

# Estado nutricional en folato de las embarazadas y desarrollo intelectual y psicomotor de sus hijos a los cinco años de edad

Tsunenobu Tamura, MD<sup>a</sup>, Robert L. Goldenberg, MD<sup>b</sup>, Victoria R. Chapman, BS<sup>b</sup>, Kelley E. Johnston, BS<sup>a</sup>, Sharon L. Ramey, PhD<sup>c</sup>, y Kathleen G. Nelson, MD<sup>d</sup>

**OBJETIVO:** Los datos que relacionan el estado nutricional en folato de las embarazadas con el desarrollo intelectual y psicomotor de sus hijos son escasos. Mediante un conjunto de datos de un estudio sobre el efecto del suplemento prenatal de cinc sobre el desarrollo neurológico del niño, evaluamos la asociación entre el estado nutricional en folato de las embarazadas con el desarrollo neurológico de sus hijos.

**MÉTODOS:** Se midieron las concentraciones sanguíneas maternas de folato y homocisteína total (tHcy) a las 19, 26 y 37 semanas de gestación. Con una media de 5,3 años de edad, se pasaron 6 pruebas a 355 niños afroamericanos de bajo nivel socioeconómico: Differential Ability Scales, Visual and Auditory Sequential Memory, Knox Cube Test, Gross Motor Scale y Grooved Pegboard. Se compararon las puntuaciones de las pruebas en los 2 grupos de madres, con estado nutricional deficiente en folato frente a adecuado, clasificado por las concentraciones sanguíneas de folato o de tHcy.

**RESULTADOS:** No hubo diferencias en las puntuaciones de las pruebas de desarrollo neurológico entre los 2 grupos.

**CONCLUSIONES:** El estado nutricional en folato de las embarazadas en la segunda mitad del embarazo, evaluado por las concentraciones plasmática y eritrocitaria de folato y la plasmática de tHcy, no modificó el desarrollo neurológico de sus hijos a los 5 años de edad. Desconocemos si nuestros hallazgos en una población de bajo nivel socioeconómico pueden extrapolarse a otras poblaciones.

El folato desempeña un importante papel en el metabolismo de los aminoácidos, la biosíntesis *de novo* de purina y timidilato y la oxidación del formato<sup>1</sup>. El adecuado estado nutricional en folato es importante para el normal crecimiento fetal<sup>2,3</sup>, y el suplemento periconcepcional con ácido fólico reduce el riesgo de defectos del tubo neural<sup>4,5</sup>. El retraso intelectual es uno de los aspectos clínicos evidentes de los errores congénitos del metabolismo del folato desde su identificación, en los años sesenta<sup>6-8</sup>. Sin embargo, no conocemos el mecanismo por el que la alteración del metabolismo del folato se asocia con un retraso intelectual<sup>9</sup>. Desconocemos si la causa directa del retraso intelectual es el desequilibrio de los derivados del folato en el cerebro u otra altera-

ción metabólica secundaria al defecto de las enzimas dependientes del folato. Además, la privación de determinadas formas de folato podría ser la causa del retraso intelectual en estos casos.

Los estudios sobre la asociación entre el estado nutricional prenatal en folato y el desarrollo neurológico son escasos. En 1951, Whitley et al<sup>10</sup> informaron de que las crías de rata alimentada con una dieta pobre en folato y alimentadas con la misma dieta tuvieron menor capacidad de aprendizaje de laberintos que las que tuvieron un estado nutricional en folato adecuado. Craciunescu et al<sup>11</sup> informaron recientemente de que la deficiencia materna de folato durante los días 11-17 de gestación conduce, en el ratón, a una disminución de la replicación de la célula progenitora y a un aumento de las células apoptóticas en el encéfalo fetal. Los autores concluyeron que el cerebro en crecimiento es vulnerable a la deficiencia materna en folato durante el período crítico de su desarrollo y, por tanto, la deficiencia prenatal de folato puede afectar negativamente al desarrollo neurológico en etapas más avanzadas de la vida. Que sepamos, sólo se ha realizado un estudio sobre personas para evaluar la asociación entre el estado nutricional prenatal de folato y el desarrollo neurológico de los lactantes. En 1974, Gross et al<sup>12</sup> informaron de que los hijos de madres con una clara deficiencia de folato durante el embarazo mostraron un desarrollo neurológico anormal o retrasado respecto a los hijos de madres sin tal deficiencia. Nuestra hipótesis fue que el estado nutricional prenatal de folato determina el desarrollo intelectual y psicomotor humano en etapas más avanzadas de la vida.

A principios de los años noventa realizamos un ensayo para evaluar el efecto del suplemento en cinc durante el embarazo sobre el crecimiento fetal en mujeres afroamericanas. En este ensayo, pese a encontrar un efecto positivo del suplemento de cinc sobre el peso al nacimiento y el perímetro craneal de los recién nacidos, no hubo efecto sobre el desarrollo intelectual y psicomotor de los niños hacia los 5 años de edad<sup>13,14</sup>. En este estudio evaluamos la asociación entre el estado nutricional en folato de las embarazadas y el desarrollo neurológico de sus hijos aplicando las puntuaciones de pruebas del desarrollo<sup>14</sup>. El estado nutricional materno en folato fue evaluado mediante sus concentraciones plasmáticas, una medición de la ingestión reciente de folato y directamente relacionada con la transferencia placentaria al feto, y las concentraciones eritrocitarias de folato, una medida de la ingestión a largo plazo. También medimos las concentraciones plasmáticas de homocisteína total (tHcy), una medida funcional del estado nutricional en folato.

