

Asociación inversa entre asma y defectos del tubo neural: estudio ecológico binacional

Mario H. Vargas, MSc,^(1,2) Patricia Campos-Bedolla, MSc, PhD,⁽³⁾ Patricia Segura, MSc, PhD.⁽¹⁾

Vargas MH, Campos-Bedolla P, Segura P.
Asociación inversa entre asma y defectos
del tubo neural: estudio ecológico binacional.
Salud Publica Mex 2012;54:418-424.

Resumen

Objetivo. Los donadores de metilo como el ácido fólico previenen defectos del tubo neural (DTN), pero estudios recientes sugieren que también favorecen el desarrollo de asma. En este trabajo exploramos una posible asociación ecológica entre DTN y asma. **Material y métodos.** Se consultaron bases de datos de México y EUA para obtener información sobre distribución geográfica (por estado) y tendencia temporal (por año) de DTN y asma. **Resultados.** Los estados con menor frecuencia de DTN tuvieron mayor frecuencia de asma, tanto en México ($r_s = -0.48$, $p = 0.005$) como en EUA ($r_s = -0.39$, $p = 0.005$). Las tendencias temporales también mostraron correlación inversa en México (1997-2007, $r_s = -0.73$, $p = 0.01$) y EUA (1979-1998, $r_s = -0.91$, $p < 0.001$). **Conclusiones.** En ambos países la frecuencia de asma correlacionó de forma inversa con la frecuencia de DTN, tanto en distribución geográfica como en tendencias anuales, apoyando la posibilidad de que la ingestión de donadores de metilo en la dieta o como suplementos esté influyendo sobre la frecuencia de asma.

Palabras clave: asma; defectos del tubo neural; anencefalia; espina bífida; epigenómica; estudios ecológicos; ácido fólico

Vargas MH, Campos-Bedolla P, Segura P.
Inverse association between asthma and neural
tube defects: a binational ecological study.
Salud Publica Mex 2012;54:418-424.

Abstract

Objective. Dietary intake of methyl donors such as folic acid prevents neural tube defects (NTD), but recent studies showed that it might also favor the development of asthma. In this work a possible ecological association between NTD and asthma was explored. **Material and Methods.** Data bases from Mexico and the United States (US) were reviewed to obtain information about geographical distribution (by state) and temporal trends (by year) of NTD and asthma. **Results.** Those states with the lowest frequency of NTD had the highest frequency of asthma, both in Mexico ($r_s = -0.48$, $p = 0.005$) and US ($r_s = -0.39$, $p = 0.005$). Temporal trends also showed an inverse correlation in Mexico (1997-2007, $r_s = -0.73$, $p = 0.01$) and US (1979-1998, $r_s = -0.91$, $p < 0.001$). **Conclusions.** In both countries the frequency of asthma inversely correlated with the frequency of NTD, both in geographical distribution and annual trends, giving support to the possibility that methyl donors intake in diet or supplements is influencing the asthma frequency.

Key words: asthma; neural tube defects; anencephaly; spinal dysraphism; epigenomics; ecological studies; folic acid

(1) Departamento de Investigación en Hiperreactividad Bronquial, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México DF, México.

(2) Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Respiratorias, Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México DF, México.

(3) Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. México DF, México.

Fecha de recibido: 23 de agosto de 2011 • Fecha de aceptado: 1 de febrero de 2012

Autor de correspondencia: Dr. Mario H. Vargas. Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Calz. de Tlalpan 4502. 14080, México DF, México.

Correo electrónico: mhvargasb@yahoo.com.mx

Conforme ha avanzado el conocimiento sobre la patogénesis del asma se ha hecho claro que esta enfermedad tiene una complejidad excepcional. En las vías aéreas del paciente asmático hay una extensa red de interacciones entre diferentes tipos celulares, mediadores químicos y componentes de la matriz extracelular, y estas redes parecen estar moduladas por una mezcla de factores genéticos y ambientales. Estudios recientes han señalado que el fenotipo asmático podría estar parcialmente determinado por cambios epigenéticos, es decir, por cambios en la expresión genética que no implican modificaciones de la secuencia del ADN.¹⁻⁶ Los dos principales cambios epigenéticos consisten en modificaciones estructurales de las histonas y en la metilación del ADN,⁷ esta última debido a la adición enzimática de un grupo metilo a los residuos de citosina que conforman las islas CpG. Las islas CpG suelen estar localizadas dentro o muy cerca de las regiones promotoras de la mayoría de los genes humanos y su hipermetilación interfiere con la capacidad de la maquinaria transcripcional para tener acceso al ADN adyacente, causando así el silenciamiento del gen correspondiente. Actualmente se sabe que algunos factores de la dieta pueden afectar el grado de metilación del ADN. Estudios en animales de laboratorio han demostrado que un aumento en la ingestión de donadores de metilo, tales como el ácido fólico, la metionina, la colina o la betaína, origina hipermetilación de genes,⁸ y trabajos adicionales sugieren que los donadores de metilo de la dieta de ratonas gestantes exacerban las manifestaciones de asma en la progenie a través de la metilación del ADN.³ En congruencia con lo anterior, estudios recientes en mujeres embarazadas encontraron que el uso de suplementos de ácido fólico o sus niveles séricos elevados se asocian con un aumento en el riesgo de que el niño presente sibilancias o asma.^{1,2,6}

