



Nutrición: importancia de los diferentes nutrimentos en el neurodesarrollo

Desde principios del siglo XX se ha señalado a los nutrimentos como favorecedores del aprendizaje y el comportamiento de los seres humanos. Por esta razón la nutrición en todas las edades tiene influencia comprobada en el neurodesarrollo.

Los estudios sobre la asociación entre la desnutrición y el desarrollo del cerebro señalan que la influencia aislada del ambiente es la más importante en la madurez y desarrollo del feto y el neonato. Aun cuando ocurra un daño cerebral en la etapa prenatal, es posible compensarlo si la nutrición posterior durante la etapa postnatal es adecuada. Hay evidencia neurofarmacológica que muestra cambios transitorios o incluso permanentes en el receptor cerebral neuronal en los lactantes con nutrimentos indispensables insuficientes, como hierro y zinc, entre otros. Los aminoácidos pueden liberarse de la membrana celular y actuar como un segundo mensajero que favorece la plasticidad sináptica. La desnutrición en los periodos críticos del desarrollo puede afectar la función cerebral y cognitiva así como la retiniana, casi de forma permanente.

Un aporte nutricional intensivo en el periodo postnatal inmediato puede tener impacto directo en la salud y desarrollo futuros, para evitar alteraciones en el aprendizaje, bajo desarrollo cognitivo, alteraciones motoras finas, problemas en el lenguaje y en la esfera personal social.

La leche materna humana contiene todos los nutrimentos necesarios para un desarrollo cerebral adecuado del infante, siempre y cuando la alimentación de la madre sea la correcta y su estado nutricional se encuentre en los límites considerados como normales para su peso y talla.

La dieta de la madre debe cumplir con las leyes de la alimentación y ser equilibrada, completa, variada, inocua y funcional.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Nutrimento: Toda sustancia componente de la dieta que tiene un fin metabólico y función biológica; que puede o no producir energía y que es necesaria porque participa en la función celular y el metabolismo en general. Cuya carencia o exceso conduce a una patología caracterizada clínica o bioquímicamente.¹

Nutrimento Indispensable: Todo nutrimento que debe estar en la dieta porque no puede ser sintetizado a partir de otros nutrimentos.

Nutrimento Dispensable: Todo compuesto que puede ser sintetizado por cualquier vía metabólica.

Se han definido como nutrimentos indispensables los siguientes:

a) *Aminoácidos:* Valina, leucina, isoleucina, treonina, fenilalanina, lisina, metionina y triptófano; en el caso de los niños debe añadirse histidina y en los recién nacidos, taurina.

b) *Ácidos grasos:* Ácido linoléico y ácido α -linoléico.

c) *Vitaminas:* Cuatro liposolubles: A, D, E y K; 9 hidrosolubles: tiamina, riboflavina, piridoxina, ácido fólico, vitamina B₁₂, C, biotina, ácido pantoténico y niacina.

d) *Nutrimentos inorgánicos que incluyen:* Minerales: hierro, zinc, selenio, sodio, potasio, litio, magnesio, cobre, manganeso, cobalto, cromo, cadmio, aluminio, níquel, silicio, vanadio; no minerales: yodo, cloro, flúor, fosfatos; gases: oxígeno, CO₂, nitrógeno; agua.²

Las proteínas no se consideran como nutrimentos; sólo se consideran como tales los aminoácidos que las conforman. Los hidratos de carbono (polisacáridos, disacáridos y monosacáridos) no son indispensables ya que es posible sintetizarlos a partir de otras cadenas carbonadas como los lípidos y las proteínas.

Aun dentro de los nutrimentos indispensables enlistados arriba, se discute lo indispensable de la vitamina D que puede sintetizarse a partir del colesterol y la niacina que se puede sintetizar a partir del triptófano. En ningún texto se menciona la posibilidad de que sea indispensable en forma transitoria o condicionada en los niños en desarrollo y mucho menos se correlaciona con el neurodesarrollo. No sería muy difícil imaginar que una gran mayoría de los nutrimentos definidos como dispensables, sean muy necesarios para el neurodesarrollo, ya sea por la escasez de su aporte o por su limitada utilización en los tejidos recién diferenciados.

En todo caso todos ellos son necesarios para el neurodesarrollo, ya que el embrión, el feto o el bebé lactante dependen exclusivamente del aporte materno.

Lo indispensable de estos nutrimentos debe reconsiderarse en las etapas cruciales del neurodesarrollo, pues son muy pocos los nutrimentos que cuentan con una evidencia probada de su participación.

Por un lado se deben considerar los aspectos éticos de tal demostración y por otro la dificultad de desarrollar técnicas no invasivas que muestren resultados confiables.

En las siguientes líneas se describen los nutrimentos que hasta el momento cuentan con evidencia franca y respaldo científico riguroso de su participación importante en el neurodesarrollo. Sin embargo, es posible que algún dato interesante de algún nutrimento no se informe, por lo que dejamos abierta la posibilidad de su descripción para futuros consensos.

El orden en el que se presentan no refleja su importancia en el neurodesarrollo, ya que todos son importantes. Incluso para algunos de ellos, cuya relación franca con el neurodesarrollo no se ha demostrado es posible inferirla, ya que existe una interrelación necesaria y una dependencia metabólica entre ellos.

ACIDOS GRASOS POLIINSATURADOS (AGPI)

Generalidades

En la especie humana el encéfalo comienza a crecer intensamente en la segunda mitad de la vida intrauterina. Este período corresponde a una rápida arborización dendrítica, de conexiones sinápticas y

del comienzo de la mielinización. Por ello se le puede considerar un período de máxima vulnerabilidad para el sistema nervioso central (SNC) en desarrollo. En el cerebro humano el "brote" bioquímico coincide con la sinaptogénesis a partir de la semana 32. Desde las semanas 36 a 37 los oligodendrocitos comienzan a producir mielina.^{3,4,5}

Los AGPI's principales de interés nutricional son los ácidos linoléico (C18:2n-6), alfa-linolénico (C18:3n-3) y sus derivados; el ácido araquidónico (C20:4n-6), el ácido eicosapentaenoico (C20:5n-3) y docosahexaenoico (C22:6n-3), respectivamente. Estos ácidos grasos se incorporan en los fosfolípidos de la membrana celular que soportan su integridad y su función. Además, los ácidos araquidónico (AA) y eicosapentaenoico (EPA) son precursores de eicosanoides, tales como los tromboxanos, prostacilinas y leucotrienos, importantes en la regulación de varios procesos fisiológicos. El ácido docosahexaenoico (DHA) es un nutrimento esencial en el desarrollo humano temprano, para tejidos nerviosos, como el cerebro y la retina. Los estudios al respecto muestran que los n-3 PUFAs de mujeres embarazadas y neonatos son insuficientes.⁶

Por esto los lípidos de las membranas cerebrales, especialmente los ácidos grasos constituyen un grupo crucial de nutrimentos durante el desarrollo del niño. En las membranas neuronales predominan los ácidos grasos poliinsaturados (AGPI), especialmente el docosahexaenoico (DHA, 22:6 n-3) y araquidónico (AA, 20:4n-6). En la mielina predominan los saturados y monoinsaturados.

Desde el punto de vista cuantitativo el DHA constituye el porcentaje más importante de la fosfatidiletanolamina y de la fosfatidilserina del cerebro y la retina. El DHA constituye el 40% de los ácidos grasos de la retina. Se encuentra particularmente concentrado en las membranas plasmáticas sinápticas. Los AGPI no pueden sintetizarse en el cuerpo por lo que debe existir un consumo mínimo. Tanto el DHA como el AA se sintetizan en el organismo a partir de precursores indispensables: el ácido linoléico (AL, 18:2 n-6) y el ácido alfa linoléico (ALA, 18:3n-3) precursor de la serie n-3.^{7,8}

La leche materna contiene tanto ácidos grasos indispensables AL y ALA, como DHA y AA, mientras que la leche maternizada debe suplementarse con AL y ALA.

En el niño prematuro los sistemas enzimáticos hepáticos son inmaduros y los ácidos grasos poliinsaturados requeridos no se producen en cantidades suficientes, lo que afecta el desarrollo cerebral y retiniano. Esto se observa en los prematuros alimentados con nutrición parenteral total (NPT), cuyo exceso en la cantidad de AL inhibe la producción de los n-3, aun cuando el precursor (ALA) se encuentre en cantidad adecuada.⁹

Fuentes

Los ácidos grasos tienen como fuentes principales las fracciones lipídicas de semillas, leche, plantas, peces y carne. Existen tres fuentes principales: Aceite de pescado, con grandes cantidades de AGPI de cadena larga (AGPI-CL) n-3, pero muy escasas de AGPI-CL n-6. Los triacilglicérols de la yema de huevo, son la segunda fuente a considerar; sin embargo, tiene gran cantidad de colesterol, lo que determina que la proporción de DHA y AA no sean iguales a las de la leche materna. La tercera fuente son los triacilglicérols o fosfolípidos derivados de algas y organismos unicelulares recomendadas por la FDA (Federal Drug Administration, USA)

En los recién nacidos la única y principal fuente de estos ácidos grasos indispensables es la leche materna, por lo menos durante los primeros 6 meses de vida. La calidad de la leche materna en ácidos grasos depende exclusivamente de la dieta de la madre.

