz e intelectual, son actualmente un centro de concentración que nos facilita cuantificar los casos nuevos de MMC y así darnos una idea de cómo la difusión de una adecuada información pueden favorecer a la población disminuyendo el número de casos de estas patologías.

En este estudio se recopiló información de 14 Centros de Rehabilitación e Inclusión Infantil Teletón de 13 estados de la República Mexicana, un total de 1834 individuos, de los cuales 917 fueron caso de MMC y 917 controles; ambos grupos se les aplicó la encuesta de frecuencia de consumo de alimentos obteniendo valores nutricionales de diferentes grupos: grasas, minerales, vitaminas y aminoácidos. Se identificó que los CRITs de los estados de Aguascalientes, Estado de México y del Occidente contribuyeron un gran porcentaje de los casos, especialmente el Occidente con el 16.8%, cabe mencionar es un centro de referencia para Colima, Nayarit y los municipios cercanos de Michoacán. De la misma manera podría suponerse que dichos resultados son secundarios probablemente a una dieta similar entre los estados mencionados y/o una falta de difusión en la información de la suplementación y fortificación de ácido fólico. Según la SAGARPA de México la alimentación básica en la zona occidente del país es el maíz con un consumo por persona es de 59 kilogramos al año y sólo 18 kilogramos es de harinas de trigo. Si se considera que las harinas de trigo se fortificaron a partir del 2002 en México, la población no cubre con los requerimientos necesarios de ácido fólico, lo cual pudiera explicar dicho resultado, sin embargo no sólo la dieta rica en ácido fólico está implicada en la prevención de casos con MMC, sino otros micronutrientes asociados a favorecer la presencia de dicha patología como una dieta rica en azúcares, aceite oleico que es un aceite monoinsaturado, por lo que es un claro ejemplo que no todos los aceites grasos son benéficos; otros factores a considerar es la genética, comorbilidades maternas y medicamentos.

Por otro lado los CRITs de los estados de Oaxaca, Chihuahua y Veracruz se identificaron con el menor número de casos. Evidentemente la dieta en esos estados es muy variable. Se sabe que en el norte del país se hace mayor énfasis en la fortificación de las harinas, probablemente por la influencia de la cultura del

país cercano (EUA), en caso contrario con Veracruz y Oaxaca, probablemente estaremos frente a una situación de educación y una dieta rica no sólo en ácido fólico sino de otros micronutrientes, como la riboflavina, vitamina B6, vitamina B12 y zinc que están involucrados en la vía del metabolismo de folatos y favorecen el desarrollo adecuado del tubo neural en la semanas críticas del embarazo.

La ingesta adecuada de ácido fólico en cantidades adecuadas ya sea por alimentos ricos en este nutrientes o por suplementación favorece la probabilidad de tener un hijo sin MMC. Ha existido mucha controversia en establecer universalmente la dosis exacta de este micronutriente en mujeres en edad reproductiva, ya que existen otros factores que pueden modificar la dosis. De acuerdo a la RDA (Recommended Dietary Allowances) la ingesta recomendada es de 400 microgramos de ácido fólico en mujeres en edad fértil, esto sin tomar en cuenta que existen otros factores de riesgo como tener un hijo previo con MMC o sobrepeso u obesidad materna.

En nuestra muestra las madres de los controles tuvieron en promedio la ingesta de ácido fólico similar a lo recomendado por la FDA, las madres de los casos con MMC ingirieron en promedio ligeramente menos de 400 microgramos, lo que nos habla de que a pesar de la información adecuada y concientización de las madres sobre la ingesta recomendada de ácido fólico periconcepcional, existen otros factores nutricionales, genéticos o comorbilidades maternas que pueden estar presentes en el grupo de MMC favoreciendo el desarrollo de dicha patología.

Un factor de riesgo importante ya descrito por la literatura es el sobrepeso y la obesidad materna, por lo que conlleva a la ingesta de grasas como colesterol, carbohidratos, grasas totales y calorías de las madres de nuestros grupos, está descrito que el sobrepeso/obesidad ocasiona un metabolismo de estrés muy similar a las pacientes con Diabetes gestacional, por lo que una fortificación y una suplementación adecuada no será suficiente para prevenir el MMC en un RNV.

De acuerdo a la información obtenida a través de la encuesta de Frecuencia de Consumo de Alimentos del “Estudio Multicéntrico de factores de riesgo genético, nutricional y ambiental asociados al mielomeningocele”, se obtuvieron datos sobre la ingesta de diversos micronutrientes, agrupándolos en 4 categorías: grasas, minerales, vitaminas y aminoácidos.