Por otro lado, está bien demostrado que la ingestión periconcepcional de ácido fólico o de otros donadores de metilo es muy eficaz para disminuir el riesgo de que el producto desarrolle defectos del tubo neural (DTN) como anencefalia y espina bífida,^{9,10} y, al contrario, la administración de medicamentos que interfieren con el metabolismo del ácido fólico aumenta notablemente ese riesgo.¹¹ Esta asociación entre ingestión de donadores de metilo y prevención de DTN es tan consistente que motivó que algunos países adoptaran legislaciones para la fortificación obligatoria de alimentos con ácido fólico. Así, en Estados Unidos de América (EUA) se emitió una legislación para fortificar con ácido fólico las harinas y preparados de trigo, maíz y arroz, misma que entró en vigor en 1998.¹² En México se emitió una norma que obliga a la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico a partir del año 2000.¹³ Por todo lo anterior, podría especularse que la frecuencia de DTN constituye un

marcador que de forma indirecta está indicando cómo se encuentran los niveles de ingestión de donadores de metilo en una población determinada. En este contexto, el objetivo del presente estudio fue buscar una posible asociación ecológica entre DTN y asma a través del análisis de bases de datos oficiales de México y EUA.

Material y métodos

Con respecto a México, se obtuvo información sobre la frecuencia de asma y DTN del sitio de internet de la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.¹⁴ Esta base de datos ofrece información consistente sobre el número de casos nuevos y tasas de incidencia con respecto a asma (1996 en adelante), anencefalia (1997 en adelante) y espina bífida (2004 en adelante), cada una desglosada por año, mes, grupo de edad, institución, entidad federativa y, desde 2003 en adelante, también por sexo. Así, en el presente estudio las tendencias anuales (1997 a 2007) se analizaron directamente a través de las incidencias de anencefalia ($\times 100\ 000$ niños < 1 año de edad) y de asma en todas las edades ($\times 100\ 000$ habitantes), mientras que la distribución geográfica por estado de la República (incluyendo el Distrito Federal) se evaluó promediando las incidencias anuales de anencefalia + espina bífida ($\times 100\ 000$ niños < 1 año de edad) y de asma en todas las edades en los últimos cuatro años disponibles (2004-2007).

Los datos de EUA para las tasas de mortalidad¹⁵ y para la prevalencia de asma¹⁶ se obtuvieron de sitios de internet de los Centers for Disease Control and Prevention. El primero de estos sitios proporciona información de 1979 a 2005 sobre el número de fallecimientos y tasa de mortalidad de cualquier enfermedad, desglosados por año, género, grupo de edad, grupo étnico y localización geográfica hasta el nivel de condados. Así, en nuestro estudio las tendencias anuales de EUA fueron evaluadas a través de las tasas de mortalidad por anencefalia + espina bífida ($\times 100\ 000$ niños < 1 año de edad) o por asma ($\times 100\ 000$ habitantes). El segundo sitio de internet ofrece información derivada del Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS), que es una encuesta telefónica aleatoria de base estatal dirigida a población civil adulta (≥ 18 años de edad) no institucionalizada. En esta encuesta la prevalencia de asma se calcula por la respuesta a dos preguntas: "¿Alguna vez un doctor, una enfermera u otro personal de salud le dijo que usted tenía asma?", y si esta pregunta es contestada afirmativamente, la siguiente es: "¿Todavía tiene usted asma?". Las respuestas afirmativas a estas preguntas se catalogan como asma alguna vez en la vida y asma actual. En nuestro estudio la asociación ecológica entre DTN y asma desde el punto de vista geográfico (por

estado, incluyendo el Distrito de Columbia) se evaluó promediando las tasas de mortalidad de anencefalia + espina bífida en un período de 4 años (2002-2005) y la prevalencia de asma en algún momento de la vida (x100 habitantes) en el mismo período.