Este mismo efecto ocurre durante el crecimiento intrauterino y cuando se inicia el neurodesarrollo, ya que desde el embarazo, la única fuente de AGPI es la dieta de la madre.

Estudios de suplementación

Suplementar a las madres lactantes con AGPI-CL aumenta el contenido de DHA en el plasma y en la leche materna sin alterar las características físicas y las concentraciones de otros ácidos grasos. Se han utilizado dosis de 200 mg a 1300 mg de AGPI-CL /d. Gibson demostró que para lograr elevaciones significativas de DHA en el plasma y los eritrocitos de los lactantes lo óptimo es elevar el contenido de DHA al 0.8% de los ácidos grasos totales de la leche materna. Se observa correlación moderada entre el contenido de DHA de la leche y el índice de desarrollo mental de Bayley (IDM), a los 12 meses.¹⁰

En el estudio de Jensen se administraron 200 mg de DHA al día, a madres gestantes en el tercer trimestre, lo que incrementó en el plasma y eritrocitos los productos; sin embargo, no hubo diferencias significativas en valoraciones conductuales o electrofisiológicas de la agudeza visual a los 4, 8 y 12 meses de vida.¹¹

En el estudio de Helland⁵ se observó que los hijos de madres alimentadas con dietas enriquecidas con n-3 tuvieron resultados más altos en el "Mental Processing Composite of the K-ABC" a los 4 años. Esto se correlacionó con el perímetro cefálico al nacer. Las pruebas de procesamiento mental se correlacionaron con la ingestión materna de DHA y de EPA. El análisis multivariado aplicado demostró que el DHA es el único factor significativo de influencia en el procesamiento mental.

Los estudios que informan las reservas de AGPI-CL en madres primigestas, secundigestas y multigestas muestran una disminución gradual de estas reservas. Pero también señalan que las reservas de los AGPI-CL pueden conservarse si las madres consumen raciones ocasionales de pescado.

En población mexicana la principal fuente de AGPI omega-3 son el atún y la sardina en lata, mientras que de omega-6 son el huevo y la leche de vaca.

Recomendaciones

Se recomienda que los AGPI-CL sean un 10% del consumo energético diario (14 g por día en una dieta de 2000 Kcal). Otros estudios recomiendan porcentajes de DHA 0.3 a 0.4% del total de los ácidos grasos de la leche. Se han observado ganancias en las concentraciones plasmáticas y eritrocitarias de los niños alimentados con más de 0.8% de DHA en la leche materna.⁴

Las concentraciones de AA que se han empleado son de 0.3 a 0.6% de los ácidos grasos de las leches enriquecidas. El análisis multivariado aplicado demuestra que el DHA es el único factor significativo de influencia en el mejor procesamiento mental. El enriquecimiento de fórmulas con AA parece ser un factor aceptable para equilibrar la proporción de los ácidos grasos (Cuadro 1).^{1,4}

Deficiencias y excesos

Los estudios clínicos han determinado valores plasmáticos más bajos de DHA y AA en lactantes alimentados

Cuadro 1. Recomendación de los expertos en favor de incluir los LCPUFA en fórmulas infantiles

Organización	Recomendación
Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición (ESPGAN siglas en inglés) (1991)	Lactantes con bajo peso al nacer: 0.5 % del total de ácidos grasos como n-3 LCPUFA (DHA) y 1% de n-6 LCPUFA (ARA) sin exceder 1% y 2% respectivamente.
Fundación de Nutrición Británica (BNF siglas en inglés) (1992)	Lactantes prematuros y nacidos a término: 0.2% de energía en forma de DHA y 0.2% de energía en forma de ARA (aproximadamente 0.4% del total de ácidos grasos de cada uno).
Organización de Agricultura y Alimentos y la Organización Mundial de la Salud (FAO/WHO siglas en inglés) (1994).	Lactantes prematuros: 40 mg/kg peso corporal/día de DHA; 60 mg/kg/día de ARA + LCPUFA asociados de n-6; (aproximadamente igual a 0.6% del total de ácidos grasos como DHA y 0.9% como ARA). En lactantes a término: 20 mg/kg/día de DHA; 40 mg/kg/día de ARA + LCPUFA asociados con n-6; (aproximadamente igual a 0.35% del total de ácidos grasos como DHA y 0.7% como ARA).
Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y Lípidos. (ISSFAL, siglas en inglés) (1994).	Lactantes prematuros: 35-75 de DHA/kg/día; 60-100 mg de ARA + LCPUFA asociados de n-6/kg/día; (aproximadamente igual a 0.53% - 1.12% del total de ácidos grasos como DHA y 0.9% - 1.5% como ARA).
Unión Europea (EU siglas en inglés) (1996)	Permitió la adición de LCPUFA a las fórmulas infantiles en los niveles de la leche materna, con un máximo de 1% del total de ácidos grasos como n-3 LCPUFA (DHA) y 2% del total de ácidos grasos como n-6 LCPUFA (ARA).
Institutos Nacionales de la Salud (NIH), Centro de Genética, Nutrición y Salud, Sociedad Internacional para el Estudio de los Ácidos Grasos y Lípidos (ISSFAL) (1999).	Infantes prematuros y a término: ingesta adecuada en una fórmula, estableció 0.35% del total de ácidos grasos como DHA, y 0.50% como ARA.
Fundación para la Salud de los Niños, Alemania (2001).	Fórmulas para prematuros: Deben contener por lo menos 0.35% del total de ácidos grasos como DHA y 0.4% de ARA. Fórmulas para lactantes a término: Deben contener por lo menos 0.2% del total de ácidos grasos como DHA y 0.35% de ARA.

ARA: ácido araquidónico; DHA: ácido docosahexaenoico; LPUFA: ácido graso poliinsaturado de cadena larga.

con leche maternizada comparados contra aquellos alimentados con leche materna.¹²

El período más vulnerable del desarrollo neuronal es durante el crecimiento embrionario y fetal. Hay evidencia retrospectiva y prospectiva de que la nutrición materna antes de la concepción es muy importante

para un buen resultado del embarazo. Los estudios sobre nutrición materna en el embarazo muestran más relación con el peso al nacer y la circunferencia cefálica. Crawford (1993), estudió 513 embarazos y observó que la ingestión de nutrimentos de madres de bebés con bajo peso al nacer estaba por debajo del de las madres cuyos bebés pesaban 3.5 a 4.5 kg con morbilidad más baja. Estos estudios revelan que los bebés con crecimiento intrauterino y prematuro retardados, nacieron con déficit de los ácidos grasos esenciales (AA y DHA). La deficiencia de DHA cerebral ha mostrado experimentalmente, daño en el desarrollo visual y cognitivo y también causa de hemorragia; esto sugiere que existe una forma de prevención y tratamiento de estos tipos de desórdenes relacionados con la integridad de membrana.¹³

El transporte facilitado de los AGPI y en particular del DHA hacia el feto es una función placentaria importante para la formación adecuada de los fosfolípidos de membrana y por lo tanto, decisiva para la calidad de mielinización del sistema nervioso central del bebé. Una función placentaria comprometida se correlaciona con signos de patología vascular. Las concentraciones plasmáticas elevadas de homocisteína son un riesgo independiente de enfermedad vascular oclusiva prematura. En la mujer embarazada con signos de vasculopatía placentaria se han observado valores elevados de homocisteína que se correlacionan positivamente con el contenido de DHA de los fosfolípidos eritrocitarios de sus bebés, por lo que podrían utilizarse como indicadores de la integridad vascular placentaria.¹⁴

Los ácidos grasos de cadena larga n-3 y n-6, DHA y ARA, son importantes en el desarrollo fetal, pero disminuyen en la madre durante el embarazo ya que ella transfiere sus reservas al feto para su desarrollo *in útero* y posteriormente para cubrir la lactancia óptima del recién nacido. Por esto la mujer embarazada debe aumentar el consumo de estos ácidos grasos para mantener reservas adecuadas y asegurar un aporte óptimo al bebe. El tratamiento con estos aceites no produce toxicidad materna ni cambios en las pérdidas pre- y post- implantación, reabsorciones, nacimientos a término o sobre el sexo del bebé. Ninguno de los aceites ricos en n-3 o n-6 han causado malformaciones fetales; tampoco efectos renales por las variaciones en

su concentración sanguínea, que se ha descrito como dosis no dependiente. Se concluye que estos aceites no son teratogénicos a dosis hasta 100 veces mayores de los niveles comúnmente esperados.¹⁵

Relación con neurodesarrollo

El complemento de fórmulas con DHA y AA eleva las concentraciones en el plasma y en los eritrocitos. Se ha observado superioridad en escalas cognitivas y visuales en lactantes cuya alimentación se ha enriquecido con DHA; que se correlaciona con la elevación en plasma y eritrocitos.

