



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE LA PLATA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
LICENCIATURA EN NUTRICIÓN
TESINA DE GRADO



ASOCIACIÓN DEL ESTADO DEL ÁCIDO FÓLICO MATERNO Y TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA

Aguirre Rocio
Becker Mariana
Lazo Yuliana
Ortiz Luana
Villegas Jocabed

Tutores: Nadia R. Attie y
Natalia Exner

Índice

Agradecimientos	2
Introducción	3
Justificación	5
Marco Teórico	
Ácido Fólico	7
➤ <i>Absorción y metabolismo</i>	7
➤ <i>Funciones</i>	8
➤ <i>Biodisponibilidad</i>	10
➤ <i>Valoración Bioquímica</i>	10
➤ <i>Alimentos</i>	12
➤ <i>Enriquecimiento</i>	13
Ácido fólico en el embarazo	14
➤ <i>Carencia en el embarazo</i>	15
➤ <i>Suplementación en embarazadas: Marco legal</i>	16
➤ <i>Presentación de ácido fólico en Argentina para embarazadas.</i>	17
Trastorno del Espectro Autista (TEA)	17
➤ <i>Definición</i>	18
➤ <i>Tratamiento</i>	19
➤ <i>Comorbilidades</i>	21
Estado del arte	26
Planteo del Problema	30
Objetivos	31
Objetivo General	31
Objetivos Específicos	31
Metodología	32
Operacionalización de variables	34
Resultados	40
Conclusiones	49
Sugerencias	50
Referencias bibliográficas	51

Agradecimientos

No queremos dejar de expresar nuestra gratitud a nuestra casa de estudios, la Universidad Nacional de La Plata, donde transitamos nuestro paso como estudiantes de esta bella carrera que es la licenciatura en nutrición.

Nos resulta imposible no mencionar especialmente a nuestras familias que nos apoyaron de diversas formas para que podamos cumplir nuestro deseo de ser Licenciadas en Nutrición, con todo nuestro cariño se lo dedicamos. A cada docente que estuvo en el camino formando, alentando y guiando cada momento. Especialmente a Ana, nuestra guía de tesina quien con su apoyo incondicional nos acompañó durante todas las etapas de esta tesina.

Y a cada una de nosotras por todos los años en los que transitamos momentos, apoyo y risas, haciendo de este proceso una experiencia hermosa para todas.

gracias

Introducción

El ácido fólico (AF) es una vitamina esencial del complejo B que cumple funciones en la síntesis de ácidos nucleicos, la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la reparación, importante para el desarrollo y crecimiento humano. El ácido fólico en su forma de folato es utilizado para la suplementación. (1)

A inicios de la década del '90 se demostró que los suplementos de ácido fólico periconcepcionales prevenían entre el 50 y el 70 % de los defectos del tubo neural. (2) Se ha planteado e investigado que el estado materno de ácido fólico durante el embarazo, tanto en deficiencia o en exceso, puede estar vinculado con el riesgo de autismo. (3,4)

La Organización Mundial de Salud (OMS) recomienda desde tres meses previos a la concepción y hasta cumplidas las primeras 7 semanas de embarazo (5), la suplementación con ácido fólico en una dosis de 0,4 mg (400 ug) por día, para prevenir defectos del tubo neural como la anencefalia y la espina bífida, entre otros, sin embargo, se plantea también la relación con el desarrollo del Trastorno del Espectro Autista (TEA). (6)

Al momento de planificar un embarazo, o una vez que se conoce de un embarazo en curso, la recomendación es aportar el ácido fólico a través de la suplementación. (5) Esto último se debe a que se toma en consideración que las fuentes alimentarias se encuentran en alimentos de origen animal (como hígado y riñón) y origen vegetal (legumbres, cereales integrales y vegetales frescos), y que a nivel mundial y nacional las personas no cumplen con las recomendaciones de consumo de vegetales frescos (7,8). Por lo que se considera oportuno en el desarrollo de este trabajo hacer mayor hincapié en factores nutricionales para determinar la asociación del estado materno del ácido fólico con el TEA.

El TEA se refiere a una afectación del neurodesarrollo definido por una serie de características del comportamiento, con implicancia multidimensional, caracterizada de acuerdo al DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, quinta edición) por una interacción social disminuida en conjunto a la deficiente comunicación a través del lenguaje verbal y no verbal, e inflexibilidad en el comportamiento al presentar conductas repetitivas e intereses restringidos. (9)

Como principales mecanismos en la etiología del TEA se han postulado la interacción entre los factores genéticos predisponentes y los ambientales.(10) Sin embargo, *los diferentes orígenes y la variación en la expresión de este trastorno no permiten hablar de un mecanismo patogénico único y aceptable.* (11)

La incidencia de complicaciones prenatales y perinatales en niños con autismo aumenta en comparación a niños sin este trastorno. Las complicaciones más frecuentes corresponden a: meconio en el líquido amniótico, hemorragias durante la gestación y toma de hormonas por prescripción médica, y entre los factores de parte de los progenitores corresponde a la edad avanzada de ambos y el lugar de nacimiento de la madre. (12)

Además, a partir de estudios epidemiológicos realizados se conoce que fármacos, metabolitos, toxinas y nutrientes incrementan el riesgo de este trastorno, especialmente en el periodo prenatal. *Recientemente el interés se ubica más allá del cerebro, se ha propuesto que el sistema inmune y el eje cerebro-intestino-micro-bioma desempeña un papel considerable.* (11)

Las manifestaciones del TEA son muy variadas entre las personas y a lo largo del tiempo, conforme al crecimiento y maduración de las personas. (13)

En la actualidad la creciente identificación del TEA, sumado al impacto de esta condición en las familias y en el sistema de salud, requiere la necesidad de un abordaje científico, clínico y de salud pública. Se conoce que intervenir en la detección, diagnóstico y tratamiento temprano logra mejorar el pronóstico significativamente de personas con TEA . (13)

Según la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP), *si bien aún no contamos con estadísticas nacionales, se estima que la prevalencia de los TEA es del 1%. Es cinco veces más frecuente en niños que en niñas y aparece por igual en todas las clases sociales y culturas,* (14) tratándose de un trastorno de alta prevalencia e incidencia, que ha sido subdiagnosticado en las últimas décadas. Cabe mencionar tal como lo hace actualmente la OMS "la prevalencia del autismo en muchos países de ingresos bajos y medianos es hasta ahora desconocida". (15)

Argentina cuenta con diversos lugares de contención, orientación, apoyo y asesoría con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las personas con autismo y de sus familias, como las entidades civiles sin fines de lucro: Asociación Argentina de Padres de Autistas (APAdEA) (16), la Asociación Civil "Programa Argentino para Niños, Adolescentes y Adultos con Condición del Espectro Autista" (PANAACEA) (17) y el grupo Red Espectro Autista (RedEA). (18)

Justificación

El rol del nutricionista es brindar un correcto asesoramiento e informar acerca de la importancia del AF antes y durante la gestación, el aumento de su biodisponibilidad en la dieta y la administración adecuada de los suplementos. Como futuras profesionales de la salud nos resulta importante indagar acerca del TEA en relación con la nutrición materna, debido a que su incidencia global en los infantes se encuentra en aumento. Hoy en día se manejan varias hipótesis acerca de sus posibles causas, entre ellas algunas que las relacionan con factores nutricionales, como el estado del ácido fólico materno.

Consideramos un desafío enriquecedor el de realizar una búsqueda bibliográfica, y en base a esta redactar un trabajo que plasme los resultados de los estudios más actuales del tema en cuestión, destinada a profesionales de la salud y población interesada.

En la primera Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNYS) realizada en el 2007, se describe que la proporción de mujeres en edad fértil con una ingesta inferior a la ingesta diaria recomendada de folatos fue de 23,1% y en embarazadas 25,4% en el total del país (19). Según la bibliografía de las "Recommended Dietary Allowances" (RDA), las Ingestas Dietéticas Recomendadas (IDR) para mujeres en edad fértil (mayores de 18 años) es de 400 µg/d y en el embarazo se incrementa a 600 µg/d. (20), para que las embarazadas alcancen a cubrir esa recomendación alta de folatos, se administra suplementación como fue mencionada anteriormente. (20)

Desde lo nutricional, las tres principales estrategias para aumentar el consumo de AF -en la población argentina- son: la promoción del consumo de alimentos fuente, la suplementación con polivitamínicos con AF y, el enriquecimiento y fortificación de alimentos de consumo habitual. (21). En cuanto a la primera estrategia se encuentra que en Argentina la frecuencia de consumo de verduras, es de por lo menos una vez por día, en mujeres mayores de 18 años es de 35%, por lo cual el consumo es bajo. (19) Por otra parte en relación a la tercera estrategia, los alimentos enriquecidos por ley han demostrado ser efectivos para reducir la frecuencia de los casos de defectos del tubo neural. (22–27)

Según el estudio realizado por la Lic. Zapata M.E et al. (2020) en Buenos Aires ,esta última estrategia es la que más aporta a las cantidades diarias consumidas de ácido fólico en las mujeres de entre 19 a 49 años (edad fértil). Sumado a esto, otro estudio descriptivo transversal realizado por el doctor *Zabala et al.* (2008) en la Región Centro de Cuyo encontró que un 43% de las mujeres encuestadas no llegaba a la recomendación de 400 µg por día a pesar de contar en su alimentación con alimentos fortificados y enriquecidos. (28,29) , en consecuencia se planteó reforzar la ingesta a través de la

suplementación (5). No obstante, hay estudios que demuestran que el exceso de suplementación podría estar implicado en el desarrollo del TEA. (1,30–33)

Cuando se aborda la primera etapa de la vida de los niños se emplea el término "primeros mil días" de vida del recién nacido, que incluyen la gestación, el primer y segundo año de vida, constituyen un período crítico para el desarrollo cognitivo, el lenguaje y de las destrezas sociales y emocionales de las personas. Es una etapa determinante, ya que el 40% de las habilidades mentales del adulto se forman en estos primeros años de vida. Juega un papel importante en el crecimiento la interacción con el medio ambiente y la genética, con una impronta que puede modificar la expresión de los genes, y ayude a promover potencialidad o inhiba el desarrollo y aumente el riesgo de sufrir alteraciones o enfermedades. (34)

Considerando que, durante esta etapa es fundamental que se tenga especial consideración sobre la alimentación y hábitos de la madre. Asegurando en la gestante el adecuado consumo de ácido fólico, como de otros nutrientes, siendo primordial para el correcto desarrollo del recién nacido, cobrando importancia al momento de abordar estrategias para disminuir el riesgo en la descendencia, de defectos del tubo neural y el desarrollo de TEA. (2,6)

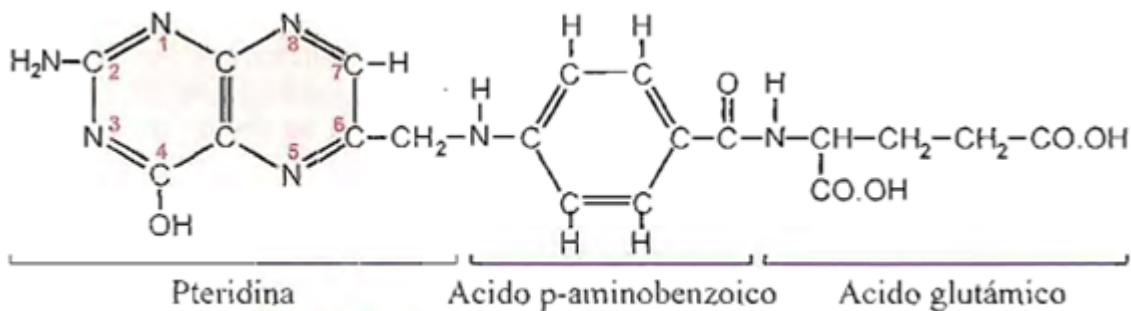
En Argentina el *"cuidado de la embarazada no está limitado por el acceso al sistema de salud, ni en el sector público ni privado, pero hay que recalcar que la atención sea temprana y eficaz"*. (35) Ya que, el TEA podría afectar la calidad de vida en comparación con otros niños, ocasionando mayores gastos económicos en la familia y la necesidad de acompañamiento profesional especializado y capacitado, que formen un equipo interdisciplinario para así lograr el adecuado crecimiento y desarrollo del niño (2,5,36,37).

Marco Teórico

Ácido Fólico

El ácido fólico es un derivado de la pteridina unido a una molécula de ácido paraaminobenzoico conjugado con ácido glutámico y es el precursor de varios compuestos denominados folatos. Este, forma parte de las vitaminas hidrosolubles del complejo B.

Figura 2. Forma estructural química del ácido fólico (ácido pteroilglutámico). (38)



Fuente: Extraído del libro de química biológica Blanco A.

La conversión del ácido fólico a las coenzimas activas requiere de varios procesos en la molécula. (39)
En cuanto a las funciones, las coenzimas del folato participan en las reacciones de transferencia durante el metabolismo de aminoácidos y síntesis de ácidos nucleicos.

➤ *Absorción y metabolismo*

Cuando se ingieren alimentos, esta vitamina se encuentra en forma de poliglutamatos y deben hidrolizarse a monoglutamatos en una reacción dependiente de zinc para su absorción, catalizada en la membrana del enterocito por la enzima *poliglutamato hidrolasa*, o también llamada *folato conjugasa*, que tiene un pH óptimo de 6,7 a 7,0 y es activada por el zinc. (40,41)

Su absorción tiene lugar en el intestino delgado proximal, principalmente en yeyuno, mediante un cotransportador folato⁻/H⁺ dependiente de pH. Aumenta la cantidad de transportadores en el intestino, al igual que las enzimas, cuando la concentración que se ingiere en la dieta está disminuida. (40,41)

La flora bacteriana del colon sintetiza folatos que son parcialmente absorbidos por un transportador dependiente de pH similar al anteriormente mencionado.

Una vez dentro del enterocito, el folato es reducido a dihidrofolato (DHF) y tetrahidrofolato (THF) por la enzima *dihidrofolato reductasa* (DHFR) transfiriendo hidrógenos del ácido fólico.