Departments of <sup>a</sup>Nutrition Sciences, <sup>b</sup>Obstetrics and Gynecology y <sup>c</sup>Pediatrics. <sup>d</sup>Civitan International Research Center. University of Alabama at Birmingham. Birmingham. Alabama.

## MÉTODOS

### Sujetos

El Institutional Review Board for Human Use de la University of Alabama, Birmingham, aprobó el estudio. Las madres de los niños evaluados en este estudio fueron seleccionadas entre las 589 mujeres afroamericanas de un ensayo de suplemento prenatal con cinc, realizado entre 1990 y 1993 en el área de Birmingham, Alabama<sup>13,15</sup>. Todas las madres recibieron asistencia prenatal en las consultas locales de salud pública y fueron elegibles para el programa WIC. En el ensayo, 249 madres recibieron una dosis oral diaria de 25 mg de cinc elemental y las 286 restantes recibieron placebo entre las 19 semanas de gestación y el parto. Todas las madres recibieron diariamente un comprimido polivitamínico/mineral que contenía ácido fólico (400 µg, ácido pteroilglutámico), vitamina B<sub>12</sub> (2,0 µg, cianocobalamina), vitamina B<sub>6</sub> (3,0 mg, piridoxina), vitamina B<sub>2</sub> (2,0 mg, riboflavina) y otras vitaminas y minerales, pero no cinc (Misión Prenatal, Misión Pharmacal, San Antonio, TX). Según el recuento de comprimidos, el porcentaje de madres que no cumplió la toma de suplemento fue del 22%<sup>13</sup>. Menos del 5% de esta población dio lactancia materna a sus hijos. El suplemento con cinc produjo un aumento significativo del peso y el perímetro craneal al nacer de los hijos de madres que recibieron cinc, respecto a los hijos de madres que recibieron placebo<sup>13</sup>. Unos 5 años después reclutamos a 355 de las 589 parejas madre-hijo para evaluar el desarrollo neurológico de los niños (178 niñas y 177 niños) y observamos que el suplemento prenatal con cinc no tuvo efecto sobre las puntuaciones de las pruebas del desarrollo<sup>14</sup>. Como no hubo diferencias en ninguna de las puntuaciones entre los grupos de suplemento, y dado que en un análisis preliminar el suplemento con cinc no se asoció con ninguna de las medidas del estado nutricional en folato utilizadas en este estudio, agrupamos a las mujeres con y sin suplemento de cinc en un solo grupo para el análisis posterior. En el estudio aquí presentado utilizamos las mismas puntuaciones de las pruebas del desarrollo y los valores de las concentraciones plasmáticas de folato y tHcy de las muestras sanguíneas obtenidas durante el ensayo inicial. Dada la insuficiente cantidad de algunas muestras, no se dispone de los valores de laboratorio de todas las madres.

### Tests intelectuales y psicomotores

Las parejas madre-hijo fueron estudiadas a una media de 5,3 años después del parto, por evaluadores expertos y desconocedores del estado del niño al nacer y de las condiciones maternas al parto. Las madres recibieron 3 pruebas, dos para evaluar su función cognitiva, Wide Range Achievement Test y Peabody Picture Vocabulary Test, y el Home Screening Questionnaire, que ofreció una medida de los recursos de aprendizaje en el domicilio<sup>16-18</sup>. Los niños pasaron 6 pruebas para evaluar su desarrollo neurológico: a) Differential Ability Scales (no verbal, verbal y capacidad conceptual general [cociente de inteligencia, IQ]), un test de inteligencia normalizado para evaluar las capacidades cognitivas; b) Visual Sequential Memory, un test de la amplitud de la memoria visual; c) Auditory Sequential Memory, un test de la amplitud de la memoria auditiva; d) Knox Cube, un índice de la capacidad de atención y de la memoria a corto plazo; e) Gross Motor Scale, un test del desarrollo motor grueso, y f) Grooved Pegboard (mano dominante y no dominante), un test de la destreza en la manipulación<sup>19-24</sup>. La razón de seleccionar estas pruebas ha sido descrita con anterioridad<sup>14</sup>. Dada la ausencia de efecto del suplemento prenatal con cinc sobre el desarrollo neurológico de los niños, los resultados se combinaron independientemente de la recepción o no de cinc por las madres en el ensayo inicial.

### Muestras sanguíneas maternas y análisis de laboratorio

Mediante tubos con heparina (Vacutainer, Becton Dickinson, Rutherford, NJ)<sup>13</sup> se tomaron muestras de sangre, no en ayunas, hacia las 19, 26 y 37 semanas de gestación. Los tubos fueron refrigerados inmediatamente después de la flebotomía para evitar unos valores falsamente elevados de tHcy. Antes de la centrifugación para la separación del plasma se retiró una parte de la sangre total para determinar el hematocrito, y otra porción se

mezcló con una solución de ácido ascórbico a 57 mmol/l para la determinación del folato eritrocitario. Todas las muestras se conservaron a -70 °C hasta el análisis.

