



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

---

---

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ÁREA ACADÉMICA DE NUTRICIÓN

ELABORACIÓN DE UNA BASE DE DATOS DE MICRONUTRIMENTOS  
PARA DETERMINAR LA INGESTA DIARIA DE FOLATO, COLINA,  
BETAÍNA, METIONINA Y COBALAMINA, EN LA DIETA DE LAS  
TRABAJADORAS Y ESPOSAS DE TRABAJADORES DE LA  
FLORICULTURA EN LOS ESTADOS DE MORELOS Y MÉXICO.

**T E S I S**  
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
**LICENCIADA EN NUTRICIÓN**  
P R E S E N T A :  
**ANA LILIA GÓMEZ AVILES.**



BAJO LA DIRECCIÓN DE:  
DRA. MARINA LACASAÑA NAVARRO.

PACHUCA, HGO.

ABRIL 2007.

## DEDICATORIA

A DIOS:

Por permitirme llegar al final del difícil camino del estudio.

A MIS PADRES:

Por que sus palabras de apoyo siempre me impulsaron a seguir adelante.

A MI FAMILIA:

Por su apoyo, comprensión y confianza.

A MIS AMIGOS:

Por su ayuda incondicional y paciencia.

A LA U.A.E.H.

Por haberme permitido ser parte de su historia y llegar a ser un profesional más en su gran lista de alumnos que han pasado por ella.

A LA ESCUELA DE NUTRICIÓN:

Por recibirme con las puertas abiertas para mi superación personal y profesional.

A MIS CATEDRATICOS:

Por su empeño en conseguir y mejorar día a día el nivel académico de la Universidad.

CON ESPECIAL AGRADECIMIENTO:

A la Dra. Marina Lacasaña Navarro, quien siempre con disposición y sabiduría supo guiar en forma correcta el presente trabajo y de igual forma a la Dra. Marcia V. Galván Portillo y a la Dra. Julia Blanco Muñoz por su apoyo en la realización de esta tesis.

AL H. JURADO:

Por prestar su atención a mi trabajo, en especial al Dr. Gabriel Betanzos Cabrera por su ayuda incondicional, pues significa para mí el más importante, confiando en que pueda ser de gran interés para ustedes.

CON RESPETO A:

Dr. Juan Vicente Gómez Gómez, por su tiempo y apoyo para culminar mi tesis.

INDICE	Página
1.- Resumen.	1
1.1 Abstrac.	2
2.- Marco teórico.	3
2.1 Antecedentes históricos ácido fólico, colina, betaína, metionina y cobalamina.	3
2.2 Metabolismo del ácido fólico	4
2.3 Metabolismo de colina y betaina.	8
2.4 Metabolismo de metionina.	9
2.5 Metabolismo de cobalamina.	11
2.6 Recomendaciones de Ácido Fólico, Colina, Betaína, Metionina y Cobalamina.	12
2.7 Asociación con defectos de tubo neural.	12
2.8 Asociación con cáncer.	14
2.9 Asociación con enfermedades cardiovasculares.	14
2.10 Instrumentos de Medición de la Ingesta de Alimentos.	15
3.- Problema de investigación	16
4.- Justificación.	17
5.- Objetivos.	18
5.1 Objetivo general.	18

5.2 Objetivos específicos.	18
6.- Diseño metodológico.	19
6.1 Materiales y métodos.	19
6.1.1 Criterios de inclusión.	20
6.1.2 Criterios de exclusión.	20
6.1.3 Reclutamiento de muestra.	20
6.1.4 Antropometría.	20
6.2 Características (Cuestionario de Frecuencia de Consumo de alimentos).	21
6.3 Diseño de la base de datos.	21
Análisis Estadístico.	25
7.- Resultados.	25
8.- Discusión.	30
9.- Conclusiones.	34
10.- Referencias bibliográficas.	35
11.- Anexos.	41

## 1.- RESUMEN.

Dada la alta prevalencia de defectos del tubo neural (DTN), la alta incidencia de enfermedades cardiovasculares, cáncer en México y la asociación entre estas enfermedades con micronutrientos (MN) relacionados con el metabolismo del ácido fólico y de la homocisteína (folato, colina, betaína, metionina y cobalamina) es necesario desarrollar una base de datos con el contenido de estos MN en los alimentos consumidos habitualmente, para estimar su ingesta diaria de los mismos. La base de datos representa un instrumento relevante en el ámbito local y nacional para estimar el consumo de MN cuya ingesta deficiente supone un riesgo para la salud de la población. El contenido de MN, se obtuvo de 3 diferentes fuentes de datos. La ingesta diaria se estimó a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, aplicado a cada participante. La mediana de la ingesta diaria de folato es 272.3 µg/día, con mínimo de 56.2 µg y un máximo de 1,476.1 µg. La mediana de la ingesta diaria de colina es de 215 mg con un mínimo 58 mg y máximo de 808 mg. La mediana del consumo diario de betaína es de 116 mg con un el mínimo de 3.7 mg y un máximo de 722.9 mg, la mediana de la ingesta diaria de metionina es de 1398 mg con un mínimo de 475 mg y máximo de 5,675 mg, la mediana del consumo diario de cobalamina es de 2.4 µg con un mínimo de 0.185 µg y máximo de 60 µg. Este es el primer estudio en México que estima la ingesta de los MN arriba mencionados y constituye una herramienta útil para la futura evaluación de su efecto en la salud.

**Palabras clave:** Folato, Colina, Betaína, Metionina, Cobalamina, Cuestionario de Frecuencia de alimentos, Defectos de tubo neural y Micronutrientos.

## 1.1 ASBTRACT.

The high prevalence in Mexico of neural tube defects (NTD), cardiovascular diseases, cancer and the association between these diseases with micronutriments involved to the metabolism of folic acid and homocysteine makes necessary to create a database with the content of these micronutriments in consumed foods habitually in order to estimate their daily intake. The database represents a relevant tool local and national to estimate the consumption of micronutriments whose deficient results a risk for he population health. The content of three micronutriments was obtained from different source from data. The daily intake was estimated through a food frequency questionnaire applied to each participant. The median intake of folate was 272.3  $\mu\text{g}/\text{día}$  ranged from 56.2 to 1,476.1  $\mu\text{g}$ . The median intake of choline was 215 mg ranged from 58 to 808 mg. The median intake of betaine was 116 mg ranged from 3.7 mg to 722.9 mg, The median intake of methionine was 1398 mg ranged from 475 mg to 5,675 mg, The median intake of cobalamine was 2.4  $\mu\text{g}$  ranged from 0.185 to 60  $\mu\text{g}$ . This is the first study in Mexico that considers the intake of the micronutriments above mentioned and represents a useful tool for the future evaluation of effect in the health.

Key words: folate, choline, betaine, methionine and cobalamine, food frequency questionnaire, neural tube defects and micronutriments.

## **2.- MARCO TEORICO.**

La realidad social contemporánea transforma de manera continua los modos de vida de las poblaciones, modificando patrones de consumo, entre los cuales la nutrición juega un papel de causa-efecto en relación a las deficiencias y excesos de determinados nutrientes; quizás el desarrollo más notable en la nutrición es el descubrimiento del papel que ciertos nutrientes juegan en la génesis de procesos vitales que son inherentes a la función biológica, como ocurre en la generación de neoplasias. Es por ello el interés de la investigación de nuevos conocimientos en torno a la génesis de patologías relacionadas con el déficit o exceso de ciertas sustancias.

Entre los factores nutricionales que han cobrado relevancia destacan aquellos involucrados en el ciclo de los folatos (ácido fólico, vitamina B<sub>12</sub>, colina, betaína y metionina) debido a que diversas investigaciones los han relacionado con enfermedades congénitas, especialmente defectos del tubo neural (DTN) y enfermedades de tipo crónico degenerativo (cáncer y enfermedades cardiovasculares).

### **2.1 Antecedentes históricos de ácido fólico, colina, betaína, metionina y cobalamina.**

El término ácido fólico se usó por Mitchell y cols. en 1941 para referirse a un factor de crecimiento existente en las hojas de espinacas, de donde proviene el nombre de ácido fólico ó folato; ácido fólico es el término más utilizado para referirse a una familia de vitaminas de mayor actividad biológica. Otros términos intercambiables son folato, folatos y folacina; se aisló en 1943(1).

La colina es una amina cuaternaria distribuida en los alimentos y es esencial para el funcionamiento normal de las células (2). Fue descubierta por Strecker en 1862 y se sintetizó por medios químicos en 1866 (3). La betaína es un derivado de la colina, es un metabolito importante en la donación de grupos metilo en el metabolismo de la metionina (4).

La metionina es un aminoácido (aa) esencial para el humano (5) y es un aminoácido polar (3).



La Cobalamina es una vitamina del complejo B. En el siglo XIX descubrieron que la anemia perniciosa estaba asociada a una enfermedad degenerativa de estómago (3), en la que existe un déficit en la absorción de esta vitamina. En 1920 Minot y Murphy describieron el tratamiento de esta anemia, el cual es base de hígado de bovino y requería de un factor intrínseco (6).

## **2.2 Metabolismo del ácido Fólico.**

El folato se encuentra en los alimentos de origen vegetal como: espinacas, espárragos (Ver anexo 1) y cereales en forma de poliglutamato, la mayor parte de la absorción del ácido fólico se realiza en el duodeno aunque su absorción puede ser a todo lo largo del intestino delgado (3), en donde sufre hidrólisis enzimática por las conjugadas (gama-glutametilhidrolasa) a monoglutamato en la membrana de los enterocitos del borde de cepillo (7), y dentro de este es transformado a poliglutamato y subsecuentemente es liberado a la circulación portal en donde es convertido nuevamente a monoglutamato, se metila y reduce dando lugar metiltetrahidrofolato (MTHF) (8). La forma reducida de folato se absorbe mejor que las oxidadas y su mecanismo de absorción es por difusión pasiva (7).

Los folatos reducidos Dihidropterilglutamato ( $H_2PteGlu_n$ ) pueden encontrarse como tales o sustituidos por una unidad de carbono de varios niveles de oxidación, la sustitución puede ocupar las posiciones 5 (5-formil-  $H_4PteGlu_n$ ) y 10 (10-formil-  $H_4PteGlu_n$ ) o ambas posiciones 5,10-metileno-tetrahidropterilglutamato (5, 10-metileno- $H_4PteGlu_n$ ), a pesar de su inestabilidad, el (5,10 metileno- $H_4PteGlu_n$ ) participa en la síntesis de *de novo* del timidilato, en donde se produce una transferencia del grupo metileno, junto con dos electrones del anillo pirazina, para formar un grupo metilo que sustituye a un hidrógeno en la posición 5 de monofosfato de desoxiuridina (dUMP). Esta transferencia da lugar a la formación de  $H_4PteGlu_n$ , cuya reducción es un paso necesario para el comienzo de un nuevo ciclo de timidilato o de otras síntesis dependientes del folato (ver figura 1).

Otra reacción para la que el 5,10 metileno- $H_4PteGlu_n$  sirve de sustrato (donador de grupo metilo) es la síntesis reversible de serina a partir de la glicina reacción catalizada por la enzima hidroximetiltransferasa glicina (GHMT). La serina se forma a partir de la glucosa, estas síntesis dependientes del folato son síntesis de *novo*, en las que las proteínas y ácidos nucleicos, tanto de la dieta como del interior de la célula, son degradados para que liberen sus componentes respectivos (purinas, pirimidinas, metionina, etc.)(1).

Al nivel de oxidación del metanol, la sustitución se produce en la posición 5 (5-metil- $H_4PteGlu$ ). Este metiltetrahydrofolato actúa como donante de metilo para la metilación de la homocisteína a metionina (9) en una reacción catalizada por una enzima metiltransferasa o llamada también metionina sintasa (MS) que, en los animales, contiene metil- $B_{-12}$  como grupo prostético y que requiere cantidades catalíticas de S-adenosil-metionina (SAM) (ver figura 1).