El THF se convierte en su forma activa 5-metil-tetrahidrofolato (5-Metil-THF), para pasar a la sangre, mayormente circulando el folato junto con la albúmina, también puede circular libre o ligado a proteínas específicas fijadoras de folatos. Del 10 al 20% del THF en la vena porta es captado por el hígado y el resto pasa a la circulación general. Cuando el 5-metil-THF ingresa al citoplasma de la célula, es desmetilado y convertido a poliglutamato por la *folilpoliglutamato sintetasa* (FPGS). Los poliglutamatos no pueden atravesar las membranas de las células y quedan secuestrados. Para ser liberados a la circulación, los poliglutamatos deben hidrolizarse a monoglutamatos. (40–42)

En los eritrocitos hay más concentración que en el plasma, se encuentran como poliglutamatos unidos a hemoglobina. Estos folatos no son captados por los eritrocitos en la circulación sanguínea, sino por las células precursoras en la médula ósea. (40)

Se almacena principalmente en el hígado en forma de poliglutamatos. (41,42) Su excreción es por orina y bilis, aunque una gran cantidad es reabsorbido vía enterohepática, sin embargo en condiciones normales su tasa de recambio es baja con una vida media de más de 100 días. Se suele excretar del 1 al 2% del folato ingerido, por medio de la vía fecal. (40,42)

El ácido fólico también se encuentra en forma sintética y se administra oral y parenteralmente. Después de la administración oral, el fármaco es rápidamente absorbido en el intestino delgado y su absorción no se ve afectada por síndromes de malabsorción. Las máximas concentraciones en sangre se observan en la primera hora. También pasa a formar parte de la leche materna. Después de la administración de dosis pequeñas, la mayor parte del ácido fólico es reducido y metilado a metiltetrahidrofolato. Sin embargo, después de grandes dosis, el fármaco aparece en el plasma sin alterar. Después de grandes dosis puede aparecer sin metabolizar en la orina. (43)

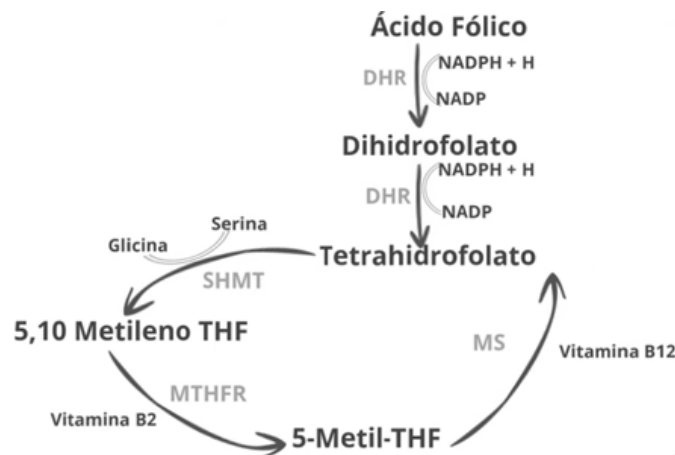
➤ *Funciones*

1. Biosíntesis de pirimidinas y de purinas: Son componentes estructurales de nucleótidos y nucleósidos, que conforman moléculas como el ADN y ARN, importantes para el desarrollo celular y genético.
2. Remetilación de homocisteína a metionina: Fundamental para la síntesis de moléculas para la donación de grupos metilos a otros procesos metabólicos.
3. Interconversión de serina-glicina: Son aminoácidos sintetizados en el cuerpo para la conformación de proteínas.
4. Catabolismo de la histidina a ácido glutámico: El ácido glutámico es otro de los aminoácidos, es muy importante para la función de neurotransmisor. (41)

Una de las funciones enumeradas anteriormente en este trabajo de tesis será desarrollada en detalle, ya que es imprescindible la metilación de homocisteína a metionina para la donación de grupos metilos en la síntesis de ADN (4,41,42). A continuación, se desarrollan las conversiones implicadas y la importancia del ácido fólico en estas vías.

El THF mediante la enzima *serina hydroxyethyl transferasa* (SHMT) genera el 5,10-Metilen-THF, reacción donde también se produce la conversión de Serina a Glicina, luego el 5,10-Metilen-THF es convertido a 5-Metil-THF por la enzima *Metilentetrahidrofolato reductasa* (MTHFR) y la vitamina B2, esta forma del folato es el que va a ayudar a que la homocisteína se convierta a metionina, y por último el 5-Metil-THF se convertirá otra vez en THF gracias a la enzima *metionina sintetasa* (MS) y vitamina B12 (40,44) (Figura 2).

Figura 2. Conversión del THF a 5-Metil-THF. (44)



Fuente: Extraído del video explicativo de Zárate M.

Cuando se obtiene metionina de la digestión será convertida mediante *metionina adenosil transferasa* (MAT) y ATP a S-Adenosil metionina, y luego será convertida a S-Adenosil Homocisteína por la enzima *metil transferasa* (MT), para que esto ocurra se necesita un grupo metil que dará un grupo metilado. La S-Adenosil Homocisteína se convierte a Homocisteína mediante la *adenosil homocisteinasa* (AH). La homocisteína puede tomar dos vías, una está relacionada con la vía del folato-ácido fólico para convertir la homocisteína en metionina y la otra es la transulfuración de la homocisteína a cisteína. Para que la homocisteína se convierta en metionina se necesita del 5-metil-THF, proveniente de la vía del folato, gracias a la enzima *metionina sintetasa* (MS) (40,44) (Figura 3).

Figura 3. Remetilación de homocisteína a metionina. (44)



Fuente: Extraído del video explicativo de Zárate M.

Si hay déficit de ácido fólico, no habrá disponibilidad de 5-metil-THF, lo que ocurre es que la homocisteína no puede reconvertirse en metionina, generando una hiperhomocisteinemia en el organismo. Además de que, al no producirse metionina, hay menos disponibilidad de grupos metilos para la síntesis de ADN. (40,44)

Más adelante en el apartado de "ácido fólico en el embarazo" se explica en cómo está implicado en la gestación y el posible desarrollo del TEA.

➤ Biodisponibilidad

El ser humano debe incorporar el ácido fólico de forma natural a través de los alimentos. Sin embargo la tasa de absorción por este medio es del 50%, ya que se encuentra en su forma reducida lo cual hace que sea inestable y se degrade fácilmente. (40,41)

No obstante, cuando se consume en forma de suplemento y en ayunas su biodisponibilidad llega al 100%, debido a que se encuentra en su forma oxidada y es más estable. Sin embargo, al consumirlo con alimentos la absorción disminuye al 85%. (40,41)

➤ Valoración Bioquímica

La valoración del estado nutricional del folato puede realizarse de formas variadas. Las medidas frecuentemente utilizadas consisten en la determinación de la concentración de la vitamina en sangre completa (plasma y células sanguíneas) y en suero. (45)

La diferencia entre el folato de la sangre y el suero se utiliza a fin de calcular la concentración total de este compuesto en los eritrocitos. La concentración de folato en estas células constituye un indicador

mejor del estado del folato que el folato sérico, debido a que está mucho más concentrado en los eritrocitos que en el suero. La medición del folato en eritrocitos demuestra, en mayor medida, las reservas tisulares y se considera el indicador más fiable del estado del folato. (46)

En la siguiente Tabla se detalla las determinaciones generalmente utilizadas:

Tabla 1. Métodos de valoración bioquímica de folato (46)

Concentración de folato total en suero y eritrocitos	En sangre, se puede determinar el contenido de folato total en suero o en eritrocitos. La medida en suero se considera más dependiente de la ingesta y por lo que refleja el efecto de la ingesta reciente, aunque no es buen indicador del estado corporal verdadero. La medida de los folatos eritrocitarios es más estable y por tanto es la más utilizada en el diagnóstico de la carencia de folatos.
Concentración de homocisteína en suero	La medida de este aminoácido es una de las pruebas funcionales que se emplean en la actualidad para determinar el estado corporal en folatos. Es significativa la disponibilidad de los folatos para participar en la reacción catalizada por la metionina sintasa, una de las reacciones de metabolización de la homocisteína. De modo tal que, existe una correlación negativa entre los folatos y la homocisteína, de manera que cuando se determina una deficiencia de ácido fólico, suele producirse un aumento en la concentración sérica de homocisteína.

Fuente: Extraído de la Fundación Española de Nutrición.

Las RDA para mujeres en edad fértil (mayores de 18 años) es de 400 µg/d, en el embarazo sube a 600 µg/d y en la lactancia a 500 µg/d. (20)

Tabla 2. Cantidades promedio diarias recomendadas, expresadas en microgramos (μg) de equivalentes dietéticos de folato (DFE, por sus siglas en inglés). (47)

Etapa de la vida	Cantidad recomendada
Del nacimiento a los 6 meses de edad	65 μg DFE/d
Bebés de 7 a 12 meses de edad	80 μg DFE/d
Niños de 1 a 3 años de edad	150 μg DFE/d
Niños de 4 a 8 años de edad	200 μg DFE/d
Niños de 9 a 13 años de edad	300 μg DFE/d
Adolescentes de 14 a 18 años de edad	400 μg DFE/d
Adultos mayores de 19 años de edad	400 μg DFE/d
Mujeres y adolescentes embarazadas	600 μg DFE/d
Mujeres y adolescentes en período de lactancia	500 μg DFE/d

Fuente: Extraído del sitio web informativo de NIH

➤ *Alimentos*

Tabla 3. Contenido de folatos en alimentos. (41)

Folatos ($\mu\text{g}/100$ g de alimento)	Alimento
100-200	Hígado, Espinaca, Habas, Espárragos, Lentejas, Repollitos de bruselas
50-100	Brócoli, Palta, Frutillas, Lechuga, Huevo, Pan Integral
5-50	Maíz, Naranja, Coliflor, Uvas, Melón, Carnes

Fuente: Extraído del libro *Fundamentos de nutrición normal*. Lopez, Suárez.

➤ *Enriquecimiento*

Los alimentos enriquecidos según el Código Alimentario Argentino (CAA) se definen como "aquellos a los que se han adicionado nutrientes esenciales (Vitaminas y/o minerales y/o proteínas y/o aminoácidos esenciales y/o ácidos grasos esenciales) con el objeto de resolver deficiencias de la alimentación que se traducen en fenómenos de carencia colectiva". (48) Es decir, que bajo reglamentación la Unidad Sanitaria debe definir qué productos enriquecer, por qué y cuánto se debe utilizar para ese enriquecimiento, al ser reglamentado es de carácter obligatorio. Suelen ser enriquecidos los alimentos que son de consumo habitual en la población argentina, como son la harina, la sal y la leche. (49)

LEY DE ENRIQUECIMIENTO DE HARINAS: LEY 25630 (2002)

En Argentina dentro del mercado nacional la harina de trigo se encuentra enriquecida con ácido fólico, hierro, tiamina, riboflavina y niacina, para evitar malformaciones en el tubo neural y/o anemias.(50)

Tabla 4. Nutrientes adicionados en la harina de trigo. (50)

Nutrientes	Forma del compuesto	Nivel de adición (mg/kg)
Hierro	Sulfato ferroso	30 (como Fe elemental)
Ácido fólico	Ácido fólico	2,2
Tiamina (B1)	Mononitrato de tiamina	6,3
Riboflavina (B2)	Riboflavina	1,3
Niacina	Nicotinamida	13,0

Fuente: Extraído del sitio web de Alimentos Argentinos.

Ácido fólico en el embarazo

En el embarazo el AF cobra importancia en las primeras etapas del desarrollo fetal, donde además ocurre un incremento en la división celular para el adecuado crecimiento del feto y la placenta, por lo cual los requerimientos son mayores para la síntesis celular. Debido a esta demanda, las mujeres embarazadas tienen más posibilidades de desarrollar deficiencia de ácido fólico y es necesaria la suplementación. (6,42,51)

La baja disponibilidad de ácido fólico puede influir en los diferentes mecanismos epigenéticos del desarrollo embriofetal, resultando en alteraciones en la metilación del ADN y la modificación de las histonas y provocar desregulación en la expresión de los genes que participan en el desarrollo corporal, con la consecuente aparición de defectos congénitos, placentarios y prematuridad. (42)

La metilación del ADN depende de la disponibilidad de donantes de metilo provenientes de la dieta, como lo son el folato, la colina y la metionina, que están interrelacionados a través del metabolismo de un carbono, involucrados en la síntesis de fosfolípidos esenciales y neurotransmisores. (4) Si se obtiene una alta disponibilidad de donantes de metilo antes de establecer el embarazo, el desarrollo puede ocurrir en buenas condiciones, siendo necesarios para el desarrollo de las redes de neuronas funcionales, ya que, en el primer mes de gestación, el sistema nervioso central comienza a formarse con la neurogénesis y migración celular que ocurre en el prosencéfalo, el mesencéfalo y el rombencéfalo.(4,6,42) De aquí, la importancia de la alta disponibilidad de los nutrientes que intervendrán en la diferenciación, migración celular, la formación de estructuras tales como columnas corticales, la sinaptogénesis y la mielinización. (42) Todo esto en su conjunto va a tener un impacto sobre el desarrollo cognitivo, con daños genéticos e inestabilidad cromosómica. (42) También la baja metilación puede alterar las células hepáticas en la descendencia. (6)

Las reacciones que ocurren en la vía metabólica del ácido fólico garantizan la donación de grupos metilo, necesarios para la metilación de la homocisteína, y logran la formación de la metionina y de la adenosilmetionina, el mayor donante intracelular de grupos metilo. (42)

El déficit de ácido fólico deriva en niveles altos de homocisteína, conllevando a estrés oxidativo, conducen a la reducción de la proliferación celular en zonas cerebrales críticas durante el desarrollo embrionario. Por lo tanto, la hiperhomocisteinemia se asocia a trastornos neurológicos, como el trastorno del espectro autista. (42) La hiperhomocisteinemia puede ocurrir como resultado de la

deficiencia de folato cuando la ingesta en la dieta es baja, pero también influyen los factores genéticos y la interacción entre los genes y el ambiente. (42,51)

Se ha detectado una mutación en la enzima MTHFR que disminuye su actividad con la consecuencia de un metabolismo anormal del ácido fólico, ya que esta enzima actúa en la síntesis y metilación del ADN, en conjunto con la metilación de la homocisteína. El estudio de las concentraciones tisulares de metabolitos de un carbono en el hígado, la corteza cerebral, el prosencéfalo basal y el genotipado de MTHFR en ratones muestra que la deficiencia de MTHFR podría aumentar el riesgo de disfunción neurológica y de trastornos como el TEA, lo que es relevante la intervención dietética prenatal. (42,52,53)

➤ *Carencia en el embarazo*

La carencia de folato se produce mayormente debido a dietas pobres, otras causas podrían ser el resultado de malabsorción o ser inducida por interferencias con medicinas como es el caso de aquellas utilizadas para el tratamiento de la epilepsia, "se ha descubierto que la carencia de ácido fólico durante el embarazo causa anomalías del tubo neural en los recién nacidos", además, produce anemia macrocítica y es el segundo tipo de anemia nutricional más común, después de la carencia de hierro. (54)

La carencia de ácido fólico en las embarazadas puede ocasionar :

Anemia megaloblástica en la madre: Se caracterizan por el cambio morfológico de los eritrocitos, en el cual durante su maduración adoptan una forma más alargada, con núcleos irregulares, aparentemente inmaduros y con cromatina granular; esto debido a mutaciones en la transcripción del ADN y alteraciones en el ciclo celular que impactan en el crecimiento normal de la célula y como consecuencia se generan células más grandes. Ocurre mayormente debido a deficiencia de folato o vitamina B12. (55) Algunos de los síntomas son tener más cansancio, irritabilidad, dolores de cabeza, dificultades para respirar y palpitaciones. (56)

Alteraciones a nivel del cerebro en la descendencia: La anencefalia se caracteriza por la ausencia total o parcial del cerebro, incluida la bóveda craneal y la piel que la recubre, y el encefalocele supone la herniación del cerebro y/o las meninges a través de un defecto en el cráneo.

Alteraciones a nivel de la columna vertebral en la descendencia: La espina bífida agrupa una serie de malformaciones cuya característica común es una hendidura a nivel de la columna vertebral que puede ir acompañada de un prolapso de las meninges, lo que se denomina *meningocele* o incluso de la médula espinal originando el *mielomeningocele*. En este caso se expone el tejido nervioso, que en

estado normal estaría cubierto por las meninges, produciendo lesiones permanentes de la médula espinal y distintos grados de parálisis. (57)

Desarrollo del trastorno del espectro autista: algunos estudios demostraron que tomar las cantidades recomendadas de ácido fólico antes y durante el embarazo temprano podría ayudar a reducir el riesgo de TEA en el niño. "Sin embargo, los resultados del estudio no son concluyentes para declararlo como una consecuencia por esta causa". (58)

Esta hipótesis nace del hecho de que el ácido fólico es altamente indispensable para el correcto desarrollo del sistema nervioso del feto, ya que los carbonos de su estructura son esenciales para los procesos celulares básicos, como la replicación y mutación del ADN, ARN y proteínas. (3).