Antes de realizar la determinación de folato se incubó el lisado de sangre total a 37 °C durante 30 min para permitir que la plasma conjugasa hidrolizara los poliglutamil folatos en los eritrocitos<sup>25</sup>. La concentración de folato, tanto en plasma como en sangre total, utilizó una determinación microbiológica con *Lactobacillus rhamnosus* (antes conocido como *L. casei*, ATCC 7469), y el coeficiente de variación diaria de esta determinación fue inferior al 10% al utilizar muestras agrupadas de plasma humano<sup>25</sup>. Las concentraciones eritrocitarias de folato se calcularon a partir de los valores de hematocrito, folato plasmático y folato sanguíneo. Las concentraciones plasmáticas de tHcy se midieron con un método HPLC fluorescente, cuyo coeficiente de variación interdeterminación fue cercano al 10%<sup>26</sup>. La tHcy plasmática se considera un indicador funcional del estado nutricional del folato y de vitamina B<sub>12</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>2</sub>, y estos 4 grupos de vitamina B desempeñan valores cruciales en el metabolismo de la homocisteína<sup>27</sup>. A causa de la limitación de recursos en el momento del análisis, sólo se midió la tHcy plasmática en las muestras obtenidas a las 26 y 37 semanas de gestación. El análisis de folato se realizó antes de transcurridas 4 semanas de la toma de sangre, y la tHcy antes de transcurridos 2 años de la finalización del ensayo inicial.

### Clasificación de las madres según los valores de folato y de tHcy

Las madres se dividieron en estado nutricional normal y bajo de folato según las concentraciones plasmática y eritrocitaria de folato y las concentraciones de tHcy. El grupo pobre en folato se definió por un valor inferior a 11,0 nmol/l o a 430 nmol/l del folato plasmático y eritrocitario, respectivamente. Se seleccionaron estos valores por ser los límites habitualmente aceptados para distinguir entre el estado nutricional normal e inadecuado de folato<sup>28</sup>. Si las concentraciones de folato resultaban ser inferiores a los límites, fue probable que las madres no tomaran regularmente un comprimido polivitamínico/mineral que contenía 400 µg de ácido fólico. El grupo rico en tHcy se definió por una tHcy plasmática superior a 7,0 µmol/l en cualquier edad gestacional. Se escogió este límite arbitrario porque las concentraciones plasmáticas de tHcy suelen ser bajas en el embarazo y porque, en nuestro estudio anterior, menos del 30% de las mujeres embarazadas con un nivel socioeconómico similar mostraron valores de tHcy superiores a 7,0 µmol/l<sup>29</sup>. Es probable que las madres con una tHcy superior a 7,0 µmol/l no tomaran los suplementos.

### Análisis estadístico

Siempre que es posible, los datos se presentan como media ± desviación estándar (DE). Las diferencias de las puntuaciones del test entre los grupos de folato o tHcy normal o bajo fueron evaluadas con el test de la t de Student y el de la  $\chi^2$ , según fuera oportuno. Las puntuaciones de las pruebas se compararon mediante el análisis de regresión lineal tras el ajuste de los factores que pudieron influir sobre los resultados, como el peso al nacimiento, la edad gestacional al nacimiento, el sexo, la edad materna, el índice de masa corporal, el hábito tabáquico, el consumo de alcohol y de drogas ilegales, y las puntuaciones del Peabody Picture Vocabulary Test y del Home Screening Questionnaire.

## RESULTADOS

La edad media global de las madres fue de 23,7 ± 5,7 años; los niños nacieron a una edad gestacional media de 38,7 ± 2,7 semanas y tuvieron una media de peso al nacimiento de 3.190 ± 634 g<sup>14</sup>. Como se informó con anterioridad, las puntuaciones medias del Home Screening Questionnaire (37,4 ± 6,9), Wide Range Achievement Test (43,8 ± 7,7) y Peabody Picture Vocabulary Test (73,1 ± 11,9) fueron similares a las observadas en habitantes de ciudades de bajo nivel socioeconómico<sup>14</sup>.

TABLA 1. Clasificación de las madres y las concentraciones medias plasmática y eritrocitaria de folato y homocisteína total (tHcy) durante el embarazo

Grupos	Edad gestacional a la toma de sangre								
	19 semanas			26 semanas			37 semanas		
	n	%	Media ± DE	n	%	Media ± DE	n	%	Media ± DE
Folato plasmático (nmol/l)									
Folato bajo ( $\leq 11,0$ )	26	7,4	8,8 ± 1,9	28	8,2	8,8 ± 2,0	43	14,0	8,6 ± 2,2
Folato normal ( $> 11,0$ )	325	92,8	37,0 ± 16,5	313	91,8	37,0 ± 18,9	265	86,0	36,4 ± 19,0
Folato eritrocitario (nmol/l)									
Folato bajo ( $\leq 440$ )	25	7,2	345 ± 66	13	3,8	365 ± 62	10	3,3	353 ± 58
Folato normal ( $> 440$ )	323	92,8	914 ± 320	327	96,2	1.098 ± 451	297	96,7	1.211 ± 485
tHcy plasmática ( $\mu\text{mol/l}$ )									
tHcy elevada ( $\geq 7,0$ )	No determinada			16	8,4	9,5 ± 5,6	43	22,1	8,3 ± 1,9
tHcy normal ( $< 7,0$ )	No determinada			174	91,6	4,5 ± 1,1	152	77,9	4,9 ± 1,1

DE: desviación estándar.