Los folatos circulantes son derivados monoglutámicos que se encuentran, sobre todo, en forma de 5- metil- $H_4PteGlu_n$ , en el interior de la célula, la adquisición de glutamatos adicionales (poliglutamación) hace que estos folatos sean incapaces de salir de la célula, a menos que se convierta de nuevo en derivados monoglutamil. La asimilación del folato circulante, es decir, el 5-metil- $H_4PteGlu$ , por la célula requiere una desmetilación que sólo puede producirse a través de la metilación de la homocisteína catalizada por la enzima MS (1) dependiente de la vitamina  $B_{-12}$  (10).

Otra reacción en donde participa el folato es en la reducción de 5,10 metileno- $H_4PteGlu_n$  a 5, metileno- $H_4PteGlu_n$  que es una reacción fisiológicamente irreversible, lo que hace que la producción de  $H_4PteGlu_n$  dependa de la metilación de la homocisteína a metionina con la intervención de la enzima MS (ver figura 1) (1, 11).

El ácido fólico es un portador del formil de carbono único, hidroximetil o grupos metilo (9). Tiene una acción importante en la síntesis de las purinas guanina y adenina y de la pirimidina timina, que son compuestos utilizados para la formación de nucleoproteínas: ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), que son esenciales para la división celular.

El 5, metileno-H<sub>4</sub>PteGlu es transportado por los tejidos (1) o sé reexcreta por la bilis para reabsorberse de nuevo. Se ha identificado que la concentración de vitamina B-<sub>12</sub> que se encuentra en circulación enterohepática es de 100 µg /día de ácido fólico (7).

La biodisponibilidad de ácido fólico en alimentos es 50% más baja que en suplementos de ácido fólico.

Los eritrocitos contienen aproximadamente 0.5 a 1 µmol/L. Los eritrocitos maduros no transportan ni acumulan folato, su reserva es almacenada en la eritropoyetina y son retenidas probablemente por la hemoglobina a través del ciclo de vida de los 120 días de vida media de los eritrocitos. Los niveles de folato en los glóbulos rojos son frecuentemente usadas para medir el estado del folato a largo plazo y los niveles del plasma son un indicador para medir el contenido de folato actual, ya que las cifras pueden estar influenciadas por la ingesta dietética reciente (7).

Figura de factores dietéticos implicados en el metabolismo de grupos metilo.

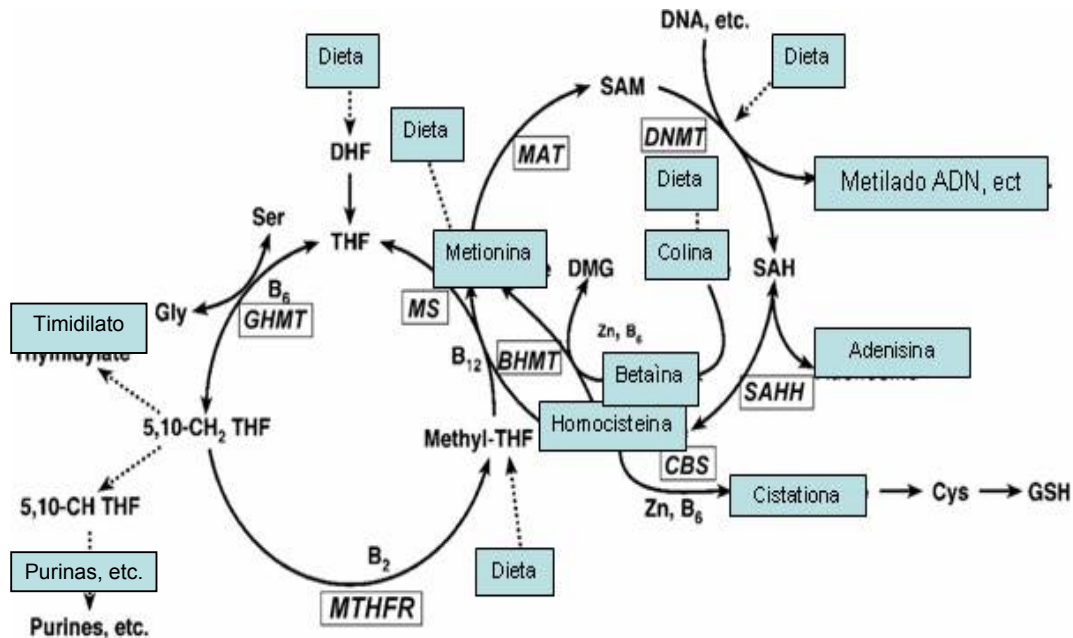


Figura 1. Factores dietéticos, enzimas y sustratos implicados en metabolismo de grupos metilo. Las enzimas se muestran en cuadros son: Hidroximetiltransferasa de glicina (GHMT), Metilenetetrahidrofolato reductasa (MTHFR), Metiltransferasa o metionina sintasa (MS), Metiltransferasa de homocisteína:betaina (BHMT), adenosiltransferasa de metionina (MAT), Methyltransferase de la DNA (DNMT), Adenosilhomocisteína hidrolasa (SAHH), Cistationa B sintasa (CBS). Abreviaturas: DHF, dihidrofolato; Ser, serina; Gly, glicina; Cys, cisteína; THF, tetrahidrofolato; B<sub>6</sub>, vitamina B<sub>6</sub> o piridoxina; B<sub>12</sub>, vitamina B<sub>12</sub> o cobalamina; B<sub>2</sub>, vitamina B<sub>2</sub> o riboflavina; 5,10-CH<sub>2</sub> THF, 5,10-metil-tetrahidrofolato; 5,10-THF, 5,10-metilenetetrahidrofolato; metilico-THF, 5-metil-tetrahidrofolato; Zn, cinc; DMG, dimetilglicina; SAM, S-adenosilmetionina; SAH, S-adenosilhomocisteína; GSH, glutatión. Tomado de: (12).

### **2.3 Metabolismo de Colina y Betaína.**

El huevo es una fuente rica en colina ya que contiene alrededor de 300 mg (13) (ver anexo 2).

La colina es la fuente más importante de grupos metilo en la dieta, la colina tiene 3 funciones principales, síntesis de fosfatidilcolina, precursor de biosíntesis de la acetilcolina y donador de grupos metilo (3, 14). Las bacterias intestinales degradan la colina a betaína dando lugar a metilaminas. La colina libre se absorbe a todo lo largo del intestino delgado, las secreciones pancreáticas así como las células de la mucosa intestinal contienen enzimas (fosfolipasas A1, A2, y B) capaces de hidrolizar la fosfatidilcolina de la dieta. La colina libre que se forma entra a la circulación portal hepática.

La absorción requiere de dos etapas: 1) La enzima deshidrogenasa de colina, que está presente en la membrana mitocondrial interna oxida a la colina en aldehído de betaína. 2) La oxidación de aldehído de betaína, catalizada por deshidrogenasa de aldehído de betaína o por una deshidrogenasa de aldehído inespecífica, ocurre tanto en la mitocondria como en el citosol (2,3).

El hígado y el riñón son los sitios principales de oxidación de colina. La betaína sirve como un osmolito en el riñón. La metiltransferasa de homocisteína betaína (BHMT), cataliza la metilación de la homocisteína mediante el uso de betaína como donador de grupos metilo (ver figura 1). La betaína no puede transformarse de nuevo a colina. La vía oxidativa disminuye la disponibilidad de colina en los tejidos y elimina algunos grupos metilo (3, 15). Se ha observado que la colina disponible en la dieta influye en el desarrollo cerebral (14), transporte hepático de lipoproteínas y carcinogénesis hepática (16). Los tejidos acumulan colina para el gasto de hígado, riñón, glándulas mamarias, placenta y cerebro. La ingesta recomendada de colina en adulto es de 7 a 10 mmol, la concentración plasmática es de 30  $\mu\text{mol/L}$  y su excreción es por la orina (3).

Steenge G.R. y cols. 2003 realizaron un estudio a un grupo de 12 voluntarios de mediana edad a los cuales suplementaron por 6 semanas con 6 g de betaína y 800  $\mu\text{g}$  de ácido fólico, logrando disminuir hasta un 11% la concentración de homocisteína en plasma (17); concentraciones elevadas de

homocisteína son asociada con malformaciones congénitas como son espina bífida y con enfermedades vasculares (18).

#### **2.4 Metabolismo de la Metionina.**

El huevo es una fuente rica en metionina contiene alrededor de 200  $\mu\text{mol/g}$  de proteína (3) (ver anexo 3).

La digestión de las proteínas inicia en el estómago en donde se secreta ácido clorhídrico (HCl) ante la presencia de alimentos con proteínas, liberando enzimas digestivas que desnaturalizan a las proteínas que al entrar en la porción proximal del intestino estimulan la secreción de la hormona colecistoquinina (CCK) y ésta a su vez estimula la distensión del estómago e inactiva la actividades zimógenos. El parasimpático ante la presencia de proteínas estimula la secreción exocrina (del páncreas) de zimógenos (tripsina, quimotripsimogeno procarboxipeptidasa A y procarboxipeptidasa B) al intestino. Se inicia la actividad de enzimas enteropeptidasas en duodeno y porción proximal de yeyuno (células del borde de cepillo) de los enterocitos. La enzima quimotripsina rompe por hidrólisis las cadenas de metionina. La absorción de la metionina es por transporte activo, a través de las membranas basolaterales de los enterocitos que transportan los aa. al fluido intersticial y posteriormente a la circulación portal (6). La concentración de metionina en plasma es de 20  $\mu\text{M}$  (3).

La metionina es metabolizada por vías de transmetilación y transulfuración. El hígado es el sitio más activo para el metabolismo de metionina. La metionina es activada por la síntesis de S-adenosilmetionina que es convertida a sulfuro de metionina (tioéter) por un cambio en el átomo de sulfuro. La S-adenosilmetionina sirve como donante de grupos metilo para la enzima MS que posteriormente transfiere los grupos metilo hacia sustratos aceptores de la S-adenosilmetionina. La S-adenosilmetionina es donador directo de grupos metilo para casi todas las reacciones de transmetilación en el cuerpo. La S-adenosilhomocisteína producto de la transferencia de grupos metilo, posteriormente es hidrolizada formando homocisteína y adenosina; éstas reacciones son propias de la vía de transmetilación de la metionina.

La homocisteína puede ser remetilada a metionina difusamente por la enzima MS en el hígado o específicamente por la enzima metiltransferasa de homocisteína betaína, que cataliza la reacción de homocisteína utilizando el metabolito de colina (betaína) como donador de grupos metilo. En la vía coenzima folato, la enzima MS regenera la metionina utilizando grupos metilo que se derivan de novo de la fuente carbón 1 (6).

La homocisteína que es metabolizada por vía de remetilación o transulfuración, es modulada por la concentración de S-adenosilmetionina celular o bien se ve en la necesidad de generar grupos metilo de metionina. La S-adenosilmetionina, es un inhibidor alósterico de la MS y un activador de la enzima cistationa B sintasa. Por lo tanto, cuando la concentración de la adenosilmetionina-S es baja, la síntesis de MS continúa suprimiendo la síntesis de cistationa, lo que conserva la homocisteína para la síntesis de metionina. Por el contrario, cuando la concentración de S-adenosilmetionina es alta, la inhibición de la síntesis de MS se acompaña de desviación de homocisteína por vía de transulfuración, ya que se estimula la síntesis de cistationa. El control resulta en la regulación de la concentración celular de S-adenosilmetionina y el mantenimiento de la concentración de homocisteína que sea compatible con la necesidad de la síntesis de grupos metilo (3).

El MTHF, colina y su metabolito betaína regulan la formación de S-adenosilmetionina y de este modo influyen en reacciones de metilación. Si disminuye el folato disponible aumenta la demanda de colina y betaína como donador de grupos metilo y si disminuye la disponibilidad de colina y betaína aumenta la demanda de grupos metilo de folato. Por esta razón ambos son considerados los mejores donadores de grupos metilo (4).

La homocisteína que no es remetilada, se une con serina para formar la cistationa (5). Este paso permite la degradación de la metionina por la vía de transulfuración. La cistationa se une al átomo de sulfuro para formar alfa-ketobutarato, amoníaco y cisteína (que contiene sulfuro donado de homocisteína y cadenas de carbono donados por la serina)

Así, la transulfuración permite que la cisteína sea sintetizada con átomo de sulfuro de serina y que la metionina logre su proceso de la degradación (6).