Esto es importante no solo en el periodo gestacional, sino también en el periconcepcional, ya que cada vez se conoce más como impacta en la epigenética el estado de determinados nutrientes, y cómo esto puede acarrear consecuencias en la descendencia. En este caso puntual, el estado materno del ácido fólico podría influir en los patrones de desmetilación del embrión (previo a la implantación, y se completa luego de 4 días después de la fertilización), y en la metilación que aumenta notablemente en el 5to día post fertilización. Es por esto que antes de atravesar un embarazo es necesario que la madre tenga niveles adecuados de ácido fólico de forma tal que los patrones epigenéticos no se vean vulnerados. (3,4)

También el nutriente cobra relevancia en la primera etapa del embarazo, ya que es en este momento en el que el cerebro se desarrolla de una forma veloz, teniendo lugar la neurogénesis y migración celular que ocurren en el prosencéfalo, mesencéfalo y romboencéfalo. Requiriendo además para el desarrollo de neuronas altas concentraciones de donantes de metilo. (3,4)

Entonces, la deficiencia de ácido fólico en plasma materno llevará a la baja disponibilidad de grupos metilo, y por lo tanto a la hipometilación del ADN embrionario, interfiriendo con el correcto desenvolvimiento de las estructuras y producción de elementos críticos del desarrollo neurológico. (3,4)

➤ *Suplementación en embarazadas: Marco legal*

A nivel nacional:

No existe una ley de suplementación de embarazadas con ácido fólico a nivel nacional. Sin embargo si existe un proyecto de ley que busca que la suplementación sea en toda la República Argentina (59), además en la actualidad se encuentra vigente la ley 25630, donde por decreto toda la Nación debe enriquecer la harina de trigo con ácido fólico y hierro entre otras vitaminas para contribuir al

consumo de ácido fólico preconcepcional y así evitar una prevalencia mayor de defectos del tubo neural. Dado este marco legal, cada provincia añadió a esta ley normas para la prevención de anemias y las malformaciones del tubo neural, entre las cuales se incluyó la provisión de suplementos de forma gratuita a las mujeres en período fértil que estén planificando un embarazo y aquellas que se encuentren en período de gestación, para así poder garantizar el acceso a estos suplementos. (60)

A nivel provincial:

Las provincias de Buenos Aires (ley 14788), Corrientes (ley 5895), Chaco (ley 6894), Entre Ríos (ley 9616), La Pampa (ley 1938), Misiones (ley 3819), Río Negro (ley 3704), San Juan (ley 896-Q), Santa Fe (ley 11994), Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur (art. 1 de salud) además de añadirse a la ley 25630, sumaron la norma de provisión gratuita obligatoria femenina en edad fértil y hasta el tercer mes de embarazo de suplementos de ácido fólico. Las provincias no mencionadas solo se rigen por la ley 25630 de enriquecimiento de la harina de trigo. (60,61)

CABA:

A partir del año 2018 se promulgó en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires la ley 5.988 cuyo fin es fomentar la transmisión de información sobre todo a las embarazadas por medio de campañas de concientización acerca de la importancia del ácido fólico y su ingesta en el embarazo, así como indicar su suplementación gratuita en cualquier centro de salud. (62)

La recomendación en Argentina es que la embarazada consuma 0,4 mg de ácido fólico por día, como esta cifra es difícil de alcanzar únicamente con alimentos se recomienda consumir un suplemento desde tres meses antes de la concepción hasta las siete semanas de gestación. Si la mujer previamente ya tuvo un hijo con defectos en el cierre del tubo neural para evitar que esto ocurra nuevamente se debe consumir hasta 4 mg por día. Es importante aclarar que si el suplemento se toma una vez transcurrido el embarazo, no ayudará a prevenir defectos en el cierre del tubo neural. (63)

➤ *Presentación de ácido fólico en Argentina para embarazadas.*

En Argentina se encuentran los suplementos orales, en forma de comprimidos, de 1 y 5 mg, algunos nombres comerciales son Acifol y Foliagen (64). También se encuentra en gotas de 5 mg/ml y en forma de ampollas con una solución inyectable intramuscular por la vía intraglútea profunda, que contiene 1 mg de ácido fólico. (65)

Trastorno del Espectro Autista (TEA)

➤ *Definición*

El autismo es llamado un trastorno generalizado del desarrollo, donde la estructura cerebral es diferente y maneja la información de una manera distinta a los demás. (66) Está definido por el comportamiento, caracterizado por deficiencias cualitativas en la comunicación e interacción social, y la imaginación social, con una gama restringida de intereses y, a menudo, comportamientos y manierismos repetitivos estereotipados. (67) *Los diferentes orígenes y la variación en la expresión de este trastorno no permiten hablar de un mecanismo patogénico único y aceptable.* (11)

En el "Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales 5ª edición" (DSM-V) lo ha agrupado junto con otros trastornos y síndromes a la categoría de trastornos generalizados del desarrollo, los mismos poseen la característica principal de la existencia de una grave deficiencia en diversas habilidades de interacción social como contacto visual deficiente y dificultades para entender la comunicación no verbal y la reciprocidad social. (11)

También suele darse un retraso del desarrollo en la producción y comprensión del lenguaje, el lenguaje pragmático¹, y el lenguaje estereotipado² y con ecolalia³. Frecuentemente, el interés del niño y su conducta son limitados, al tiempo que tiene conductas y preocupaciones repetitivas por objetos y elementos. (12,68)

El diagnóstico de TEA es esencialmente clínico. Cuenta con el apoyo de profesionales de la salud capacitados en el asunto al no disponer de marcadores biológicos, siendo esencial la realización de una historia clínica completa, en la que se recoja de forma detallada el desarrollo psicoemocional y toda la información relevante, tanto desde el ámbito familiar como desde el ámbito escolar, en el caso de que el niño se encuentre escolarizado. (66)

En el TEA está implicada una tríada diagnóstica que se conforma primero por la interacción social recíproca, en cómo una persona se lleva con otra, segundo, es todo lo que concierne con la comunicación, en cómo puede impactar sobre el lenguaje, puede presentarse chicos con autismo que hablen o no, pero siempre hay una particularidad en el lenguaje y hay una gran dificultad de lo que es la decodificación de la comunicación no verbal y tercero, los patrones de intereses o conductas que son repetitivos o restringidos. (66)

¹ Componente de la comunicación social e incluye una variedad de habilidades", tales como el "mantenimiento de temas, saludos, despedidas, turnos apropiados y el uso de estrategias de reparación conversacional".

Fuente: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7012379/>

² Uso de frases aprendidas. Fuente: <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/consenso-tea.pdf>

³ Repetición de frases dichas por otros.

Fuente: <https://www.nidcd.nih.gov/es/espanol/problemas-de-comunicacion-en-los-ninos-con-trastornos-del-espectro-autista>

La confirmación del diagnóstico se establece basándose en los criterios de las clasificaciones del DSM-V y de la "Clasificación Internacional de Enfermedades, 10° revisión" (CIE-10). Ambas establecidas en dimensiones (aspectos del comportamiento) y categorías (cuadros clínicos). (13)

➤ *Tratamiento*

Hasta el momento, no hay un tratamiento o guía principal para el manejo del TEA. Por esta razón, es necesario estar al pendiente de las publicaciones e investigaciones recientes, para actualizarse sobre las formas y tratamientos propuestos para el abordaje del trastorno, y así lograr una mejoría en la calidad de vida de las personas. Es fundamental que los tratamientos empleados sean con un enfoque interdisciplinario, como profesionales se encuentran: pediatra, médico generalista y/o de familia, clínico, neurólogo, psiquiatra infantil, psicólogo, fonoaudiólogo, psicopedagogo, terapeuta ocupacional y musicoterapeutas. (13)

Las áreas que requieren intervención incluyen las áreas de lenguaje, atención, cognición social⁴, aprendizaje y conducta adaptativa. (13)

El tratamiento en el área nutricional es de gran importancia, debido a que se halló que los niños con TEA manifiestan una mayor selectividad en las comidas con determinados tipos de alimentos, también se ha intervenido en la dieta desde la eliminación del gluten y de la caseína, como un método eficaz en la mejora de sus síntomas característicos demostrando la disminución en la hiperactividad, la conducta y los problemas gastrointestinales (GI). El TEA en los niños conduce a situaciones como la presencia de un deterioro en la permeabilidad intestinal junto a una respuesta inmune inadecuada, gran predisposición a alergias alimentarias, al déficit de micronutrientes y además al sobrecrecimiento de hongos en el intestino. (69) Cabe destacar que a lo largo del tiempo hasta la actualidad se tiene mayor evidencia sobre la importancia que juegan los factores nutricionales sobre los TEA. (69)

Se precisa de una terapia integrada que incluya el trabajo con la familia, los ambientes en los que esté presente diariamente el paciente, como la escuela. Junto con el paciente se deben emplear herramientas que pertenezcan a las diferentes formas de intervenir, por lo tanto, se debe organizar los programas y tratamientos a medida de las necesidades individuales del paciente. (11,12)

⁴ La cognición social es el conjunto de procesos cognitivos y emocionales mediante los cuales interpretamos, analizamos, recordamos y empleamos la información sobre el mundo social.

<https://www.neuronup.com/areas-de-intervencion/funciones-cognitivas/cognicion-social/>

Tratamientos comportamentales

El Análisis de comportamiento aplicado (ACA) se encarga del área del comportamiento y se enfoca en enseñar comportamientos específicos de manera sistémica repitiendo ensayos. Tiene utilidad en mejorar la comunicación, la reciprocidad social y disminuir los comportamientos desafiantes. (11)

Otros modelos son la formación de respuesta fundamental, tratamiento y educación relacionados con la comunicación en niños autistas, y el modelo basado en relaciones, desarrollo y diferencias individuales. También existen las terapias específicas del lenguaje, ocupacional o de integración sensorial. (11)

Las habilidades relacionadas con la comunicación es necesario adaptarlas al entorno que estén acostumbrados. Es más eficaz la intervención, si las habilidades de comunicación social se relacionan con situaciones cotidianas y con posibles situaciones de comunicación con las que el niño tuviera que enfrentarse. (11)

Otra intervención es el modelado mediante vídeo con enfoque en el aprendizaje social, en el que resalta la capacidad de aprender nuevos comportamientos observando un modelo que realiza conductas para que el niño pueda identificarlas. El niño mira el video que muestra expresiones que denotaban alegría, tristeza, enfado, miedo, entre otros. Se le presenta el video diariamente durante 10 a 15 minutos a lo largo de dos semanas. (12)

Las historias sociales también se han utilizado en intervenciones con niños con TEA. En este método, se le describe al niño una situación social, y se le explica lo que debería hacer y cuáles serían los sentimientos apropiados, luego se pregunta al paciente como interpreta la situación. (12)

Tratamientos farmacológicos

Son diferentes los grupos farmacológicos para el tratamiento del TEA, enfocados en el control de las comorbilidades y sus disturbios afectivos y conductuales, asociados al TEA como, por ejemplo: la ansiedad, depresión, trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), compulsiones y comportamientos repetitivos, irritabilidad y agresión. (11)

Dentro del grupo de los antipsicóticos, la *risperidona* y el *aripiprazol* son los únicos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para tratar la irritabilidad y el comportamiento explosivo de estos pacientes. Se dan en dosis de 1 mg/ml, y es necesario iniciar con dosis bajas y lentamente para disminuir la aparición de efectos adversos. Es recomendable la monitorización que

incluya la evaluación de riesgo metabólico y control de peso, la toma del electroencefalograma (EEG) de manera trimestral o semestral. (11)

El TDAH puede estar presente en un 50% en los pacientes con TEA. Cuando estos dos trastornos se presentan simultáneamente se recetan estimulantes, específicamente *metilfenidato*, empezando con dosis bajas hasta llegar a 10 mg y se va aumentando la dosis según la respuesta en el paciente. (11)

La *fluoxetina*, un inhibidor selectivo de recaptura de serotonina, en dosis de 4 mg/ml, es el recomendado para tratar la ansiedad, depresión, fobias y compulsiones en niños, adolescentes y adultos con autismo. Los efectos adversos suelen ser gastrointestinales, pero son transitorios en la mayoría de los casos. (11)

Se presentan nuevos agentes farmacológicos en investigación con el objetivo de manipular específicamente los receptores y los canales, así como los neurotransmisores relacionados o sensibles al glutamato, glutamina, glicina, ácido gamma-aminobutírico (GABA), N-metil-D-aspartato (NMDA), nicotina y opioides. Su propósito es la mejora de los síntomas principales del TEA. Han demostrado cierta mejoría en estos síntomas la *N-Acetil cisteína*, *memantina*, *D-cicloserina*, *naltrexona* y *oxitocina*. (11)

➤ Comorbilidades

Regresión:

Se entiende como la pérdida de habilidades previamente adquiridas (70). Se estima que aproximadamente el 25-30% de los niños son afectados por la misma (71) e inclusive algunos estudios señalan que más del 80% (72), siendo la edad media ponderada de inicio 19,8 meses. (73)

En la misma se produce un estancamiento evidente y, a veces, una regresión clara del desarrollo. Esto puede implicar la pérdida del uso de palabras (generalmente dentro de la etapa de las primeras 10 palabras) acompañada de aislamiento social, pérdida del contacto visual y de los intereses lúdicos. También se pueden notar comportamientos inusuales, como mirar demasiado los objetos y aletear u otros gestos. (71)

Una regresión más significativa puede ocurrir en un número muy pequeño de niños (7-8%) mayores de 2 años después del desarrollo normal del lenguaje más allá del nivel de frases de dos palabras. El patrón de comportamiento resultante es indistinguible del autismo de inicio temprano y generalmente se asocia con un retraso cognitivo grave (también conocido como trastorno desintegrativo del desarrollo). (71)

Desarrollo y salud mental:

Se pueden presentar como dificultad del aprendizaje, y se observa en un 75% aproximadamente de niños con diagnóstico confirmado de autismo. Las mismas pueden ser por una deficiencia en la atención, en la velocidad de procesamiento, en la escritura, la memoria del trabajo y otras tareas que se suelen considerar como habilidades ejecutivas.(74)

En personas con TEA el riesgo de epilepsia a lo largo de la vida aumenta, la mediana de la prevalencia se estima en 12,1%. (74)

Los primeros estudios sugirieron que hasta un tercio de los niños con autismo desarrollarán epilepsia ya sea en la primera infancia o en la adolescencia (estimaciones más recientes sugieren que la prevalencia es menor, alrededor del 17 %). (71)

Se han descrito también trastornos psiquiátricos, y se estima que en niños con TEA hay el doble de "casos" de los mismos, en comparación con aquellos con dificultades de aprendizaje. (67)

Problemas gastrointestinales

Se estima que la prevalencia en Argentina de los mismos está entre el 30 al 37,4%. (75) Un estudio realizado en Argentina por *Loyacono et al.* (2020) presentó una prevalencia de 46,7% (71) y otro estudio hecho en Rusia por *Kelmansson et al.* (2018) estimó una prevalencia entre 13 y 80% (76).