En estudios postmortem realizados en Australia y Gran Bretaña de lactantes alimentados con leche materna y otros alimentados con leche en polvo, que murieron súbitamente en el primer año de vida, no se observó diferencia entre el contenido cerebral de DHA y AA, a pesar de que hubo diferencia en los niveles de plasma y de eritrocitos a favor de aquellos alimentados con leche materna.^{16,17}

DHA y ARA son importantes para el desarrollo del sistema nervioso central en mamíferos. Existe un crecimiento acelerado del cerebro humano durante el último trimestre del embarazo y el primer mes postnatal, con un gran aumento en el contenido de DHA y ARA cerebral. El feto y el bebé recién nacido dependen básicamente del aporte materno de ácidos grasos.

Las pruebas de inteligencia (Mental Processing Composite Score) se correlacionan significativamente con la dimensión de la circunferencia de la cabeza al nacimiento ($r=0.23$), pero no con el peso al nacer y la talla gestacional. Las pruebas de procesamiento mental de los niños evaluadas a los 4 años de edad, correlacionan perfectamente con el consumo materno de DHA y EPA durante el embarazo. En estos modelos de regresión múltiple, el consumo materno de DHA durante el embarazo fue la única variable de significancia estadística para estas pruebas de proceso mental realizadas a los 4 años de edad en estos niños. Por estas razones el consumo de ácidos grasos de cadena muy larga durante el embarazo y la lactancia son favorables para el desarrollo mental posterior de los niños.⁵

Los tejidos nerviosos y la retina son ricos en DHA, un ácido graso indispensable, que es producto de la elongación y desaturación del ácido alfa-linolénico. Se han observado niveles plasmáticos y de membrana

bajos de DHA, al mismo tiempo que función neuronal dañada (desarrollo psicomotor, disturbios visuales) en bebés prematuros alimentados con fórmulas lácteas estándar, lo que no se observa en los bebés alimentados al seno materno. Este efecto se debe a la falta de ácidos grasos de cadena larga (> 20 átomos de carbono) en estos productos lácteos. La suplementación con ácido alfa linolénico tan sólo por 15 días muestra incrementos significativos en el DHA plasmático y eritrocitario en los prematuros alimentados con fórmulas complementadas con ácido alfa linolénico.¹⁸

Sin embargo, hay una relación entre el estado de DHA del niño y la madurez de la retina al nacimiento. La medición de la sensibilidad de la retina correlaciona significativamente con el estado de DHA en la sangre del cordón umbilical. Estos datos muestran una asociación entre el estado de DHA de los niños a término y la sensibilidad de la retina, lo que sugiere un papel esencial de los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga en el desarrollo y función de la retina. Sin embargo, el DHA materno no se asocia significativamente con la sensibilidad de la retina del infante y tampoco se asocia directamente a la suplementación materna.¹⁸

La desnutrición durante períodos sensibles como el embarazo, puede ser causa de enfermedades en la vida adulta; se puede afectar el desarrollo del cerebro y la retina. Esto se debe a la falta de AGE e involucra a los bebés prematuros, particularmente cuando el desarrollo de la membrana celular es muy vulnerable. Estos datos deben verse con cautela, ya que pueden ser más importantes las influencias genéticas y del medio ambiente. Hay muchas razones para favorecer la lactancia, en lugar de alimentar con fórmulas lácteas; entre otras mejoran la percepción (conocimiento) y la función visual. La leche materna contiene ácido docosahexaenoico y ácido araquidónico, esenciales y suficientes para el desarrollo normal del cerebro, que a menudo no existen o las hay en bajas concentraciones en las fórmulas. Aunque son importantes la habilidad y educación de la madre para dar al niño mayores oportunidades, no puede negarse la importancia de la composición de leche humana.²⁰

Comentario

Los resultados de valoración cognitiva al año de vida, tienen una pobre correlación con el desempeño en la

edad escolar. Los protocolos de valoración de función visual se basan en la medición de la agudeza visual con potenciales visuales provocados y pruebas de conducta para valorar la agudeza visual; sin embargo, las conclusiones a este respecto deben tomarse con reserva.

El sistema nervioso es, después del tejido adiposo, el tejido que tiene la concentración más alta de lípidos. Los fosfolípidos de membrana de este tejido poseen una alta concentración de ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga de las familias n-3 y n-6, derivadas de los ácidos grasos esenciales correspondientes. El ácido docosaheptaenoico (22:6n-3) se encuentra en las concentraciones más altas en la materia gris y en los fotorreceptores de la retina. La deficiencia de LCPUFA n-3 en niños, principalmente en el bebé pretérmino, modifica las funciones neuronales causando deficiencias en el aprendizaje y anomalías de la función visual. La nutrición lipídica adecuada de la madre antes del embarazo, durante el embarazo y durante la lactancia determina la transferencia de los ácidos grasos al feto y al bebé, respectivamente. Los LCPUFA son indispensables en infantes pretérmino, quienes tienen bajos depósitos de lípidos. Por esta razón las fórmulas infantiles, principalmente para los bebés de pretérmino, deben incluir proporciones adecuadas de LCPUFA n-3 y n-6 obtenidas de vegetales marinos.²¹

COLINA

Es una amina cuaternaria presente en los tejidos, sobre todo como fosfolípidos (fosfatidilcolina y esfingomiélna). La fosfatidilcolina es el fosfolípido predominante en todas las membranas celulares, aunque en pequeña proporción sus metabolitos: factor activador de plaquetas, acetilcolina, fosfocolina, glicerofosfocolina y betaína.

La colina o sus metabolitos son importantes en la estructura e integridad de las membranas celulares. Son la fuente más importante del grupo metilo e influyen en forma directa en la neurotransmisión colinérgica; son necesarias para el transporte y metabolismo de los lípidos.²²

La leche humana es rica en colina y sus ésteres. La ingestión de colina es de 1.2 mmol/día, si se tiene en cuenta que un recién nacido ingiere 800 mL de leche al

día. La ingestión diaria de un adulto es de 5mmol/día. Las células epiteliales mamarias tienen la capacidad de concentrar la colina de la sangre materna.

Cuadro 2. El contenido de colina de algunos alimentos²³:

Alimento	Colina	Concentración ($\mu\text{mol/kg}$)	
		Fosfatidilcolina	Esfingomiélna
Manzana	27	280	15
Plátano	240	37	20
Hígado de res	5831	43500	1850
Filete de res	75	6030	506
Mantequilla	42	1760	460
Coliflor	1306	2770	183
Aceite de maíz	3	12	5
Café	90	34	23
Pepino	218	76	27
Huevo	42	52000	2250
Refresco	2	4	3
Jugo de uva	475	15	5
Lechuga	2930	132	50
Margarina	30	450	15
Leche entera de vaca	150	148	82
Naranja	200	490	24
Cacahuate	4546	4960	78
Papas	511	300	26
Jitomate	430	52	32

La colina tiene tres funciones metabólicas:

1. Precursor de la síntesis de fosfatidilcolina
2. Formador de los grupos metilo
3. Precursor de la biosíntesis de acetilcolina

La colina se absorbe en el intestino principalmente a nivel de yeyuno. Las bacterias intestinales la degradan para convertirla en betaína y forman metilaminas; la colina que sobrevive a esta selección se absorbe. Las secreciones pancreáticas y de la mucosa intestinal contienen enzimas (fosfolipasas A1, A2 y B) capaces de hidrolizar la fosfatidilcolina de la dieta. La colina libre entra a la circulación portal hepática.

El feto recibe grandes cantidades de colina a través de la placenta como una reserva especial que asegura su aporte a futuro. Todos los tejidos acumulan colina por difusión y transporte pasivo, pero la utilización por el hígado, riñón, glándula mamaria y cerebro son especialmente importantes. Por un mecanismo de transporte específico la colina atraviesa la barrera hematoencefálica a una velocidad proporcional a la concentración sérica, lo cual es muy importante en el recién nacido. Una pequeña parte de la colina se acetila catalizada por la enzima acetiltransferasa que

se encuentra en las terminales de la neurona. El aumento en la liberación de la acetilcolina en la sinapsis neurotransmisora es responsable del incremento de su producción en el cerebro. Los fosfolípidos de colina en las neuronas colinérgicas son precursores para la síntesis de acetilcolina.²⁴

La biosíntesis de la fosfatidilcolina se lleva a cabo a través de dos vías:

1. La colina se fosforila y se convierte en difosfocolina de histidina; este intermediario en combinación con diacilglicerol, forma fosfatidilcolina y monofosfato de citidina.

2. La fosfatidiletanolamina se metila y convierte a fosfatidilocolina a través de s-adenosinmetionina.

Estos mecanismos ocurren en el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi; regulan el metabolismo de los ácidos grasos. Estas vías son más activas a nivel hepático; también se presenta en órganos como el cerebro.