En orina se elimina aproximadamente 37 mg de metionina, en heces 12 mg y por pérdidas cutáneas 3 g de pérdida de nitrógeno por Kg de cuerpo humano (3).

La metionina es un a.a. esencial que se requiere en la síntesis de proteínas, también participa en la formación en reacciones de metilación (formar homocisteína a partir de metionina), por lo que concentraciones altas de homocisteína en plasma son factor de riesgo para presentar enfermedades cardiovasculares y complicaciones durante el embarazo (5).

## **2.5 Metabolismo de la Cobalamina (vitamina B12).**

El huevo de pollo es una fuente rica en cobalamina contiene alrededor de 1.55 µg (ver anexo 4). La vitamina B<sub>12</sub> se libera de la dieta por acción de la enzima pepsina y el jugo gástrico en donde se encuentran las glucoproteínas (haptocorrinas y transcobalaminas), el factor intrínseco y la haptocorrina se unen al lígado axial de la cobalamina, una vez unidos se eleva el pH para que pueda ser liberada la vitamina B<sub>12</sub> de la haptocorrina y se une al factor intrínseco. El receptor de la pared celular ileal del enterocito necesita de calcio, pH mayor de 6 y bilis para la absorción de cobalamina. Una vez que la cobalamina ingresa a la célula ileal por endocitosis la cobalamina se libera y el factor intrínseco se degrada, la cobalamina se convierte en metilcobalamina (metilCbl) y adenosilcobalamina (adoCbl), una vez dentro de la mitocondria aparece en la sangre portal unido a la transcobalamina II en 3 horas. Las proteasas lisosómicas degradan a la transcobalamina II y se libera cobalamina la cual sale del lisosoma y se convierte a metilCbl en el citosol donde se une a la sintasa de metionina (en donde la cobalamina actúa como coenzima) para catalizar la metilación de homocisteína a metionina y para la metilación del ácido fólico (ver figura1), o se transforma en adoCbl en la mitocondria donde se une a la mutasa de metilmalonil-CoA (síntesis de ácidos grasos). La sintasa de metionina y mutasa de metilmalonil-CoA se sintetizan en el retículo endoplásmico. La primera permanece en el citoplasma y la última entra a la mitocondria.

El contenido corporal total en plasma de cobalamina en adultos es de 3 a 5 mg, de los cuales 50% esta en el hígado, la adoCbl representa más del 70% de la cobalamina en el hígado, eritrocitos, cerebro y riñón; la metilCbl sólo representa



el 1 a 3%. La mayor parte de la cobalamina plasmática esta en forma de metilCbl (60-80%). La excreción de cobalamina se produce por medio de apoptosis celular hacia el tubo digestivo (heces), riñones (orina) y piel (sudor) (3).

## **2.6 Recomendaciones de Ácido Fólico, Colina, Betaína, Metionina y Cobalamina.**

Las recomendaciones de ingestión de nutrimentos como el ácido fólico en mujeres dependen de las condiciones fisiológicas y de la biodisponibilidad de los diversos nutrimentos en la dieta local y de las características genéticas de las diversas poblaciones, edad y estado fisiológico, entre otros factores se sugiere que la ingesta en mujeres de edad fértil sea de 460  $\mu$ EF (Equivalente de folato dietético) que en mujeres embarazadas es de 750  $\mu$ EF y en mujeres lactando de 650  $\mu$ EF (19). En colina la ingesta adecuada en mujeres en edad fértil (14-50 años) 425 mg, mujeres embarazadas es de 450 mg/día y en mujeres lactando es de 550 mg/día; en betaína la ingesta adecuada en mujeres en edad fértil (14-50 años) es 30  $\mu$ g/día en mujeres embarazadas es de 30  $\mu$ g/día y en mujeres lactando es de 35  $\mu$ g/día; en metionina la ingesta diaria en adultos de ambos sexos 13 -15 mg/kg/día (3) y en relación a cobalamina la ingesta diaria sugerida en mujeres en edad fértil (14-50 años) 24  $\mu$ g, embarazadas es de 2.6  $\mu$ g y en mujeres lactando es de 2.8  $\mu$ g (19) (ver anexos 5, 6, 7 y 8 recomendaciones de ácido fólico, colina, betaína, metionina y cobalamina ).

En la encuesta nacional de nutrición (ENN) de 1999 se observó que el 34.7% de mujeres presentó una inadecuada ingesta dietética de ácido fólico (20).

## **2.7 Asociación con Defectos de Tubo Neural (DTN).**

En algunos estudios recientes se ha observado que mujeres con una ingesta diaria de ácido fólico por debajo de las recomendaciones tienen mayor riesgo de concebir hijos con DTN (21). La suplementación con ácido fólico durante el periodo perinatal reduce los riesgos de padecer DTN y otros defectos congénitos como son paladar hendido y anomalía congénita de corazón (22) y aborto (23) En E.U.A. Se ha observado que la suplementación con ácido fólico durante el embarazo reduce la prevalencia de defectos al nacer en dos terceras

partes (6) del mismo modo se ha observado que la suplementación con ácido fólico reduce un 70% la recurrencia en mujeres de tener hijos con espina bífida (24), Bailey y cols 2003. Reportaron que con la suplementación de ácido fólico se disminuye la recurrencia de tener hijos con DTN en un 72%, (25). En 1981 a 1992 ocho de cada 9 estudios demostraron que con la suplementación de ácido fólico se reducía de 50-70% los casos de DTN (26).

En E.U.A. la espina bífida y anencefalia son los tipos de DTN más comunes que se estima afectan cada año a 3000 mujeres embarazadas (27). Se ha observado que con la suplementación de 0.4 mg/día de ácido fólico existen efectos protectores para DTN (25, 28) durante el primer trimestre de embarazo (26), lo anterior aunado a la ingesta de folato obtenida a través de la dieta habitual es suficiente para prevenir al máximo la prevalencia de los defectos al nacer en relación con deficiencia de este nutriente(23, 25, 28); No se sabe si niveles más bajos de suplementación serían eficaces o si el riesgo de enfermedad se podría reducir solo por la ingesta de folato en dieta, pues el folato de los alimentos es menos biodisponible que el ácido fólico. Como consecuencia de estos estudios, en E.U.A. se implementó la fortificación con 100µg de ácido fólico a los alimentos (6).

A principios de 1988 en E.U.A. las autoridades de salud implementaron la fortificación de 140 µg en 100g de cereales, esta estrategia fue planeada para incrementar el folato en producción glóbulos rojos, y con la finalidad de disminuir la probabilidad de que mujeres embarazadas procrearan niños con DTN, dado la existencia de un alto porcentaje de embarazos no planeados (16,27).

El mecanismo por el que el ácido fólico reduce la frecuencia de DTN no está bien dilucidado; algunos estudios lo relacionan con su papel en el metabolismo de la metionina. Estudios previos han observado que entre el ácido fólico, la colina y la betaína existe una interdependencia en relación al metabolismo de la metionina (29) y síntesis de DNA y que esta dependencia puede estar regulada por la ingesta dietética de estos micronutrientes (30), además se requiere de vitamina B<sub>12</sub> como cofactor de la sintasa de metionina (involucrada en el metabolismo de la homocisteína) (8).

En el estado de California E.U.A. se observa que la suplementación de ácido fólico, colina y betaína durante el periodo periconcepcional en mujeres con antecedentes de hijos con DTN, en combinación de una dieta habitual reduce la prevalencia de DTN (anencefalia, espina bífida y encefalocele) (30).

## **2.8 Asociación con Cáncer.**

Se ha observado que la deficiencia de ácido fólico está asociada con un alto riesgo de padecer neoplasias, principalmente cáncer de cervix, cáncer colorectal (6) y leucemia (31). Se ha demostrado que la suplementación con ácido fólico en pacientes con colitis ulcerativa es un protector en el desarrollo de neoplasias colorectales hasta en un 75% (32,33). Durante la transcripción de algunos genes la metilación es desviada a otras regiones por lo que se desarrolla crecimiento de tejido anormal (tumores) (6). Esto se atribuye a la deficiencia de folato, que disminuye la remetilación de homocisteína a metionina que posteriormente es metabolizada a adenosilmetionina, (principal donador de grupos metilo en síntesis de citosina en la síntesis de ADN) de tal forma que aumenta el riesgo de desencadenar algún tipo de cáncer ya que el ácido fólico (cofactor en la conversión de homocisteína a metionina) es esencial para la síntesis de nucleótidos, ya que la metilación de ADN controla la expresión genética. En la deficiencia de folato la adenosilmetionina es eliminada por lo que la adenosilhomocisteína producto de la metiltransferasa es elevada y se produce hipometilación de ADN (34).

## **2.9 Asociación con Enfermedades cardiovasculares.**

Se tiene conocimiento que las alteraciones genéticas que ocasionan la homocisteinuria están estrechamente relacionados con la hiperhomocistinemia y se asocian con la aceleración de procesos trombóticos e inducen infarto al miocardio (35) y otras enfermedades cardiovasculares (17,36) y cerebrovasculares (6) en estas alteraciones se ha observado que también son ocasionados por deficiencia de la enzima MTHFR y cistationa B sintasa son causa de riesgo de DTN ya que estas enzimas se encuentran involucradas en la remetilación y transulfuración; el tratamiento de estas patologías incluye

piridoxina en combinación con ácido fólico, cobalamina (37) y betaína (17, 38). La homocisteína elevada incrementa la proliferación de células endoteliales por un mecanismo no conocido, que involucra factores relacionados con el crecimiento celular, y desencadenados por un incremento de los niveles de adenosilmetionina que promueve la formación de apolipoproteínas B-100 (6,39). La fortificación de alimentos con ácido fólico, muestra un potencial benéfico en el descenso de los niveles de homocisteína en el plasma en la población de E.U.A. comprobándose que esto tiene un efecto positivo en la incidencia de enfermedades cardiovasculares (6).

Algunos estudios sugieren que la homocisteína puede ser modificada con una suplementación diaria de 0.5 mg de ácido fólico y de esta forma los niveles de homocisteína pueden disminuir hasta en un 25% y con la suplementación de 0.4 mg de vitamina B12 se reduce hasta en un 7%, con esta estrategia se pretendía disminuir los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares (39). Sin embargo otros estudios sugieren una combinación de vitaminas del complejo B (ácido fólico y vitamina B12) para prevenir enfermedades cardiovasculares que se estima, son causa de 17,000 muertes coronarias cada año (40).

## **2.10 Instrumentos de Medición de la Ingesta de Alimentos.**

Uno de las preocupaciones en la investigación del efecto que desempeñan los factores nutricionales sobre los daños a la salud es la correcta medición de la ingesta dietética de los nutrientes de interés.

Existen algunos tipos de cuestionarios para evaluar la ingesta dietética, tal es el caso del Cuestionario de frecuencia de alimentos (CFA) y el recordatorio de 24 horas. El CFA es el más utilizado para la evaluación dietética diaria en estudios epidemiológicos (41).

En México, se evaluó la reproducibilidad y la validez de un cuestionario de CFA. En la primera parte se comparó el resultado obtenido al aplicar la encuesta a 134 mujeres en dos tiempos separados por 12 meses. Encontrando que las ingestas promedio diarias estimadas por los CFA fueron similares. Para evaluar la validez se comparó el CFA con la aplicación del recordatorio de 24 horas en 16

mujeres, en donde se encontró que las medias estimadas fueron significativamente menores en relación tonel CFA.

La conclusión fue que el CFA permite la evaluación individual y en grandes poblaciones, y está diseñado para medir la ingesta dietética en un extenso periodo (meses hasta años), a un costo bajo (42).

### **3.- PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN.**

Enfermedades cardiovasculares, cáncer y defectos congénitos, entre los que destacan los DTN, se encuentran entre las principales causas de muerte y discapacidad en adultos y en niños, tanto en países desarrollados como en países en desarrollo.