Para el análisis de nuestro estudio se comparó casos vs controles siendo interesante los resultados que se obtuvieron en ambos grupos, ya que de acuerdo a las evidencias estudiadas, para fibra, calcio, magnesio, zinc, vitamina A, vitamina B12, vitamina B6 y metionina se observó una mayor ingesta en el grupo de los controles, como se esperarían de acuerdo al literatura actual, sin embargo

no se observaron diferencias estadísticas significativas por lo que no podemos considerarlos como protectores.

En particular la vitamina C descrita como factor protector, controversialmente se observa una mayor ingesta en los casos de MMC. Con lo que respecta a esta vitamina cuya dosis recomendada es de 85 mg/d; en ambos grupos la dosis se encuentra muy por arriba del valor recomendado. Lo que nos hace sospechar que ante una dosis elevada de dicha vitamina pudiera jugar un rol no tan inocuo en el embrión como se ha descrito, se deberá estudiar específicamente la función de la vitamina C ante una elevación de la ingesta en mujeres embarazadas.

Se ha señalado que un incremento en ciertos micronutrientes en la dieta diaria de una mujer embarazada puede desencadenar una serie de procesos biológicos favoreciendo un metabolismo de estrés oxidativo en las células condicionando alteraciones en la morfogénesis de ciertas estructuras del embrión.

Es bien sabido que una dieta rica en grasas puede originar un aumento en el índice de masa corporal favoreciendo en la mujer el desarrollo de obesidad. De acuerdo a lo descrito por algunos autores el sobrepeso y la obesidad son un factor conocido y asociado al mielomeningocele. Otro dato de suma importancia es la ingesta de azúcares que condiciona un índice glucémico elevado lo que derivaría en Diabetes Mellitus gestacional; dicha patología es una de las tantas causas de MMC.

El grupo de los casos ingirieron mayor cantidad de calorías, grasas totales y colesterol, sin embargo otros nutrientes como los ácidos grasos monoinsaturados se han clasificados como grasas benéficas para el organismo, lo interesante en este grupo es que se reportan elevados comparado con el grupo control. Se sabe que existen diferentes tipos de aceites monoinsaturados encontrando en un sólo reporte en la literatura que el aceite oleico que se considera un ácido graso monoinsaturado está asociado a MMC. Por otra parte el único ácido graso poliinsaturado descrito en la literatura relacionado en la disminución de casos con MMC es el aceite linoleico. En nuestra muestra, ambos grupos tienen una ingesta similar de ácidos grasos poliinsaturados; por lo que sería interesante realizar estudios específicamente entre los diversos aceites y determinar qué ácido graso se asocia específicamente a MMC y qué otros son inocuos durante el embarazo. En el caso del colesterol se observó un ligero aumento en la ingesta del grupo de los casos por lo que se podría asumir que dicha grasa así como las calorías y carbohidratos son un factor importante en este grupo para el desarrollo de sobrepeso/obesidad. Cabe mencionar que el resto de las grasas su ingesta fue similar en ambos grupos. Con lo que respecta al grupo de controles el micronutriente con mayor ingesta es la fibra comparado con el grupo de casos. En la literatura no se tiene reportes de la asociación del MMC y la fibra, sin embargo se tiene presente sus propiedades benéficas en otras enfermedades. La presencia de una ingesta mayor de carbohidratos en el grupo de los casos nos hace suponer también que deben estar actuando otros nutrientes como la vitamina C que inhiben o no permiten un microambiente de

estrés que seguramente podría estar presente en el grupo de los casos al tener una mayor ingesta de otras grasas ya mencionadas.

Con respecto a los minerales y la literatura, se ha descrito en varias ocasiones que la ingesta elevada del zinc, hierro y magnesio en mujeres embarazadas disminuye el riesgo de MMC. Se sabe que el zinc es un mineral que se encuentra en la vía metabólica de los folatos cuya función es de un cofactor, favoreciendo así las acciones de las diversas enzimas implicadas en dicha vía. Los alimentos ricos en zinc son las ostras, carnes rojas, carne de cerdo, cordero, aves de corral, algunos pescados y mariscos. Otras fuentes ricas en zinc son las habas, nueces, granos enteros y levadura. Comparando la ingesta de este mineral en ambos grupos se podría decir que es muy similar. La dosis recomendada del zinc en mujeres embarazadas es de 15 mg/d, lo que nos denota un déficit de dicho mineral en ambos grupos que consumen alrededor de 8 mg/d sin satisfacer los requerimientos necesarios durante el embarazo. Otro mineral asociado a la prevención del MMC y que se identificó en un sólo reporte es el calcio.

En el grupo de los casos se detectó una ingesta mayor de sodio comparado con el grupo control. Se conoce muy bien la función del sodio en el metabolismo celular que es fundamental, por ejemplo y en la transmisión del impulso nervioso, entre otras; más no contamos con reportes que lo asocie al MMC. Por lo que se deberá investigar más al respecto.