Los códigos de enfermedad correspondieron a los de la Clasificación Internacional de Enfermedades en sus revisiones 9 y 10 para asma (493 y J45 + J46, respectivamente), anencefalia (740.0 y Q00.0, respectivamente), y espina bífida (741 y Q05, respectivamente).

El análisis de las bases de datos se llevó a cabo entre 2009 y 2010, y por ser un estudio retrospectivo que analizó información disponible públicamente en internet no requirió obtención de consentimiento informado.

La evaluación estadística se efectuó usando el coeficiente de correlación de Spearman (r_s), una vez efectuada transformación logarítmica de los ejes cuando fue apropiado. La significancia estadística se fijó en una $p < 0.05$ bimarginal.

Resultados

Distribución geográfica

Con respecto a la distribución geográfica, en las 32 entidades federativas de México las incidencias de asma y anencefalia mostraron una correlación inversa ($r_s = -0.48$, $p = 0.005$, figura 1), es decir, aquellos estados

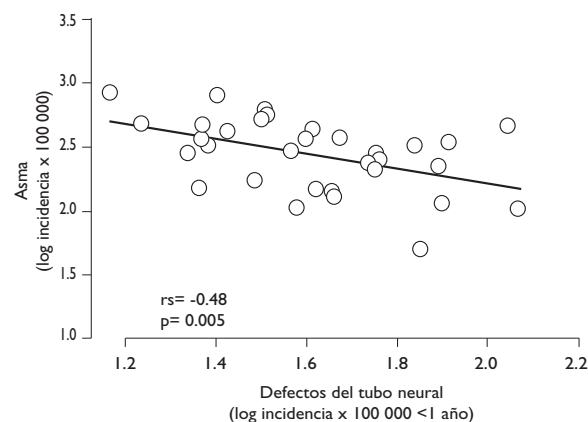


FIGURA 1. CORRELACIÓN GEOGRÁFICA ENTRE ASMA Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN MÉXICO. LOS SÍMBOLOS REPRESENTAN A CADA UNO DE LOS ESTADOS DE LA REPÚBLICA MEXICANA, INCLUYENDO AL DISTRITO FEDERAL. LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL INCLUYEN ANENCEFALIA Y ESPINA BÍFIDA. LOS DATOS CORRESPONDEN AL PROMEDIO DE LA TASA DE INCIDENCIA ANUAL DE 2004 A 2007 Y FUERON CALCULADOS CON LOS DATOS OBTENIDOS DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA¹⁴

con menor incidencia de anencefalia tuvieron la mayor frecuencia de asma. Al desglosar a la población en los diferentes grupos de edad se corroboró que todos presentaban esta asociación inversa, con coeficientes de correlación de -0.37 ($p = 0.04$) a -0.52 ($p = 0.003$) (cuadro I). Una asociación similar se encontró para EUA, ya que la tasa de mortalidad por anencefalia + espina bífida

CUADRO I

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN (r_s) PARA EVALUAR LA ASOCIACIÓN ENTRE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL Y ASMA EN CADA UNO DE LOS GRUPOS DE EDAD

Tendencia temporal*		Distribución geográfica (por estado)†	
Grupo de edad (años)	r_s	Grupo de edad (años)	r_s
México			
<1	-0.41	<1	-0.52§
1-4	-0.74§	1-4	-0.45#
5-14	-0.78 §	5-9	-0.44#
15-24	-0.61#	10-14	-0.42#
25-44	0.64#	15-19	-0.42#
45-64	0.05	20-24	-0.37#
65 y +	0.62#	25-44	-0.41#
Todas las edades	-0.75§	45-49	-0.39#
		50-59	-0.45§
		60-64	-0.43#
		65 y +	-0.45#
		Todas las edades	-0.48§

Estados Unidos de América

<1	-0.02	ND	ND
1-4	-0.44		
5-9	-0.81§		
10-14	-0.69§		
15-19	-0.78§		
20-24	-0.90§		
25-34	-0.92§		
35-44	-0.91§		
45-54	-0.74§		
55-64	-0.69§		
65-74	-0.57§		
75-84	-0.73§		
85 y +	-0.96§		
Todas las edades	-0.92§		

* La tendencia temporal incluyó datos de 1997 a 2007 en México, y de 1979 a 1998 en EUA.

† La distribución geográfica incluyó datos de 32 entidades federativas en México y de 51 entidades federativas en EUA.