Al inicio de la década de los ochentas la prevalencia en el mundo de DTN fue estimada en 13 casos por cada 1000 legrados y 10 casos de DTN por cada 10,000 niños nacidos vivos. Durante los años 1980 a 1997 hubo 21,226 muertes por DTN en México con un promedio anual de 1179 muertes para el mismo periodo y una tasa promedio anual de 5.8 muertos por cada 10,000 nacidos vivos. De acuerdo al Atlas Mundial de Defectos Congénitos basado en cifras hospitalarias de malformaciones en 1998, México tuvo la prevalencia más alta de anencefalia en el mundo con 15.8 casos por cada 10,000 niños nacidos vivos (43). En Nuevo León México, según fuentes del sistema de vigilancia epidemiológica, en 1999 se registraron 3.9 casos de malformaciones congénitas por cada 10,000 nacidos vivos (44).

Por otra parte, en el 2003 el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e informática (INEGI) registró 472,140 defunciones de mujeres en México, de las cuales las enfermedades cardiovasculares (enfermedad isquémica de corazón, cerebrovascular y enfermedad hipertensiva) se encontraron en los primeros lugares, con un registro de 43,650 defunciones; en relación con las defunciones por cáncer, los tumores de útero y mama se encontraron como las principales causas de muerte en mujeres, además de tumores en hígado, estomago, aparato respiratorio y leucemia dando una cifra de 16,877 defunciones (Secretaría de Salud de México. 2003) (45).

Como ya se mencionó, los DTN, enfermedades cardiovasculares y algunos tipos de cáncer se han asociado con una deficiencia de ácido fólico, así como con otro grupo de micronutrientes involucrados en el ciclo del ácido fólico; es por eso el interés de estimar la cantidad de metionina (15), colina, betaína y cobalamina en la dieta, ya que estos micronutrientes están relacionados con dicho ciclo.

La magnitud del problema de DTN, enfermedades cardiovasculares y cáncer, y de sus consecuencias graves para la salud durante la infancia y la etapa adulta hace necesario desarrollar una base de datos que permita estimar la cantidad de micronutrientes folato, colina, betaína, metionina y cobalamina contenidos en la dieta de la población mexicana, y de esta forma se podría disponer de un instrumento que permita evaluar la ingesta de estos micronutrientes y su posible asociación con el riesgo de desarrollar las patologías antes mencionadas.

En México existen instrumentos validados para población mexicana que permiten evaluar la ingesta de diferentes nutrientes y micronutrientes. Sin embargo, a la fecha en México no se dispone de una base de datos que permita estimar la cantidad de los micronutrientes antes mencionados, lo cual representa una limitación al realizar estudios que evalúen la asociación entre estos micronutrientes y los DTN, enfermedades cardiovasculares y cáncer.

#### **4.- JUSTIFICACIÓN.**

Dado que en México no se dispone de una base de datos sobre el contenido de los micronutrientes: folato, colina, betaína, metionina y cobalamina, en los alimentos de consumo habitual, se propone el diseño de una base de datos, adaptada al cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos, la cual permitirá una estimación de la cantidad de estos micronutrientes contenidos en la dieta.

La base que proponemos podría ser utilizada en estudios epidemiológicos, por ejemplo los estudios de casos y controles, que son los diseños más utilizados en el caso de investigaciones que quieren evaluar el efecto de diversos factores de riesgo sobre enfermedades de tipo crónico, con largos periodos de latencia, tal

es el caso del cáncer y las enfermedades cardiovasculares, o en enfermedades de baja frecuencia como son los DTN. En este tipo de estudios, generalmente, no es posible evaluar la exposición retrospectiva a un factor de riesgo potencial a partir de los datos que se recaban al momento de realizar el diagnóstico o la investigación. Por ello, es necesario disponer de instrumentos que permitan estimar la exposición que hubo previo al inicio de la patología en estudio. En el caso concreto de la dieta, la propia patología puede haber inducido cambios en los patrones de alimentación de los individuos, ya sea porque estos perciben malestar cuando ingieren determinados alimentos y, en consecuencia, los evitan, o por indicaciones médicas que forman parte del tratamiento de la enfermedad.

Adicionalmente, esta base de datos podrá ser usada en investigaciones destinadas a evaluar la asociación entre estos micronutrientes y los problemas de salud mencionados u otros.

Una de las poblaciones blanco son mujeres, por ser un grupo de alta vulnerabilidad, y por su importante papel en la alimentación y atención a la salud en el núcleo familiar, además del estado de salud en la edad reproductiva contribuye a la salud del recién nacido, dado la importancia que tiene la alimentación en esta etapa de la vida, lo cual tiene impacto en las futuras generaciones (46).

## **5.- OBJETIVOS.**

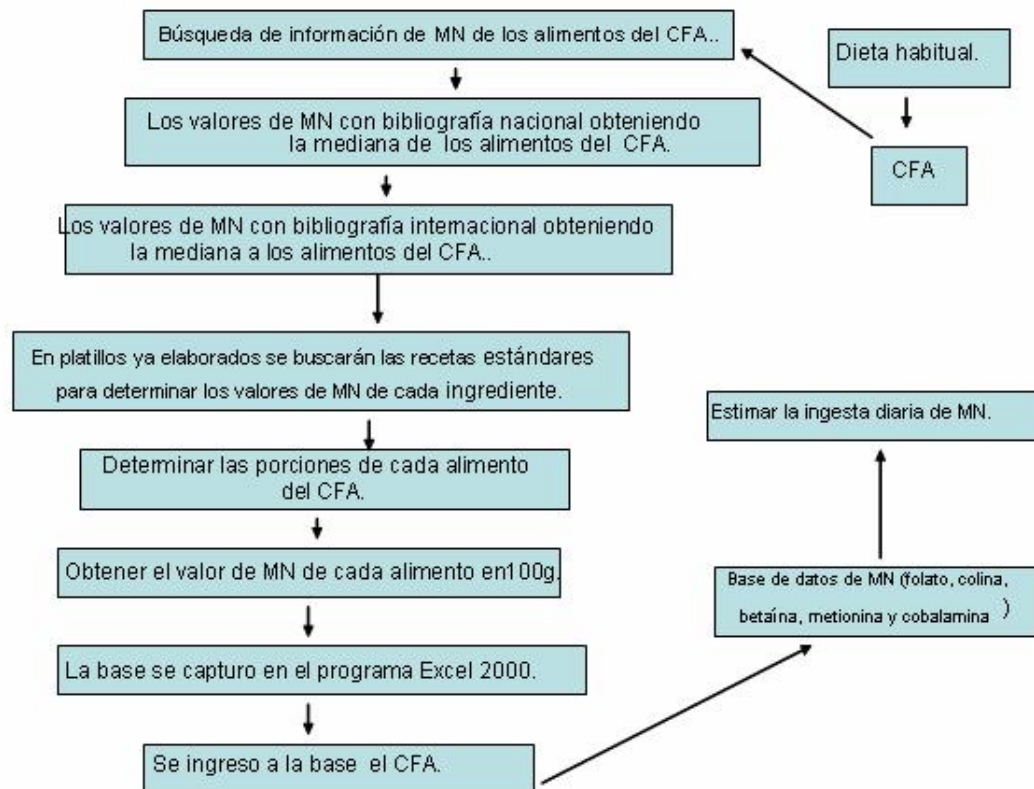
### **5.1 Objetivo General.**

Construir una base de datos de los alimentos contenidos en el CFA, que permita estimar la ingesta de micronutrientes involucrados en el ciclo del ácido fólico (folato, colina, betaína, metionina y cobalamina) en las trabajadoras y esposas de trabajadores de la floricultura de los estados de Morelos y México.

### **5.2 Objetivos Específicos.**

- 1.- Establecer una base de datos con los siguientes micronutrientes: folato, colina, betaína, metionina y cobalamina contenidos en los alimentos del CFA.
- 2.- Estimar la ingesta diaria de folato, colina, betaína, metionina y cobalamina en las mujeres trabajadoras y esposas de los trabajadores de la floricultura.

## 6.- DISEÑO METODOLÓGICO.



### 6.1- MATERIALES Y MÉTODOS.

La propuesta de diseño de base de datos para determinar la ingesta diaria de folato, colina, betaína, metionina y cobalamina en mujeres, se realizó mediante un estudio transversal anidado en un estudio retrospectivo de trabajadores de la industria de las flores en México. El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFA) fue validado por Mauricio Hernández A. y cols. 1998, para población mexicana y se aplicó en los hogares de trabajadores de la floricultora.



Para desarrollar esta propuesta se obtuvo información de una población de 320 mujeres trabajadoras de la floricultura y a esposas de hombres floricultores de los estados de Morelos y México.

#### **6.1.1 Criterios de inclusión.**

- Que sean mujeres floricultoras o esposas de trabajadores de la floricultura.
- Mujeres entre los 15 y los 50 años de edad.
- Que acepten participar en el estudio previo consentimiento informado.

#### **6.1.2 Criterios de exclusión.**

- Mujeres con antecedentes de problemas hepáticos, renales o corazón, alteraciones tiroideas y/o paratiroides, endometriosis, enfermedades endocrinas, diabetes mellitas e hipertensión, que pudieran modificar su dieta habitual.

#### **6.1.3 Reclutamiento de muestra.**

Las mujeres se identificaron a través de los registros actuales de empleados de las empresas floricultoras seleccionadas para el estudio en los estados de Morelos y estado de México (ver anexo 9).

Se les explicaron los objetivos generales del estudio y se les invitó a participar a través de una carta de consentimiento se capturaron a los sujetos de estudio (ver anexo 10).

Dentro de este estudio la participación se hizo de forma voluntaria, tomando en cuenta consideraciones éticas (ver anexo 11)

**6.1.4 Antropometría:** Las mediciones antropométricas las realizó personal previamente capacitado. El peso se midió con la persona descalza, de pie sobre la parte central de la plataforma de la báscula, y en forma simétrica. Se usó una báscula calibrada diariamente al iniciar actividades. La lectura se registró en Kg. Posteriormente se calculó el índice de masa corporal (IMC) al dividir el peso en kg sobre la talla en m<sup>2</sup>. Cuando el IMC fue de 18.5-24.9 Kg/m<sup>2</sup> se consideró normal, 25-29.9 Kg/m<sup>2</sup> sobrepeso y  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> obesidad (47).

## **6.2- Características del Cuestionario de Frecuencia de Consumo de alimentos (CFA).**

El cuestionario recoge información sobre 104 alimentos consumidos habitualmente por la población mexicana y distribuida en 10 secciones.

1. Lácteos: Incluye leche, quesos, yogurt y helado de leche.
2. Frutas: Incluye frutos de las diferentes temporadas del año.
3. Productos de origen animal Incluye: huevos, carnes rojas y sus derivados como son los embutidos.
4. Verduras: Incluye verduras de las diferentes temporadas del año.
5. Leguminosas: Incluye frijol, lentejas, habas y garbanzos.
6. Cereales: Incluye cereales con grasa y sin grasa, además de que especifica si es alto en contenido de fibra.
7. Golosinas: Incluyen hidratos de carbono, postres, y frituras.
8. Bebidas: Las separa de acuerdo a su contenido de hidratos de carbono y alcohol.
9. Grasas: Incluye todo tipo de grasas y las separa por su tipo de origen, animal y vegetal.
10. Antojitos: Incluye tacos y tamales.

Adicionalmente, el cuestionario incluye otra sección para alimentos que no están incluidos en las secciones anteriores y que la persona consumió por lo menos una vez a la semana durante el año previo al día de la entrevista.

La frecuencia de consumo para cada alimento se clasifica en 10 categorías que van desde nunca hasta 6 veces por día

Además, en el cuestionario se incluyen preguntas sobre consumo de suplementos vitamínicos, calcio y sobre cambios en la dieta durante el año previo a la entrevista.

## **6.3 Diseño de la base de datos.**

Para la elaboración de la base de datos se siguieron los siguientes pasos: Primero se realizó una búsqueda de información sobre el contenido de micronutrientes (folato, colina, betaína, metionina y cobalamina) en alimentos contenidos en el CFA reportados en publicaciones científicas nacionales e

internacionales, tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo, en (PubMed) de la biblioteca Nacional de Medicina de E.U.A. (48) con uso de palabras claves como: Folato, Colina, Betaína, Metionina y Cobalamina; Se dio prioridad a la información nacional ya que la base de datos se diseñó para los alimentos de mayor consumo de la población mexicana.