Se han descrito problemas como esofagitis, gastritis, duodenitis y colitis desde hace 20 años, viéndose afectadas múltiples zonas del tracto gastrointestinal. También se presentan problemas como náuseas, permeabilidad intestinal aumentada, alteraciones en la sulfatación hepática, la esofagitis por reflujo, gastritis crónica, duodenitis crónica, constipación, diarrea, alternancia entre constipación y diarrea, dolor abdominal, reflujo gastroesofágico en todos los grados, alteraciones en las enzimas hepáticas, deficiencias enzimáticas digestivas y disbiosis intestinal (microbiota, se detalla más adelante). (71,75)

Se reportó que los hallazgos en los niños con TEA con síntomas gastrointestinales y colitis apoyaban la presencia de una enfermedad inflamatoria intestinal. (71,75)

Nutricionales y metabólicos

Los problemas nutricionales tienen una prevalencia de entre el 46 y 89%. Entre los cuales se han descrito: selectividad alimentaria, dificultades a la hora de comer, alergias, intolerancias alimentarias, pica, lo cual lleva a un estado nutricional con algunos nutrientes alterados o por fuera de lo deseado. Se encuentran alterados nutrientes como la vitamina D (deficiente o insuficiente), complejo B (insuficiente), ácidos grasos omega-3 (requieren suplementación) y homocisteína (elevada). (71)

También se halló la serotonina elevada y la melatonina disminuida. Se encontró estrés oxidativo incrementado, capacidad reducida para transporte de energía y alterada la sulfatación y desintoxicación. (71,75)

Se observó obesidad y riesgo de malnutrición debido a la ingesta inadecuada de energía de la dieta y a los problemas causados por la absorción inadecuada intestinal de nutrientes aparte de indigestión. (71,75)

Problemas endocrinos

Se halló disfunción tiroidea con una prevalencia mayor del 50 %. Donde la T3 se encontraba baja con estrés oxidativo y una disminución de la actividad D2. (71)

También se reportaron niveles significativamente más bajos de colesterol total en suero, cortisol y estradiol, así como dehidroepiandrosterona y testosterona libre mayores en varones con TEA. (71)

Estos esteroides desregulados pueden afectar y generar ansiedad, perturbaciones en el sueño, déficits sensoriales y estereotipias. (71)

Microbiota

Su afectación se ha observado en casi el 100 % de los niños con TEA. Teniendo en cuenta la estrecha relación que hay entre el sistema inmune y el gastrointestinal debemos tenerla presente ya que implica una afectación más sistémica del organismo. Se sabe que la combinación de ingestas de proteínas específicas, pobre digestión, integridad disminuida de la barrera intestinal y composición y función alteradas de la microbiota representan un patrón fenotípico en TEA. (71)

Se observan alteraciones en la flora bacteriana benigna e infecciones fúngicas, parasitarias y bacterianas. Puede haber una deficiencia de lactasa tanto en niños menores de 5 años con TEA como

en adultos mayores con autismo. También se encuentran deficientes la transcripción ileal de disacaridasas y transporte de hexosas en el autismo. (71)

Se encontró una disminución en Bacteroidetes, aumento en la relación de Firmicutes a Bacteroidetes e incrementos en Betaproteobacteria. Se ha encontrado translocación de especies bacterianas a partes del sistema gastrointestinal que no son huéspedes de esas bacterias en individuos sanos. (71)

Se encontraron toxinas bacterianas en la sangre y se correlacionaron con la gravedad de los síntomas del TEA. Se reportó presencia elevada de Candida en muestras de heces. (71)

La inflamación crónica e infecciones del tracto intestinal se asocia con un sistema inmune activado y con niveles incrementados de citoquinas proinflamatorias. Esto tiene efecto directo cerebral y repercute en la conducta, que incluye el aumento de la ansiedad, problemas con la motivación y con la socialización, el evitar situaciones nuevas y la adherencia a acciones rutinarias y repetitivas. (75,71)

El sobrecrecimiento de bacterias y hongos patógenos (disbiosis), la fermentación anormal y la producción de ácidos orgánicos cortos se encuentran, muy a menudo, en el TEA. Las deficiencias enzimáticas de disacaridasas, la permeabilidad intestinal, las parasitosis, las alergias/intolerancias/sensibilidad a proteínas dietarias (como gluten, caseína y otras de la soja) o hidratos de carbono y otras alteraciones forman parte del cuadro de problemas médicos concomitantes de las personas con diagnóstico de TEA y sus efectos. (75,71)

Estos efectos están mediados a través del eje hipotalámico-pituitaria-adrenales, el sistema del nervio vago/sistema nervioso autónomo y la señalización de la serotonina, todos reportados anormales en el autismo. (75,71)

Se acompaña con reportes de permeabilidad incrementada de barrera hematoencefálica como hallazgo distintivo del TEA. (75,71)

Conductas desafiantes y problemas en el sueño

Se sugiere que más del 80% de los niños diagnosticados con TEA posee conductas desafiantes e inclusive un estudio realizado por Williams S., et al. (2021) identificó que en los integrantes de su muestra el 99% de los participantes contaba con las mismas. Se plantea que estas son reflejo y expresión del malestar abdominal. Estas conductas son el problema concurrente más común y suele acompañarse de problemas de alimentación. (77)

Son conductas de interiorización y exteriorización, problemas emocionales/conductuales, conductas restrictivas/repetitivas, agresión, comportamientos autolesivos, problemas de atención, quejas somáticas, problemas afectivos, comportamientos alimentarios ritualizados e inflexibles, pica e ingestión repetida de artículos no nutritivos no alimentarios. (77)

También se describen problemas en el sueño, retraso del inicio del sueño, vigilia nocturna, parasomnia, trastornos respiratorios durante el sueño y somnolencia diurna. (75,76)

Estado del arte

➤ Prevalencia del uso preconcepcional de ácido fólico

En España se realizó un estudio con 148 mujeres gestantes. Donde se investigó sobre el consumo o no de esta vitamina previo a la concepción. Los resultados mostraron que 107 mujeres no consumieron ácido fólico de forma preconcepcional, donde el 41% de las gestantes refirió no saber para qué debía consumirse dicha vitamina o para que se las habían indicado.(78)

En Argentina según la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) de 2007, el consumo de folatos inadecuados respecto al Requerimiento Medio Estimado (EAR) en la población de mujeres de 10 a 49 años fue de 24,3% en aquellas que presentaban Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI) respecto a las cuales no presentaban NBI 19,3%.(19)

➤ Prevalencia mundial de TEA y Estados Unidos:

Según la OMS la prevalencia mundial demuestra que 1 de cada 100 niños tiene autismo, sin embargo en países con ingresos bajos y medios esta prevalencia es desconocida. (79,80)

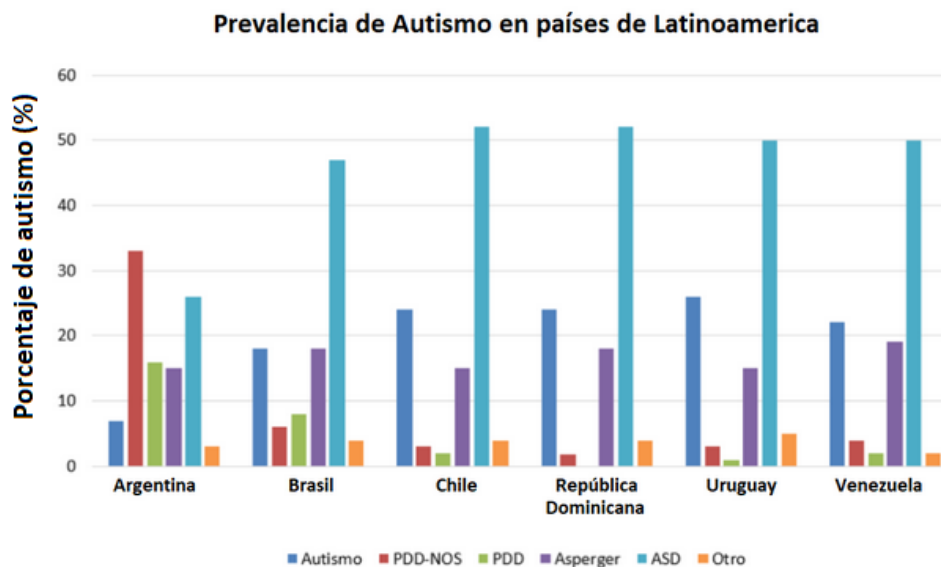
Las últimas estadísticas del Centros de Control de Enfermedades (CDC) indican que actualmente la prevalencia de TEA diagnosticada es de 1 de cada 68 niños (14,7 niños cada 1000).(81)

➤ Prevalencia en América Latina TEA y Argentina:

Figura 1. Prevalencia en América Latina TEA y Argentina (82,83)

El siguiente gráfico fue realizado en base a un cuestionario obtenido de 2685 usuarios de un estudio internacional de la Red Espectro Autista Latinoamérica cuyos integrantes fueron los países de Argentina, Brasil, Chile, República Dominicana, Uruguay y Venezuela.

En dicho gráfico se presentan las prevalencias para autismo, trastorno generalizado del desarrollo no especificado (PDD-NOS), trastorno penetrante del desarrollo (PDD), asperger, trastorno del espectro autista (ASD), y otros trastornos del neurodesarrollo.



Fuente: Red Espectro Autista Latinoamérica (2016)

Según la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) no existen prevalencias a nivel nacional, sin embargo se estima que es el 1%, y que es 5 veces más frecuente en varones que mujeres.(14)

Un estudio realizado por un equipo interdisciplinario de la Universidad Nacional del Litoral en la provincia de Santa Fe contempló la prevalencia de TEA en niños en la provincia, en una muestra de 512 niños (conformados por 45% niñas y 55% varones), el resultado fue que 4 varones fueron diagnosticados con TEA. Concluyeron que la prevalencia fue de 1 niño con TEA cada 128 niños o 78 niños con TEA cada 10.000 niños.(84)

➤ Estudios novedosos a escala mundial:

Se decidió incorporar en el siguiente apartado los estudios más relevantes y actuales de diferentes países, que podrían aportar una noción mayor acerca de cómo impacta la relación de consumo de ácido fólico materno con el desarrollo de TEA.

En 2021, en la revista brasileña "Thieme E-Journals", *Sampaio et al.* publicaron una revisión sistemática sobre la asociación de la suplementación materna con AF con el TEA. Las búsquedas se realizaron en las bases de datos del banco virtual "Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud" (BIREME), la "Biblioteca Virtual en Salud" (BVS) y el "Sistema de Análisis y Recuperación de Literatura Médica en Línea" (MEDLINE/PubMed), entre febrero de 2018 y febrero de 2020. Se evaluaron 384 artículos, de los cuales 17 fueron elegibles al cumplir con los criterios preestablecidos. Entre sus resultados encontraron que la suplementación con ácido fólico en el período previo e inicial del embarazo, debido a su efecto protector, resulta eficaz para la

prevención del TEA. También hallaron que el consumo de ácido fólico en exceso durante el período gestacional, a través de la suplementación y alimentos fortificados, puede estar relacionado con mayores casos de TEA. Sin embargo, el resto de los estudios abordados en el presente estudio, arrojaron resultados no concluyentes sobre la relación entre el efecto del AF con el TEA. En conclusión, la suplementación materna de AF temprana contribuye a la prevención del TEA. (85)

En Suecia, año 2020, *Olga Egorova et al.* publica un estudio de caso y control, con la finalidad de analizar 62 biomarcadores maternos (entre ellos, vitaminas A,D,E,K,B, marcadores de inflamación PCR, etc) con la expectativa de explorar la multicausalidad del TEA, debido a que se lo relaciona con la salud materna durante la concepción y como los niveles de ácido fólico, generan que en su descendencia aumenten las probabilidades de desarrollar TEA.

Se analizaron las muestras de suero de 100 casos y 100 controles de madres suecas de aproximadamente 14 semanas de gestación, de los cuales 100 hijos fueron diagnosticados y otros 100 niños que eran típicos de desarrollo. De dicha muestra se obtuvo que existe una asociación entre niveles altos de ácido fólico materno y una tendencia a desarrollar TEA, que puede deberse a funciones alteradas de algunas enzimas, o que a pesar de que la madre tenga niveles elevados de esta vitamina, el transporte hacia el feto no es eficaz. Por lo tanto el niño puede sufrir déficit aunque la madre tenga concentraciones óptimas en sangre, entre otras causas.

Cabe aclarar que la ingesta de las madres de ácido fólico fue mayormente por ingesta dietética ya que en Suecia los alimentos no están fortificados y son pocas las madres que recurrieron a la suplementación. (86)

En Israel, año 2019, *Sarah Sharman et al.* realizaron un estudio anidado de casos y controles, en el que se utilizó la base de datos del centro de atención Maccabi Healthcare Services (MHS), cuya muestra fue de 2009 niños con TEA diagnosticado y 19886 niños sin TEA, con el criterio de inclusión de que debían ser hijos únicos y las madres debían ser suplementadas con ácido fólico, se analizó la dosis acumulada de ácido fólico de las madres provenientes de los suplementos.

Los resultados arrojaron que los niños con TEA tenían más probabilidades de ser primogénitos y que sus madres tenían una dosis acumulada mayor de ácido fólico que las madres que tenían hijos típicos de desarrollo. En este estudio no se halló una asociación entre el factor protector que tendría la dosis acumulada elevada de ácido fólico y los menores riesgos de desarrollar TEA. (30)

En el mismo año, *Scanoni Maia et al.* publicaron en la revista brasileña "Jornal Brasileiro de Psiquiatria" una revisión sistemática, cuyo objetivo se basa en explicar si existe relación alguna entre la suplementación con ácido fólico en el período previo a la concepción y/o durante el embarazo con desarrollo del TEA. Utilizaron bases de datos de PubMed, Science Direct, The Lancet, Lilacs, SciELO, Scientific Acadêmico y PubMed, desde noviembre de 2017 a abril de 2018, recolectando 87 artículos al aplicar criterios de inclusión. Una gran cantidad de estos artículos responden al objetivo, exponiendo que los efectos del uso de ácido fólico poco antes de la concepción y durante el embarazo resultan favorables para la prevención del TEA. Por lo tanto, al examinar la relación riesgo-beneficio de la suplementación con AF a las dosis recomendadas, 0,4 a 0,8 mg/día, se concluye que los beneficios superan los posibles riesgos en los niños de desarrollar TEA. (6)

Planteo del Problema

La ingesta de ácido fólico o folato es fundamental en el período pre concepcional para el desarrollo neurocognitivo, tanto en estructura como en función, y se conoce que la deficiencia de este nutriente puede llevar a un aumento de riesgos en la formación cerebral y a padecimientos como defecto de tubo neural y TEA.

Esto es porque el ciclo del folato facilita la síntesis de ácidos nucleicos, y es responsable de la transferencia de grupos metilo al ADN y proteínas, por lo que es fundamental en la expresión génica a partir de la vía folato-metionina. En resumen es necesario para la síntesis, metilación y reparación del ADN.

Zhang et al (2008) plantea que hay una relación entre esta metilación del ADN y el desarrollo de TEA, una alteración en la misma podría llevar a fallas en la expresión génica, crecimiento y diferenciación de tejidos, lo cual podría causar (si se unen otros factores agresivos) el desarrollo de TEA. (10)

"El deterioro en el metabolismo del folato, ya sea debido a desnutrición y/o variación genética o ambos, podría ser un factor de riesgo metabólico adicional para el autismo que es potencialmente modificable a través de una intervención nutricional". (3)

Al día de la fecha se han realizado múltiples investigaciones y avances en el estudio del TEA, se han encontrado asociaciones y luego postulado relaciones directas de posibles agentes causales o factores de riesgo para la predisposición a que los niños crezcan con esta condición.

En este trabajo analizaremos específicamente como el estado materno del ácido fólico, puede ser un factor predisponente, sin embargo no debemos perder de vista que la vía patogénica aún no está clara, y que intervienen múltiples factores en el desarrollo del mismo, por lo que no será postulado que, el déficit o exceso de ácido fólico sea la única causa del desarrollo del trastorno.

Sabemos que la situación nutricional y metabólica de la madre es un factor importante al momento de la gestación, cualquier déficit o exceso puede afectar de manera relevante el desarrollo de la nueva vida. En este caso al abordar el TEA, nos centraremos en aquellas cuestiones nutricionales descritas en los trabajos científicos a analizar, que perjudiquen el desarrollo cerebral y neurocognitivo del niño por nacer.

Objetivos

Objetivo General

Analizar la evidencia científica existente sobre el estado nutricional materno del ácido fólico y el desarrollo del trastorno del espectro autista en niños.