La placenta regula el transporte de la colina al feto; la concentración de colina en el líquido amniótico es 10 veces más alta que en la sangre materna. La leche materna proporciona grandes cantidades de colina al neonato.

La colina en el neurodesarrollo

Los estudios del desarrollo del cerebro de ratas tratadas con colina mejoró la memoria de larga duración, lo que se relaciona con la formación de neuronas colinérgicas (neurogénesis prenatal) y las conexiones nervio-nervio (sinapsis posnatal) en el área cerebral de la memoria (hipocampo y región basal del cerebro anterior). Se desconoce la forma en que la colina induce este cambio permanente en la memoria.²⁵

Estudios previos en ratas han mostrado que la colina en la dieta materna aumenta el tamaño del cuerpo celular de las neuronas colinérgicas y disminuye la actividad de la colinaacetiltransferasa en el cerebro. La neurogénesis y el tiempo utilizado en la diferenciación neuronal son necesarios para la adquisición del aprendizaje, la memoria a largo plazo y el procesamiento temporal.²⁶

Los neurotransmisores son importantes para la memoria de aprendizaje y para la conducta. Estos transmisores incluyen a la acetilcolina que participa en las contracciones musculares como en los casos de miastenia gravis. La colina es el precursor del neurotransmisor

acetilcolina y se encuentra en forma de fosfatidilcolina y lecitina en muchos alimentos, pero la fuente más rica utilizada por el cerebro es la endógena.

Deficiencia de colina

Las consecuencias bioquímicas y fisiológicas de una dieta deficiente en colina se observan en el hígado, el riñón, el páncreas y el cerebro. A nivel hepático se acumulan grandes cantidades de triglicéridos que ocasionan infiltración grasa debido a que el triacilglicerol debe almacenarse como una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL); para ser retirada del hígado, la fosfatidilcolina es un componente esencial de las VLDL.

La deficiencia de colina a nivel renal compromete la absorción de agua y la excreción de sodio. La deficiencia aislada de colina es carcinogénica.²⁷

NUTRIMENTOS INORGÁNICOS

HIERRO

La deficiencia de hierro, es la deficiencia nutricional específica más prevalente, tanto en países pobres como en los industrializados. Los grupos más vulnerables son los niños menores 5 años de edad y las mujeres embarazadas. Es uno de los 10 riesgos, tanto mundial como regional, más importantes por la elevada mortalidad que origina.

En nuestro país la deficiencia de hierro también es un problema de salud pública; de acuerdo con la segunda encuesta nacional de nutrición²⁸, para la población menor de 2 años de edad, la ferropenia moderada a severa (hierro sérico < 49 microgramos/L) o la anemia (hemoglobina < 11 g/dL) varían entre 23.2 a 54.4 % y entre 13 y 48.8% respectivamente²⁹, según la región geográfica.

Los efectos de la deficiencia de hierro y la anemia secundaria en la etapa pediátrica han sido motivo de amplias investigaciones, incluyen el menor rendimiento en las actividades físicas cotidianas³⁰, el menor coeficiente intelectual³¹ y problemas de neurodesarrollo^{32,33} así como dificultades para incorporarse a la cadena productiva.³⁴

Los estudios en lactantes con anemia ferropénica, con seguimiento hasta los 10 años de edad³⁵, muestra-

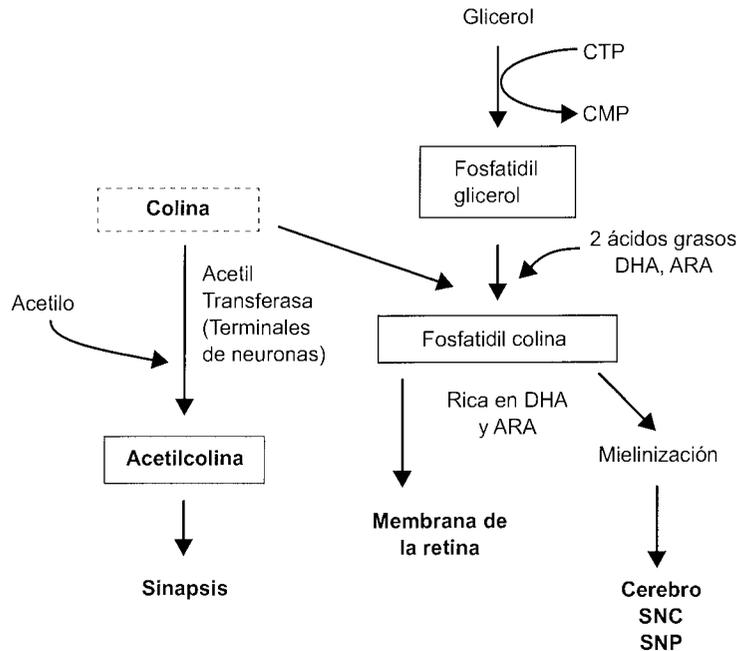


Figura 1. Metabolismo de la colina.

ron un menor coeficiente intelectual que sus controles no deficientes, a pesar de haberse corregido la deficiencia de hierro. Actualmente se considera que las alteraciones del neurodesarrollo en el lactante menor no son reversibles al corregir la anemia o la deficiencia de hierro³⁶.

Se trata de determinar si existe una relación proporcional entre la magnitud y la duración de la deficiencia de hierro en su efecto sobre el neurodesarrollo en lactantes ferropénicos no anémicos.

Otra variable que se debe tener en cuenta es la velocidad de crecimiento. Hay evidencias que señalan que los lactantes con mayor ganancia de peso consumen más rápidamente las reservas de hierro, mientras que aquellos con pobre ganancia ponderal, presentan menor prevalencia de deficiencia de hierro.

Se recomienda dar suplemento de hierro en el embarazo, para prevenir el parto prematuro, el bajo peso del producto y para favorecer las reservas en la etapa neonatal y durante el primer año de vida.

El cerebro obtiene el hierro de la reserva plasmática a través de la transferrina; además, tiene un mecanismo de almacenamiento celular específico (H y L isoformas de ferritina) y un depósito funcional de hierro en cada célula.

Los plexos coroides son el sitio principal de regulación para la entrada y salida del hierro al cerebro. No todas las regiones del cerebro contienen el mismo nivel de hierro. La concentración más alta se encuentra en el globo pálido, en el núcleo caudado, el putamen y la sustancia negra. La concentración de hierro cerebral es alta al nacer y disminuye durante la lactancia; se incrementa nuevamente a la par de la mielinización.

Fuentes

En los primeros meses de la vida la fuente principal de hierro es la leche materna y las fórmulas adicionadas con hierro, aunque se recomienda suplementar con hierro adicional en los lactantes de término de los 4 a 6 meses. Lo más recomendable es que se obtenga este elemento de los alimentos; en esas edades puede obtenerse de los cereales y la carne. Cuando no se puede consumir suficiente hierro por la dieta, se debe continuar con la suplementación hasta los 12 meses.

En lactantes prematuros se debe suplementar el aporte de hierro a partir del primer mes de vida y hasta los 12 a 17 meses; si son alimentados con fórmulas a base de soya, deben recibir mayores suplementos de hierro.

A continuación se mencionan los alimentos que contienen hierro y disponibles en nuestro país.

Nuez del Brasil	Sardinias
Brócoli	Almendras
Frijol	Queso parmesano
Soya	Leche o queso ricota
Semillas de girasol (sopa de pasta)	Dientes de león (hojas)
Miel de arce	Hojas de betabel
Queso cottage	Habas
Espinacas	Alcachofas
Acelgas	Durazno
Verdolagas	Uva
Salmón	Fresas
Queso mozzarella	Garbanzo
Chícharos	Lentejas

Hay factores que pueden modificar la reserva de hierro en los lactantes de 4 a 18 meses de edad, a saber:

- Dieta (ingesta)
- Fisiológicos (relacionados con cada individuo)
- Ambientales

Las recomendaciones para lograr una mejor absorción del hierro, son las siguientes:

- Mejorar la selección de los alimentos.
- Incluir una fuente de vitamina C.
- Incluir en cada comida alguno de los siguientes alimentos: carne, pescado, aves de corral.
- Reducir el consumo de leche a no más de 1 litro diario.

Recomendaciones

Los niños de término, a partir de los 4 a 6 meses deben recibir 1 mg/kg/día de hierro elemental de preferencia proveniente de los alimentos tales como cereales en polvo y carnes.

En los prematuros se recomienda suplementar con 2 mg/kg/día a partir del primer mes de vida, al mismo tiempo que un aporte suficiente de vitamina C para favorecer su absorción; se puede suspender esta suplementación hasta los 12 a 17 meses.

Si la alimentación es con fórmula derivada de soya, lo recomendable es suplementar con 1.8 mg/kg/día.³⁷

Deficiencias y excesos

Cuando no existe hierro ya sea circulante o en los depósitos en suficiente cantidad se origina una anemia o

una ferropenia respectivamente, los niveles considerados para anemia son hemoglobina < 11g/dL y para ferropenia moderada a severa, < 49 microgramos/L.³⁸

La deficiencia de hierro en el cerebro causa alteraciones regionales de su desarrollo, ya que este elemento juega un papel importante en la organización del crecimiento axonal y sináptico durante las etapas tempranas del crecimiento cerebral. La concentración excesiva de hierro puede causar enfermedad o toxicidad.