TABLA 2. Características seleccionadas de madres e hijos según las concentraciones sanguíneas de folato a las 19 semanas de gestación\*

	Folato plasmático		Folato eritrocitario	
	Grupo de folato bajo (n = 26)	Grupo de folato normal (n = 325)	Grupo de folato bajo (n = 25)	Grupo de folato normal (n = 323)
<b>Madres</b>				
Edad al seguimiento (años)	23,1 ± 4,7	23,8 ± 5,8	23,2 ± 4,2	23,7 ± 5,8
Múltipara (%)	61,5	56,3	68,0	55,4
Índice de masa corporal	29,6 ± 8,7	28,2 ± 7,3	29,0 ± 8,8	28,2 ± 7,3
Fumadora (%)	3,85	16,0	12,0	15,5
Consumo de drogas y/o alcohol (%)	11,5	13,5	8	13,4
Puntuación en el Home Screening Questionnaire	39,2 ± 6,8	37,2 ± 6,9	37,7 ± 6,0	37,3 ± 7,0
Puntuación en el Wide Range Achievement Test	44,8 ± 6,9	43,7 ± 7,7	43,7 ± 8,9	43,7 ± 7,6
Puntuación en el Peabody Picture Vocabulary Test	73,1 ± 8,4	73,1 ± 8,0	72,6 ± 7,4	73,2 ± 8,1
<b>Niños al nacer</b>				
Edad gestacional (semanas)	39,0 ± 2,0	38,7 ± 2,7	38,5 ± 3,8	38,8 ± 2,6
Peso al nacimiento (g)	3.234 ± 487	3.187 ± 645	3.021 ± 674	3.197 ± 625
Perímetro craneal (cm)	34,2 ± 1,2	33,9 ± 2,1	33,8 ± 2,9	33,9 ± 2,0
<b>Niños al seguimiento</b>				
Edad (años)	5,3 ± 0,4	5,3 ± 0,3	5,4 ± 0,4	5,3 ± 0,3
Peso (kg)	21,2 ± 4,3	21,8 ± 10,7	24,6 ± 19,4	21,6 ± 9,3
Talla (cm)	111 ± 5	112 ± 6	111 ± 6	112 ± 6
Perímetro craneal (cm)	50,3 ± 6,5	51,2 ± 3,2	51,7 ± 1,4	51,1 ± 3,7

\*Media ± desviación estándar.

No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos respecto a las concentraciones plasmática o eritrocitaria de folato.

Para determinar si las mujeres mostraron medidas constantes de nutrición en folato, estudiamos la correlación entre las distintas mediciones del estado nutricional en folato en todos los momentos de observación. Los coeficientes de correlación de la misma medición en 3 momentos de observación (19, 26, 37 semanas) fueron, por lo general, de 0,6-0,7, con una gran significación en todas las mediciones (concentraciones plasmática y eritrocitaria de folatos y plasmática de tHcy). Los coeficientes de correlación entre distintas mediciones en el mismo punto oscilaron entre 0,3 y 0,6, y también fueron muy significativos. Todas las correlaciones entre las distintas mediciones en diferentes momentos de observación fueron significativas, menos una, y la mayoría mostró valores que también oscilaron entre 0,3 y 0,6. Así pues, las mediciones individuales del estado nutricional en folato en las mujeres tendieron a ser constantes.

Las concentraciones plasmáticas medias de folato del conjunto de madres disminuyeron ligeramente, desde 35 nmol/l a las 19 semanas a 34,7 y 32,5 nmol/l a las 26 y 37 semanas de gestación, respectivamente, y la declinación fue significativa ( $p = 0,0015$ ). Por el contrario, la concentración eritrocitaria media de folato aumentó de forma constante y significativa, desde 873 nmol/l a las

19 semanas a 1.070 y 1.096 nmol/l a las 26 y 37 semanas de gestación, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). La concentración plasmática media de tHcy aumentó significativamente, desde 5,0  $\mu\text{mol/l}$  a las 26 semanas a 5,6  $\mu\text{mol/l}$  a las 37 semanas de gestación ( $p < 0,001$ ). Clasificamos a las madres en grupos de folato plasmático y eritrocitario bajo o normal aplicando límites de 11,0 y 440 nmol/l, respectivamente, y de tHcy elevada o normal con un límite de 7,0  $\mu\text{mol/l}$ . En la tabla 1 se muestra la distribución de madres por cada medición de mal estado en folato en cada momento de observación. Estos porcentajes fueron claramente menores que el 22% de los sujetos considerados de mal cumplimiento en la toma de comprimidos polivitamínicos/minerales por el recuento<sup>13</sup>, lo que indica que no hubo un exceso de clasificación de los sujetos al grupo pobre en folatos.

En la tabla 2 se muestran las comparaciones entre los grupos de folato bajo y normal respecto a las concentraciones plasmáticas o eritrocitarias de folato y determinadas características de las madres y sus hijos a las 19 semanas de gestación. No hubo diferencias significativas de grupo en ninguna característica a las 19 semanas de gestación, y los resultados fueron iguales en los 2 grupos a las 26 y 37 semanas de gestación (datos no ofreci-

**TABLA 3. Características seleccionadas de las madres y los niños según las concentraciones plasmáticas de homocisteína (tHcy) a las 26 y 37 semanas de gestación\***