Objetivos Específicos

- Examinar en los estudios científicos la cantidad de madres suplementadas según el trimestre de comienzo y el tipo de suplemento.
- Observar en los estudios científicos los resultados de casos de TEA.
- Analizar si los estudios científicos muestran la relación entre la ingesta materna de ácido fólico a través de la suplementación y el desarrollo del espectro autista.
- Considerar la presencia de limitaciones y fortalezas metodológicas más prevalentes en los estudios sobre este tema.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica acerca del TEA y el estado materno del ácido fólico, un estudio cuantitativo de diseño descriptivo.

Las búsquedas con prioridad se realizaron en PubMed, Google académico, LILACS, la biblioteca electrónica de contenido científico Scielo, la biblioteca digital de nutrición Centro de estudio sobre nutrición infantil (CESNI), también se emplearon búsquedas en páginas oficiales como la de la FAO, Centros de Control de Enfermedades (CDC), Instituto Nacional de Salud (NIH) y la página Argentina.gob.ar para todo lo referido a Leyes de la República Argentina.

Las palabras clave en inglés y español con las cuales se realizaron las búsquedas: Autism, Autism and Nutrition, Prevalence of autism, Folic acid, Autism and folic acid, Nutrición infantil, Ácido fólico, Ácido fólico y embarazo.

Criterios de inclusión: Se incluyeron estudios científicos de *Cohorte longitudinal*, *cohorta prospectivo* y *caso y control*. Desde enero del 2012 hasta la actualidad (2022). Realizados en mujeres de 18 a 40 años que hayan tenido hijos diagnosticados con TEA. En idiomas inglés y/o español. Suplementadas o no con ácido fólico (AF). Estudios realizados en humanos. Estudios en donde se demuestra una asociación entre TEA y AF.

Criterios de exclusión: Se excluyeron estudios realizados antes de 2012, mujeres menores de 18 años y mayores a 40 años, realizados en animales. Estudios en donde no se encuentra una asociación entre TEA y AF, y aquellos que no cumplan con los requisitos de inclusión.

De un total de 25 estudios científicos se seleccionaron 9 que cumplían con los criterios de inclusión.

Los estudios que conforman la muestra son los siguientes:

- **Schmidt et al., 2012** "Ingesta materna de ácido fólico periconcepcional y riesgo de trastornos del espectro autista y retraso del desarrollo en el estudio de casos y controles CHARGE (Childhood Autism Risks from Genetics and Environment)" (2)
- **Schmidt et al., 2019** "Asociación del uso materno prenatal de vitaminas con el riesgo de recurrencia del trastorno del espectro autista en hermanos jóvenes"(87)
- **Suren et al., 2013** "Asociación entre uso materno de ácido fólico suplementos y riesgo de autismo en niños"(88)
- **Virk et al., 2015** "Ingesta suplementaria de ácido fólico y multivitamínicos preconceptionales y prenatales y trastornos del espectro autista"(89)
- **Raghavan et al., 2017** "Ingesta materna de multivitaminas, niveles de folato y vitamina B 12 en plasma y riesgo de trastorno del espectro autista en la descendencia"(1)
- **DeVilbiss et al., 2017** "Suplementos nutricionales prenatales y trastornos del espectro autista en la cohorte de jóvenes de Estocolmo: estudio de cohorte basado en la población"(90)
- **Steenweg-de Graaff et al., 2014** "Concentraciones de folato durante el embarazo y rasgos autistas en la descendencia. El estudio de la Generación R"(91)
- **Levine et al., 2018** "Asociación de Uso Materno de Ácido Fólico y Multivitamínicos Suplementos en los Periodos Antes y Durante el Embarazo Con el riesgo de trastorno del espectro autista en la descendencia"(92)
- **Ström et al., 2017** "La suplementación con ácido fólico y la ingesta de folato en el embarazo en relación con el riesgo de trastorno del espectro autista en la descendencia"(93)

Operacionalización de variables

Variable	<u>FECHA DE PUBLICACIÓN</u>
Definición	Cantidad de estudios científicos que expresan el momento en que fue publicado el estudio. Serán ubicados en rangos de años.
Categoría	Cuantitativa discreta
Escala de medición	Años
Punto de corte	2012 a 2019
Indicador	Cantidad de estudios científicos que su fecha de publicación fue entre 2012-2015/ N° de estudios científicos Cantidad de estudios científicos que su fecha de publicación fue entre 2016-2019/ N° de estudios científicos

Variable	<u>LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA</u>
Definición	Cantidad de estudios científicos realizados en una localización geográfica donde se han realizado las investigaciones. Se ubicarán dentro de cada categoría.
Categoría	Cualitativa politómica categórica
Escala de medición	País
Punto de corte	-
Indicador	Cantidad de estudios científicos que se han realizado en Estados Unidos / N° de estudios científicos Cantidad de estudios científicos que se han realizado en Omán / N° de estudios científicos Cantidad de estudios científicos que se han realizado en Noruega / N° de estudios científicos Cantidad de estudios científicos que se han realizado en Dinamarca / N° de estudios científicos

	<p>Cantidad de estudios científicos que se han realizado en Suecia / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que se han realizado en Países Bajos / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de n° de estudios científicos que se han realizado en Israel / N° de estudios científicos</p>
--	---

Variable	<u>CANTIDAD DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS SEGÚN EL DISEÑO DE INVESTIGACIÓN</u>
Definición	Cantidad de estudios científicos que se ubicarán en la categoría correspondiente al tipo de diseño empleado
Categoría	Cualitativa politómica categórica
Escala de medición	Cohorte prospectivo Cohorte longitudinal Caso y control
Punto de corte	Cohorte prospectivo Cohorte longitudinal Caso y control
Indicador	<p>Cantidad de estudios científicos que realizaron un diseño de investigación de tipo cohorte prospectivo/ N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que realizaron un diseño de investigación de tipo cohorte longitudinal/ N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que realizaron un diseño de investigación de tipo caso y control / N° de estudios científicos</p>

Variable	<u>EDAD MATERNA</u>
Definición	La edad en años cumplidos de las madres con niños con TEA expresados en mayor proporción en el estudio científico. Se ubicará dentro de cada categoría de edades.
Categoría	Cuantitativa continua
Escala de medición	Años
Punto de corte	18 a 40 años
Indicador	Cantidad de estudios científicos que exprese la edad materna de mayor proporción/ N° de estudios científicos

Variable	<u>EDAD HIJO</u>
Definición	La media de edad en años cumplidos de los niños con TEA expresados en los estudios científicos. Se ubicarán dentro de cada categoría de edades, en terciles.
Categoría	Cualitativa ordinal
Escala de medición	Años
Punto de corte	1 a 15 años
Indicador	<p>Cantidad de estudios científicos que la media de edad tenían entre 1-5 años / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que la media de edad tenían entre 6-10 años / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que la media de edad tenían entre 11-15 años / N° de estudios científicos</p>

Variable	<u>MENCIÓN DEL PORCENTAJE TOTAL DE MUJERES SUPLEMENTADAS EN LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS</u>
Definición	Cantidad expresada en porcentaje total de mujeres que recibieron suplementación expresados en los estudios científicos.
Categoría	Cualitativa continua
Escala de medición	Porcentaje
Punto de corte	0-100%
Indicador	<p>Cantidad de estudios científicos que presentaron 0-25% de porcentaje de mujeres suplementadas / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que presentaron 26-50% de porcentaje de mujeres suplementadas / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que presentaron 51-75% de porcentaje de mujeres suplementadas / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que presentaron 76-100% de porcentaje de mujeres suplementadas / N° de estudios científicos</p>

Variable	<u>MENCIÓN DEL PORCENTAJE DE MUJERES SUPLEMENTADAS EN EL TRIMESTRE CORRESPONDIENTE EN LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS ANALIZADOS</u>
Definición	Cantidad expresada en porcentaje de mujeres que recibieron suplementación expresados en los estudios científicos. Se ubicarán en cada categoría en el trimestre correspondiente.
Categoría	Cuantitativa continua
Escala de medición	Porcentaje
Punto de corte	Trimestre
Indicador	<p>Porcentaje de estudios científicos que presentaron mujeres suplementadas en el trimestre preconcepcional / N° de estudios científicos</p> <p>Porcentaje de estudios científicos que presentaron mujeres suplementadas en el primer trimestre de embarazo / N° de estudios científicos</p>

Variable	<u>MENCIÓN DEL PORCENTAJE DE MUJERES SUPLEMENTADAS SEGÚN TIPO DE SUPLEMENTO EN LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS ANALIZADOS</u>
Definición	Cantidad expresada en porcentaje de mujeres que recibieron suplementación expresados en los estudios científicos. Se ubicarán en cada categoría según el tipo de suplemento correspondiente.
Categoría	Cuantitativa continua
Escala de medición	Porcentaje
Punto de corte	<p>Tipo de suplemento: Vitaminas prenatales Multivitamínicos Suplemento específico de ácido fólico</p>
Indicador	<p>Porcentaje de estudios científicos que presentaron mujeres suplementadas con vitaminas prenatales / N° de estudios científicos</p> <p>Porcentaje de estudios científicos que presentaron mujeres suplementadas con multivitamínicos / N° de estudios científicos</p> <p>Porcentaje de estudios científicos que presentaron mujeres suplementadas con suplementos específicos de ácido fólico / N° de estudios científicos</p>

Variable	<u>OBSERVAR EN LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS ANALIZADOS EL PORCENTAJE DE CASOS DE TEA</u>
Definición	Cantidad de estudios científicos ubicados en cuartiles según el porcentaje de niños diagnosticados con TEA expresados en las investigaciones.
Categoría	Cuantitativa continua
Escala de medición	Porcentaje
Punto de corte	0-100%
Indicador	<p>Cantidad de estudios científicos que presentaron 0-25% de casos de TEA / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que presentaron 26-50% de casos de TEA / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que presentaron 51-75% de casos de TEA / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que presentaron 76-100% de casos de TEA / N° de estudios científicos</p>

Variable	<u>OBSERVAR EN LOS ESTUDIOS CIENTÍFICOS SI LOS AUTORES EXPRESAN UNA RELACIÓN ENTRE EL CONSUMO DE ÁCIDO FÓLICO Y EL TEA</u>
Definición	Cantidad de estudios científicos que expresan relación entre ácido fólico y TEA ("si") y aquellos estudios científicos que no presentan relación ("no").
Categoría	Cualitativa nominal dicotómica
Escala de medición	Si/No
Punto de corte	<p>Si: si los autores expresan que hay relación entre el consumo de ácido fólico y el TEA</p> <p>No: si los autores expresan que no hay relación entre el consumo de ácido fólico y el TEA</p>
Indicador	<p>Cantidad de estudios científicos que los autores expresan una relación entre el consumo de ácido fólico y el TEA / N° de estudios científicos</p> <p>Cantidad de estudios científicos que los autores expresan que no hay una relación entre el consumo de ácido fólico y el TEA / N° de estudios científicos</p>

Variable	<u>LIMITACIONES METODOLÓGICAS</u>
Definición	Limitaciones metodológicas encontradas por los investigadores/autores sobre el desarrollo del estudio.
Categoría	Cualitativa nominal dicotómica
Escala de medición	Si/No
Punto de corte	Si: se encuentran limitaciones No: no se encuentran limitaciones
Indicador	Porcentaje de muestra que presentan limitaciones metodológicas / N° de estudios científicos Principales limitaciones metodológicas encontradas / N° de estudios científicos

Variable	<u>FORTALEZAS METODOLÓGICAS</u>
Definición	Fortalezas metodológicas encontradas por los investigadores/autores sobre el desarrollo del estudio.
Categoría	Cualitativa nominal dicotómica
Escala de medición	Si/No
Punto de corte	Si: se encuentran fortalezas No: no se encuentran fortalezas
Indicador	Porcentaje de muestra que presentan fortalezas metodológicas / N° de estudios científicos Principales fortalezas encontradas / N° de estudios científicos

Resultados

A continuación se presentarán los datos obtenidos a partir de la muestra seleccionada de 9 estudios, los cuales abordan la temática del TEA y el estado materno de AF. Los mismos cumplen con los criterios acordados de inclusión y exclusión, que figuran en el apartado de metodología.

FECHA DE PUBLICACIÓN

Los estudios científicos que formaron parte de la muestra fueron publicados entre los años 2012 al 2019, de los cuales el 44,4% (4/9 estudios) se publicaron entre los años 2012 al 2015 existiendo un periodo de 10 años de antigüedad a la fecha actual del 2022, aunque se han encontrado algunos estudios de años anteriores pero estos no han sido seleccionados, al no contribuir con datos de interés en esta investigación. El 55,5% (5/9 estudios) restantes fueron publicados entre los años 2016 al 2019, siendo los estudios más actuales de hace 3 años a la fecha actual del 2022. Esto puede ser un indicativo de que si bien hay una mayor cantidad de estudios en el último periodo, el mismo no es significativo, lo cual puede llegar sugerir que aún no se ha logrado un considerable aumento en el interés por realizar investigaciones que expresen la asociación entre el TEA y AF.

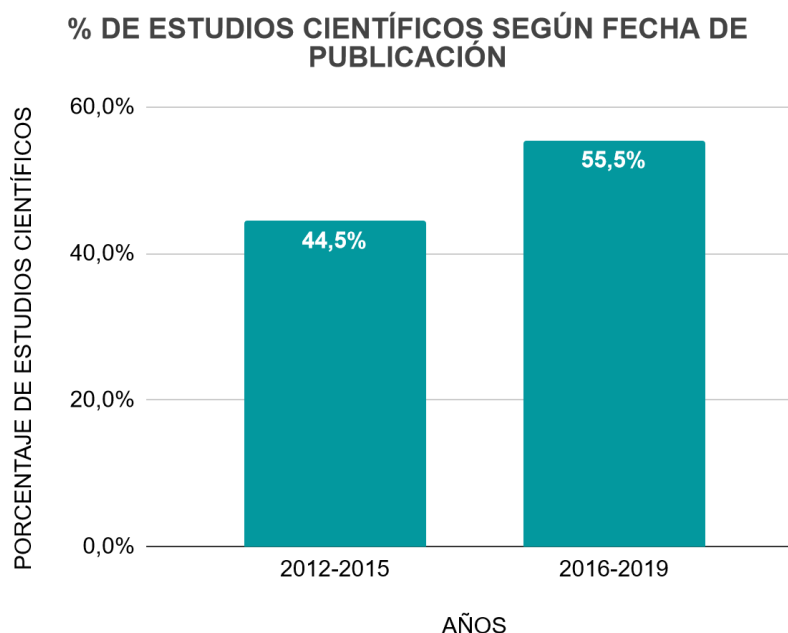


Gráfico 1. Fuente: Elaboración propia.

LOCALIZACIÓN GEOGRÁFICA

Con respecto a la variable "localización geográfica", se observa que la mayor proporción de la muestra fue realizada en EE.UU. con 33,3% (3/9 estudios), seguido por Dinamarca con el 22,2% (2/9 estudios), y se encuentra en igualdad de proporciones con 11,1% (1/9 estudios) en las categorías de Noruega, Suecia, Países Bajos e Israel.

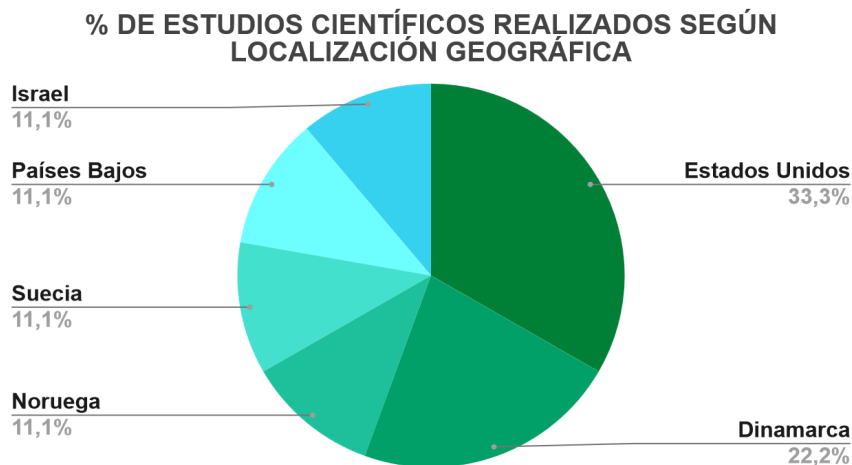


Gráfico 2. Fuente: Elaboración propia.