La hemocromatosis es una enfermedad que ocurre en 12 % individuos no negros y 30% en individuos negros. El tratamiento consiste en una flebotomía semanal; desferriozamina B, EDTH disódico cálcico.

Toxicidad: La talasemia menor, la anemia sideroblástica, la anemia hemolítica crónica, la anemia aplásica, la eritropoyesis ineficaz, la sobrecarga de hierro por transfusión, la porfiria cutánea tardía y la hiperhomocisteinemia³⁹.

Relacion con el neurodesarrollo

La gran mayoría de estudios en humanos indican que los lactantes con deficiencia de hierro tienen alteraciones entre los 6 y 24 meses de edad, algunas de ellas de difícil corrección. Pueden manifestarse en su conducta, su función cognitiva y cerebral; alteraciones en la función motora fina, en la visión, problemas en el lenguaje y en la esfera personal social⁴⁰

Un estudio con lactantes mexicanos entre los 6 y 8 meses de edad, deficientes de hierro no anémicos comparados con un grupo control, valoró el crecimiento y el neurodesarrollo. En las variables relacionadas con crecimiento pondero-estatural no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, pero en lo referente al neurodesarrollo valorado por la prueba de Bayley I, los pacientes con deficiencia de hierro sin anemia, tuvieron puntuaciones menores estadísticamente significativas en sus esferas psicomotora y mental.³⁸

ZINC

El zinc es un elemento rastro (trace) indispensable en la nutrición humana; en el metabolismo subcelular. Existen cientos de enzimas que lo contienen como cofactor importante.

Tiene función catalítica y estructural en proteínas y biomembranas; es importante en las estructuras llamadas "dedos de zinc" necesarios para la transcripción de ciertas proteínas. La configuración de estos "dedos de zinc" está determinada por su unión específica al DNA. Esta unión de cada átomo de zinc a una base nitrogenada específica, inicia el proceso de la transcripción y la expresión genética ⁴¹.

Fuentes

Las fuentes óptimas de zinc son los productos animales y principalmente la carne roja de res y de ternera; los ostiones. Las vísceras de muchos animales son una buena fuente y de éstas el hígado, los sesos, las ubres y las criadillas son las más importantes. En nuestra gama de alimentos mexicanos existe la moronga o rellena que también contiene cantidades apreciables de este mineral. ⁴²

Recomendaciones

Los requerimientos nutricionales maternos durante el embarazo son 15 a 25 mg/día adicionales a los 15 mg necesarios para la mujer normal no embarazada o la que esté en etapa de lactancia ⁴³.

Deficiencia

Debido a que el zinc interactúa con más de 300 enzimas y proteínas, los efectos de su deficiencia son muy amplios. La deficiencia severa de zinc (descrita por Prasad en 1961) en modelos animales causa privación fetal, complicaciones del parto y muerte neonatal. En la deficiencia ligera no se han observado problemas en el parto ni malformaciones fetales, pero sí ruptura prematura de membranas.

Algunos estudios han mostrado que los valores bajos de zinc en el plasma de la madre son un factor de riesgo importante de malformaciones congénitas; sin embargo, los valores plasmáticos de zinc durante la gestación no siempre son indicadores útiles del estado nutricional respecto al zinc, ya que los niveles sanguíneos disminuyen durante la gestación a un nivel constante en el tercer trimestre del embarazo. No se ha esclarecido el papel del zinc como un factor de riesgo de niños pretérmino ⁴⁴

La deficiencia de zinc conduce a enanismo, hipogonadismo, deficiencia de hierro y esquistosomiasis.

Exceso y toxicidad del zinc

Altas concentraciones de zinc intracelular pueden matar neuronas. Yokohama (1986) demostró que 30 μ moles /L o más de zinc en cultivos celulares "matan" o destruyen neuronas. Estos datos fueron corroborados por Frederickson *in vivo* (1988).

Utilizando técnicas de fluorescencia se demostró pérdida de zinc de las terminales presinápticas de los axones del hipocampo y signos de degeneración. Por lo tanto, el estado nutricional referente al zinc afecta las respuestas sinápticas en el hipocampo. ⁴⁵

Relación del zinc con el neurodesarrollo

El zinc participa en la síntesis del DNA y es indispensable para el crecimiento celular, la diferenciación y el metabolismo. La deficiencia de zinc puede interferir con la formación de múltiples órganos y sistemas cuando el crecimiento y el desarrollo son muy rápidos o cuando las demandas nutricionales son altas. ⁴²

El papel fisiológico del zinc durante períodos de crecimiento y desarrollo rápidos, pone de relieve su importancia durante los períodos de gestación y crecimiento fetal. Cerca del 82% de las mujeres embarazadas en el mundo tiene deficiencia de zinc. En México la deficiencia tiene gran relación con el consumo elevado de taninos y polifenoles que existen en las leguminosas de amplio consumo, como los frijoles. Durante los últimos dos trimestres del embarazo se recomienda que la mujer reciba 3 mg de Zn/d asumiendo que la biodisponibilidad es del 20%. En países en desarrollo el promedio de ingestión dietaria de zinc es de 15 mg/d en mujeres embarazadas ⁴⁶.

La deficiencia acentuada de zinc daña el funcionamiento neuromotor y cognitivo de los adultos. Cuando se induce deficiencia de zinc, administrando grandes dosis de histidina, se causa una excreción urinaria elevada de zinc; los sujetos desarrollan percepción anormal a los sabores (disgeusia) y menor agudeza sensorial (hipogeusia); presentan ataxia, depresión, alucinaciones y paranoia.

En los niños, hijos de madres deficientes en zinc con acrodermatitis entero-hepática ocurren malformaciones cerebrales y se ha asociado también a anencefalia fetal. ⁴⁷

La influencia del zinc gestacional materno sobre el desarrollo postnatal se expresa como alteraciones en el desarrollo neurológico en el feto.

El neurocomportamiento fetal refleja la función neuronal y es continua con el funcionamiento postnatal. Este neurocomportamiento fetal puede medirse por métodos no invasivos como la actividad cardíaca fetal que es influida por factores neuronales y no neuronales⁴⁸.

El cerebro contiene grandes cantidades de zinc, gran parte del cual está unido a metaloenzimas relacionadas con la expresión genética.

El 10% del zinc cerebral está situado en un área que se puede detectar fácilmente por tinciones histoquímicas. El área "quelable" está en las vesículas sinápticas y se puede liberar por excitación; tienen un papel importante en la modulación de la señal sináptica. Cada neurona debe ser capaz de mantener el requerimiento de zinc y su recambio constante en ciertos límites.

Las neuronas contienen zinc unido a una proteína, la metalotioneína III que tiene importancia para amortiguar los niveles citoplásmicos del zinc. Esta proteína confiere resistencia a la toxicidad extracelular del zinc.

El zinc es secuestrado por las vesículas sinápticas y este proceso se estimula cuando las neuronas crecen en medios ricos en zinc.⁴⁹

SELENIO

La biodisponibilidad de este elemento es la proporción del nutrimento ingerido que se utiliza para funciones fisiológicas normales o para su almacenamiento. La proporción del nutrimento absorbido del tubo digestivo es la que determina la biodisponibilidad además de la utilización tisular y de la excreción renal. El conocimiento sobre la absorción del selenio en los alimentos o los suplementos no predice su utilización, debido a que la biodisponibilidad depende de la conversión del selenio absorbido en una forma biológicamente activa y de su retención tisular.

Tienen importancia dos características: 1) la absorción; retención, distribución o ambas tisular de alimentos con selenio marcado isotópicamente y 2) los cambios en la actividad de la glutatión peroxidasa plaquetaria, las concentraciones de selenio plasmático o las dosis.

La selenometionina se absorbe y retiene más eficazmente que los seleniatos inorgánicos o el selenito y el seleniato se absorbe más eficientemente que el selenito, pero no es muy eficaz para mantener el estatus de selenio, como las harinas ricas en selenio o las levaduras. El cuadro 3 muestra datos sobre el balance del selenio y su absorción.

Cuadro 3. Balance y absorción de selenio en mujeres embarazadas y no embarazadas

	No embarazadas	Embarazo temprano	Embarazo tardío
n	6	6	4
Consumo de Se (ug/d)	150 ± 2	154 ± 1	158 ± 2
Absorción de Se (%)			
Trazador	78 ± 2	81 ± 1	84 ± 1
Balance	81 ± 0.4	78 ± 2	82 ± 1
Se fecal	28 ± 1	33 ± 1	28 ± 1
Se urinario	111 ± 2	100 ± 6	96 ± 2
Balance de Se	11 ± 2	21 ± 4	34 ± 2

La absorción del grupo varía de 78 a 84%. El selenio aparentemente no está regulado homeostáticamente por el intestino; la regulación renal parece ser el medio por el cual está controlado el contenido de selenio corporal. El cuadro también muestra que la mujer embarazada excreta menos Se urinario que la no embarazada y que la conservación de Se fue mejor en la fase tardía del embarazo que en la temprana. De esta forma la mujer embarazada "protege" sus requerimientos de selenio para el embarazo disminuyendo las pérdidas urinarias.