En el CFA aplicado se identificaron los alimentos que, en base a la búsqueda mencionada contienen los nutrimentos de interés.

Para asignar el contenido de micronutrimentos de los alimentos contenidos en el CFA, se realizó de acuerdo al siguiente procedimiento:

1.- Para los alimentos comprendidos en el CFA se asignaron los valores de los micronutrimentos colina y betaína, de la siguiente manera:

a) Para determinar el valor de colina y betaína de cada alimento del CFA se verificó que el nombre taxonómico con los valores de la propuesta disponible en Howe J. C, Williams J. R. y Holden J. M. 2004 (49), con las "Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en Latinoamérica" (50) y "Sistema mexicano de alimentos equivalentes" (51). De igual forma se homologó que los valores de energía, proteínas, lípidos e hidratos de carbono con una similitud del 95 al 105% en el contenido de cada macronutriente antes mencionados, esta homologación se realizó con la bibliografía (50, 51). También se realizó homologación de los nombres de alimentos del CFA con sus sinónimos (52) de las referencias (49, 50 y 51).

En los alimentos que no eran similares en el nombre taxonómico o contenido de proteínas, lípidos e hidratos de carbono, no se realizó homologación, por lo que se asignó el valor cero.

b) En relación a la determinación de metionina se tomó como primera referencia las "Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en Latinoamérica" (50), en el caso de los alimentos de los cuales no se obtuvo información de las tablas arriba mencionadas, los datos se tomaron de las tablas "The México food composition compilation data" (53) y como última fuente para los casos en los que no se encontró información en ninguna de las dos referencias anteriores, los datos se tomaron de la USDA (49). En el caso en

donde se encontró información en más de una referencia del contenido de MN metionina se obtuvo la media (54) de cada una de las fuentes de información de la bibliografía (49, 53), se realizó homologación de nombres taxonómicos.

c) Para folato y cobalamina se obtuvo Información de la Universidad de Texas, Centro de la salud de Houston, Escuela de salud pública, Centro de nutrición humana: Sistema de análisis de alimentos FIAS (55).

2.- Para las preguntas en las que se contemplan más de un alimento (ej. lentejas y garbanzos) sólo se considero el alimento de mayor consumo (ej. lentejas) y se asignaron los valores de su contenido en colina y betaína de la siguiente forma:

a) Se siguió el mismo procedimiento del punto 1. Los alimentos que no tenían el mismo nombre taxonómico o que los datos obtenidos por homologación del contenido de macronutrientos (proteínas, lípidos y hidratos de carbono) eran diferentes (no cumplían con los porcentajes de adecuación o eran valores extremos) no se tomaron en cuenta.

b) Como primera fuente, se usó bibliografía nacional (50, 51) si los valores de diferentes marcas, tipos o formas de alimentos seleccionados ej. Lechuga orejona y romana estaban disponibles todos en la misma referencia, si los valores de diferentes marcas, tipos o formas del alimento incluido en la misma pregunta del CFA, estaban disponibles en más de una referencia bibliográfica se calculó la media del contenido de metionina del alimento. En los casos en los que se tenga la información en más de una referencia bibliográfica se calculó la media del contenido de metionina del alimento, posteriormente se calculó la media de los valores resultantes de dos fuentes bibliográficas (49, 53) en todo los alimentos se realizó homologación del contenido de macronutrientos (proteínas, lípidos y hidratos de carbono) de los alimentos del CFA, se verificó que el nombre taxonómico fuera igual.

c) Para folato y cobalamina se tomó Información de la Universidad de Texas, Centro de la salud de Houston, Escuela de Salud Pública, Centro de nutrición humana: Sistema de análisis de alimentos (Food Intake Analysis System) FIAS (55).

Para los platillos ya elaborados se buscaron recetas estándares de la referencia 55. De tal forma que permitió determinar el contenido de

micronutrientes de cada ingrediente de la receta. Todos los valores de micronutrientes se determinaron para 100 g de alimento de la siguiente forma:

a) Se obtuvo la información básica de la receta (método de cocción, cantidad de ingredientes).

b) Se determinó el contenido de micronutrientes de todos los (ingredientes) alimentos que conforman la receta (por 100 g de cocción) (55). Se usó el procedimiento del punto 1 para asignar los valores del contenido de folato, colina, betaína, metionina y cobalamina.

La base de datos se desarrolló en el programa Excel 2000, programa que permite manejar con facilidad la información (57). Los pasos para el desarrollo de la base de datos son:

1.- Se ingresó a la base de datos el CFA, asignando un número y nombre de los alimentos de acuerdo al formato del cuestionario, de tal forma que se respete la numeración del CFA.

2.- Se determinaron las porciones de cada alimento contenido en el cuestionario de frecuencia de consumo ésta realizó de forma cuantitativa, (ejem. un vaso de leche es igual a 240 mL), se usó como herramienta didáctica el “Sistema mexicano de alimentos equivalentes” (51).

3.- Se generaron columnas para cada micronutriente (folato, colina, betaína, metionina y cobalamina) en las cuales se indique el valor de cada alimento en 100 g. (Los datos que se incluyeron en la base de datos fueron revisados y examinados).

4.- Se agregaron columnas para los valores del cálculo total de micronutrientes (folato, colina, betaína, metionina y cobalamina) para cada alimento (tomando en cuenta el gramaje total del alimento).

5.- Se realizaron columnas las cuales permitieron agregar los cuestionarios capturados (de esta forma se estimó el contenido de micronutrientes en la dieta).

### **Análisis Estadístico.**

Se realizó un análisis exploratorio de la base debido a que las variables de ingesta de micronutrientes (folato, colina, betaína, metionina y cobalamina), edad y estado nutricional no presentaron una distribución normal, se optó por realizar un análisis descriptivo de la información mediante cálculo de la mediana y del rango (mínimo y máximo) para los micronutrientes estudiados, dado que la mediana es la medida de tendencia central que se recomienda utilizar si la media presenta una distribución anormal.

El cálculo de los resultados se realizó en el programa Stata 7.

### **7.- RESULTADOS.**

Se analizó la información de un total de 320 mujeres de los estados de México y Morelos, 48% eran trabajadoras de la floricultura y 52% eran esposas de floricultores. Todas las variables analizadas no mostraron una distribución normal, por lo que los resultados se describen mediante la medida de tendencia central mediana y de dispersión mínimo y máximo.

**Características de la población:** Las características principales de las mujeres se muestran en la tabla 1. La mediana de edad fue de 30 años (15 a 50 años). En términos de estado nutricional se muestran los datos de peso, talla e IMC (Tabla 1). La mediana de IMC fue de 24.7 con un mínimo de 15.6 y un máximo de 39. Solo una mujer presentó bajo peso, 54 % estuvieron dentro de la normalidad y 46% presentaron algún problema de sobrepeso u obesidad (40% sobrepeso, 6% de obesidad de 1er grado y 0.3% de obesidad de 2º grado).

**Tabla 1. Características de las mujeres en estudio.**

	MEDIANA	INTERVALO MINIMO - MAXIMO
Edad (años)	30	15 - 50
Peso (Kg)	60	35 - 90
Talla (Cm)	155.5	142 - 176
IMC (Peso/talla <sup>2</sup> )	24.9	15.6 - 39

\* Cálculo mediante datos del CFA, realizado con el programa Stata.

Se asume que la población está conformada por mujeres sanas, dado que más del 94% no presentaban enfermedades como diabetes, hipertensión arterial, enfermedades del corazón, riñón, hígado, tiroides y paratiroides, convulsiones, cáncer o tumores, parotiditis y enfermedades venéreas. Cabe mencionar que solo el 9% de las mujeres era fumadoras y el 27% ingería algún tipo de bebida alcohólica.

**Información Dietética:** La mediana del consumo de energía fue de 2662 Kcal/día, con una amplia dispersión de ingesta que fueron de 820 Kcal/día a 8771 Kcal/día (Tabla 2).

**Tabla 2. Ingesta de energía y macronutrientos de las mujeres.**

	MEDIANA	INTERVALO MINIMO - MAXIMO
Energía (Kcal)	2662.1	820.2 - 8770
Proteínas (g)	76.2	22.2 - 322
Lípidos (g)	109.3	30.4 - 325.7
Hidratos de Carbono (g)	364.9	108.2 - 1379.8

\*Cálculo mediante la Base de Datos: folato, colina betaína, metionina y cobalamina.

En relación a la distribución energética de los macronutrientos se encontró que el 11% proviene de proteínas, 36% de grasas y 53% de hidratos de carbono (Tabla 3). Es interesante resaltar que a pesar de la amplia variabilidad en el consumo de energía los porcentajes de macronutrientos estuvieron dentro de las recomendaciones para una dieta normal en esta etapa de la vida.

**Tabla 3. Porcentaje del consumo diario de macronutrientos de las mujeres.**

	Kcal.	%
Proteínas	304	11.07
Lípidos	981	35.74
Hidratos de Carbono	1460	53.18

\*Cálculo mediante la Base de Datos: folato, colina betaína, metionina y cobalamina.

\*\* De la cual se obtuvo 33g de fibra total.

De acuerdo a las RDA (recomendaciones por día para mujeres de 30 años) se consideraría una ingesta ideal en promedio de 2200 Kcal/día (considerando una actividad física moderada) en este tipo de población. En relación al consumo de fibra, la mediana fue de 33 g/día, con un mínimo de 10 g/día y un máximo de 138 g/día, encontrándose que un 32 % se encuentra por arriba de los valores recomendados para una dieta saludable que es de 25 g (58).

#### **Análisis de los micronutrientos:**

En esta población de estudio, la mediana de la ingesta de folato fue 272.3 µg/día, con un mínimo de 56.2 µg y un máximo de 1476.1 µg/día (Tabla 4). Con estos datos el 50% de la población satisface solo alrededor del 60% de la ingesta diaria sugerida (IDS) 460 µg/día en población mexicana (19). Este factor podría ponerlas en riesgo para la salud en relación a las enfermedades asociadas a la deficiencia de este micronutriente.

**Tabla 4. Ingesta diaria de micronutrientos de mujeres del estudio.**

	MEDIANA	INTERVALO MINIMO - MAXIMO
Folato µg	272.3	56.2 - 1476.1
Colina mg	215.2	58 - 808.
Betaína mg	116.9	3.7 - 722.9
Metionina mg	1398	475- 5675
Cobalamina µg	2.4	0.185 - 60

\*Cálculo mediante la Base de Datos: folato, colina betaína, metionina y cobalamina.

En relación a mujeres trabajadoras de la floricultura, la mediana de la ingesta de folato fue de 244 µg/día lo cual representa el 53% de consumo en relación a IDS (Tabla 5), y en mujeres no trabajadoras de la floricultura es de 320 µg/día que representa un 69% en comparación con IDS en mujeres mexicanas. (Tabla 6).



**Tabla 5. Consumo diario de folato, colina, betaína, metionina y cobalamina en mujeres floricultoras.**

	MEDIANA	INTERVALO MINIMO - MAXIMO
Folato µg	244	56.2 - 10232
Colina mg	202	58.2 - 550
Betaína mg	112	3.6 - 693.7
Metionina mg	1290	475 - 3214.1
Cobalamina µg	2.1	0.184 - 11.2

\*Cálculo mediante la Base de Datos: folato, colina betaína, metionina y cobalamina.

**Tabla 6. Ingesta diaria de folato, colina, betaína, metionina y cobalamina en mujeres no floricultoras.**

	MEDIANA	INTERVALO MINIMO - MAXIMO
Folato µg	320	60.5 - 1476.1
Colina mg	232	65.6 - 808.1
Betaína mg	120	8.5 - 722.8
Metionina mg	1498	554.1 - 5674.6
Cobalamina µg	2.9	0.264 - 60.4

\*Cálculo mediante la Base de Datos: folato, colina betaína, metionina y cobalamina.