	26 semanas de gestación		37 semanas de gestación	
	Grupo de tHcy normal (n = 174)	Grupo de tHcy elevada (n = 18)	Grupo de tHcy normal (n = 152)	Grupo de tHcy elevada (n = 43)
<b>Madres</b>				
Edad al seguimiento (años)	23,9 ± 5,8	23,3 ± 3,6	23,7 ± 5,7	23,7 ± 5,2
Múltipara (%)	53,5	50,0	52,0	58,1
Índice de masa corporal	28,1 ± 7,2	31,2 ± 9,6	28,0 ± 7,0	29,4 ± 8,7
Fumadora (%)	14,9	0	14,5	9,3
Consumo de drogas y/o alcohol (%)	10,9	22,2	11,2	14,0
Puntuación en el Home Screening Questionnaire	37,2 ± 7,3	38,1 ± 6,2	36,7 ± 7,4	38,9 ± 6,5
Puntuación en el Wide Range Achievement Test	43,7 ± 7,8	43,5 ± 7,1	43,3 ± 7,5	44,7 ± 8,6
Puntuación en el Peabody Picture Vocabulary Test	73,4 ± 7,7	75,6 ± 7,6	72,7 ± 7,5 <sup>a</sup>	76,0 ± 7,7 <sup>a</sup>
<b>Niños al nacer</b>				
Edad gestacional (semanas)	39,4 ± 1,5	39,2 ± 1,7	39,5 ± 1,3 <sup>a</sup>	38,7 ± 2,0 <sup>a</sup>
Peso al nacimiento (g)	3.285 ± 521	3.176 ± 429	3.308 ± 492	3.170 ± 570
Perímetro craneal (cm)	34,2 ± 1,6	34,2 ± 1,5	34,3 ± 1,5	33,9 ± 1,9
<b>Niños al seguimiento</b>				
Edad (años)	5,3 ± 0,3 <sup>b</sup>	5,1 ± 0,2 <sup>b</sup>	5,3 ± 0,3	5,2 ± 0,3
Peso (kg)	21,8 ± 11,8	21,9 ± 4,4	22,2 ± 12,4	20,5 ± 5,2
Talla (cm)	111 ± 7	112 ± 5	112 ± 7	111 ± 5
Perímetro craneal (cm)	51,3 ± 3,2	51,7 ± 1,6	51,3 ± 3,3	51,3 ± 1,7

\*Media ± desviación estándar.

Excepto las diferencias significativas entre los valores con los mismos superíndices (<sup>a</sup>p = 0,01, <sup>b</sup>p = 0,04), no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos de concentraciones plasmáticas o eritrocitarias de folato.

**TABLA 4. Puntuaciones del test de desarrollo de los niños según las concentraciones sanguíneas maternas de folato a las 37 semanas de gestación\***

	Folato plasmático		Folato eritrocitario	
	Grupo de folato bajo (n = 43)	Grupo de folato normal (n = 265)	Grupo de folato bajo (n = 10)	Grupo de folato normal (n = 297)
<b>Escala de capacidad</b>				
Capacidad no verbal	86,4 ± 18,1	88,4 ± 15,4	88,3 ± 16,9	88,1 ± 15,8
Capacidad verbal	80,0 ± 10,9	80,5 ± 10,6	82,4 ± 12,1	80,4 ± 10,6
Capacidad conceptual general (CI)	81,8 ± 12,7	82,8 ± 12,4	84,5 ± 15,1	82,6 ± 12,4
Memoria visual secuencial	35,1 ± 6,6	34,3 ± 6,8	38,7 ± 9,7	34,3 ± 6,6
Memoria auditiva secuencial	36,4 ± 4,9	36,8 ± 6,1	36,7 ± 5,4	36,8 ± 6,0
Cubo de Knox	5,2 ± 1,5	5,0 ± 1,4	5,3 ± 1,1	5,0 ± 1,4
Escala motora gruesa	333 ± 15	332,8 ± 12,8	326 ± 27	333 ± 12
<i>Grooved pegboard</i>				
Mano dominante	100 ± 11,0	97,7 ± 17,1	91,4 ± 22,8	98,2 ± 16,1
Mano no dominante	94,9 ± 19,5	94,5 ± 19,7	95,1 ± 15,6	94,5 ± 19,8

\*Media ± desviación estándar.

No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos respecto a las concentraciones plasmática o eritrocitaria de folato.

dos). En la tabla 3 se muestra la comparación de las características maternas e infantiles de los 2 grupos según las concentraciones plasmáticas a las 26 y 37 semanas de gestación. Entre los que fueron estudiados a las 26 semanas no hubo diferencias significativas en los grupos de tHcy elevada y normal, excepto que la cronología de la exploración de seguimiento fue ligeramente más temprana en los hijos de madres del grupo de tHcy normal. Entre los estudiados a las 37 semanas, las puntuaciones medias maternas del Peabody Picture Vocabulary Test fue mayor y la media de la edad gestacional al nacimiento fue menor.

En la tabla 4 se muestra la comparación de las puntuaciones del test de desarrollo neurológico en los hijos de madres de los grupos de folato bajo y normal, según las concentraciones plasmáticas y eritrocitarias de folato a las 37 semanas de gestación. Según los valores obtenidos a las 37 semanas, tampoco hubo diferencias significativas en las puntuaciones de los grupos, como se muestra en la tabla 4, ni a las 19 y 26 semanas de gestación (datos no ofrecidos). No hubo diferencias en las puntuaciones al realizar comparaciones similares basa-

das en los cuartiles de concentración plasmática y eritrocitaria materna de folato en los 3 momentos de observación (datos no ofrecidos). Además, tampoco hubo diferencias significativas en las puntuaciones del test entre los grupos de tHcy elevada y normal a las 26 y 37 semanas de gestación, excepto una pequeña diferencia en el test Grooved Pegboard (mano dominante) a las 26 semanas de gestación (p = 0,05), como se muestra en la tabla 5.