Se estima que se acumulan aproximadamente 5 kg de tejido magro durante el embarazo. Si asumimos que ese tejido magro contiene 0.2-0.3 mg de Se/kg, la retención promedio diaria en una cifra media de 280 días de embarazo, es aprox 3.5 a 5 ug. Por lo tanto, la retención neta de Se en el segundo y tercer cuarto del embarazo es de 10 a 23 ug/d respectivamente.⁵⁰

El selenio participa en la protección celular antioxidante y en el metabolismo energético. La deficiencia franca existe en casos de cardiomiopatía juvenil y de condrodistrofia. El Se plasmático se ha encontrado elevado en niños pretérmino comparado con los niños de término. Existe asociación entre deficiencia de Se y morbilidad respiratoria neonatal. Hay poca evidencia de efectos directos de la deficiencia en el feto.⁴⁴

Fuentes

No existe un cuadro completo del contenido de selenio de los alimentos. Su concentración en ellos depende de la disponibilidad de selenio en el suelo y en el agua usada para el alimento. Un problema en la medición, común a otros oligoelementos, es el avance constante de las técnicas de análisis de minerales que tienden a crear dudas sobre los valores ya existentes. Los alimentos como fuentes importantes de selenio son nueces de Brasil, pescados y mariscos, riñones, hígado, carne, aves y vegetales; el de los granos varía según el sitio en que se cultivan (Cuadro 4).

Cuadro 4. Contenido de selenio en alimentos mexicanos de amplio consumo⁵¹

Alimento	Concentración promedio (ug/100g)	Intervalo (ug/100g)
Tortilla de maíz	3.49 ± 0.33	3.13 -3.79
Arroz	5.12 ± 0.75	4.59 -5.65
Frijol negro	3.47 ± 0.50	2.97 -3.98
Café soluble	4.37 ± 0.34	4.13 -4.61
Sopa de pasta	14.42 ± 1.12	13.62 -15.21
Plátano	9.64 ± 0.25	9.47 -9.82
Manzana	6.28 ± 0.63	5.57 -6.75
Jitomate	5.21 ± 0.78	4.34 -5.84
Leche entera	5.34 ± 0.45	4.89 -5.79
Pierna de cerdo	18.07 ± 1.02	16.93 -18.93
Riñón de res	12.10 ± 0.41	11.81 -12.39
Atún en aceite	10.96 ± 0.12	10.77 -10.95
Agua	4.56 ± 1.30	3.65 -5.48

Recomendaciones

La ingestión diaria recomendada (IDR) de selenio por primera vez en 1989 es 55 a 70 ug/día para mujeres y varones adultos, respectivamente y de 40 a 50 ug/día para adolescentes; en niños es de 20 a 30 ug/día y para lactantes de 10 a 15 ug/día⁵³.

El embarazo aumenta la IDR en 10 microgramos y la lactancia aún más. Las necesidades pueden incrementarse según el contenido de ácidos grasos no saturados de la dieta⁵⁴.

Hasta la fecha no se han establecido cuantitativamente los requerimientos de selenio pero se han determinado los niveles de ingestión recomendables. La definición de estos niveles es difícil debido al margen relativamente estrecho entre deficiencia y toxicidad por fenómenos de adaptación.

La ingestión recomendada por el National Research Council de los EE.UU. es de 70 mcg/día para hombres

y 55 mcg/día para mujeres; durante el embarazo y lactancia esta dosis se estima en 75 mcg/día. (Cuadro 5)

Cuadro 5. Ingestión dietética recomendada de selenio⁵²

Edad (años)	IDR (mcg)
Lactantes	
0.0-0.5	10
0.5-1.0	15
Niños	
1-3	20
1-4	20
7-10	30
Hombres	
11-14	40
15-18	50
19-24	70
25-50	70
≥ 51	70
Mujeres	
1-14	45
15-18	50
19-24	55
25-50	55
≥ 51	55
Embarazo	65
Lactancia	> 65
Primeros seis meses	75
Segundos seis meses	75

Toxicidad

Se ha demostrado alopecia, uñas mal formadas, trastornos digestivos y cirrosis del hígado en humanos residentes en zonas seleníferas. Sin embargo, los informes sobre síntomas patológicos por exceso de selenio en humanos son escasos¹⁹. En animales experimentales existe una adaptación; tanto a la ingestión de niveles altos como también bajos de selenio y probablemente exista un mecanismo similar en humanos⁵⁵.

Deficiencia

Generalmente no existe deficiencia de selenio en la población que consume una dieta variada. La enfermedad por deficiencia de selenio es la de Keshan que se observó por primera vez en la provincia de Keshan en China (Whanger, 1998). Puede prevenirse administrando selenio. La enfermedad es frecuente en la adolescencia y se manifiesta inicialmente por rigidez simétrica, tumefacción y a menudo, dolor en las articulaciones interfalángicas de los dedos de las manos, seguidas de osteoartritis generalizada que afecta codos, rodillas y tobillos⁵⁶.

Se ha observado deficiencia de selenio en pacientes desnutridos cuando se alimentan por tiempo prolongado con nutrición parenteral total. También existen concentraciones séricas muy bajas de selenio en pacientes alimentados por vía enteral. La deficiencia de selenio provoca miopatía en la deficiencia endémica o cuando una persona se alimenta artificialmente por ejemplo con nutrición parenteral total por tiempo prolongado. No se sabe si esto depende de algún agente en particular; por ejemplo una infección viral o algún tipo de estrés metabólico⁵⁷.

Relación del selenio con el neurodesarrollo

El contenido del selenio y la actividad de la peroxidasa de glutatión en la leche materna dependen directamente del estado nutricional de selenio de la madre.

Después de varios años de suplementación con selenio en madres finlandesas se observó un aumento significativo de este elemento en la leche y en el suero²⁰. El contenido medio de selenio en la leche es de 70 ug/L; el consumo diario es de 85 ug de Se/día. Si los requerimientos de leche de los niños son de 750 mL/día, el promedio diario de consumo de los niños finlandeses es aproximadamente 55 ug/día⁵⁸.

Este es el consumo necesario para saturar a la GPx plasmática de las madres, la cual disminuye durante los primeros tres meses de lactancia. Los niveles bajos de selenio en el suero (< 45 ug/L) pueden ser un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad coronaria, infarto o cáncer.

No existe información que relacione directamente al selenio con el neurodesarrollo, pero este es un elemento necesario para la protección antioxidante en las membranas de las células nerviosas.

YODO Y HORMONAS TIROIDEAS

La hormona tiroidea juega un papel fundamental y poco conocido en el desarrollo de la neuroretina y del tejido neural⁵⁹. El yodo es un elemento esencial cuya deficiencia es la causa más común de retraso mental y de daño cerebral a nivel mundial; por eso se considera como problema de salud pública en algunos países.

A nivel mundial se estima que 5.7 millones de personas padecen cretinismo; 26 millones sufren de

daño cerebral en magnitudes diversas y 655 millones padecen de bocio.⁶⁰

El yodo interviene en el desarrollo neurológico en las etapas pre y postnatal; rara vez es causa de malformaciones congénitas detectables al nacimiento.

El organismo humano contiene 18 a 20 mg de yodo, 70 a 80% del cual se encuentra en la glándula tiroides. Los valores normales van de 0.08 a 0.06 µg/dL; las cifras menores de 0.08 significan deficiencia; las mayores a 0.1 sugieren un exceso en la administración exógena.

En la etapa fetal, la deficiencia de yodo es causa potencial de abortos, nacimientos prematuros, anomalías congénitas, cretinismo endémico y retraso mental; es responsable de mortalidad perinatal e infantil. En la etapa neonatal y la infancia origina bocio neonatal e hipotiroidismo clínico o subclínico⁶¹.

Los requerimientos humanos que recomienda la WHO (1997) varían de 50 a 180 µg/día, con incremento durante el embarazo y la lactancia (cuadro 6).

Cuadro 6. Requerimientos de yodo

<i>Edad y estado</i>	<i>Recomendación (ug/día)</i>
Embarazo y lactancia	200
Adultos	150
Escolares 7 a 12 años	100
Niños de 2 a 6 años	90
Niños menores de 1 año	50

El yodo es un nutrimento importante ya que forma parte de las hormonas tiroideas particularmente triyodotironina (T3) y tetrayodotironina (T4). Las principales fuentes de yodo son: sal de mesa yodada, mariscos, agua y vegetales en regiones en las que no existe bocio endémico.