Esto deja ver que en el continente americano el único país que presenta más interés y recursos para desarrollar investigaciones es EEUU lo cual no es representativo ya que la zona de centro y sudamérica queda totalmente desplazada. Por el contrario, si bien Europa es grande, posee mayor cantidad de países investigando la relación del AF y TEA. También se podría decir que es preocupante que no haya estudios en continentes como Asia, que tiene gran superficie y población, y en países como Oceanía y África.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

En cuanto al diseño de investigación utilizados dentro de la muestra, la mayor proporción resultó ser los de Cohorte prospectivo con un 67% (6/9 estudios), seguido por los de Caso y Control con 22% (2/9 estudios) y los de Cohorte Longitudinal con 11% (1/9 estudio).

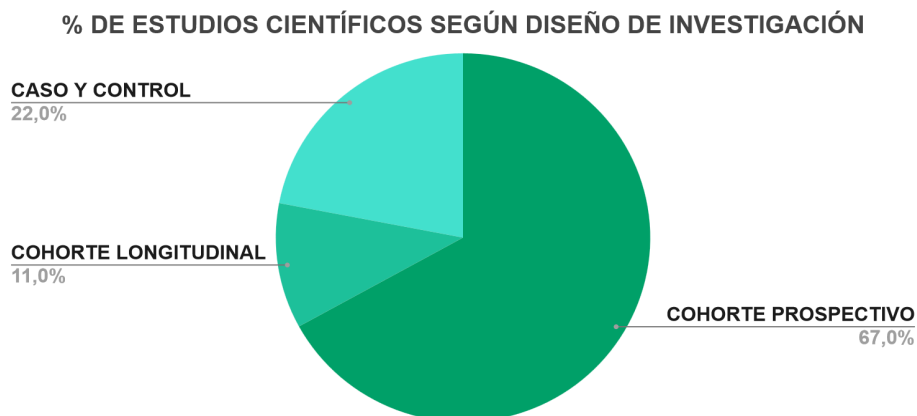


Gráfico 3. Fuente: Elaboración propia.

El diseño de investigación cohorte prospectivo resulta ser más favorable para diferenciar dos o más grupos, como se observa en aquellos estudios que analizan a las mujeres suplementadas y no suplementadas, en diferentes momentos de la gestación y con distintos tipos de suplemento, con la posibilidad de ver los resultados de la muestra de los estudios en un plazo de tiempo determinado.

EDAD MATERNA

En relación a la variable edad materna, se colocarán los porcentajes de la muestra a la categoría de edad en la cual expresen la edad materna de mayor proporción correspondiente. Se determinó que la mayoría de las mujeres que participaron de los estudios científicos se hallan en el rango de 30-35 años, representado por el 78% de esos estudios (7/9 estudios). Proseguido por el 56% (5/9 estudios), en el rango de edad materna < 30 años, y el 33% (3/9 estudios) en > a 35 años.

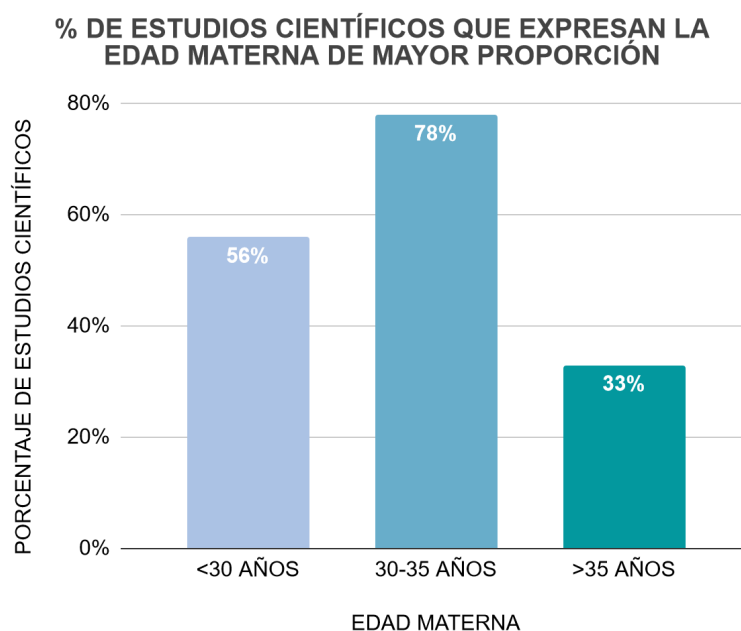


Gráfico 4. Fuente: Elaboración propia.

EDAD DEL HIJO

En cuanto a la media de edad de los hijos que se analizaron en la muestra, los porcentajes de los estudios científicos se encuentran ubicados en terciles, es decir, cada categoría corresponde a un rango de 5 años. Se encontró que la edad más representativa de la muestra corresponde al rango de edad de 6 a 10 años con 66,7% (6/9 estudios), le sigue el 22,2% (2/9 estudios) que tienen una media de edad entre el rango de 1 a 5 años, y por último un 11,1% (1/9 estudio) tiene una media de edad entre el rango de 11 a 15 años.

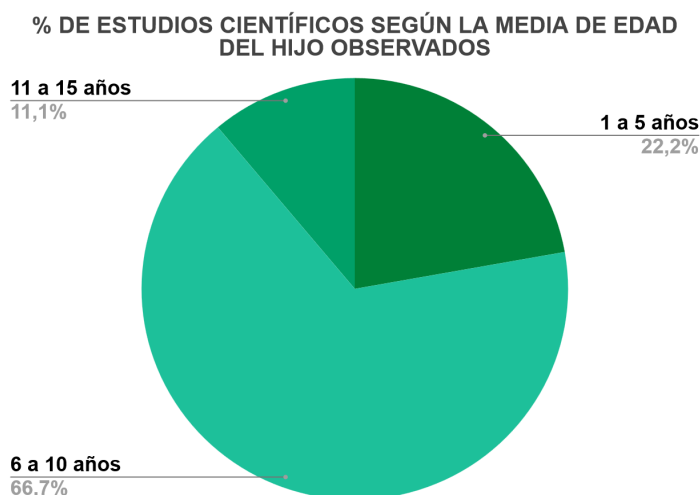


Gráfico 5. Fuente: Elaboración propia.

Como se ha mencionado al inicio de este trabajo, a partir de los 2 años es cuando se podría realizar un diagnóstico preciso de TEA en los niños y niñas, lo cual, como suposición de que en los estudios la edad de los hijos observados mayormente está entre el rango de 6 a 10 años se considera que se debe a que en esta edad el diagnóstico de TEA sería más certero y el comportamiento en los niños y niñas más evidente.

TOTAL DE MUJERES SUPLEMENTADAS

Con respecto al total de mujeres suplementadas, se puede observar que las categorías de 51 a 75% y de 75 a 100% de mujeres suplementadas en los estudios científicos, fueron presentadas en igualdad de proporciones 44,4% (4/9 estudios), siendo las categorías de mayor proporción en la muestra. En menor proporción, un 11,1% (1/9 estudios) se ubica en la categoría de 26 a 50% de mujeres suplementadas. Ningún estudio de la muestra presenta 0 a 25% de mujeres suplementadas.

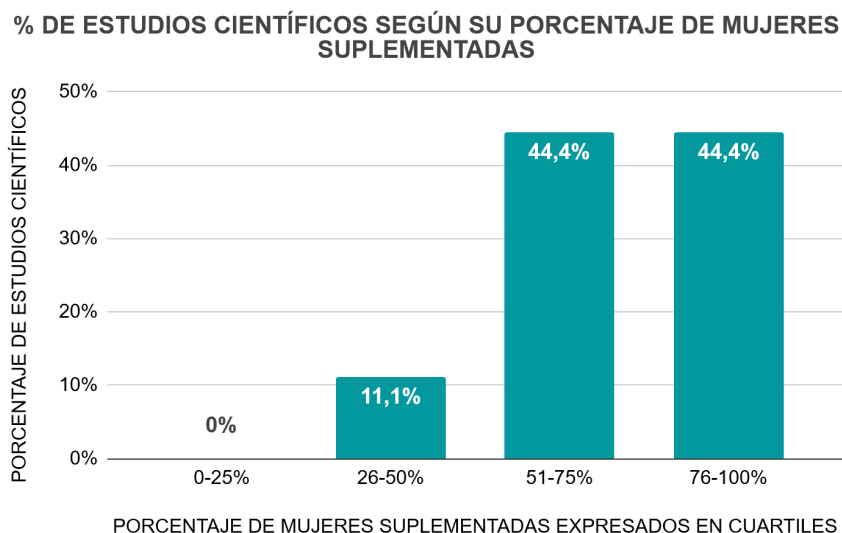


Gráfico 6. Fuente: Elaboración propia.

MUJERES SUPLEMENTADAS EN EL TRIMESTRE CORRESPONDIENTE

Se analizó en la muestra los porcentajes de estudios científicos que "si presentan" o "no presentan" mujeres suplementadas en el trimestre preconcepcional. Se encontró que el 66,7% (6/9 estudios) de la muestra está dentro de la categoría "si presentan", siendo el resultado de mayor proporción, y el 33,3% (3/9 estudios) restante se ubica en la categoría de "no presentan".

% DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS QUE PRESENTARON MUJERES SUPLEMENTADAS EN EL TRIMESTRE PRECONCEPCIONAL

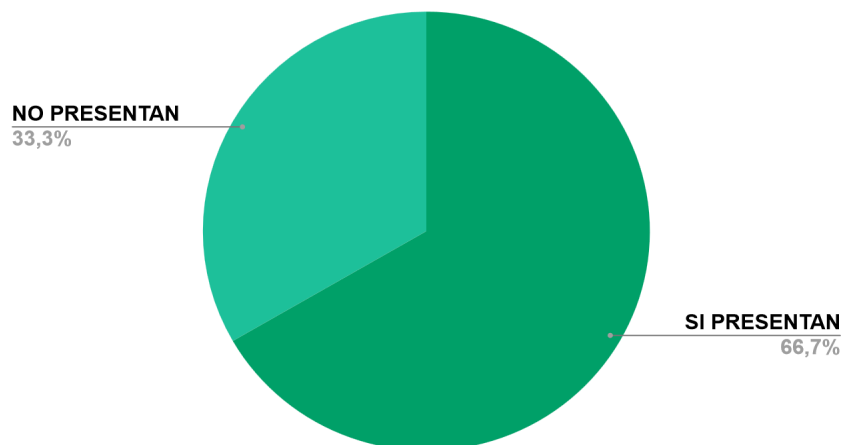


Gráfico 7. Fuente: Elaboración propia.

Se analizó en la muestra los porcentajes de estudios científicos que "si presentan" o "no presentan" mujeres suplementadas en el primer trimestre de embarazo. Se encontró que el 77,8% (7/9 estudios) de la muestra está dentro de la categoría "si presentan", siendo el resultado de mayor proporción, y el 22,2% (2/9 estudios) restante se ubica en la categoría de "no presentan".

% DE ESTUDIOS CIENTÍFICOS QUE PRESENTAN MUJERES SUPLEMENTADAS EN EL PRIMER TRIMESTRE DE EMBARAZO

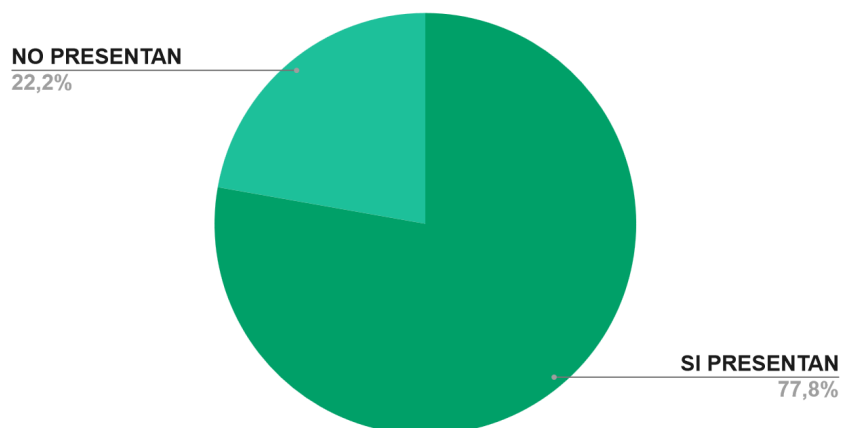


Gráfico 8. Fuente: Elaboración propia.

MUJERES SUPLEMENTADAS SEGÚN TIPO DE SUPLEMENTO

Respecto al tipo de suplemento utilizado, se deduce los siguientes porcentajes considerando que en algunos casos se utilizó más de un tipo de suplemento dentro del mismo estudio para las mujeres embarazadas o previo al embarazo. Se observó que la mayor proporción corresponde a la categoría de los multivitamínicos con ácido fólico con 41,7% (5/9 estudios) de la muestra, proseguido por la categoría de suplementos específicos de ácido fólico con 33,3% (4/9 estudios) y por último, en menor proporción, las vitaminas prenatales con un 25% (3/9 estudios).

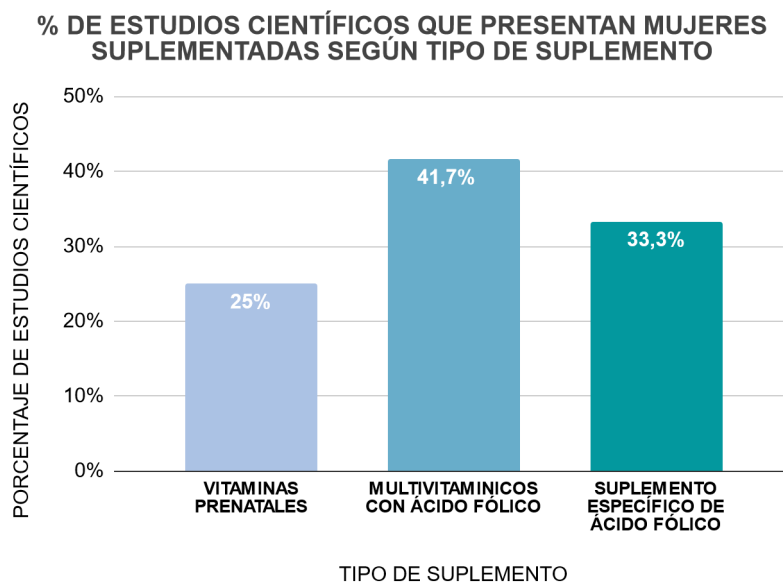


Gráfico 9. Fuente: Elaboración propia.

PORCENTAJE DE CASOS DE TEA

Se especifica a continuación las proporciones de la muestra de estudios científicos según el porcentaje de casos de TEA, expresado en rango de cuartiles. Se encontró que dentro del total de estudios que conforman la muestra, el 66,6% (6/9 estudios) declararon que su población contaba con un porcentaje de diagnóstico de niños con TEA de entre 0-25%, siendo esta categoría el de más alta proporción de la muestra. El 22,2% (2/9 estudios) contiene un porcentaje de niños con TEA de entre 51-75% y el 11,1% (1/9 estudio) refleja un porcentaje de niños con TEA de entre 26-50%. Ningún estudio presentaba un porcentaje de niños con TEA de entre 76-100%.