§ $p < 0.01$

$p < 0.05$

ND= Datos no disponibles

en los 51 estados tuvieron una correlación inversa con la prevalencia de asma en adultos ($r_s = -0.39$, $p = 0.005$, figura 2). Esta última base de datos no da un desglose por grupos de edad.

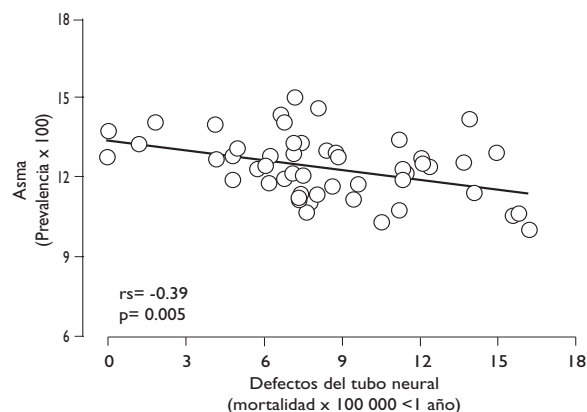


FIGURA 2. CORRELACIÓN GEOGRÁFICA ENTRE ASMA Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN EUA. LOS SÍMBOLOS CORRESPONDEN A CADA ESTADO DE LOS EUA, INCLUYENDO EL DISTRITO DE COLUMBIA. LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL INCLUYEN ANENCEFALIA Y ESPINA BÍFIDA. LOS DATOS CORRESPONDEN AL PROMEDIO DE 2002 A 2005 DE LA PREVALENCIA ANUAL DE ASMA ALGUNA VEZ EN LA VIDA, CALCULADOS SEGÚN DATOS DE LA BEHAVIORAL RISK FACTOR SURVEILLANCE SYSTEM,¹⁶ Y A LA TASA DE MORTALIDAD ANUAL POR DEFECTOS DEL TUBO NEURAL OBTENIDAS DEL CDC WONDER.¹⁵

Tendencias anuales

En México la incidencia anual de asma mostró una tendencia global ascendente en el período de once años analizado, aunque en los últimos tres años este patrón fue un tanto irregular (figura 3A). Por contraste, la incidencia anual de anencefalia mostró una tendencia descendente, que fue menos pronunciada de 2002 en adelante. Estas dos tendencias opuestas dieron una correlación negativa estadísticamente significativa ($r_s = -0.73$, $p = 0.01$, figura 3B). Al desglosar la incidencia de asma por grupos de edad se encontró que la correlación negativa con anencefalia ocurría solamente en sujetos entre 1 y 24 años de edad, mientras que en edades posteriores (25 a 44 años y 65 y más) la correlación entre ambas enfermedades era positiva (cuadro I). Estos resultados no variaron notablemente al desfazar la incidencia de asma, retrasándola en uno o dos años con respecto a la incidencia de anencefalia (datos no ilustrados).

De igual forma, en los EUA las tasas de mortalidad por asma y por anencefalia + espina bífida mostraron tendencias opuestas en el período 1979-1998 (figura 4A), que alcanzó una correlación negativa altamente significativa ($r_s = -0.91$, $p < 0.001$, figura 4B). Sorpresivamente, una vez que entró en vigor la obligatoriedad para la fortificación de los cereales con ácido fólico (1998) la asociación entre DTN y asma desapareció por completo (figura 4B). El desglose de la población por edad evidenció que este mismo patrón se repetía en prácticamente todos los grupos etarios (cuadro I).