En el grupo de los controles existe un ligero aumento en la ingesta de magnesio y de potasio comparado con el grupo de los casos. La ingesta elevada de magnesio se ha descrito en varios reportes que lo asocia en disminuir la probabilidad de presentar MMC, sin embargo en ambos grupos la ingesta de este mineral está por debajo de lo recomendado (350-360 gr /d), por lo que se asume que existen otros factores que nuevamente favorece al grupo de controles en no desarrollar MMC. En el caso de potasio no se tiene reportes actualmente. En cuanto al hierro y el calcio que sí están descritos en la literatura como asociados en disminuir los casos de MMC, se identificó una ingesta ligeramente mayor en controles, aunque para el caso del hierro los valores se encuentran por debajo de lo recomendado.

En el caso de mielomeningocele, los micronutrientes que se han asociado al MMC son la vitamina B12, Niacina, vitamina B1, vitamina B2 o rivo flavina, la piridoxina, vitamina C, E y A. Ya se ha mencionado la importancia de cubrir los requerimientos de cada uno de estos nutrientes, que no basta sólo el consumo de éstos sino debe acompañarse de una dosis correcta sobre todo en el periodo gestacional.

En el grupo control se evidencia también un incremento en la ingesta de todas las vitaminas B (B1, B2, B3, B6 y B12) así como la vitamina A, todas descritas ya en la literatura como factores que disminuyen el riesgo para MMC. Cabe mencionar que las dosis recomendadas de estas vitaminas en el periodo gestacional se encuentran en valores adecuados, resaltando que para la vitamina A y B12 se encuentran muy por encima de los valores recomendados por la FDA.

También se mostró un incremento en la ingesta de vitamina B12 y vitamina A. Uno de los cofactores enzimáticos de la vía de los folatos es la vitamina B12, la falta de ésta se asocia a un aumento de los niveles de homocisteína materna favoreciendo el riesgo a MMC. La dosis de dichas vitaminas en el grupo de los controles se encuentra por encima de los valores recomendados, lo que probablemente actúa de manera favorable para vía del metabolismo de folatos. Sin embargo en el grupo de los casos a pesar que la ingesta es menor comparado en el grupo control, la dosis se encuentra también por encima del recomendado por lo que se pudiera suponer que otros factores en el grupo de MMC están presentes favoreciendo la presencia de dicha patología.

La vitamina A o retinol actúa como antioxidante protegiendo a las células de los radicales libres. Dicha vitamina junto con la vitamina C y E se han descrito como nutrientes que disminuyen el riesgo para MMC, sobre todo en paciente con sobrepeso/ obesidad ya que mejoran el microambiente de estrés oxidativo de estas pacientes, sin embargo no hay muchos reportes que sustenten dicha afirmación, por lo que se propone realizar otros estudios al respecto.

Actualmente, hay pocos estudios sobre la relación entre la ingesta de aminoácidos y el MMC. El único aminoácido asociado al MMC es la metionina la cual actúa como antioxidante celular, sin embargo siguen sin existir otros estudios que avalen esto. En el grupo de los controles de este estudio se identificó un incremento en la ingesta de todos los aminoácidos.

Se observó diferencias estadísticamente significativas para los ácidos grasos monoinsaturados  $p= 0.029$ , por lo que se sugiere investigar más al respecto tomando en cuenta el tipo de aceites que se consumieron antes y durante los primeros 28 días de gestación.

Para el sodio existe una tendencia a la significancia con una  $p= 0.060$ . No existen estudios que asocien al sodio con la presencia del MMC, ni dosis establecida para mujeres en edad fértil, sin embargo lo recomendado para una individuo a cualquier edad es de 120 a 500 mg diarios, por lo que deja ver que nuestra población estudiada está muy por encima de la dosis ya mencionada.

En este estudio se puede rescatar varias afirmaciones,

1) que el ácido fólico sigue siendo determinante en el desarrollo completo de la médula espinal, a pesar de la ingesta adecuada en el grupo de los controles, es de suma importancia sensibilizar a la mujeres en edad reproductiva en este tema. Se sabe que por faltas de recursos, las mujeres de las comunidades se les dificulta acudir a los centros de atención primaria para obtener la suplementación, sin embargo, el transmitir la importancia de consumir alimentos accesibles en cuanto al costo y fortificados como las harinas de trigo y otros alimentos ricos en ácido fólico como espinaca, col silvestre, brócoli, naranjas, papaya, haba, frijol

pinto, lentejas y aguacate, este último también rico en antioxidantes y ácidos grasos, favorecería a esta población.