La ingesta diaria de colina fue de 215 mg, con un mínimo 58 mg y máximo de 808 mg. El consumo encontrado comparado con la ingesta adecuada (IA) de (425 mg) (19) para mujeres de la misma edad, es inferior asumiéndose que estas mujeres (que representan el 50% de la población) satisfacen el 50.5% de la IA para mujeres en edad fértil (Tabla 4).

La ingesta de colina fue similar en ambos grupos de mujeres, trabajadoras y no trabajadoras. En mujeres floricultoras la ingesta de colina es de 202 mg (47.5% de IA) (Tabla 5) y en las mujeres no floricultoras el consumo es de 232 mg representando el 54.5% de la IA para mujeres en edad fértil (Tabla 6).

Respecto a la ingesta de betaína la mediana el consumo diario es de 116 .9 mg, con un el mínimo de 3.7 mg y un máximo de 722.9 mg. Comparando esta ingesta con la IA de 30 µg /día (3), cabe mencionar el en 50% de la población su consumo rebasa la IA, satisfaciendo aproximadamente el 3890% de las IA para personas de la misma edad y sexo (Tabla 4).

La ingesta de betaína en mujeres floricultoras es de 112 mg, lo cual satisface el 3730% de su recomendación para la misma población (Tabla 5). En relación al mujeres no floricultoras el consumo fue de 120mg el cual representa 4000% de la IA para mujeres en edad fértil. (Tabla 6)

El consumo de metionina es de 1398 mg al día, con un mínimo de 475 mg y máximo de 5675 mg. Esto significa que el 50% de la población en estudio ingiere el 171% de las recomendaciones para mujeres de la misma edad, ya que la ingesta diaria recomendada (IDR) es de 814 mg/día. La ingesta de este micronutriente muestra valores por arriba de la IDR (Tabla 4).

La ingesta de metionina en mujeres floricultoras es de 1290 mg, sobrepasando la recomendación un 58% la IDR en mujeres mexicanas. (Tabla 5) En relación a las mujeres no floricultoras, el consumo es de 1498 mg el cual representa un 84% por arriba de la IDR para mujeres en edad fértil. (Tabla 6) En términos generales, la ingesta de este micronutriente se encuentra por arriba de los intervalos adecuados de la IDR para esta población. Lo cual representaría un riesgo para la salud.

En lo que respecta a la cobalamina, la mediana de ingestión es de 2.4 µg con un mínimo de 0.185 µg y máximo de 60µg al día. En comparación con las IDR para mujeres en edad fértil, se observa que la dieta satisface el 92% de la IDR de 2.6 µg/día (Tabla 4).

La ingesta de cobalamina en mujeres floricultoras es de 2.1 µg lo que representa el consumo de 87.5% en relación con la IDR para la misma población. (Tabla 5). En relación a mujeres no floricultoras el consumo es de 2.9 µg el cual representa 121% de la IDR para mujeres en edad fértil (Tabla 6).

Dado la distribución no normal de la ingesta de los 5 micronutrientes de interés y su amplia variabilidad, se asevera que no existen diferencias estadísticamente significativas en el consumo de estos entre las mujeres floricultoras y no floricultoras.

## **8.- DISCUSIÓN**

La generación de esta base de datos permitió estimar el consumo dietético de MN involucrados en el metabolismo del ácido fólico, algunos de ellos como colina, betaína y metionina no se han estimado hasta este momento en estudios poblacionales en México.

En este estudio se observó que la ingesta de folato representa alrededor del 60% de la Ingesta Diaria Sugerida (IDS) (19), ya que sólo consumen 272  $\mu\text{g}/\text{día}$  de folato: cabe mencionar que la IDS de folato en mujeres en edad fértil es de 460  $\mu\text{g}/\text{día}$ . Shaw G. M. y cols. 2004. en un estudio de casos y controles para evaluar factores de riesgo en mujeres con antecedentes de DTN, determinó la ingesta de folato dietético usando el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFA) en donde para los casos la ingesta de folato fue de 351.7  $\mu\text{g}/\text{día}$  y 372  $\mu\text{g}/\text{día}$  en los controles, lo cual cubre casi el 80% de la IDS en mujeres (30).

Es de gran relevancia mencionar que las fuentes de este micronutriente son principalmente en alimentos de origen vegetal (espinacas, espárragos, etc.) lo cual representa riesgo de tener hijos con DTN y de presentar enfermedades cardiovasculares.

En relación a colina el consumo en el 50% de la población fue de 202mg/día, por lo que solo cubre el 50% de la Ingesta Adecuada (IA) 425mg/día (3) para mujeres en edad fértil. Shaw G. M. y cols. 2004. en un estudio de casos y controles se observó que en mujeres con antecedentes de DTN, se determinó el consumo de colina usando como instrumento de medición el CFA encontrando una ingesta de colina dietética de 377.3 mg/día en los casos y para los controles es de 408.5 mg/día (30) lo cual indica que las determinaciones de las mujeres de este estudio cubren casi al 100% de la IA para mujeres en edad fértil.

Y controles e observo que en mujeres con antecedentes de DNT, se determino el consumo de colina usando como instrumento de medición el CFA encontrando una ingesta de colina dietética de 377.3mg/día en los casos y para los controles es 408.5mg/día (30) lo cual indica que las determinaciones de las mujeres de este estudio cubren casi al 100% de la IA para mujeres en edad fértil.

Además que una ingesta por arriba de la IA de colina disminuye el riesgo de presentar embarazos con DTN (30).

La ingesta de betaína fue mayor a la IA (30µg/día) (3) en mujeres en edad fértil ya que sobrepasa más del 3000%, con una ingesta de 122 mg/día en mujeres floricultoras y para mujeres no floricultoras fue 120 mg/día. Shaw G. M. y cols. 2004. observaron que la ingesta de betaína fue de 174.9 mg/día casos y para controles fue de 202.4 mg/día (30) cabe mencionar que estos valores son similares a los resultados que se obtuvieron es en esta población en mujeres floricultores y no floricultoras.

Hasta este momento no se tiene conocimiento que una ingesta alta de betaína cause daño alguno a la salud, ya que su excreción es por vía urinaria y es de gran interés mencionar que las fuentes de este micronutriente son: pan, galletas y espinacas, entre otros.

La ingesta de metionina de las mujeres en estudio fue de 1398mg/día la cual sobrepasa la IDR 814mg/día (3) para mujeres en edad fértil. Shaw G. M. y cols. 2004. determinaron que la ingesta de metionina fue de 1862.7 mg/día para casos y 2037 mg/día para los controles (30).

Cabe mencionar que una ingesta alta de esta micronutriente aumenta las concentraciones de homocisteína, por lo que puede ser causa de enfermedades cardiovasculares.

En relación a cobalamina la ingesta fue de 2.4 µg/día, único micronutriente que cubre casi el 100% de IDR 2.6 µg/día (19) por lo que se

podría asumir que la ingesta de este micronutriente no representa riesgo de déficit.

Se tiene conocimiento que la metilación de ADN puede estar influenciada por las contribuciones dietéticas de donantes metílicos como son: colina, metionina y folato, los cuales se correlacionan en el metabolismo del grupo metílico y una alteración de uno afecta a los otros. Así la deficiencia de colina podría afectar el metabolismo del folato y de la homocisteína. También se sabe que la cobalamina dietética está implicada en la metilación de ADN (30).

Estos resultados arrojan información acerca de la ingesta de MN en un grupo de floricultoras de México. Nuestra base de datos contiene información de la MN en la dieta de las floricultoras o esposas de floricultores.

Sin embargo, este estudio tiene varias limitaciones que es importante mencionar:

**Primero:** no se pudo obtener información acerca del contenido de los MN estudiados en todos los alimentos incluidos dentro del CFA.

**Segundo:** para algunos MN la información sobre el contenido de los mismos en los alimentos no pudo ser localizada en bibliografía nacional por lo que se utilizó información internacional; esto fue principalmente en el caso de colina y betaína. De manera que el contenido de estos MN en alimentos de origen mexicano pudiera ser algo diferente

**Tercero:** El CFA no incluye información específica sobre los alimentos ya preparados por lo que los métodos de preparación alteran el contenido de MN en estudio, aunque la magnitud de estos efectos en los alimentos del CFA es todavía desconocida.

En relación a lo anterior cabe mencionar que la variabilidad en la estimación en la ingesta de MN entre países puede explicarse que en algunas de las bases de datos no contiene todos los valores de los MN en los alimentos. Por ejemplo, no todas las bases de datos tienen los mismos valores de MN. De igual

forma las metodologías para el cálculo de valores de estos MN no están estandarizadas.

Otra de las limitaciones es que, pese a que el CFA utilizado para la construcción de la base ha sido previamente validado (42) es posible que la clasificación del consumo pueda tener cierto grado de error debido a que la información proporcionada por las mujeres entrevistadas es de tipo retrospectivo.

Sin embargo, a efectos de evaluar la posible asociación entre los MN estudiados y algunos efectos relevantes en la salud (DTN, cáncer, enfermedades cardiovasculares) podríamos asumir que el error se distribuiría de forma no diferencial en las poblaciones y que sería un instrumento útil para evaluar este tipo de asociaciones.

Por otra parte, los resultados encontrados en la población en estudio podrían ser extrapolados a todas las mujeres en edad reproductiva de México, aunque hay que considerar que el estudio se realizó en una población muy concreta (mujeres floricultoras y esposas de floricultores) con características socioeconómicas (en general, de bajos recursos) y patrones culturales (entre los que se encuentra la dieta) muy definidos.

Pese a las limitaciones mencionadas, los resultados de este estudio proporciona un primer paso hacia mejorar nuestro conocimiento sobre el consumo de MN en la dieta mexicana y para realizar estudios que permitan evaluar su impacto en la salud.

En relación a esto último hay que resaltar la utilidad que esta base de datos puede tener en la realización de estudios epidemiológicos, en los que suele utilizarse un número de individuos elevado, por lo que la determinación de biomarcadores no es siempre viable desde el punto de vista económico, aunado al hecho de que muchos de los biomarcadores utilizados a nivel clínico representan sólo la ingesta reciente. Además, por cuestiones culturales, los participantes en estudios poblacionales no siempre están dispuestos a proporcionar muestras biológicas. En estos casos, disponer de cuestionarios y de

bases de datos que permitan estimar el consumo de MN para un periodo largo de tiempo es, muchas veces, la única forma de abordar el problema de investigación.

## **9.- CONCLUSIONES.**

1.- La base de datos elaborada es única y representa un trabajo de alta trascendencia, debido a que actualmente en México no existe esta información con los micronutrientes en estudio.

2.- Con los datos obtenidos se determinó que de los 5 micronutrientes estudiados, folato y colina se encuentran por debajo de las IDS e IA establecidos respectivamente.

3.- En relación a betaína y metionina las cifras obtenidas en ambos micronutrientes sobrepasan (hasta un 300% para betaína y 150% para metionina respectivamente) para los niveles establecidos de IA e IDR.

4.- Del presente estudio la cobalamina es el único micronutriente cuyas recomendaciones (IDR) son cubiertas satisfactoriamente en este estudio.