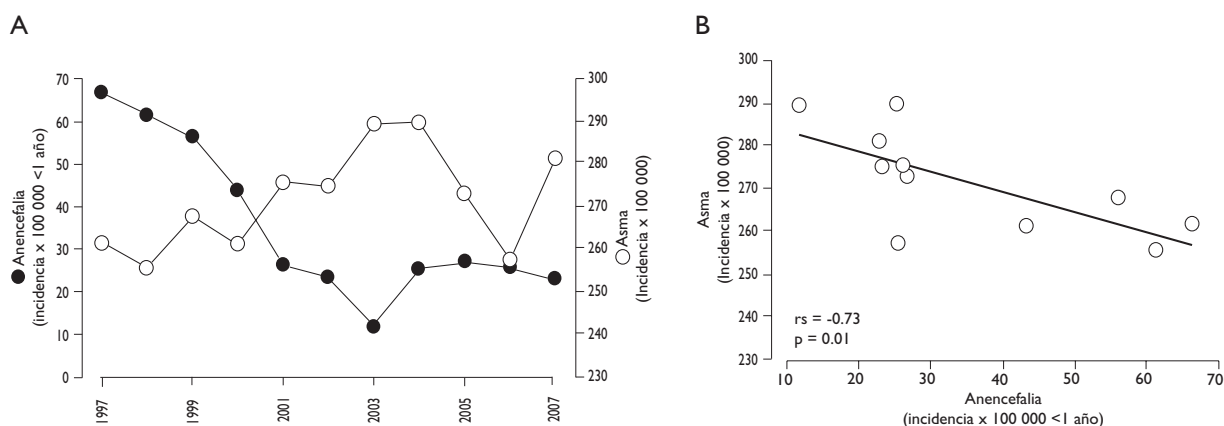


FIGURA 3. TASAS DE INCIDENCIA DE ASMA Y ANENCEFALIA EN MÉXICO. A: TENDENCIA TEMPORAL DE LAS TASAS ANUALES A NIVEL NACIONAL. B: RELACIÓN ENTRE LAS TASAS DE INCIDENCIA ANUAL ENTRE AMBAS ENFERMEDADES (1997-2007) EVALUADAS A TRAVÉS DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN (r_s). LOS DATOS FUERON OBTENIDOS DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA DE LA SECRETARÍA DE SALUD¹⁴

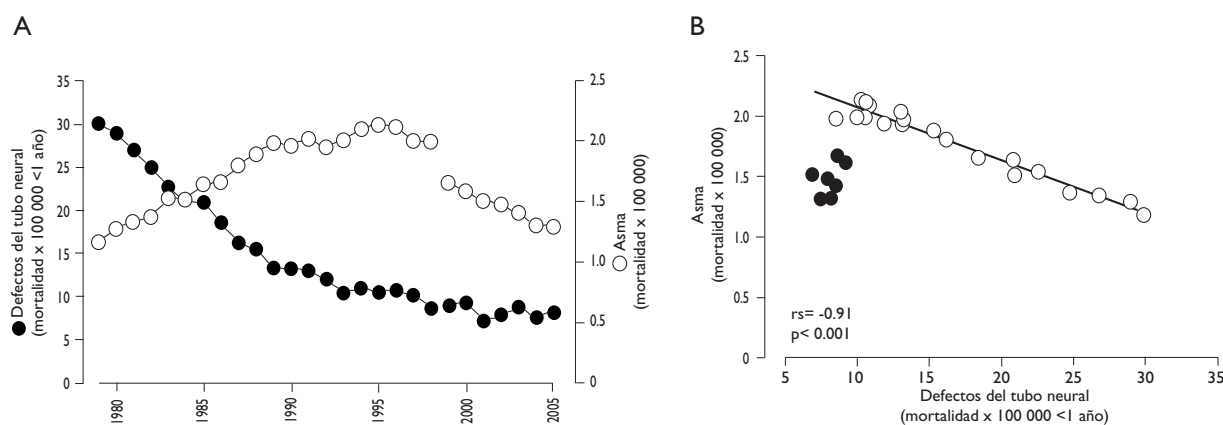


FIGURA 4. TASAS DE MORTALIDAD POR ASMA Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN EUA. A: TENDENCIA TEMPORAL DE LAS TASAS DE MORTALIDAD A NIVEL NACIONAL. B: RELACIÓN DE LAS TASAS ANUALES DE MORTALIDAD POR AMBAS ENFERMEDADES EVALUADAS A TRAVÉS DEL COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE SPEARMAN (r_s), TOMANDO EN CONSIDERACIÓN SOLO AQUELLOS AÑOS ANTERIORES A LA FORTIFICACIÓN OBLIGATORIA DE CEREALES CON ÁCIDO FÓLICO (1979-1998, CÍRCULOS VACÍOS). LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL INCLUYEN ANENCEFALIA Y ESPINA BÍFIDA, SEGÚN DATOS DEL CDC WONDER.¹⁵

Discusión

En el presente estudio encontramos que tanto en México como en EUA los indicadores de la frecuencia de asma estuvieron relacionados de forma inversa con la frecuencia de DTN, y esta relación fue evidente desde el punto de vista geográfico (por estado) y temporal (por año).