2) El potasio es un mineral que tiene la función de la síntesis de proteínas y tejido muscular, además mantiene el pH intracelular y actúa como electrólito. Según la Food and Nutrition Board of the Institute of Medicine la dosis recomendada de potasio en mujeres embarazadas es de 4,700 mg/d, en nuestra muestra estudiada, ambos grupos los niveles están por debajo de los valores óptimos, sin embargo el grupo de los controles presentó una ligera elevación en la ingesta de dicho mineral; ¿podría estar involucrado el potasio en la síntesis de las enzimas responsables de la vía de los folatos, a pesar de que las mujeres en este grupo no logran las dosis óptimas?, ¿podría estar favoreciendo al metabolismo de folatos por muy mínimo que sea este incremento en la dosis comparado con el grupo de casos?.

3). El papel de las vitaminas antioxidantes como la vitamina A, C y E, ésta última no incluida en el estudio, puede estar teniendo una función crucial en el desarrollo del embrión en las primeras etapas de embarazo, ya que se ha observado en diversos estudios que madres con comorbilidades como la Diabetes Mellitus gestacional y Obesidad han disminuido el riesgo de un bebé con MMC.

Actualmente, a pesar de los avances en la investigación de este tema, se deberá realizar más estudios para fortalecer dichos hallazgos y resolver los diversos cuestionamientos. Tenemos la certeza que nuestra población mexicana es altamente variable y cambiante de acuerdo a los ingresos económicos de cada región del país, por lo que tener en mente el sesgo de memoria, la falta de una recopilación correcta de los datos obtenidos nos permitirá obtener mayor precisión en los resultados. El actual estudio adiciona dos probables micronutrientes asociados al MMC, los ácidos monoinsaturados y el sodio.

En este estudio también se estratificó en tres grupos: 2 de acuerdo a la localización del MMC (alta y baja) y un tercer grupo en controles.

Se comparó el grupo de MMC altas con MMC bajas y se observó significancia estadística para las calorías, carbohidrato y ácidos grasos poliinsaturados, lo mismo sucedió al compara MMC altas con todos los controles agregándose ácidos grasos monoinsaturados, este hallazgo podría deberse a que el 47% de las madres tenían sobrepeso u obesidad. En cuanto al resto de los grupos no hubo significancia alguna.

En conclusión, se deberá respaldar dichos hallazgos con otros proyectos de investigación enfocados a este tema. A la fecha se tienen problemas con la difusión de la fortificación de alimentos, suplementación del ácido fólico y la planeación de los embarazos por lo que la concientización especialmente en la población de mujeres en edad reproductiva se deberá trabajar aún más, enfatizando que un embarazo planeado siempre disminuirá el riesgo de diversas patologías tan frecuentes en nuestro país.

## ANEXO 1. ENCUESTA DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS

**DEPARTAMENTO DE GENÉTICA  
CUESTIONARIO DE FRECUENCIA DE CONSUMO DE ALIMENTOS  
"IDENTIFICACIÓN DE PATRONES DE RIESGO GENÉTICO-AMBIENTAL ASOCIADOS A  
MIELOMENINGOCELE EN FAMILIAS MEXICANAS MESTIZAS"**

PARA SER LLENADO SOLO POR EL MEDICO RESPONSABLE

NOMBRE: \_\_\_\_\_ No.

DR(A): \_\_\_\_\_ REGISTRO: \_\_\_\_\_

FECHA: \_\_\_\_\_

CASO

CONTROL

**D**urante el año previo a este día. ¿Con qué frecuencia consumió usted productos lácteos? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencia, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO PRODUCTOS LACTEOS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN VASO DE LECHE ENTERA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE QUESO FRESCO O 1/2 TAZA COTTAGE	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE QUESO OAXACA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE QUESO MANCHEGO O CHIHUAHUA	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADA DE QUESO CREMA	<input type="radio"/>									
UNA TAZA DE YOGHURT O BULGAROS	<input type="radio"/>									
UN BARQUILLO CON HELADO DE LECHE	<input type="radio"/>									

Con autorización del INSP.

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted fruta?. Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad. Incluya las frutas que estuvieron disponibles sólo en temporada.