## 10.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Selhub J. y Rosenberg H. 1998. Ácido Fólico. En: Publicación científica No.565: Conocimientos actuales sobre nutrición. 7ª edición. Selhub J. OPS, pp: 128-232.
2. Zeisel S. H. y Blusztajn J. K. 1994. Choline and human. *Ann.Rev.Nutr.* 14:269-196
3. Shils M. E, Olson J. A, Shike M. y Ross A. C. 2002. Herber V, Zeisel S. H, Stipanuk M. H. y Matthews D. E. Ácido Fólico, Colina y fosfatidilcolina, Vitamina B12 "Cobalamina", Homocisteina, cisterna y taurina Y proteínas y aminoácidos (Metionina). En: *Nutrición en Salud y Enfermedad* 9ª ed. Shils M. E. Olson J. A.. Shike M. Ross A.C. McGrawHill interamericana, México. pp:501-516, 591-602, 517-530, 623-640, 13-56, sección II A-25
4. Zeisel S. H, Mar M. H, Howe J. C. Y Holden J. M. 2003. Concentrations of choline-containing compounds and betaine in common foods. *J. Nutr.* 133:1302-13007.
5. Vorhoef P, Steegen G. R, Boelsma E, Vliet T. V, Olthof M. R y Katan M. B. 2004. Dietary serine and cysteine attenuate the homocysteine-raising effect of dietary methionine: a randomized crossover trial in humans. *Am j Clin Nutr.* 80:674-9.
6. Stipanuk H. M. Shane B. 2000. Cap 21. Folic acid, vitamin B<sub>12</sub>. and vitamin B<sub>6</sub>. Rucker y cols Cap 2. Structure and properties of proteins and amino acids. Stevens B.R.Cap. 6. Digestion and adsortion of protein. Spipanuk H.M. and Watfor P. M. Cap 11 Amino acid metabolism. En: *Biochemical and phiolgical aspects of human nutrition.* 9ª ed. Saunders. EE.UU. pp: 24-42, 108-123, 233-286. 483-500.
7. Alpers D.H, Clouse R. E. y Stenson W. F. 1990. Folacinas. En *Manual de terapéutica nutricional.* 5º ed. Salvad. Barcelona, España pp: 25-31.
8. Pita R. G. 1998. Ácido Fólico y Vitamina B<sub>12</sub> en la Nutrición Humana. *Revista Cubana Alimen.t Nut.* 12:107-119
9. Botto L. D. Y Yang Q. 2000. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: A HuGE. *Am j epidemiol.* 151:862-77.



10. Venn B. J, Green T. J, Moser F, McKenzie, Skeaff M. y Mann J 2002  
Increases in blood folate indices are similar in women of childbearing age  
supplemented with (6S)-5-methyltetrahydrofolate and folic acid<sup>1</sup> *J. Nutr.*  
132:3353-3355.
11. Van Rooij I. A. L, Vermeij-Keers C, Kluijtmans J, Ocké M. C, Zielhuis G. A,  
Goorhuis-Brouwer S. M, Biezen J. V, Kuijpers-Jagtman A. M. y Steegers-  
Theunissen R. PM. 2003 Does the interaction between maternal folate  
intake and the methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms affect the  
risk of cleft lip with or without cleft palate? *Am. J. Epidemiol.* 157: 583-591.
12. Davis C. D. y Uthus E.O. 2004. DNA Methylation, Cancer Susceptibility,  
and Nutrient Interactions. *Exp. Biol. Med.* 229:988-995.
13. Zeisel S. H. 2000. Choline: Need for normal development of memory. *J Am  
Coll Nutr.* 19: 528S-531S.
14. Zeisel S. H. 1997. Choline: essential for brain development and function.  
*Advances in Pediatrics.* 44: 263-295.
15. Craig S. AS. 2004. Betaine in human nutrition 1,2. *Am. J. Clin. Nutr.* 80:  
539-549.
16. Zeisel S. H. 2004. Nutritional importance of choline for brain development.  
*J. Am. Coll. Nutr.* 23:621S-626S.
17. Steege G. R. Verhoef y Katan M. B. 2003. Betaine supplementation lowers  
plasma homocysteine in healthy men and women. *J. Nutr.* 133: 1291-1295.
18. Chadwick L. H. McCandless S. E, Silverman G. L, Schwartz S, Westaway  
D. Y Nadeau J. H. 2000. Betaine-Homocysteine methyltransferase-2  
cDNA cloning, gene sequence, physical mapping, and expression of the  
human and mouse genes. *Genomics.* 70: 66-73.
19. Casanueva R. E. 2004. Los Insalud y las recomendaciones de ingestión de  
nutrimentos para la población Mexicana. *Mercurio de los INSalud.* 2:1-4.
20. Ribera A. J, y Sepúlveda A. J. 2003. Conclusiones de la encuesta nacional  
de nutrición 1999; traduciendo resultados de políticas públicas sobre  
nutrición. *Salud Pública de México.* 44:S565-S575.
21. Zeisel S. H. 2000. Is there a metabolic basis for dietary supplementation?<sup>1-  
3</sup> *Am. J. Clin. Nutr.* 72: 507S-511S.

22. Shaw G. M, Zhu H, Lammer E. J, Yanj W. Y Finnell R. H. 2003. Genetic variation of infant reduced Folate carrier (A80G) and risk of orofacial and conotruncal heart defects. *Am. J. Epidemiol.* 158:747-752.
23. Bailey L. B. Y Berry R. J. 2005. Folic acid supplementation and the ocurrent of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births, and miscarriage. *Am J Clin nutr.* 81 (suppl): 1213S-7S.
24. Mitchell L. E, Adzick N. S, Melchionne J, Sutton L. N., y Whitehead a. S. 2004. Spina bifida. *Lancet.* 364: 1885-1895.
25. Bailey L. B, Rampersaud G. C. y Kauwell G. PA. 2003. Folic acid suplementes and fortification affect the risk for Neural Tube Defects, Vascular disease and Cancer: Evolving science. *J. Nutr.* 133: 1961S-1968S.
26. Green N. S. 2002. Folic acid supplementation and prevention of birth defects *J. Nutr.* 132:2356S-2360S.
27. Williams L. J Rasmussen S. A, Flores A, Kirby R. S. y Edmonds L. D. 2005. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics.* 116:580-586.
28. Carmachael M. L, Shaw G. M, Selvin S. Y Schaffer D. M. 2003. Diet quality and risk of neural tube defects. *Med. Hypoth.* 60: 351-355.
29. Mason J. B. 2003. Biomarkers of Nutritional Exposure and Nutritional Status in One-carbono (Methil) Metabolism 1,2. *J. Nutr.* 133: 941S-947S.
30. Shaw G. M, Carmichael S. L, Yang w, Selvin S. y Schaffer D. M. 2004 Periconceptional dietay intake of Choline and Betaine and Neeural Tube Defects in Offspring. *Am. J. Epidemiol.* 160: 102-109.
31. Smith M. T, McHale C. M, Wiemels J. L, Zhang L, Wiencke J. K, Zheng S, Gunn L, Skibola C. F, Ma X. y Buffler P.A. 2005. Molecuar biomarkers for the study of childhood leucemia. *Toxicology and aplied Pharmacology.* 206: 237-245.
32. Campos F. G, Waitzberg A. G. L, Kiss D. R, Waitzberg D. L, Habr\_Gama A. y Gama-Rodrigues J. 2005. Diet and Colorectal cancer: currec eviden for etiology and prevention. *Nutr. Hosp.* XX: 18-25.

33. Eisen G. M. y Wienberg D.S. 2005. Narrative review: Screening for Colorectal cancer in patients with a first-degree relative with colonic neoplasia. *Ann. Intern. Med.* 143: 190-198.
34. Duthie S. J, Narayanan S, Sharp L, Little J, Basten G. y Powers H. 2004. Folate, DNA stability and colo-rectal neoplasia. *Proceed. Nut. Soc.* 63: 571-578.
35. Gori A. M, Corsi A. M, Fedi S, Gazzini A, Sofi F, Bartali B, Bandinelli S, Gensini G. F, Abbate R. y Ferrucci L. 2005. A Proinflammatory state is associated with hyperhomocysteinemia in the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 82: 335-341.
36. Lewis C. J, Crane N. T, Wilson D. B. y Yetley E. A. 1999. Estimated folate intakes: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use. *Am j Clin Nutr.* 70:198-207
37. Gauthier G. M, Keevil J. G. y McBride P. E. 2003. The association of homocysteine and coronary artery disease. *Clin. Cardio.* 26: 563-568.
38. Yap S. 2003. Classical homocystinuria: Vascular risk and its prevention. *J. Inherit. Metab. Dis.* 26: 259-265
39. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. 2006. *N. Engl. J. Med* 354: 1-11.
40. Bonna K. H, Njolstad I, Ueland P. M, Schirmer H, Tverdal A, Steigen T, Wang H, Nordrehaug J. E, Arnesen E. y Rasmussen K. 2006. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 354:1-11.
41. Subar A. F, Midthune D, Kuhlthorn M, Brown C. C, Thompson F. E, Kipnis V, Schatzkin A. 2000. Evaluation of alternative approaches to assign nutrient values for food groups in food frequency questionnaires. *Am. J. Epidemiol.* 152: 279-286.
42. Hernández-Ávila M, Romieu I, Parra S, Hernández-Ávila J, Medrigal H. y Willett W. 1998. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud Publica Mex.* Mar-Apr;40(2):133-40

43. Ramírez E. J. A, Benavides F. G, Lacasaña N. M, Martínez J. M, García A. M. y Benach J. 2003. Mortality by neural tube defects in Mexico, 1980-1997. *Salud Pública de México*. 45:1-9.
44. Jiménez Salas Z, Faz\_Cepadaa F, Berrún L. N, Cantú P. C, Mata Ma. C, Chavero M. S. Luna M. L. 2003. Consumo de folatos de mujeres en edad fértil de Apodaca, N. L., México. *RESPYN, Facultad de Salud Publica y Nutrición, Universidad Autónoma de Nuevo León (México)*. Vol 4. No.4.
45. Dirección general de información en salud. 2005. Estadísticas de mortalidad en México: muertes registradas en el año 2003. *Salud Pública de México*. 47:171-187.
46. Barquera S, Rivera JA. Espinosa-Montero J, Safdie M, Campirano F. Monterrubio E. A. 2003. Consumo de energía y nutrientes en mujeres mexicanas de 12 a 49 años de edad: análisis de la Encuesta Nacional de Nutrición 1999. *Salud Pública de México*. 45:1-11.
47. World health Organization. Physical Status: The use and interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Technical Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva, Switzerland:World Health Organization; 1995.
48. Biblioteca Nacional de Medicina de E.U.A.  
Dirección: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?db=PubMed>.  
Actualización: 22-01-07. Acceso: 20-08-06.
49. Howe J. C, Williams J. R. y Holden J. M. 2004. USDA Database for the choline content of common foods<sup>1</sup>. U. S. Department of Agriculture. En línea: <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp>
50. Muñoz Ch. M, Roldan A, JA, Ledesma S. JA, Mendoza M. E, Perez-Ch R. F, Hernández C. SL. y Chaparro F. AG. 1996. Leguminosas, Frutas, Pollo, Carnes y vísceras, pescados enlatados, Leches y quesos. En: *tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en Latinoamérica*. segunda reimpresión. Pax México, México, pp: 38, 41, 137-141, 154, 169-117, 204, 211, 213, 216, 233.

51. Pérez L. AB. y Marván L. L. 2001. Determinación del tamaño de equivalentes con base en los alimentos de referencia. *Sistema mexicano de alimentos equivalentes*. 1ª edición. Fomento de nutrición. México, D.F. pp;5-40.
52. Ireland J. D. y Moller A. 2000. Review of international food classification and description. *J. Food Comp Anal.* 13: 529-538.
53. The México INSP food composition compilation data. Comunicación personal. Mtra. Safdie Margarita y Dr. Barquera Simón. Instituto Nacional de Salud Pública. México.
54. Pillow P.C, Duphorne Ch. M, Chang S, Contois J. H, Strom S. S, Spitz M. R. y Hursting S. D. 2000. Development of a database for assessing dietary phytoestrogen intake. *Nutrition and Cancer* 33: 3-19.
55. University of Texas, Houston Health Science Center, School of Public Health, Human Nutrition Center: Food Intake Analysis System 3.0. Houston, TX: US Department of Agriculture, Agricultural Research Service, 1996.
56. Bognár A, y Piekarski J. 2000. Guidelines for recipe information and calculation of nutrition composition of prepared foods (Dishes). *J. Of food composition and analysis.* 13:391-410.
57. De Pablo S. 2002. Conferencia electrónica sobre compilación de base de datos y tablas de composición química de alimentos. *FAO (Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura y la Alimentación)*. pp: 2-15
58. Manan L. K, y Escote-Stomp S. 2001. Capítulo 2: Energía. Capítulo 15: lineamientos para la planificación alimentaria. En: *Nutrición y dietoterapia de Krause*. 10ª ed. McGrawHill interamericana, México. pp: 31, 378c.
59. Busby G. M, Fischer L, Costa KA. D, Thompson D, Mar M.H. Zeisel S. H. 2004. Choline-and Betaine-Definet Diets for Use in Clinical Research and for the Management of Trimethylaminuria. *Am. Diet. Assc.* 104:1836-1845.
60. Ley general de salud:  
Dirección: <http://www.cddhcu.gob.mx/leyinfo/doc/142.doc>. Actualización: 28-06-2005. Acceso: 20-08-05

## 11. - ANEXOS

### Anexo 1 Contenido de Ácido Fólico en alimentos.

VEGETALES FRESCOS: µg	Brócoli (1 taza) 62.0 µg Espinacas (1 taza) 108.0 µg Col (1 taza) 47.0 µg
Frutas: en 100 g	Pera (100g) 7.00 µg Piña (100g) 11.0 µg Plátano tabasco (100g) 22.0 µg
Leguminosas: en 100 g	Fríjol 394.0 µg Lentejas 433.0 µg
Orígen Animal: en 100 g	Pollo 6.0 µg Hígado de Pollo 738.0 µg Filete de Res 10.0 µg Atún en aceite 15.0 µg Huevo 65.0 µg Leche natural(entera) 7.0 µg Yoghurt natural 11.0 µg

Tomado de: Muñoz Ch. M, Roldan A, JA, Ledesma S. JA, Mendoza M. E, Perez-Ch R. F, Hernández C. SL. y Chaparro F. AG. 1996.