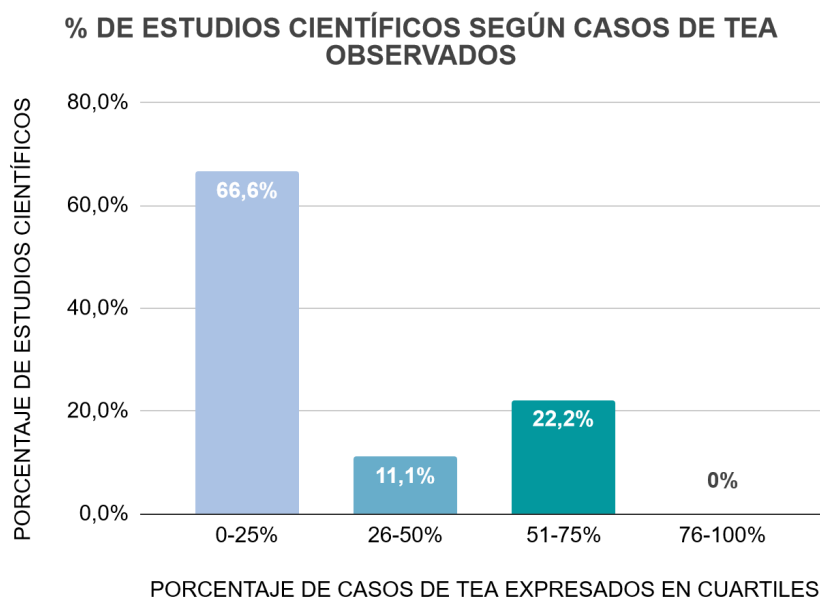


Gráfico 10. Fuente: Elaboración propia.

SI EXPRESAN O NO RELACIÓN ENTRE EL AF Y TEA

En cuanto si se expresa o no una relación entre consumo de AF materno y TEA, se puede enunciar que de los 9 estudios analizados 7/9 estudios sí expresaron relación entre el consumo de AF y TEA y 2/9 estudios no expresaron una relación entre consumo de AF y TEA.

Se observa en el estudio **Schmidt et al., 2012** que existe una relación al suplementar a la madre con AF durante el primer mes de embarazo lo cual reduciría la susceptibilidad del niño de tener TEA.

En el estudio **Schmidt et al., 2019** se expresó que sí existe una relación entre el consumo de AF y TEA, en este estudio se manifiesta la importancia del tipo de suplemento que se utiliza, vitaminas prenatales, que reducirían significativamente el riesgo de TEA al suplementar a las madres y tener valores de AF por encima de la recomendación.

El estudio **Suren et al., 2013** y **Steenweg-de Graaff et al., 2014** expresó que sí existe una relación entre la suplementación de AF antes y durante el embarazo (4 semanas antes del embarazo y 8 semanas después del comienzo del mismo) reduciendo el riesgo de TEA.

El estudio **Raghavan et al., 2017** expresa una relación entre consumo de AF y TEA en forma de "U" cuyo exceso de AF y niveles bajos de folato materno en sangre, generarían mayor riesgo de TEA.

El estudio **DeVilbiss et al., 2017** expresó que existe una relación inversamente proporcional entre el consumo de multivitamínicos (AF) en las madres y el riesgo de TEA en sus hijos que a su vez tenían discapacidad intelectual.

El estudio **Levine et al., 2018** expresó que existe una relación entre consumo de AF (suplementos multivitamínicos) y TEA, antes y durante el embarazo con menor riesgo de TEA, en comparación con mujeres que no consumieron multivitamínicos en ninguna instancia pre y post concepcional.

Los estudios **Virk et al., 2015** y **Ström et al., 2017** a diferencia de los estudios anteriores no expresan una relación entre el consumo de AF y TEA ya que no encontraron una diferencia entre las mujeres suplementadas durante el período periconcepcional, concepcional y aquellas que no consumieron suplemento y el riesgo de TEA.

LIMITACIONES METODOLÓGICAS

Como resultado del análisis de la variable "limitaciones metodológicas", se observó que en el 100% de los estudios representados los autores sí refieren haber tenido limitaciones metodológicas.

Las principales limitaciones encontradas fueron seis en los 9 estudios analizados, entre las que se pueden mencionar el carente conocimiento por parte de los investigadores sobre la ingesta de folato y sobre el folato en sangre materno imposibilitando resultados más precisos sobre la actividad del mismo; la falta de un registro más preciso y evaluación sobre el uso de suplementos de las madres que dé conocimiento del tipo de suplemento, el periodo de inicio y continuación de la suplementación y sobre las dosis administradas; la presencia de factores de confusión que se han encontrado en los resultados de la asociación protectora directa entre el AF multivitamínico y el TEA como también en clasificaciones erróneas realizadas mediante autoinformes; la utilización de análisis retrospectivos en donde las madres debían recordar sobre la suplementación de un largo tiempo pasado y medidas de ingesta autoinformadas que habrían generado clasificaciones erróneas en lugar de estudios de biomarcadores; la falta de investigación sobre la dieta prenatal y el estado nutricional materno lo que no permitió evaluar factores nutricionales que podrían haber generado perspectivas adicionales ante los resultados.

FORTALEZAS METODOLÓGICAS

El 66,6% de los estudios analizados, sí detallan haber encontrado fortalezas metodológicas. El 33,3% restante no expresa haber encontrado fortalezas. Dentro de las 4 principales fortalezas encontradas en el total de los 9 estudios científicos, están los grandes tamaños muestral que han posibilitado un amplio análisis de los resultados según las características de las muestras; diseños de estudios prospectivos que han permitido el seguimiento completo y detallado sobre distintos aspectos de la muestra; datos sobre la suplementación según los tipos de suplemento, uso y dosis del suplemento y la administración en las distintas etapas del embarazo junto con la asociación de los casos de TEA que han permitido una evaluación más amplia de los resultados dentro de los estudios. Cabe mencionar que se describen como "fortalezas" propiamente dicha o como "puntos fuertes" dentro de los estudios analizados.

Conclusiones

Al conocer que, en la actualidad hay un aumento en la prevalencia del TEA, es necesario que se realicen más trabajos de investigación que cuestionen la asociación del estado nutricional de AF materno con el posible desarrollo del TEA en niños y niñas.

Si bien los estudios abordados contenían un "n" significativo, la escasa cantidad de estudios no permiten que haya una afirmación contundente de la relación entre el estado materno de AF y el porcentaje de TEA en su progenie, considerándose una limitación en la realización de nuestra investigación.

También se expone que el riesgo de TEA en la siguiente generación disminuye cuando el suplemento comienza a consumirse en un periodo anticipado, preconcepcional y en las primeras semanas del embarazo.

En cuanto a la progenie, los estudios tienen un amplio rango etario y a su vez hay una carencia de estudios bioquímicos en edades más cercanas al nacimiento, por lo que se ve limitada una visión más certera del estado de AF en el niño o niña al nacer, y por lo tanto, nuevamente, de una afirmación contundente respecto al AF y TEA.

Como mencionamos al comienzo de este trabajo, Argentina cuenta con una legislación en la cual estipula la obligatoriedad para la adición de AF a la harina de trigo y también la indicación de suplementar a las mujeres embarazadas, sin embargo no se cuenta con estudios en los cuales se pueda ver qué impacto tienen estas prácticas en la población. Lo cual impide contar con datos actuales del AF en la población femenina y materna, que nos arrojen luz sobre la situación nutricional de las madres y los niños argentinos.

Estas cuestiones hacen repensar el rol que cumplen los licenciados en nutrición a la hora de abordar situaciones como el TEA en la población, ya sea desde la nutrición materna, que es un posible factor para su prevención, como también el tratamiento nutricional en los niños ya diagnosticados.

Por ello creemos necesario que, se debe dar importancia a la calidad nutricional materna y a la de los niños y niñas, priorizando una alimentación variada que cubra con el requerimiento adecuado de AF. Junto al asesoramiento oportuno de la suplementación de AF en las mujeres, teniendo en cuenta las dosis, frecuencias, biodisponibilidad y periodos, considerando que el momento de inicio para mayor eficacia es previo a la concepción.

Por último, destacamos que el asesoramiento de los licenciados en Nutrición debe enfocarse en la alimentación familiar y poblacional, brindando consejos y recomendaciones sobre la importancia de una alimentación saludable, variada y reforzando los nutrientes críticos en las distintas etapas de la

vida, ya que, la ausencia o desestimación de esto podría ser uno de los factores condicionantes en problemas que se relacionen con la salud pública y el desarrollo de las futuras generaciones.

Sugerencias

Se considera necesaria la realización de más estudios que relacionen el estado de AF materno y el TEA en la descendencia, con el fin de conseguir un abordaje más amplio en la prevención e intervención nutricional, en la alimentación, suplementación, complementación y estado nutricional previo al embarazo. Además, es de gran importancia que se incluyan en las futuras investigaciones, estudios de los niveles bioquímicos que permitan mayor precisión en los resultados obtenidos. Estas consideraciones se deberán tener en cuenta no solo en la población Argentina sino a nivel global.

Resulta indispensable que dentro las futuras investigaciones se desarrollen enfoques de índole nutricional que consideren el aporte de ácido fólico proveniente de los alimentos, por medio de cuestionarios de frecuencia de consumo donde se registren datos sobre el tipo, frecuencia, periodo y dosis de la suplementación materna. También se sugiere contemplar las interacciones de las distintas variantes genéticas maternas sobre los mecanismos de acción del AF.

En el ámbito de lo clínico consideramos oportuno que se destaque la importancia de la planificación familiar e indicar estudios bioquímicos previos a la concepción, donde se conozca la situación nutricional materna. Logrando una intervención más personalizada y acorde a la situación nutricional de la futura madre, brindando herramientas por medio de la educación nutricional.

Por último, la implementación de una evaluación sistemática del estado nutricional materno y de los niños nacidos, para formar una base de datos con la cual se podría llevar un control de la situación nutricional de la población. Se propone que esta base de datos cuente con información de los valores bioquímicos completos pregestacionales y gestacionales, anamnesis nutricionales y de ingesta de suplementos, adosados a la historia clínica materna donde también figure la cantidad de partos y si hay antecedentes familiares de TEA u otras anomalías relacionadas al neurodesarrollo.

Referencias bibliográficas

1. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal Multivitamin Intake, Plasma Folate and Vitamin B12 Levels and Autism Spectrum Disorder Risk in Offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* enero de 2018;32(1):100-11.
2. Schmidt RJ, Tancredi DJ, Ozonoff S, Hansen RL, Hartiala J, Allayee H, et al. Maternal periconceptual folic acid intake and risk of autism spectrum disorders and developmental delay in the CHARGE (CHildhood Autism Risks from Genetics and Environment) case-control study. *Am J Clin Nutr.* julio de 2012;96(1):80-9.
3. Berry RJ, Crider KS, Yeargin-Allsopp M. Periconceptual folic acid and risk of autism spectrum disorders. *JAMA.* 13 de febrero de 2013;309(6):611-3.
4. DeVilbiss EA, Gardner RM, Newschaffer CJ, Lee BK. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence. *Br J Nutr.* 14 de septiembre de 2015;114(5):663-72.
5. Ministerio de Salud. Ácido fólico [Internet]. *Argentina.gob.ar.* 2017 [citado 29 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/acidofolico>
6. Maia CS, Menezes KMC de, Tenorio F das CAM, Queiroz JRA de, Maciel GE de S. Transtorno do espectro autista e a suplementação por ácido fólico antes e durante a gestação. *J Bras Psiquiatr.* 14 de febrero de 2020;68(4):231-43.
7. Zapata ME, Roviroso A. La alimentación en la Argentina. Vol. 2. CESNI; 2021.
8. Independent Expert Group of Global Nutrition Report. Informe de la Nutrición Mundial [Internet]. *Global Nutrition Report;* 2021. Disponible en: https://cesni-biblioteca.org/archivos/2021-Global-Nutrition-Report_Executive-summary_Spanish.pdf?t=1639937290
9. American Psychiatric Association. MANUAL DIAGNÓSTICO Y ESTADÍSTICO DE TRASTORNOS MENTALES, QUINTA EDICIÓN. *Psychiatry Online* [Internet]. 2013;5. Disponible en: https://dsm.psychiatryonline.org/pb-assets/dsm/update/Spanish_DSM5Update2016.pdf
10. Cruz ICL, Sousa BMS, Pereira TB, Souza IMV, de Melo Franco Machado F. Is the development of Autistic Spectrum Disorder related to the supplementation of high doses of folic acid in the periconceptual period? *RSD.* 7 de diciembre de 2021;10(16):e88101623392-e88101623392.
11. Alcalá GC, Ochoa Madrigal MG. Trastorno del espectro autista (TEA). *Revista de la Facultad de Medicina (México)* [Internet]. 30 de marzo de 2022; Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0026-17422022000100007&lng=es&nrm=iso
12. Semrud-Clikeman M, Teeter Ellison PA. *Neuropsicología Infantil.* Pearson Educación; 2009.
13. CONSENSO SOBRE DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PERSONAS CON TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA [Internet]. *Secretaría de Gobierno de Salud;* 2019 ago [citado 3 de junio de 2022]. Disponible en: <https://paperpile.com/app/p/83dc607b-b9a8-089c-a45d-4b6ef5211266>
14. SAP. 2 de Abril Día Mundial de Concientización del Autismo [Internet]. Disponible en: <http://www.sap.org.ar/>

15. Organización Mundial de la Salud. Autismo [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 30 de Marzo 2022 [citado 23 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
16. Asociación Argentina de Padres de Autistas. Qué es APAdEA [Internet]. APAdEA. [citado 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://apadea.org.ar/que-es-apadea/>
17. Asociación Civil PANAACEA. PANAACEA [Internet]. PANAACEA. [citado 7 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.panaacea.org/?p=quienes>
18. Grupo Red Espectro Autista. RedEA - Red Espectro Autista [Internet]. RedEA. 2016 [citado 7 de junio de 2022]. Disponible en: <http://redea.org.ar/>
19. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Presidencia de la Nación; 2019. Report No.: 2.
20. National Academies of Sciences, Engineering and Medicine. Nutrient Recommendations: Dietary Reference Intakes (DRI) [Internet]. National Institutes of Health. 2017. Disponible en: https://ods.od.nih.gov/HealthInformation/Dietary_Reference_Intakes.aspx
21. Ramonet M, Gentile A. Ley 25.630 - La fortificación de las harinas [Internet]. {Sociedad Argentina de Pediatría}; 2008. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/uploads/documentos/ley-25630-la-fortificaci-oacuten-de-las-harinas.pdf>
22. Sanabria Rojas, Tarqui-Mamani, Arias Pachas, Lam Figueroa. Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú. Anales de la Facultad de Medicina [Internet]. 2013;74. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832013000300003
23. Sargiotto C, Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. Descriptive study on neural tube defects in Argentina. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. junio de 2015;103(6):509-16.
24. Bidondo MP, Liascovich R, Barbero P, Groisman B. [Prevalence of neural tube defects and estimation of cases averted in the post-fortification period in Argentina]. Arch Argent Pediatr. 1 de diciembre de 2015;113(6):498-501.
25. Calvo EB, Biglieri A. [Impact of folic acid fortification on women's nutritional status and on the prevalence of neural tube defects]. Arch Argent Pediatr. diciembre de 2008;106(6):492-8.
26. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM, INAGEMP (Instituto Nacional de Genética Médica Populacional), ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas). Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. Am J Med Genet A. octubre de 2010;152A(10):2444-58.
27. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. Public Health Nutr. marzo de 2014;17(3):537-50.
28. Zabala R, Waisman I, Corelli M, Tobler B. Ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural: consumo e información en mujeres en edad fértil de la Región Centro Cuyo. Archivos argentinos de pediatría [Internet]. 2008;106. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-00752008000400004&script=sci_arttext&tlng=pt