Nuestros sujetos pudieron tener de 0 a 8 mediciones anormales del estado nutricional en folato (3 índices en 3 momentos de observación menos una tHcy a las 19 semanas de gestación). Para determinar si las mujeres con mediciones más constantemente anormales de la nutrición en folato mostraron distintas puntuaciones del desarrollo neurológico, dividimos a la población en 4 categorías (ninguna medición anormal, 1, 2 y  $\geq 3$  mediciones anormales). Como se observa en la tabla 6, no hubo diferencias significativas en las puntuaciones del desarrollo neurológico entre los hijos de mujeres con distinto estado nutricional en folato.

TABLA 5. Puntuaciones del test de desarrollo de los niños según las concentraciones plasmáticas maternas de homocisteína (tHcy) a las 26 y 37 semanas de gestación\*

	Grupo de tHcy normal ( $< 7,0 \mu\text{mol/l}$ ) (n = 174)	Grupo de tHcy elevada ( $\geq 7,0 \mu\text{mol/l}$ ) (n = 18)	Grupo de tHcy normal ( $< 7,0 \mu\text{mol/l}$ ) (n = 152)	Grupo de tHcy elevada ( $\geq 7,0 \mu\text{mol/l}$ ) (n = 43)
Escalas de capacidad				
Capacidad no verbal	87,8 $\pm$ 14,4	89,3 $\pm$ 21,1	87,6 $\pm$ 14,0	89,3 $\pm$ 18,0
Capacidad verbal	80,3 $\pm$ 9,8	81,8 $\pm$ 15,2	81,1 $\pm$ 10,1	78,5 $\pm$ 11,3
Capacidad conceptual general (CI)	82,5 $\pm$ 11,6	83,9 $\pm$ 14,8	82,8 $\pm$ 11,6	82,5 $\pm$ 12,4
Memoria visual secuencial	34,3 $\pm$ 6,6	36,8 $\pm$ 4,7	34,6 $\pm$ 6,6	34,4 $\pm$ 5,6
Memoria auditiva secuencial	36,5 $\pm$ 5,7	35,8 $\pm$ 5,8	36,9 $\pm$ 6,2	35,7 $\pm$ 5,6
Cubo de Knox	5,0 $\pm$ 1,4	5,2 $\pm$ 1,6	5,0 $\pm$ 1,4	5,0 $\pm$ 1,4
Escala motora gruesa	333 $\pm$ 15	335 $\pm$ 4	333 $\pm$ 15	333 $\pm$ 12
<i>Grooved pegboard</i>				
Mano dominante	97,2 $\pm$ 16,0 <sup>a</sup>	102 $\pm$ 8 <sup>a</sup>	98,2 $\pm$ 14,4	96,4 $\pm$ 18,8
Mano no dominante	92,9 $\pm$ 20,9	97,4 $\pm$ 10,7	93,4 $\pm$ 20,9	93,2 $\pm$ 17,0

\*Media  $\pm$  desviación estándar.

Excepto las diferencias significativas entre los valores con los mismos superíndices (<sup>a</sup>p = 0,05), no hubo diferencias significativas entre los 2 grupos respecto a la tHcy plasmática.

TABLA 6. Puntuaciones del test de desarrollo según las mediciones anormales del estado nutricional en folato

	Ningún "mal" estado de folato (n = 245)	Un "mal" estado de folato (n = 62)	Dos "malos" estados de folato (n = 22)	Tres o más "malos" estados de folato (n = 26)
Escalas de capacidad				
Capacidad no verbal	87,9 $\pm$ 15,8	85,7 $\pm$ 14,3	83,9 $\pm$ 12	90,1 $\pm$ 21,1
Capacidad verbal	80,2 $\pm$ 10,8	79,4 $\pm$ 10,7	8,2 $\pm$ 10,3	80,4 $\pm$ 12,3
Capacidad conceptual general (CI)	82,4 $\pm$ 12,7	80,3 $\pm$ 12,7	81,9 $\pm$ 9,4	83,7 $\pm$ 14,5
Memoria visual secuencial	34,0 $\pm$ 7,0	33,5 $\pm$ 7,0	34,9 $\pm$ 4,8	36,0 $\pm$ 7,4
Memoria auditiva secuencial	36,9 $\pm$ 6,2	35,4 $\pm$ 5,6	36,2 $\pm$ 4,8	35,5 $\pm$ 5,5
Cubo de Knox	5,0 $\pm$ 1,4	4,9 $\pm$ 1,2	4,7 $\pm$ 0,9	5,4 $\pm$ 1,7
Escala motora gruesa	332 $\pm$ 13	333 $\pm$ 10	331 $\pm$ 15	332 $\pm$ 18
<i>Grooved pegboard</i>				
Mano dominante	96,9 $\pm$ 18,6	93,9 $\pm$ 19,7	100 $\pm$ 9,0	98,2 $\pm$ 17,9
Mano no dominante	94,7 $\pm$ 18,7	91,1 $\pm$ 19,9	99,3 $\pm$ 9,7	92,9 $\pm$ 24,3

No hubo diferencias significativas entre los 2 grupos.