ALIMENTO FRUTAS	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN PLATANO	<input type="radio"/>									
UNA NARANJA	<input type="radio"/>									
UN VASO CON JUGO DE NARANJA O TORONJA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE MELON	<input type="radio"/>									
UNA MANZANA FRESCA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE SANDIA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE PIÑA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE PAPAYA	<input type="radio"/>									
UNA PERA	<input type="radio"/>									
UN MANGO	<input type="radio"/>									
UNA MANDARINA	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE FRESAS	<input type="radio"/>									
UN DURAZNO CHABACANO O NECTARINA	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE UVAS	<input type="radio"/>									
UNA TUNA	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE CIRUELAS	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE MAMEY	<input type="radio"/>									
UN ZAPOTE	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted huevos, carnes y embutidos?  
 Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO HUEVOS CARNES Y EMBUTIDOS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DÍA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN HUEVO DE GALLINA	<input type="radio"/>									
UNA PIEZA DE POLLO	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE JAMÓN	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE CARNE DE RES	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE CARNE DE CERDO	<input type="radio"/>									
UNA PORCIÓN DE ATÚN	<input type="radio"/>									
UN PEDAZO DE CHICHARRÓN	<input type="radio"/>									
UNA SALCHICHA	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE TOCINO	<input type="radio"/>									
UN BISTEC DE HIGADO O HIGADITOS DE POLLO	<input type="radio"/>									
UN TROZO DE CHORIZO O LONGANIZA	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE PESCADO FRESCO	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE SARDINAS	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE MARISCOS	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE CARNITAS	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE BARBACOA	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted verduras? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO VERDURAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN JITOMATE EN SALSA O QUISADO	<input type="radio"/>									
UN JITOMATE CRUDO O EN ENSALADA	<input type="radio"/>									
UNA PAPA O CAMOTE	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE ZANAHORIAS	<input type="radio"/>									
UNA HOJA DE LECHUGA	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE ESPINACAS U OTRA VERDURA DE HOJA VERDE	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE CALABACITAS O CHAYOTES	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE NOPALITOS	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE SOPA CREMA DE VERDURAS	<input type="radio"/>									
MEDIO AGUACATE	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE FLOR DE CALABAZA	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE COLIFLOR	<input type="radio"/>									
1/2 TAZA DE EJOTES	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADA DE SALSA PICANTE O CHILES CON SUS ALIMENTOS	<input type="radio"/>									
CHILES DE LATA	<input type="radio"/>									
UN PLATILLO CON CHILE SECO	<input type="radio"/>									
UN ELOTE	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted leguminosas? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO LEGUMINOSAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN PLATO DE FRIJOLES	<input type="radio"/>									
MEDIA TAZA DE CHICHAROS	<input type="radio"/>									
UN PLATO CON HABAS VERDES	<input type="radio"/>									
UN PLATO CON HABAS SECAS	<input type="radio"/>									
UN PLATO CON LENTEJAS O GARBANZOS	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted cereales? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO CEREALES	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UNA TORTILLA DE MAIZ	<input type="radio"/>									
UNA TORTILLA DE TRIGO	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA (TIPO BIMBO)	<input type="radio"/>									
UNA REBANADA DE PAN DE CAJA INTEGRAL	<input type="radio"/>									
UN BOLLITO	<input type="radio"/>									
UNA PIEZA DE PAN DULCE	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE ARROZ	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE SOPA DE PASTA	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE AVENA	<input type="radio"/>									
UN TAZON DE CEREAL DE CAJA (TIPO HOJUELAS DE MAIZ ¿CUÁL? _____)	<input type="radio"/>									
CEREAL ALTO EN FIBRA ¿CUÁL? _____	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted golosinas y postres? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO GOLOSINAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UNA REBANADA DE PASTEL	<input type="radio"/>									
UNA CUCCHARADITA DE ATE MIEL O MERMELADA	<input type="radio"/>									
UNA CUCCHARADITA DE CHOCOLATE EN POLVO	<input type="radio"/>									
UNA TABLILLA DE CHOCOLATE	<input type="radio"/>									
UNA BOLSA PEQUEÑA DE FRITURAS	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted bebidas? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO BEBIDAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN REFRESCO DE COLA MEDIANO	<input type="radio"/>									
UN REFRESCO GASEOSO DE SABOR	<input type="radio"/>									
UN REFRESCO DIETETICO	<input type="radio"/>									
UN VASO CON AGUA DE SABOR	<input type="radio"/>									
UNA TAZA DE CAFÉ SIN AZUCAR	<input type="radio"/>									
UNA TAZA DE ATOLE SIN LECHE	<input type="radio"/>									
UNA TAZA DE ATOLE CON LECHE	<input type="radio"/>									
UNA CERVEZA	<input type="radio"/>									
UNA COPA DE VINO	<input type="radio"/>									
UNA BEBIDA CON RON BRANDY O TEQUILA	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted grasas y que tipo de aceite utiliza para cocinar? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