VITAMINAS

VITAMINA B-6 (PIRIDOXINA)

La deficiencia de vitamina B-6 es causa de anomalías metabólicas, debido a la producción insuficiente del fosfato de piridoxal. Las principales manifestaciones clínicas son alteraciones dermatológicas como queilosis, glositis y estomatitis así como trastornos neurológicos como debilidad, somnolencia, neuropatías periféricas y convulsiones.

Se ha demostrado en ratas que la piridoxina participa en el desarrollo del sistema nervioso central y que su carencia ocasiona deficiencias neurológicas. Debido a esto se ha señalado su participación en la maduración y buen funcionamiento del sistema nervioso en el ser humano⁶²

Las fuentes principales de B-6 (piridoxina) son: hígado de res, harina de avena, plátano, pollo, carne magra, papa, aguacate, semillas de girasol, nueces, chuleta de cerdo, germen de trigo, arroz integral, ciruelas pasas y carne de res.

La biodisponibilidad de la piridoxina es mayor en los productos de origen animal que en los de origen vegetal.

ÁCIDO FÓLICO

El ácido fólico participa en la síntesis de proteína a través de la síntesis de metionina, la cual permite la disponibilidad de colina y betaína. Las coenzimas del folato intervienen en los sistemas metabólicos que transfieren las unidades de un carbono como ocurre en las siguientes situaciones:

1. Síntesis de novo de purinas: formilación de ribonucleótidos.
2. Biosíntesis de ciertos nucleótidos pirimídicos, como el ácido timidílico.
3. Interconversiones de aminoácidos: serina, histidina y homocisteína.
4. Producción de pequeñas cantidades de RNA, metilación de RNA de transferencia⁶³.

El folato se interrelaciona con la vía metabólica de la colina. El metiltetrahydrofolato y la betaína (derivado de colina) pueden metilar la homocisteína para producir metionina.

La deficiencia de ácido fólico durante la concepción y en el primer trimestre del embarazo puede ocasionar defectos en la formación del tubo neural. Es posible que como consecuencia de la interrelación de la vía metabólica de la colina, el folato también tenga alguna participación en la neurogénesis. Sin embargo, no queda clara la participación de los folatos en la gestación tardía.⁶⁴

Las principales fuentes de ácido fólico son: levadura de cerveza, espinaca, hígado, pollo cocido, germen de trigo, cereales integrales⁶²

Relación con el neurodesarrollo

El papel clave del folato está en la síntesis de DNA; su deficiencia origina la disfunción de las células en división. Hay una relación entre la deficiencia del folato periconcepcional (perinatal) y los defectos del tubo neural. Son evidentes los beneficios de la suplementación. Existen estudios que sugieren una asociación importante entre bajos niveles de folato materno y nacimientos pretérmino⁶⁵.

En los EE.UU. se ha hallado una asociación entre niveles elevados de folato en la semana 30 de gestación y puntuaciones APGAR elevadas en niños de estas madres⁶⁶. La suplementación de folatos prolonga la gestación⁶⁷

CONCLUSIONES Y CONSENSO

Las deficiencias nutricias influyen negativamente en el neurodesarrollo del producto, especialmente durante la gestación y también durante los primeros tres años de vida. Sin embargo, no se puede descartar la influencia de otros factores como el medio ambiente, la maternidad, el nivel sociocultural y las enfermedades intercurrentes.

Se ha revisado el impacto de algunos nutrimentos en el neurodesarrollo, sobre los que se cuenta con mayor información y evidencia de influencia sobre el mismo.

Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

La adición de DHA y AA a fórmulas de leche en polvo mejora el desarrollo visual; mejora la ganancia ponderal de los recién nacidos pretérmino, al comparar la alimentación con fórmulas enriquecidas contra fórmulas no enriquecidas.

El índice de desarrollo mental (MDI) de Bayley muestra mejorías hasta en 7 puntos en lactantes alimentados con fórmulas enriquecidas con DHA y ARA contra los alimentados con fórmulas no modificadas.

Se sugieren más estudios, sobre la composición nutricia de la leche materna, para recomendar modificaciones en la dieta de la madre con aportes definidos de DHA y AA.

Colina

La colina es un elemento importante en el neurodesarrollo; a pesar que se puede sintetizar es indispensable

su presencia a nivel placentario ya que de ello depende su utilización en el feto. En este sentido la alimentación y la síntesis endógena de la madre serán los únicos recursos con los que cuente el bebé en desarrollo.

Micronutrientes

Todos los micronutrientes son indispensables para la función integral y óptima del organismo. La deficiencia de hierro, zinc, selenio, yodo, piridoxina, colina y ácido fólico tienen influencia profunda en el neurodesarrollo. Falta evidencia sobre el impacto de otros nutrientes en el neurodesarrollo; lo que impide emitir recomendaciones más específicas.

Se requieren más investigaciones sobre el efecto de aminoácidos específicos como la arginina y la taurina en el neurodesarrollo de los cuales existe poca evidencia. Proporcionar un adecuado aporte de macro y micronutrientes son factores dietéticos que tienen un efecto profundo en el comportamiento y aprendizaje del individuo. Además de su contenido de nutrientes, la dieta contiene sustancias con efectos positivos o negativos que afectan directamente su metabolismo. Los metabolitos de algunos alimentos, tienen una influencia potencial sobre la neurotransmisión, ya que algunos aminoácidos son precursores de neurotransmisores, necesarios para el neurodesarrollo.

Una alimentación rica en glucosa no sólo eleva la glucosa sanguínea, sino que afecta los índices (ríos) de los aminoácidos que influyen en la neurotransmisión.

La nutrición durante la vida temprana es determinante de la supervivencia neonatal inmediata y del crecimiento y desarrollo mental durante la infancia; también incide en la salud del adulto. Los prematuros, los de bajo peso al nacer y los de muy bajo peso al nacer tienen una alta prevalencia de daño en el neurodesarrollo.

Por lo tanto la nutrición en esta etapa de la vida del ser humano es crucial para todos los fenómenos de crecimiento y maduración intra y extracelular.

Una nutrición adecuada, una dieta completa, variada, equilibrada y funcional proveerá de todas las sustancias necesarias para el crecimiento cerebral y el neurodesarrollo.

Por lo tanto, las recomendaciones no deben limitarse a emitir valores que probablemente sean

insuficientes y de poca trascendencia; deben tomarse en cuenta otros factores en los niños prematuros como la inmadurez del tubo gastrointestinal y del hígado; la incapacidad de síntesis de ciertas enzimas necesarias para el metabolismo y la dificultad de adaptación metabólica, además de los problemas neonatales, como la termorregulación, el gasto de energía, el crecimiento y la reparación de tejidos. La adición de nutrientes a las formulas infantiles no debe cuestionarse; éticamente lo que se debe considerar es por qué no adicionarlos, sobre todo cuando todavía se desconocen importantes áreas en el conocimiento del neurodesarrollo y de su implicación nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shills M. Nutrición en Salud y Enfermedad. Mc Graw Hill 1999, 9a Edición,
2. Bourges HR. Orientación alimentaria: glosario de términos. Cuadr Nutr 2001;24:7-39
3. Martínez M. Requerimientos de ácidos grasos insaturados y desarrollo cerebral del niño. En: Araniz CJ, Gamboa JD, Aparicio E. (eds) Temas de Pediatría. Nutrición. Asociación Mexicana de Pediatría AC. Interamericana McGraw-Hill 1996;pp23-40
4. Silencio Barrita JL. Importancia de los ácidos grasos poliinsaturados en niños. Nutr Clín 2003;6(4):447-60.
5. Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. Pediatrics 2003;111(1):e39-e44.
6. Antal M, Gaal O. Nutritional value of polyunsaturated fatty acids. Orv Hetil 1998;10;139(19):1153-8.
7. Herid WC. Función de los ácidos grasos poliinsaturados en lactantes a término, prematuros y madres en lactancia materna. Department of Pediatrics, Section of Nutrition, USDA/ARS Children's Nutrition Research Center, Baylor College of Medicine. Houston, Texas. 2003
8. Birch EE, Hoffman DR, Uauy R. Visual acuity and the essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. Pediatric Res 1998;44(2):201-8.
9. Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomised controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. Develop Med & Child Neurol 2000;42:174-81
10. Gibson RA, Neumann MA, Makrides M. Effects of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipids fatty acids and neural index of exclusively breast fed infants. Eur J Clin Nutr 1997;51:578-84,.
11. Jensen CL, Maude M, Anderson RE. Effect of docosahexaenoic acid supplementation of lactating women on the fatty acid composition of breast milk lipids and maternal and infant plasma phospholipids. Am J Clin Nutr 2000;71(suppl):292-9
12. Strain J, Bonham MP. Nutrition and neurodevelopment: the search for candidate nutrients in the Seychelles Child Devel-