Los DTN son la segunda causa más frecuente de defectos congénitos en el mundo (1 en cada 1 000 nacidos vivos), y parecen ser ocasionados por una compleja interacción entre factores genéticos y ambientales.¹⁷ Aunque en modelos murinos sólo algunas de las múltiples mutaciones asociadas a DTN muestran una respuesta parcial a los suplementos dietéticos con ácido fólico,¹⁸ en los seres humanos se ha demostrado de forma concluyente que la ingestión periconcepcional de donadores de metilo por parte de la madre reduce mucho el riesgo de que el producto desarrolle DTN.^{9,10} Esto ha dado lugar a campañas de salud pública promoviendo la ingestión de suplementos de ácido fólico en mujeres en posibilidad de embarazo.

Debido a la estrecha relación entre la ingestión de donadores de metilo y la aparición de DTN, es razonable postular que este tipo de defectos congénitos podría ser un indicador indirecto del nivel de ingestión de ácido fólico o de otros donadores de metilo en una población determinada. En este contexto, se ha demostrado que la ingestión de donadores de metilo varía ampliamente entre las comunidades dependiendo de la etnicidad, la educación o el ingreso económico.¹⁹⁻²¹ Además, las

concentraciones séricas de folatos disminuyen con el procesamiento de los alimentos, el tabaquismo, la ingestión de alcohol y el tamaño corporal, y pueden ser modificadas por polimorfismos de las enzimas involucradas en su utilización o por compuestos endógenos como el colesterol.²²⁻²⁷ Más aún, hay indicios de que aun la radiación ultravioleta solar modifica la utilización del ácido fólico.^{28,29} Por lo tanto, es de esperarse que existan diferencias en los niveles séricos de donadores de metilo entre las poblaciones, y esto último podría explicar la gran variabilidad geográfica de la frecuencia de DTN encontrada tanto en México como en EUA.

Recientemente algunos estudios han enfatizado la importancia de los cambios epigenéticos en el desarrollo de alergia. Hollinsworth y col.³ reportaron que en ratones una dieta materna rica en donadores de metilo puede aumentar la intensidad de la sensibilización alérgica en la progenie, y que esta predisposición puede ser parcialmente transmitida a generaciones subsecuentes. Estos autores también demostraron que una dieta así incrementa la metilación de las regiones promotoras de algunos genes involucrados en la respuesta inmune adaptativa, tales como el gen *Runx3*, dando lugar a una disminución de la concentración final de las proteínas correspondientes. De forma interesante, este efecto no se observó en ratones lactantes que recibieron una dieta abundante en donadores de metilo durante su lactancia, sugiriendo que el período de vulnerabilidad para la metilación del ADN es más acentuado durante la gestación. En Noruega, Håberg y col.² estudiaron

32 077 niños que fueron seguidos hasta los 18 meses de edad. Estos autores evaluaron a través de cuestionarios la ingestión materna de suplementos de ácido fólico durante el embarazo, así como la ocurrencia en los niños de sibilancias e infecciones de vías aéreas inferiores. Encontraron que los hijos de aquellas madres que tomaron suplemento de ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo tenían un aumento ligero, pero estadísticamente significativo, del riesgo relativo de presentar estos eventos respiratorios. Resultados similares fueron observados por Whitrow y colaboradores.⁶ en Australia en una cohorte compuesta por 490 mujeres embarazadas y sus hijos, ya que en la edad preescolar los niños cuyas madres tomaron suplemento de ácido fólico tuvieron mayor frecuencia de asma en comparación con las madres que no tomaron dicho suplemento.

Los estudios arriba señalados indican que los mecanismos epigenéticos disparados durante el embarazo pueden estar involucrados en el aumento de la prevalencia del asma en los últimos decenios. Sin embargo, los componentes de la dieta no son los únicos que pueden promover cambios epigenéticos en el ADN, ya que otros factores como el tabaquismo, la contaminación atmosférica y la exposición microbiana también pueden ocasionarlos.⁴ Más aún, la metilación del ADN no necesariamente es una condición permanente y heredable transgeneracionalmente, ya que también puede ser un evento dinámico iniciado en cualquier momento de la vida por factores dietéticos o ambientales.³⁰⁻³³ En un interesante estudio de Kwon y colaboradores,³⁴ los investigadores encontraron que el grado de desmetilación del gen de la IL-4 en linfocitos T CD4+ de pacientes asmáticos aumentaba después de la exposición in vitro al antígeno. También encontraron que la concentración de IL-4 en los sobrenadantes correlacionaba estrechamente con el grado de desmetilación. Así, la posibilidad de que aun después de la infancia temprana los cambios epigenéticos puedan ser responsables de casos nuevos de asma es muy atractiva y debe ser explorada.