ALIMENTO GRASAS	FRECUENCIA DE CONSUMO									
	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
ACEITE DE MAIZ	<input type="radio"/>									
ACEITE DE SOYA	<input type="radio"/>									
ACEITE DE GIRASOL	<input type="radio"/>									
ACEITE DE CARTAMO	<input type="radio"/>									
ACEITE DE OLIVA	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADITA DE MARGARINA	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADITA DE MANTEQUILLA	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADITA DE CREMA	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADITA DE MAYONESA	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADITA DE MANTECA VEGETAL	<input type="radio"/>									
UNA CUCHARADITA DE MANTECA ANIMAL	<input type="radio"/>									

Durante el año previo a este día ¿Con qué frecuencia consumió usted de los antojitos mexicanos que se enlistan a continuación? Por favor indique con una cruz, en la columna de frecuencias, la opción que considere más cercana a su realidad

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO GRASAS	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
UN TACO AL PASTOR	<input type="radio"/>									
UN SOPE O QUESADILLA	<input type="radio"/>									
UN PLATO DE POZOLE	<input type="radio"/>									
UN TAMAL	<input type="radio"/>									

Por favor indique cualquier otro alimento que usted consumió al menos una vez por semana y que no encontró entre los alimentos anteriores, el año previo a este día.

FRECUENCIA DE CONSUMO										
ALIMENTO	NUNCA	MENOS DE UNA VEZ	VECES AL MES	VECES A LA SEMANA			VECES AL DIA			
		AL MES	1-3	1	2-4	5-6	1	2-3	4-5	6
	<input type="radio"/>									
	<input type="radio"/>									
	<input type="radio"/>									
	<input type="radio"/>									

¿Le agrega sal a sus alimentos antes de probarlos?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

¿Se come el pellejo del pollo?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

¿Ha tomado vitaminas en los últimos 3 meses?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Si respondió afirmativamente a la anterior ¿cuántas toma al día?

\_\_\_\_\_

¿Recuerda el nombre del vitamínico?

\_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

De las vitaminas que ha tomado ¿alguna contiene ácido fólico?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

¿Ha cambiado su alimentación en los últimos 3 meses?

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

OBSERVACIONES:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Krista S. Crider 1,\* , Lynn B. Bailey 2 and Robert J. Berry. *Review: Folic Acid Food Fortification—Its History, Effect, Concerns, and Future Directions* *Nutrients* 2011,
2. Angela L. Chandler, Charlotte A. Hobbs, Bridget S. Mosley. *Neural Tube Defects and Maternal Intake of Micronutrients Related to One-Carbon Metabolism or Antioxidant Activity*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2012 November
3. Gary M Shaw, Thu Quach *Neural tube defects associated with maternal periconceptional dietary intake of simple sugars and glycemic index*. *Am J Clin Nutr* 2003}
4. Pascal M. W. Groenen. *Low maternal dietary intakes of iron, magnesium, and niacin are associated with spina bifida in the offspring*. American Society for Nutritional Sciences. 2004
5. Godfrey P. Oakley, Jr. MD. *Folic Acid and Vitamin B12 Fortification of Flour: A Global Basic Food Security Requirement*. *Public Health Reviews* ;2010
6. Jennifer Williams, *Updated Estimates of Neural Tube Defects Prevented by Mandatory Folic Acid Fortification — United States, 1995–2011*. Centers for Disease Control and Prevention. January 16, 2015.
7. Mikyong Shin. *Prevalence of spina bifida among children and adolescents in 10 regions in the united states*. *Pediatrics* 2010
8. Mohammad M. Agh. *Food fortification and decline in the prevalence of neural tube defects: does public intervention reduce the socioeconomic gap in prevalence?* *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2013.
9. Juan Manuel Aparicio M. *Espina bífida*. Asociación Española de Pediatría. 2008
10. Kit Sing Au. *Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects*. NIH Public Access. 2010.
11. José A Ramírez-Espitia. *Mortalidad por defectos del tubo neural en México, 1980-1997*. *Salud pública de México / septiembre-octubre de 2003*
12. Huiping Zhu, *Are the Betaine-Homocysteine Methyltransferase (BHMT and BHMT2) Genes Risk Factors for Spina Bifida and Orofacial Clefts?* *American Journal of Medical Genetics*. 2005.
13. Gary M. Shaw. *Periconceptional Dietary Intake of Choline and Betaine and Neural Tube Defects in Offspring*. *American Journal of Epidemiology*. 2004.
14. María de Lourdes Carrillo-Ponce. *Serum lead, cadmium, and zinc levels in newborns with neural tube defects from a polluted zone in Mexico*. *Reproductive Toxicology*. 2004.
15. P.M.W. Groenen. *Spina bifida and genetic factors related to myo-inositol, glucose, and zinc*. *Molecular Genetics and Metabolism*. 2004
16. Kit Sing Au. *Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects*. *Developmental Disabilities Research reviews*. 2010.