### Anexo 2 Contenido de Colina y Betaína en alimentos.

Alimento	Colina mg	Betaína mg
Manzana 1pza. (138 g)	4.747	0.138
Durazno 1pza. (98 g)	5.978	0.265
Uvas ½ taza (75 g)	4.223	0.098
Naranja 1pza. (120 g)	10.056	0.144
Pera 1pza. (166 g)	8.483	0.378
Espinacas(15 g)	3.312	101.178
Lechuga (55 g)	3.685	0.044
Zanahoria (60 g)	5.275	0.234
Huevo (50 g)	125.500	0.295
Tortillas (24 g)	3.185	0.091
Mayonesa (14 g)	6.443	0.000
Aceite de oliva (14 g)	0.041	0.014
Leche entera (240 mL)	39.360	2.256
Hígado de res (85 g)	355.487	5.389
Cerveza (360 mL)	34.956	34.992

Tomado de: Busby G. M, Fischer L, Costa KA. D, Thompson D, Mar M.H. Zeisel S. H. 2004.

**Anexo 3 contenido de Metionina en alimentos.**

Alimento	100 $\mu\text{mol/g}$ de Proteína
Huevo	200
Hígado	170
Músculos	170

Tomado de: Shils M. E, Olson J. A, Shike M. y Ross A. C. 2002.

**Anexo 4 contenido de Cobalamina en alimentos.**

Huevo entero fresco	1.55 $\mu\text{g}/100\text{g}$
Leche de vaca	0.36 $\mu\text{g}/100\text{g}$
Leche materna	0.04 $\mu\text{g}/100\text{g}$

Tomado de: Muñoz Ch. M, Roldan A, JA, Ledesma S. JA, Mendoza M. E, Perez-Ch R. F, Hernández C. SL. y Chaparro F. AG. 1996.

### Anexo 5 Recomendaciones de Ácido Fólico.

	GRUPO DE EDAD	DE	ÁCIDO FÓLICO μEF
Lactantes	0-5 meses		76*
	6-11 meses		96*
	1-3 años		168*
	4-8 años		230*
Hombres	9-13 años		360*
	14-18 años		390*
	19-39 años		460*
	31-50 años		460*
	51-70 años		460*
	Más de 70 años		460*
Mujeres	9-13 años		360*
	14-18 años		390*
	19-39 años		460*
	31-50 años		460*
	51-70 años		460*
	Más de 70 años		460*
Embarazo	(en todas las edades)		750*
Lactancia	(en todas las edades)		650*
*IDS: Ingestión Diaria Sugerida.			

Equivalente de Folato dietético = μEF. 1 μEF ó 1 μg de Folato dietético, 0.6 μg de ácido fólico de alimentos adicionados o suplementados = 0.5 de suplemento consumido con el estomago.

En los casos en los que procede, las IDS e IDR están calculadas con base en el peso deseable para la población mexicana.

Tomado de: Casanueva R. E. 2004.



**Anexo 6 Recomendaciones de Betaína y Colina.**

	Grupo de Edad	Betaína ( µg/día)	Colina ( mg/día)
Lactantes	0-5 meses	5*	125*
	6-11 meses	6*	150*
	1-3 años	8*	200*
	4-8 años	12*	250*
Hombres	9-13 años	20*	375*
	14-18 años	25*	550*
	19-39 años	30*	550*
	31-50 años	30*	550*
	51-70 años	30*	550*
	Más de 70 años	30*	550*
Mujeres	9-13 años	20*	375*
	14-18 años	25*	400*
	19-39 años	30*	425*
	31-50 años	30*	425*
	51-70 años	30*	425*
	Más de 70 años	30*	425*
Embarazo	( todas las edades)	30*	450*
Lactancia	( todas las edades)	35*	550*
*IA: Ingesta Adecuada (3 ) (µg/día microgramos/día Betaína)			

Tomado de: Shils M. E, Olson J. A, Shike M. y Ross A. C. 2002.

**Anexo 7 Recomendaciones de Metionina.**

	3-4 meses	2-5 años	10-12 años	Adultos Ambos sexos
Metionina mg/kg/día	38	27	22	13 -15

Tomado de: Shils M. E, Olson J. A, Shike M. y Ross A. C. 2002.

### Anexo 8 Recomendaciones de Cobalamina.

	GRUPO DE EDAD	DE	Cobalamina $\mu\text{g}$
Lactantes	0-5 meses		0.3*
	6-11 meses		0.5*
	1-3 años		0.8*
	4-8 años		1.2*
Hombres	9-13 años		1.7*
	14-18 años		2.2*
	19-39 años		2.4*
	31-50 años		2.4*
	51-70 años		3.6*
	Más de 70 años		2.4*
Mujeres	9-13 años		1.7*
	14-18 años		2.2*
	19-39 años		2.4*
	31-50 años		2.4*
	51-70 años		3.6*
	Más de 70 años		3.6*
Embarazo	(en todas las edades)		2.6 **
Lactancia	(en todas las edades)		2.8 **
* IDR: Ingesta diaria recomendada. ** IDS: Ingestión Diaria Sugerida.			

Tomado de: Casanueva R. E. 2004.

## **Anexo 9 Organizaciones de viveros participantes.**

### **1. PROTEM**

Químico Margarito Vargas (Presidente).

Dirección: Télela del monte, Morelos.

### **2. POMAC.**

Ingeniero Luís Granada (Presidente)

Juan Carlos Alcántara Ñeco (Secretario)

Dirección: Jiutepec, Morelos.

### **3. DIRECCIÓN DE DESARROLLO AGROPECUARIO DE JIUTEPEC**

Lic. Efrén Evangelista Lozano (Director)

Dirección: Jiutepec, Morelos.

### **4. ASOCIACIÓN DE AGRICULTORES Y PRODUCTORES DE FLORES DEL MUNICIPIO DE COATEPEC DE HARINAS.**

Sr. Silvestre Sánchez Malvárez (Presidente)

Dirección: Coatepec de harinas, estado de México.

### **5. COSMOFLOR.**

Ingeniero José Carmen Álvarez (Gerente Administrativo).

Dirección: Villa Guerrero, estado de México.

### **7. CONSEJO MEXICANO DE LA FLOR**

Lic. Rodolfo Guadarrama (Secretario)

Dirección: Villa Guerrero, estado de México.

## Anexo 10

## CARTA DE CONSENTIMIENTO.

I. Fecha: / / \_\_\_\_\_

Estimado Sr/Sra: \_\_\_\_\_

El Instituto Nacional de Salud Pública (Secretaría de Salud), el Centro de Investigaciones Avanzadas (Instituto Politécnico Nacional) y la Universidad Autónoma del Estado de México le solicitamos de la manera más atenta su participación en el estudio “Efectos Reproductivos Asociados con la Exposición a Plaguicidas en Trabajadores de la Industria de Flores en México”, el cual tiene como objetivo investigar si algunos factores de riesgo a los que usted está expuesto, ya sea en su hogar o en su ambiente laboral, influyen en la presencia de problemas de salud, tanto de usted como de su familia y los cuales constituyen un problema de salud pública en México.

Si usted acepta participar en el estudio le pediremos que responda unas preguntas muy sencillas acerca de su salud, la de su familia, sus hábitos personales (alimentación, tabaquismo, consumo de bebidas alcohólicas) y su actividad laboral; también le pediremos una muestra de sangre (20 mililitros, es decir, aproximadamente dos cucharadas grandes) y otra de orina. La muestra de sangre la realizará personal sanitario especializado y utilizando material desechable, es decir que se utiliza una sola vez por cada persona, por lo que no supone ningún peligro para su salud; las únicas molestias que sentirá será el dolor del piquete y, a veces, un pequeño moretón. La toma de la muestra de orina la puede realizar usted mismo/a, para lo cual nuestro personal le dará las instrucciones adecuadas y le proporcionará un recipiente especial.

Su participación es totalmente voluntaria. Además, si en algún momento usted decide no contestar algunas preguntas o retirarse definitivamente del estudio lo podrá hacer con total libertad sin temor a ninguna represalia. También queremos informarle que los resultados del estudio son totalmente confidenciales y sólo serán conocidos por usted y por el grupo de investigadores.

Si usted decide participar estará colaborando con el Sistema de Salud Mexicano en su labor de investigar y solucionar los problemas de salud de la población. El beneficio personal que usted obtendrá al participar en el estudio será conocer el resultado de los análisis de las muestra de sangre y orina. Si algún resultado fuera anormal, se le proporcionarán los consejos y orientación necesarios para tratar de solucionar su problema.

Si tiene dudas, comentarios o quejas sobre este estudio, puede contactar en cualquier momento con la Dra. Marina Lacasaña Navarro al teléfono 01 777 3293000, ext 3377 o con la Dra. Julia Blanco Muñoz al teléfono 01 777 3293000, ext 3376, para solicitar la información adicional que pudiera interesarle. En Estado de México, favor de comunicarse con la enfermera Carmen Arellano Ruiz, con el Dr. Alejandro García Zúñiga o con el Dr. Leonardo Muñoz Pérez, al teléfono 01 722 2128027

Le agradecemos de antemano su atención y esperamos contar con su inestimable ayuda.

Atte.

Coordinador Local de la investigación.

He sido informado sobre la investigación “Efectos Reproductivos Asociados con la Exposición a Plaguicidas en Trabajadores de la Industria de Flores en México” y mi decisión al respecto es:

ACEPTO PARTICIPAR EN EL ESTUDIO    SI ( )    NO ( )

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
FIRMA\*: \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_  
FECHA: \_\_\_\_\_

**TESTIGOS:**

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
FIRMA\*: \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_  
PARENTESCO: \_\_\_\_\_

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
FIRMA\*: \_\_\_\_\_  
DIRECCIÓN: \_\_\_\_\_  
PARENTESCO: \_\_\_\_\_

II. ENCUESTADOR

NOMBRE: \_\_\_\_\_  
FIRMA: \_\_\_\_\_

\* En caso de que el participante no sepa escribir se le pedirá que imprima su huella digital.

Esta investigación se considera de bajo riesgo y con respecto a lo establecido en el artículo 14, número V (60) este estudio cuenta con una carta de consentimiento informado al participante, que se aplicó de forma clara y completa el objetivo del estudio y de cual fue su participación y de igual forma se informó los riesgos posibles al participar en el estudio en caso de existir alguno, la cual será firmada por el mismo, una vez aceptada la participación como lo indica el artículo 21. Se respetó y protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación como se indica en el artículo 17 de la ley general de salud en el capítulo I título segundo (60).

La participación en el estudio fue voluntaria, por lo que en cualquier momento si no estaban convencidos de participar podían retirarse del estudio, si así lo deseaban, sin perjuicio alguno. Asimismo, se garantizará la confidencialidad de la información proporcionada, la cual será manejada exclusivamente por los investigadores.