Como cualquier estudio ecológico, una de las principales desventajas de nuestro estudio es que solamente analizamos las asociaciones a nivel poblacional. Además, la especulación de que los cambios epigenéticos tienen un efecto sobre la frecuencia de asma está basada en la suposición de que las tasas de DTN son un indicador de los niveles de ingestión de donadores de metilo entre la población mexicana o estadounidense. Por otro lado, aunque tratamos de utilizar los mejores indicadores para la frecuencia de DTN y asma, éstos no pudieron ser los mismos en todas las asociaciones, siendo necesario emplear incidencia en algunas y

prevalencia o mortalidad en otras. A pesar de estas desventajas, nuestro estudio parece añadir soporte a las recientes evidencias experimentales y epidemiológicas de que la ingestión de donadores de metilo en la dieta favorecen el fenotipo alérgico a través de aumentar la metilación del ADN.^{1-3,6}

Finalmente, aunque los cambios epigenéticos pudieran tener algún papel en el desarrollo de asma, es importante enfatizar que el asma es una enfermedad multifactorial y que otras condiciones pueden estar actuando simultáneamente para favorecer su aparición (p.ej.: tabaquismo pasivo, infecciones virales, exposición en los primeros años de vida a antibióticos, cercanía a carreteras con mucho tráfico) o para evitarla (p.ej.: alimentación al seno materno, exposición temprana a mascotas o ambiente de granja). Para ilustrar este hecho, hicimos un análisis de regresión lineal múltiple para evaluar el peso relativo de los DTN y otro factor que en México también está relacionado a la frecuencia de asma, como lo es la altitud sobre el nivel del mar.³⁵ Aunque ambas variables tuvieron una asociación significativa con la frecuencia de asma, el peso relativo de la altitud fue casi dos veces mayor que el de los DTN (coeficientes β estandarizados de -0.580 y -0.30, respectivamente). Así, los resultados del presente estudio deben considerarse bajo la perspectiva de la influencia de muchos otros factores que determinan la frecuencia de asma en una población.

Un resultado adicional que apoya la importancia de los donadores de metilo sobre la frecuencia de asma es que, al menos en EUA, la entrada en vigor de la fortificación obligatoria de las harinas con ácido fólico claramente influyó sobre la estrecha relación que existía entre la mortalidad anual por asma y por DTN (figura 4). Esto sugiere que el ácido fólico efectivamente modifica la frecuencia de DTN, pero que no impacta de la misma forma la frecuencia de asma, tal vez por la presencia de otros factores más relevantes que el ácido fólico para el desarrollo de esta enfermedad respiratoria. El hecho de que en México no se observaron cambios con la obligatoriedad de la fortificación puede deberse a que dicha legislación sólo incluyó a la harina de trigo, dejando fuera uno de los principales elementos de la dieta mexicana, el maíz y sus derivados, contrastando con la legislación estadounidense que incluyó harinas de trigo, arroz y maíz.

En conclusión, nuestros resultados muestran que en México y en EUA la frecuencia de asma tiene una correlación inversa con la frecuencia de DTN, y que esta asociación es evidente tanto en las tendencias anuales como en la distribución geográfica, ya que las entidades federativas con menor frecuencia de DTN tienen mayor

frecuencia de asma. Lo anterior apoya la posibilidad de que la ingestión de donadores de metilo en la dieta o como suplementos esté influyendo sobre la frecuencia de asma.