## DISCUSIÓN

Observamos que el estado nutricional en folato de las madres durante la segunda mitad del embarazo no se asoció significativamente con la mayoría de las mediciones del desarrollo intelectual y psicomotor de sus hijos a los 5,3 años de edad. En este estudio, el estado nutricional en folato se evaluó midiendo las concentraciones plasmática y eritrocitaria de folato y plasmática de tHcy. Nuestro hallazgo no concuerda con el informe de Gross et al<sup>12</sup>, quienes informaron de que los hijos de madre con anemia megaloblástica debida a una intensa deficiencia de folato durante el embarazo mostraban un retraso del desarrollo neurológico. La explicación más probable de esta discrepancia es que nuestros sujetos clasificados en los grupos de folato bajo o de tHcy elevada carecían de signos clínicos evidentes de deficiencia de folato, como anemia megaloblástica, lo cual indica que los valores de la deficiencia de folato no eran comparables. Comparado con los hallazgos en los estudios sobre animales<sup>11,12</sup>, el grado de deficiencia materna en folato durante la gestación podría ser suficientemente intenso para ejercer un impacto negativo sobre el cerebro en una ventana crítica del tiempo de su desarrollo. Otra explicación del fallo en encontrar una asociación entre el estado nutricional materno en folato de nuestros sujetos y el desarrollo neurológico de sus hijos podría ser que la magnitud de la privación ambiental y educativa superase el efecto, si lo hay, del estado nutricional prenatal en folato durante los primeros 5 años de vida. Se ha demostrado el efecto negativo del bajo nivel socioeconómico sobre el desarrollo intelectual, que con-

cuerda con el hallazgo de una media global de CI de 82 en nuestros niños. Por tanto, no está claro si nuestros hallazgos pueden extrapolarse a otras poblaciones de distinto trasfondo socioeconómico.

Es necesario realizar nuevos estudios para evaluar la asociación entre el estado nutricional materno en folato durante el embarazo y el desarrollo neurológico de otras poblaciones de niños en países donde no es obligatorio el refuerzo en ácido fólico. Nuestro estudio inicial se realizó antes de la obligatoriedad, en 1998, del refuerzo en ácido fólico de los cereales enriquecidos para reducir el riesgo de defectos del tubo neural<sup>30</sup>, que después fue adoptada en Canadá y Chile<sup>31,32</sup>. Como este programa de refuerzo mejoró significativamente el estado nutricional en folato en estos países<sup>32-34</sup>, es casi imposible realizar estudios como éste.

Observamos, de forma inesperada, que las puntuaciones maternas en el Peabody Picture Vocabulary Test fueron significativamente mayores en el grupo de tHcy elevada (37 semanas de gestación) respecto al grupo de tHcy normal (p = 0,01), con una tendencia similar, pero no significativa (p = 0,23) a las 26 semanas de gestación. Estos datos son contrarios a los de otros informes, que indicaron la posible asociación entre elevadas concentraciones plasmáticas de tHcy y atrofia central del cerebro en una población anciana o en los individuos con enfermedad de Alzheimer<sup>35,36</sup>. Además, las elevadas concentraciones plasmáticas de tHcy o la deficiencia de folato en los animales en crecimiento se ha asociado con una histología cerebral anormal<sup>37,38</sup>. Sin embargo, desconocemos la razón de la discrepancia entre nuestros hallazgos y los de otros autores. Una vez más, podría ser

sencillamente que el grado de deficiencia de folato en esta población no fuese intenso.

En resumen, no encontramos ningún efecto del estado nutricional materno en folato durante la segunda mitad del embarazo sobre el desarrollo intelectual y psicomotor de los niños a los 5 años de edad. Nuestros hallazgos no concuerdan con los negativos efectos de la deficiencia prenatal en folato sobre el desarrollo cerebral en los animales de experimentación y en los hijos de madre con una notable deficiencia de folato durante el embarazo. Sin embargo, desconocemos si nuestros hallazgos pueden extenderse a otras poblaciones porque nuestros sujetos tenían un nivel económico relativamente bajo, lo que pudo influir sobre el resultado de nuestra evaluación.

## AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue financiado parcialmente por becas de NICHD/NIH (HD32901 a SLR) y de la Agency for Health Care Policy Research Contract (DHHS 282-92-0055 a RLG). Damos las gracias a Amanda Deason, the Psychology Division of the Sparks Clinics in the Civitan International Research Center, que coordinó la comunicación con las familias para la administración de las evaluaciones del niño y de la madre, y a los niños y sus familias por la participación en este estudio.