29. Zapata ME, Roviroso A, Carmuega E. Iron and folic acid: natural, enriched, fortified, and supplements. Analysis of food sources in the Autonomous City of Buenos Aires. Arch Argent Pediatr. junio de 2020;118(3):160-5.
30. Sharman Moser S, Davidovitch M, Rotem RS, Chodick G, Shalev V, Koren G. High dose folic acid during pregnancy and the risk of autism; The birth order bias: A nested case-control study. Reprod Toxicol. octubre de 2019;89:173-7.
31. Wiens D, DeSoto MC. Is High Folic Acid Intake a Risk Factor for Autism?-A Review. Brain Sci [Internet]. 10 de noviembre de 2017;7(11). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/brainsci7110149>
32. Hernández Ugalde, Martínez Leyva, Rodríguez Acosta, Hernández Suárez, Pérez García, Almeida Campos. Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo? Revista Médica Electrónica [Internet]. 2019;41. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000100142&lng=es&nrm=iso&tlng=es
33. Koren G, Moser SS. Does high-dose gestational folic acid increase the risk for autism? The birth order hypothesis. Med Hypotheses. noviembre de 2019;132:109350.
34. Bajo A. Los primeros 1.000 días de tu bebé: ¿por qué son tan importantes? [Internet]. Gestar & Criar. 2020 [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: <https://gestarycriar.com.ar/los-primeros-1-000-dias-de-tu-bebe-por-que-son-tan-importantes/>
35. Carmuega E. Importancia de los primeros 1000 días [Internet]. CESNI. [citado 8 de julio de 2022]. Disponible en: <https://cesni.org.ar/la-importancia-de-los-primeros-1000-dias/>
36. Adams JB, Audhya T, Geis E, Gehn E, Fimbres V, Pollard EL, et al. Comprehensive Nutritional and Dietary Intervention for Autism Spectrum Disorder—A Randomized, Controlled 12-Month Trial. Nutrients. 17 de marzo de 2018;10(3):369.
37. Website [Internet]. Disponible en: Ferreira, M.L.; Loyacono, N. Rationale of an Advanced Integrative Approach Applied to Autism Spectrum Disorder: Review, Discussion and Proposal. J. Pers. Med. 2021, 11, 514. <https://doi.org/10.3390/jpm11060514>
38. Blanco, Antonio. Química biológica. El ateneo, editor. Vol. 8. 2006.
39. Michael C. Latham. Nutrición humana en el mundo en desarrollo. FAO, editor. 2002.
40. Blanco A. Micronutrientes. Vitaminas y minerales. Promed, editor. Vol. 1. 2009.
41. López LB, Suarez MM. Fundamentos de nutrición normal. El Ateneo, editor. 2002.
42. Ugalde FH, Leyva GM, Acosta YR, Suárez DH, García AP, Campos SA. Ácido fólico y embarazo, ¿beneficio o riesgo? Rev Ordem Med. 19 de febrero de 2019;41(1):156-62.
43. Galiano A. ACIDO FOLICO EN VADEMECUM [Internet]. [citado 28 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.iqb.es/cbasicas/farma/farma04/a020.htm>
44. Zarate M. Metabolismo de la metionina [Internet]. Youtube; 2020 [citado 27 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=cbBWD9ewFh0>
45. Kathleen Mahan L, Escott-Stump S, Raymond JL. Krause dietoterapia. Elsevier, editor. 2013. 1248

p.

46. Varela Moreiras G, Aperte EA. Ácido fólico y salud. De nutrición FE, editor. Departamento de Ciencias Biomédicas (Sección de Nutrición) Facultad de Ciencias Experimentales y Técnicas Universidad San Pablo-CEU; 1999.
47. National Institutes of Health (NIH). Folato [Internet]. National Institutes of Health (NIH). 2022 [citado 25 de junio de 2022]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Folate-DatosEnEspañol/>
48. ANMAT. CAPITULO XVII [Internet]. <http://www.anmat.gov.ar/>. [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/codigoa/CAPITULO_XVII_Dieteticos_actualiz-06-09
49. Infoalimentos. ¿Cuáles son las diferencias entre los alimentos enriquecidos y fortificados? [Internet]. Infoalimentos. Infoalimentos; 2018 [citado 12 de julio de 2022]. Disponible en: <https://infoalimentos.org.ar/nutricion-y-estilos-de-vida/319-cuales-son-las-diferencias-entre-los-alimentos-enriquecidos-y-fortificados>
50. Presidencia de la Nación M de P y. T. Alimentos fortificados y enriquecidos: ¿Dónde están las diferencias? [Internet]. Alimentos argentinos. [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: http://www.alimentosargentinos.gob.ar/HomeAlimentos/Nutricion/fichaspdf/Ficha_34_fortificadosEnriquecidos.pdf
51. Scholl TO, Johnson WG. Folic acid: influence on the outcome of pregnancy. Am J Clin Nutr. mayo de 2000;71(5 Suppl):1295S - 303S.
52. Hoxha B, Hoxha M, Domi E, Gervasoni J, Persichilli S, Malaj V, et al. Folic Acid and Autism: A Systematic Review of the Current State of Knowledge. Cells [Internet]. 3 de agosto de 2021;10(8). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/cells10081976>
53. Murray LK, Smith MJ, Jadavji NM. Maternal oversupplementation with folic acid and its impact on neurodevelopment of offspring. Nutr Rev. 1 de septiembre de 2018;76(9):708-21.
54. Latham MC. NUTRICIÓN HUMANA EN EL MUNDO EN DESARROLLO, Capítulo 11 Vitaminas. 2002.
55. Castro MJM. Anemia Megaloblástica, generalidades y su relación con el déficit neurológico. archmed [Internet]. 25 de julio de 2019 [citado 16 de junio de 2022];19(2). Disponible en: <https://revistasum.umanizales.edu.co/ojs/index.php/archivosmedicina/article/view/2776>
56. Rodriguez JLR. Tipos de Anemia - Anemia Megaloblástica [Internet]. 2016 [citado 16 de junio de 2022]. Disponible en: <https://candidiasisweb.com/alimentacion/tipos-de-anemia/anemias-nutricionales/anemia-megaloblastica.php>
57. González González AI, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. Medifam. 2003;13(4):69-74.
58. Fleider L. Ácido fólico: todo lo que hay que saber sobre una vitamina indispensable [Internet]. infobae. 2019 [citado 16 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.infobae.com/salud/2019/08/21/acido-folico-todo-lo-que-hay-que-saber-sobre-una-vitamina-indispensable/>

59. Vargas C. proyecto de ley PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL A PARTIR DE GARANTIZAR LA PROVISIÓN GRATUITA DE ACIDO FOLICO. REGIMEN. Revista de la Escuela de Arquitectura de la [Internet]. 2012; Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/revistarquis/article/download/1317/1380/0>
60. Ministerio de Salud. Atlas Federal de Legislación Sanitaria de la República Argentina [Internet]. 2002. Disponible en: http://www.legislad.gov.ar/atlas/categorias/tubo_neural.html
61. Salud: provisión gratuita de suplementos de ácido fólico a personas que deseen gestar, en edad de procrear Tierra del Fuego, Antártida e Islas del Atlántico Sur Artículo 1 [Internet]. Leyes-ar.com. 2014-2021. Disponible en: https://leyes-ar.com/salud_provision_gratuita_de_suplementos_de_acido_folico_a_personas_que_deseen_gestar_en_edad_de_procrear_tierra_del_fuego/1.htm
62. Ley 5988 - Suplementos de Ácido Fólico - Provisión Gratuita [Internet]. Disponible en: <http://www2.cedom.gob.ar/es/legislacion/normas/leyes/ley5988.html>
63. Ácido fólico [Internet]. Argentina.gob.ar. 2017 [citado 8 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/salud/glosario/acidofolico>
64. Nanci Giraudo, Medicina Familiar, Hospital Italiano de Buenos Aires. ¿Qué es el ácido fólico? - Programa de salud de la mujer [Internet]. Disponible en: <https://www.fundacionmf.org.ar/files/niutdhfs%20jfs.pdf>
65. Spain VV. acifol b12 comprimido recubierto con película 1 mg 1 mg [Internet]. Vademecum. 2015 [citado 28 de junio de 2022]. Disponible en: https://www.vademecum.es/equivalencia-lista-acifol+b12+comprimido+recubierto+con+pelicula+1+mg+1+mg-argentina-b03bb51-ar_1
66. PANAACEA. Panaacea: ¿Qué es el Autismo? [Internet]. Youtube; 2012 [citado 16 de junio de 2022]. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=luxEPy0Buw0>
67. Baird G, Cass H, Slonims V. Diagnosis of autism. BMJ. 30 de agosto de 2003;327(7413):488-93.
68. Rojas V, Rivera A, Nilo N. [Update in diagnosis and early intervention of Autistic Spectrum Disorder]. Rev Chil Pediatr. octubre de 2019;90(5):478-84.
69. Audisio A, Laguzzi J, Lavanda I, Leal M, Herrera J, Carrazana C, et al. Mejora de los síntomas del autismo y evaluación alimentaria nutricional luego de la realización de una dieta libre de gluten y caseína en un grupo de niños con autismo que acuden a una fundación. Nutrición clínica y Dietética Hospitalaria. 2013;33(3):39-47.
70. Pearson N, Charman T, Happé F, Bolton PF, McEwen FS. Regression in autism spectrum disorder: Reconciling findings from retrospective and prospective research. Autism Res. diciembre de 2018;11(12):1602-20.
71. Loyacono N, Sanz ML, Gerbi MD, Martínez LM, Ferreira ML, Iermoli R. Gastrointestinal, nutritional, endocrine, and microbiota conditions in autism spectrum disorder. Arch Argent Pediatr. junio de 2020;118(3):e271-7.
72. Nordahl-Hansen A. Regression in autism is far more common than once thought. Neurosci Biobehav Rev. agosto de 2019;103:29-30.
73. Tan C, Frewer V, Cox G, Williams K, Ure A. Prevalence and Age of Onset of Regression in Children

- with Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-analytical Update. *Autism Res.* marzo de 2021;14(3):582-98.
74. Lukmanji S, Manji SA, Kadhim S, Sauro KM, Wirrell EC, Kwon CS, et al. The co-occurrence of epilepsy and autism: A systematic review. *Epilepsy Behav.* septiembre de 2019;98(Pt A):238-48.
 75. Leader G, Abberton C, Cunningham S, Gilmartin K, Grudzien M, Higgins E, et al. Gastrointestinal Symptoms in Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Nutrients* [Internet]. 1 de abril de 2022;14(7). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/nu14071471>
 76. Kelmanson IA. Sleep disturbances and their associations with emotional/behavioural problems in 5-year-old boys with autism spectrum disorders. *Early Child Dev Care.* 25 de enero de 2020;190(2):236-51.
 77. Leader G, O'Reilly M, Gilroy SP, Chen JL, Ferrari C, Mannion A. Comorbid Feeding and Gastrointestinal Symptoms, Challenging Behavior, Sensory Issues, Adaptive Functioning and Quality of Life in Children and Adolescents with Autism Spectrum Disorder. *Dev Neurorehabil.* enero de 2021;24(1):35-44.
 78. Pérez-Vázquez A, Vidal Álvarez R, Castro Pazos M, Aulet Ruiz A. Prevalencia del uso preconcepcional del ácido fólico en el área norte de Pontevedra. *Aten Primaria.* 2003;32(7):437.
 79. Zeidan J, Fombonne E, Scora J, Ibrahim A, Durkin MS, Saxena S, et al. Global prevalence of autism: A systematic review update. *Autism Res* [Internet]. mayo de 2022 [citado 13 de julio de 2022];15(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35238171/>
 80. World Health Organization. Autismo [Internet]. who.int. 30 de marzo 2022 [citado 13 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
 81. CDC. Los CDC estiman que 1 de cada 68 niños en edad escolar tiene autismo; lo cual no representa ningún cambio desde el estimado anterior [Internet]. cdc.gov. 31 de marzo de 2016 [citado 13 de julio de 2022]. Disponible en: https://www.cdc.gov/spanish/mediosdecomunicacion/comunicados/p_autismo_edad_escolar_033115.html
 82. Kate Adamary Morocho Fajardo, Doménica Estefanía Sánchez Álvarez, Msc. Viviana Paola Patiño Zambrano. Vista de Perfil epidemiológico del autismo en Latinoamérica [Internet]. *saludycienciasmedicas.uleam.edu.ec.* Dic 2021 [citado 13 de julio de 2022]. Disponible en: <https://saludycienciasmedicas.uleam.edu.ec/index.php/salud/article/view/25/23>
 83. Investigadores latinoamericanos. Resultados Encuesta REAL [Internet]. 2016. Disponible en: <https://especiales.lanacion.com.ar/multimedia/proyectos/pdf/autismo.pdf>
 84. Contini LE, Astorino F, Manni DC. Estimación de la prevalencia temprana de Trastornos del Espectro Autista. Santa Fe - Argentina. *Serie Zoológica* [Internet]. 2017 [citado 13 de julio de 2022];13(12-13). Disponible en: <https://journal.espe.edu.ec/ojs/index.php/revista-serie-zoologica/article/view/1476>
 85. Sampaio AC, Matos FF de Neto, Lopes L de L, Marques ÍMM, Tavares RM, Fernandes MV de M, et al. Association of the Maternal Folic Acid Supplementation with the Autism Spectrum Disorder: A Systematic Review. *Rev Bras Ginecol Obstet.* octubre de 2021;43(10):775-81.
 86. Egorova O, Myte R, Schneede J, Hägglöf B, Bölte S, Domellöf E, et al. Maternal blood folate

- status during early pregnancy and occurrence of autism spectrum disorder in offspring: a study of 62 serum biomarkers. *Mol Autism*. 16 de enero de 2020;11(1):7.
87. Schmidt RJ, Iosif AM, Guerrero Angel E, Ozonoff S. Association of Maternal Prenatal Vitamin Use With Risk for Autism Spectrum Disorder Recurrence in Young Siblings. *JAMA Psychiatry*. 1 de abril de 2019;76(4):391-8.
 88. Surén P, Roth C, Bresnahan M, Haugen M, Hornig M, Hirtz D, et al. Association between maternal use of folic acid supplements and risk of autism spectrum disorders in children. *JAMA*. 13 de febrero de 2013;309(6):570-7.
 89. Virk J, Liew Z, Olsen J, Nohr EA, Catov JM, Ritz B. Preconceptional and prenatal supplementary folic acid and multivitamin intake and autism spectrum disorders. *Autism*. agosto de 2016;20(6):710-8.
 90. DeVilbiss EA, Magnusson C, Gardner RM, Rai D, Newschaffer CJ, Lyall K, et al. Antenatal nutritional supplementation and autism spectrum disorders in the Stockholm youth cohort: population based cohort study. *BMJ*. 4 de octubre de 2017;359:j4273.
 91. Steenweg-de Graaff J, Ghassabian A, Jaddoe VWV, Tiemeier H, Roza SJ. Folate concentrations during pregnancy and autistic traits in the offspring. *The Generation R Study*. *Eur J Public Health*. junio de 2015;25(3):431-3.
 92. Levine SZ, Kodesh A, Viktorin A, Smith L, Uher R, Reichenberg A, et al. Association of Maternal Use of Folic Acid and Multivitamin Supplements in the Periods Before and During Pregnancy With the Risk of Autism Spectrum Disorder in Offspring. *JAMA Psychiatry*. 1 de febrero de 2018;75(2):176-84.
 93. Strøm M, Granström C, Lyall K, Ascherio A, Olsen SF. Research Letter: Folic acid supplementation and intake of folate in pregnancy in relation to offspring risk of autism spectrum disorder. *Psychol Med*. abril de 2018;48(6):1048-54.