- opment Nutrition Study SMDJ Seychelles Medical and Dental Journal 2004;7(1):77-83
13. Crawford MA, Doyle W, Leaf A, Leighfield M, Ghebremeskel K, Phylactos A. Nutrition and neurodevelopmental disorders. *Nutr Health* 1993;9(2):81-97.
 14. Bohles H, Arndt S, Ohlenschlager U, Beeg T, Gebhardt B, Sewell AC. Maternal plasma homocysteine, placenta status and docosahexaenoic acid concentration in erythrocyte phospholipids of the newborn. *Eur J Pediatr* 1999;158(3):243-6.
 15. Arterburn LM, Boswell KD, Henwood SM, Kyle DJ. A developmental safety study in rats using DHA- and ARA-rich single-cell oils. *Food Chem Toxicol* 2000;38(9):763-71.
 16. Makrides M, Neuman MA, Byard RW, Simmer K, Gibson RA. Fatty acids composition of brain, retina and erythrocytes in breast and formula fed infants. *Am J Clin Nutr* 1994;60:189-94.
 17. Farquharson J, Cockburn F, Patrick WA, et al. Infant cerebral cortex phospholipid fatty-acid composition and diet. *Lancet* 1992;340:810-3
 18. Crastes de Paulet A, Babin F, Billeaud C, Bougle D, Sarda P, Mendy F. Biological effects on premature neonates of a milk formula enriched with alpha-linolenic acid: a multicenter study. *Bull Acad Natl Med* 1994;178(2):267-73.
 19. Malcolm CA, Hamilton R, McCulloch DL, Montgomery C, Weaver LT. Scotopic electroretinogram in term infants born of mothers supplemented with docosahexaenoic acid during pregnancy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003;44(8):3685-91.
 20. Gordon N. Nutrition and cognitive function. *Brain Dev* 1997;19(3):165-70.
 21. Lutz M. Diet as a determinant of central nervous system development: role of essential fatty acids. *Arch Latinoam Nutr* 1998;48(1):29-34.
 22. Zeisel SH. Dietary Choline: biochemistry, physiology and pharmacology. *Ann Rev Nutr* 1981;1:95-121
 23. Zeisel SH, Blusztajn JK. Choline and human nutrition. *Annu Rev Nutr* 1994;14:269-96
 24. Corneliu NC, Craig DA, Mei-Heng M, Jiannan S. Choline availability during embryonic developments alters progenitor cell mitosis in developing Mouse hippocampus. *Nutritional Neurosciences* 2003;133:3614-18.
 25. Lahey M, Rosen S. Diet and its possible role in developmental disorders. Bamford-Lahey Children's Foundation, 2995 Woodside Road, Woodside CA 94062.
 26. Shils ME. *Nutrición en Salud y Enfermedad*. 9a Ed. Colina y Fosfatidilcolina. Mc Graw-Hill Interamericana 1999;pp591-602
 27. Zeisel SH, Da costa K, Franklin PD, Alexander EA, Lamont JT, Sheard NF, Beiser A. Choline, an essential nutrient for humans. *FASEB J* 1991;5:2093-8.
 28. Rivera DJ, Shamah LT, Villalpando HS, González de Cossío T, Hernández PB, et al. *Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado Nutricio de Niños y Mujeres en México*. Cuernavaca, Morelos, México, Instituto Nacional de Salud Pública 2001.
 29. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la salud en el Mundo. Reducir los riesgos y promover una vida sana. Geneva: WHO 2002.
 30. Dorantes-Mesa S. En diagnóstico de los problemas hematológicos en pediatría. 2ª. ed. México: Ediciones Médicas del Hospital Infantil de México, 1997.
 31. Lozoff B, Brittenham GM, Viteri F, Wolf A, Urrutia J. Developmental deficits in iron-deficient infants: effects of age and severity of iron lack. *J Pediatr* 1982;101:351-7.
 32. Grantham MS, Sni C. A review of studies on the effect of iron deficiency on cognitive development in children. *J Nutr* 2001;131:649-85.
 33. Beard J. Iron deficiency alters brain development and functioning. *J Nutr* 2003;133(Supl 1):14685-725.
 34. Hubt JM. Reversing productivity losses from iron deficiency the economic case. *J Nutr* 2002;132(Supl 4):7945-8015.
 35. Lozoff B, Jiménez E, Haegn J, Mollen E, Wolf A. Poorer behavioral and developmental outcomes more than 10 years after treatment for iron deficiency in infancy. *Pediatrics* 2000;105:51-61.
 36. Logan S, Martins S, Gilbert R. Iron therapy for improving psychomotor development and cognitive function in children under the age of three with iron deficiency anaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD001444.
 37. Kleinman RE. En: *Pediatric Nutrition Handbook*, 5a. ed. USA. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition; 2003-2004;pp299-312.
 38. Baptista-González HA, Barrera-Reyes RH, Rosenfeld-Mann F, Ramírez-Maya A, Jiménez-Quiroz R. Diferencias en el crecimiento y neurodesarrollo en el lactante menor deficiente de hierro no anémico. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2004;61:9-18
 39. Mahan LK. *Escott-Stump S*. En: *Nutrición y Dietoterapia de Krause*. 10ª. Ed. Philadelphia, Pennsylvania, USA. Mc Graw Hill, 2001;pp85-55.
 40. Revisión bibliográfica de Mead Johnson. Diet and its possible role in developmental disorders. 2001
 41. Hambidge M. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000;130:1344S-1349S,
 42. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr* 2003;133:1473s-1476S,
 43. Eidelman AI. The relationship of maternal nutrition to fetal growth and outcome. En: *Nutrition in the female life cycle*. Israeli Danone Institute 2000;pp71-82
 44. Costello AML, Osrin D. Micronutrient status during pregnancy and outcomes for newborn infants in developing countries. *J Nutr* 2003;133:1757S-64S,
 45. Frederickson CJ, Su SW, Silva D, et al. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc containing neuron. *J Nutr* 2000;130:147S-53 S
 46. Osendarp SJM, West CE, Black RE, The need for maternal zinc supplementation in developing countries: an unsolved issue. *J Nutr* 2003;133:817s-27s,
 47. Sanstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. History of zinc as related to brain function. *J Nutr* 2000;130:496S-502s,
 48. Meriardi M, Caufield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Dominici F, Diprieto JA. Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation of fetal heart rate. *Am J Obst Gyn* 2004;190:1106-12
 49. Colvin RA, Davis N, Nipper W, Crater PA. Zinc transport in the brain: routes of zinc influx and efflux in neurons. *J Nutr* 2000;130:1484s-7s,
 50. King JC. Effect of reproduction on the bioavailability of calcium, zinc and selenium. *J Nutr* 2001;131:1355s-8s,.
 51. Anaya RM. Determinación de selenio en 100 alimentos mexicanos seleccionados, tesis experimental, Facultad de Ciencias, UNAM, 2005.

52. National Research Council. Dietary Allowances 10^a Edition, Washington, DC, USA, 1989
53. Casanueva E, Kaufer-Orgías M, Pérez Lizaur AB, Arroyo P. Nutriología Médica, 1^a Edición, Editorial Panamericana, 1995
54. Hadrzunski C. Diabetes and trace elements. J Trace Elem Exp Med 1999;12:367-74
55. Warner K. Selenio, un elemento esencial y tóxico, datos de Latinoamérica. Arch Latin Nutr 1992;42:90-3.
56. Whanger PD. Metabolism of Selenium in Humans. J Trace Elem Exp Med 1998;11:227-40
57. Silencio Barrita JL. Selenio. Nutr Clin 2004;7(1):78-85
58. Kantola M, Mand E, Viitak A, Juravskaja J, Purkunen R, Vartiainen T, Saarikoski S, Pasanen M. Selenium contents of serum and human milk from Finland and neighboring countries. J Trace Elem Exp Med 1997;10:225-32.
59. Sanjiv H. Thyroid hormona and retinal development: and emerging field thyroid. 2004;13:1013-19
60. UNICEF. The State of the world's children. Oxford. Oxford University Press 1995;pp12-16
61. Hollowell JG, Hannon WH. Teratogen update: Iodine deficiency, a community teratogen. 1997;55:389-405
62. Mahan K, Scott MA. Nutrición y Dietoterapia de Krause. McGraw-Hill 10^a Ed. 2000.
63. Silencio JL. Acido fólico. Nutrición Clínica 2004;7:135-40.
64. Craciunescu CN, Brown E, Mar MH, et al. Folic Acid deficiency during late gestation decreases progenitor cell proliferation and increases apoptosis in fetal Mouse brain. J Nutr 2004;134:62-6.
65. Scholl T, Hediger M, Schall J Khoo C, Fischer R. Dietary and serum folate; their influence on the outcome of pregnancy Am J Clin Nutr 1996;63:520-5.
66. Tamura T, Goldenberg R, Johnston K, Cliver S Hoffman H. Serum concentrations of zinc, folate, vitamins A and E and proteins and their relationship to pregnancy outcome. Acta Obstet Gynecol Scand 1987;165(suppl):63-70.
67. Blot I, Papiemik E, Kalwasser J, Wermer E, Tchemia G. Influence of routine administration of folic acid and iron during pregnancy. Gynecol Obstet Invest 1981;12:294-304.