## BIBLIOGRAFÍA

- Wagner C. Biochemical role of folate in cellular metabolism. En: Bailey LB, editor. Folate in health and disease. New York: Marcel Dekker; 1995. p. 23-42.
- Baumslag N, Edelstein T, Metz J. Reduction of incidence of prematurity by folic acid supplementation in pregnancy. *BMJ*. 1970;1:16-7.
- Tamura T, Goldenberg RL, Freeberg LE, Cliver SP, Cutter GR, Hoffman HJ. Maternal serum folate and zinc concentrations and their relationships to pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 1992;56:365-70.
- MRC Vitamin study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991; 338:131-7.
- Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med*. 1992;327:1832-5.
- Arakawa T, Ohara K, Kudo Z, Tada K, Hayashi T, Mizuno T. Hyperfolate acidemia with formiminoglutamic-aciduria following histidine loading. Suggested for a case of congenital deficiency of formiminotransferase. *Tohoku J Exp Med*. 1963;80:370-82.
- Arakawa T, Tamura T, Higashi T, et al. Formiminotransferase deficiency syndrome associated with megaloblastic anemia responsive to pyridoxine or folic acid. *Tohoku J Exp Med*. 1968;94:3-16.
- Lanzkovsky P, Erlandson ME, Bezan AI. Isolated defect of folic acid absorption associated with mental retardation and cerebral calcification. *Blood*. 1969;34:452-65.
- Rosenblatt DS, Fenton WA. Inherited disorders of folate and cobalamin transport and metabolism. En: Scriver CR, Beaudet AL, Valle D, et al, editors. The metabolic & molecular basis of inherited disease. 8th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 3897-933.
- Whitley JR, O'Dell BL, Hogan AG. Effect of diet in maze learning in second-generation rats. Folic acid deficiency. *J Nutr*. 1951;45:153-60.
- Craciunescu CN, Brown EC, Mar MH, Albright CD, Nadeau MR, Zeisel SH. Folic acid deficiency during late gestation decreases progenitor cell proliferation and increases apoptosis in fetal mouse brain. *J Nutr*. 2004;134:162-6.
- Gross RL, Newberne PM, Reid JVO. Adverse effects on infant development associated with maternal folic acid deficiency. *Nutr Rep Intern*. 1974;10:241-8.
- Goldenberg RL, Tamura T, Neggers Y, et al. The effect of zinc supplementation on pregnancy outcome. *JAMA*. 1995; 274:463-8.
- Tamura T, Goldenberg RL, Ramey SL, Nelson KG, Chapman VR. Effect of zinc supplementation to pregnant mothers on the mental and psychomotor development of their children at 5 years of age. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:1512-6.
- Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, DuBard M. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr*. 2000;71:109-13.
- Cooms CE, Gay EC, Fandal AW, Ker C, Frankenburg WK. The Home Screening Questionnaire, Reference Manual. Denver: Denver Developmental Materials; 1981.
- Jastak S, Wilkinson GS. Wide Range Achievement Test (Revised). Wilmington: Jastak Associates; 1984.
- Dunn LM, Dunn LM. Peabody Picture Vocabulary Test (Revised). Pine Circle: American Guidance Service; 1981.
- Elliott CD. Differential Ability Scales. Cleveland: Psychological Corporation; 1983.
- Kirk SA, McCarthy JJ, Kirk WD. Illinois Test of Psycholinguistic Abilities-Revised. Champaign: University of Illinois Press; 1968.
- Stone M, Wright B. Knox's Cube Test. Chicago: Stoelting Company; 1980.
- Folio MR, Fewell RF. Peabody Developmental Motor Scales and Activity Cards. Allen: DLM Teaching Resources; 1983.
- Wilson BC, Lacoviello JM, Wilson JJ, Risucci D. Purdue Pegboard performance of normal children. *J Clin Neuropsychol*. 1982;4:19-26.
- Keyser DJ, Sweetland RC, editors. Test Critiques. Vols I, V, and VI. Kansas City: Test Corporation of America; 1984, 1986 y 1987.
- Tamura T. Microbiological assay of folates. En: Picciano MF, Stokstad ELR, Gregory JF III, editors. Folic acid metabolism in health and disease. New York: Wiley-Liss; 1990. p. 121-37.
- Tamura T, Johnston KE, Bergman SM. Homocysteine and folate concentrations in blood from patients treated with hemodialysis. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7:2414-8.
- Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*. 1990;1:228-37.
- Herbert V. Development of human folate deficiency. En: Picciano MF, Stokstad ELR, Gregory JF III, editors. Folic acid metabolism in health and disease. New York: Wiley-Liss; 1990. p. 195-210.
- Pagán K, Hou J, Goldenberg RL, Cliver SP, Tamura T. Mid-pregnancy serum homocysteine and B-vitamin concentrations and fetal growth. *Nutr Res*. 2002;22:1133-41.
- Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Fed Reg*. 1996;61:8781-97.
- Ray JG, Meier C, Vermeulen MJ, Boss S, Wyatt PR, Cole DEC. Association of neural tube defects and folic acid food fortification in Canada. *Lancet*. 2002;360:2047-8.
- Hertrampf E, Cortés F, Erickson JD, et al. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr*. 2003;133:1366-9.
- Lawrence JM, Pettiti DB, Watkins M, Umekubo MA. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet*. 1999;354:915-6.
- Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med*. 1999;340:1449-54.
- Sachdev PS, Valenzuela M, Wang XL, Looi JCL, Brodaty H. Relationship between plasma homocysteine levels and brain atrophy in healthy elderly individuals. *Neurology*. 2002;58:1539-41.
- Morris MS. Homocysteine and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*. 2003;2:425-8.
- Chen Z, Karaplis AC, Ackerman SL, et al. Mice deficient in methylenetetrahydrofolate reductase exhibit hyperhomocysteinemia and decreased methylation capacity, with neuropathology and aortic lipid deposition. *Hum Mol Genet*. 2001;10:433-43.
- Lee H, Kim HJ, Kim J-m, Chang N. Effects of dietary folic acid supplementation on cerebrovascular endothelial dysfunction in rats with induced hyperhomocysteinemia. *Brain Res*. 2004;996:139-47.