17. Philip J. Lupo. *Maternal–fetal metabolic gene–gene interactions and risk of neural tube defects*. Molecular Genetics and Metabolism. 2013.
18. Hylan D. Shoob. *Dietary Methionine Is Involved in the Etiology of Neural Tube Defect–Affected Pregnancies in Humans*. American Society for Nutritional Sciences.2001.
19. Lucina Suárez. *Maternal Serum B 12 Levels and Risk for Neural Tube Defects in a Texas-Mexico Border Population*. Ann Epidemiol 2003.
20. Yunping Lei. *Identification of Novel CELSR1 Mutations in Spina Bifida*. PLOS One 2014.
21. Arjun Chandra Dey. *Maternal and Neonatal Serum Zinc Level and Its Relationship with Neural Tube Defects*. J HEALTH POPUL NUTR. 2010.
22. Mohammad Jafar Golalipour. *Risk Factors of Neural Tube Defects in Northern Iran*. Iran Red Crescent Med J. 2014.
23. Anja Osterhues. *The Role of Folic Acid Fortification in Neural Tube Defects: A Review*. Critical Reviews in Food Science and Nutrition. 2013.
24. Yunping Lei . *Rare LRP6 variants identified in spina bifida patients*. Humu-2014.
25. Joel G. Ray. *Vitamin B12 and the Risk of Neural Tube Defects in a Folic-Acid-Fortified Population*. Epidemiology 2007.
26. R. W. Smithells. *Vitamin deficiencies and neural tube defects*. Archives of Disease in Childhood, 1976.
27. M.J. Golalipour. *Maternal serum zinc deficiency in cases of neural tube defect in Gorgan, north Islamic Republic of Iran*. Eastern Mediterranean Health Journal,2009.
28. Dost Zeyrek. *Serum Copper and Zinc Levels in Mothers and Cord Blood of their Newborn Infants with Neural Tube Defects: A Case-control Study*. INDIAN PEDIATRICS. 2009.
29. Ellen M. Velie. *Maternal Supplemental and Dietary Zinc Intake and the Occurrence of Neural Tube Defects in California*. American Journal of Epidemiology.
30. Mohammad Jafar Golalipour. *Serum Zinc Levels in Newborns with Neural Tube Defects*. INDIAN PEDIATRICS.2006.
31. Arjun Chandra Dey. *Maternal and Neonatal Serum Zinc Level and Its Relationship with Neura.l Tube Defects*. J HEALTH POPUL NUTR, 2010.
32. C. A. Clarke, *Spina Bifida and Potatoes*. BRITISH MEDICAL JOURNAL.1973.
33. Arjun Chandra Dey. *Neural Tube Defects, Patho-physiology and Relationship of Serum Zinc Level: A Review*. Bangladesh J Child Health 2009.
34. Shirley Ekvall. *The effect of supplemental ascorbic acid on serum vitamin B12 levels in myelomeningocele patients*. The American Journal of Clinical Nutrition 1981.

35. Kevin M. Kaplan. *Embryology of the spine and associated congenital abnormalities*. The Spine Journal.2005
36. N. C. Nevin and J. D. Merrett. *Potato avoidance during pregnancy in women with a previous infant with either anencephaly and/or spina bífida*. Brit. J. prev. soc. Med.1975.
37. Fanny Cortés. *Wheat Flour Fortification With Folic Acid: Changes in Neural Tube Defects Rates in Chile*. Am J Med Genet. 2011.
38. Samantha E. Parker. *A Description of Spina Bifida Cases and Co-Occurring Malformations, 1976–2011*. Am J Med Genet. 2013.
39. Helmut B. Heseker. *Not all cases of neural-tube defect can be prevented by increasing the intake of folic acid*. British Journal of Nutrition. 2009.
40. José Suazo, PhD. *Family-Based Association Study Between SLC2A1, HK1, and LEPR Polymorphisms With Myelomeningocele in Chile*. Reproductive Sciences. 2013.
41. Catherine J. Spellicy. *Folate Metabolism Gene 5,10 Methylenetetrahydrofolate Reductase (MTHFR) Is Associated with ADHD in Myelomeningocele Patients*. PLOS ONE 2012.
42. Czeizel AE, Dudas I. *Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation*. New England Journal Med. 1992
43. Mills JL, Tuomilehto J, Y. *Maternal vitamin levels during pregnancies producing infants with neural tube defects*. J Pediatr. 1992.
44. Suarez L, *Maternal serum B12 levels and risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population*. Ann Epidemiol. 2003.
45. Pascal M. *Marginal maternal vitamin B12 status increases the risk of offspring with spina bífida*. American Journal of Obstetrics and Gynecology .2004.
46. Wang L, *Relation between hypomethylation of long interspersed nucleotide elements and risk of neural tube defects*. Am J Clin Nutr. 2010
47. Stover PJ. *One-carbon metabolism-genome interactions in folate-associated pathologies*. J Nutr. 2009.
48. Boulet SL. *Trends in the postfortification prevalence of spina bifida and anencephaly in the United States*. Birth. Defects Res A Clin Mol Teratol. 2008.
49. Williams LJ, *Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity 1995–2002*.
50. Loeken MR. *Free radicals and birth defects*. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. 2004
51. Frenk Mora, MD. *Manual de Procedimientos para la Vigilancia Epidemiológica de los Defectos del Tubo Neural*.2005
52. Langman. *Medical Embriology*. Twelfth Edition.

53. Marvin Sodicoff. *Embriology of the CNS*.  
<http://courses.temple.edu/neuroanatomy/lab/embryo>
54. O'Rahilly R. Developmental stages in human embryos.  
<http://www.natmeduce.afip.org/embryo/html/stages.html>.
55. Van Allen MI. *Evidence for multisite closure of the neural tube in humans*. *Birth Defects*. 1996.
56. Juriloff DM. *Mouse models for neural tube defects*. *Hum Mol Genet* 2000.
57. Copp AJ. *The embryonic development of mammalian neural tube defects*. *Prog. Neurobiol.* 1990.
58. Campell LR. *The pattern of neural tube defects created by secondary reopening of the neural tube*. *J Child Neurol* 1990.
59. Toivonen S. *The transmission of morphogenic signals from amphibian mesoderm to ectoderm in primary induction*. *Differentiation* 1976
60. Coop AJ. *Genetics and development of neural tube defects*. *J Pathol.* 2010.
61. Laura E Mitchell. *Spina bífida*. *Lancet* 2004
62. Andrew a lovett , *The geography of spina bifida in England and Wales* .  
*Revised MS received 17 August, 1987*
63. Spina Bifida Statistics. Spina Bifida Association of America.
64. Centers for Disease Control and Prevention. Use of Folic Acid for Prevention of Spina Bifida and Other Neural Tube Defects – 1983-19991
65. Davidson CM, Northrup H, King TM, et al. Genes in glucose metabolism and association with spina bifida. *Reprod Sci* 2008
66. Mitchell A, Pangilinan F, Van der Meer J, et al. *Uncoupling protein 2 polymorphisms as risk factors for NTDs*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2009;85:156–160
67. Volcik KA, Shaw GM, Zhu H, et al. *Risk factors for neural tube defects: associations between uncoupling protein 2 polymorphisms and spina bifida*. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003
68. Raffaella de Franchis, *Spina bifida and folate-related genes: A study of gene–gene interactions* *Genet Med* 2002
69. Botto LD, Yang Q. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:862–877.
70. Ramsbottom D, Scott JM, Molloy A, Weir DG, Kirke PN, Mills JL, Gallagher PM, Whitehead AS. Are common mutations of cystathionine beta-synthase involved in the aetiology of neural tube defects? *Clin Genet* 1997
71. López Rodríguez MJ. *Suplementos en embarazadas: controversias, evidencias y recomendaciones*. *Sistema Nacional de Salud*. Volumen 34, 2010 .Madrid.
72. Sonia Canún-Serrano *Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan*. *Gac Méd Méx* Vol. 146. 2009

73. 2003 Secretaría de Salud . México DF.
74. Shona Cawley. *An analysis of folic acid supplementation in women presenting for antenatal care*. Journal of Public Health. 2015
75. A. I. González gGonzález. *Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria*. MEDIFAM 2003
76. Kjell Haram. *Influence of mineral and vitamin supplements on pregnancy outcome*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012
77. María Luisa Martínez-Frías. *Adecuación de las dosis de ácido fólico en la prevención de defectos congénitos*. Med Clin (Barc). 2007
78. Horng-Jyh Tsai. *Awareness and use of folic acid among pregnant women in Taipei: Increase the periconceptional use of folic acid in Taiwan Taiwan Association of Obstetrics & Gynecology*. 2012
79. Leonie G. Mikael. *Moderately High Intake of Folic Acid Has a Negative Impact on Mouse Embryonic Development*. Birth Defects Research 2013
80. Sarah C Tinker. *Usual folic acid intakes: a modelling exercise assessing changes in the amount of folic acid in foods and supplement.*, National Health and Nutrition Examination Survey, 2003–2008. Public Health Nutrition. 2012
81. Ziqian Zeng. *Folic acid awareness and intake among women in áreas with high prevalence of neural tube defects in China: a cross-sectional study*. Public Health Nutrition 2011
82. Hei-Jen Jou. *Awareness and use of folic acid among pregnant women in taipei*. Taiwan J Obstet Gynecol . 2010