Declaración de conflicto de intereses: Los autores declararon no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Haberg SE, London SJ, Nafstad P, Nilsen RM, Ueland PM, Vollset SE, et al. Maternal folate levels in pregnancy and asthma in children at age 3 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:262-264.
2. Haberg SE, London SJ, Stigum H, Nafstad P, Nystad W. Folic acid supplements in pregnancy and early childhood respiratory health. *Arch Dis Child* 2009;94:180-184.
3. Hollingsworth JW, Maruoka S, Boon K, Garantziotis S, Li Z, Tomfohr J, et al. In utero supplementation with methyl donors enhances allergic airway disease in mice. *J Clin Invest* 2008;118:3462-3469.
4. Martino D, Prescott S. Epigenetics and prenatal influences on asthma and allergic airways disease. *Chest* 2011;139:640-647.
5. Miller RL, Ho SM. Environmental epigenetics and asthma: current concepts and call for studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:567-573.
6. Whitrow MJ, Moore VM, Rumbold AR, Davies MJ. Effect of supplemental folic acid in pregnancy on childhood asthma: a prospective birth cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;170:1486-1493.
7. Waterland RA, Michels KB. Epigenetic epidemiology of the developmental origins hypothesis. *Annu Rev Nutr* 2007;27:363-388.
8. Waterland RA, Jirtle RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol Cell Biol* 2003;23:5293-5300.
9. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338:131-137.
10. Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Selvin S, Schaffer DM. Periconceptional dietary intake of choline and betaine and neural tube defects in offspring. *Am J Epidemiol* 2004;160:102-109.
11. Matok I, Gorodischer R, Koren G, Landau D, Wiznitzer A, Levy A. Exposure to folic acid antagonists during the first trimester of pregnancy and the risk of major malformations. *Br J Clin Pharmacol* 2009;68:956-962.
12. Food and Drug Administration H. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to require addition of folic acid. *Federal Register* 61:8781-8797.
13. Cereales y sus productos. Harinas de cereales, semolas o semolinas. Alimentos a base de cereales, de semillas comestibles, harinas, semolas o semolinas o sus mezclas. Productos de panificación. Disposiciones y especificaciones sanitarias y nutrimentales. NOM-147-SSA1-1996, Mexico
14. www.dgepi.salud.gob.mx
15. wonder.cdc.gov
16. www.cdc.gov/asthma/brfss
17. Dias MS, Partington M. Embryology of myelomeningocele and anencephaly. *Neurosurg Focus* 2004;16:E1.
18. Juriloff DM, Harris MJ. Mouse models for neural tube closure defects. *Hum Mol Genet* 2000;9:993-1000.
19. Franke C, Verwied-Jorky S, Campoy C, Trak-Fellermeier M, Decsi T, Dolz V, et al. Dietary intake of natural sources of docosahexaenoic acid and folate in pregnant women of three European cohorts. *Ann Nutr Metab* 2008;53:167-174.
20. Kant AK, Graubard BI. Ethnicity is an independent correlate of biomarkers of micronutrient intake and status in American adults. *J Nutr* 2007;137:2456-2463.
21. Rambouskova J, Dlouhy P, Krizova E, Prochazka B, Hrnčirova D, Andel M. Health behaviors, nutritional status, and anthropometric parameters of Roma and non-Roma mothers and their infants in the Czech Republic. *J Nutr Educ Behav* 2009;41:58-64.
22. Eichner ER, Hillman RS. Effect of alcohol on serum folate level. *J Clin Invest* 1973;52:584-591.
23. Kitami T, Rubio R, O'Brien W, Quackenbush J, Nadeau JH. Gene-environment interactions reveal a homeostatic role for cholesterol metabolism during dietary folate perturbation in mice. *Physiol Genomics* 2008;35:182-190.
24. Mutchinick OM, Lopez MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE. High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in Mexico: a country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metab* 1999;68:461-467.
25. Vardavas CI, Linardakis MK, Hatzis CM, Malliaraki N, Saris WH, Kafatos AG. Smoking status in relation to serum folate and dietary vitamin intake. *Tob Induc Dis* 2008;4:8.
26. Winkels RM, Brouwer IA, Verhoef P, van Oort FV, Durga J, Katan MB. Gender and body size affect the response of erythrocyte folate to folic acid treatment. *J Nutr* 2008;138:1456-1461.
27. Yang QH, Botto LD, Gallagher M, Friedman JM, Sanders CL, Koontz D, et al. Prevalence and effects of gene-gene and gene-nutrient interactions on serum folate and serum total homocysteine concentrations in the United States: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey DNA Bank. *Am J Clin Nutr* 2008;88:232-246.
28. Knott A, Mielke H, Koop U, Wolber R, Burkhardt T, Vietzke JP, et al. Folic acid: cellular uptake and penetration into human skin. *J Invest Dermatol* 2007;127:2463-2466.
29. Tam TT, Juzeniene A, Steindal AH, Iani V, Moan J. Photodegradation of 5-methyltetrahydrofolate in the presence of Uroporphyrin. *J Photochem Photobiol B* 2009;94:201-204.
30. Baccarelli A, Wright RO, Bollati V, Tarantini L, Litonjua AA, Suh HH, et al. Rapid DNA methylation changes after exposure to traffic particles. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:572-578.
31. Hirst M, Marra MA. Epigenetics and human disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2009;41:136-146.
32. Kangaspeska S, Stride B, Metivier R, Polycarpou-Schwarz M, Ibberson D, Carmouche RP, et al. Transient cyclical methylation of promoter DNA. *Nature* 2008;452:112-115.
33. Tarantini L, Bonzini M, Apostoli P, Pegoraro V, Bollati V, Marinelli B, et al. Effects of particulate matter on genomic DNA methylation content and iNOS promoter methylation. *Environ Health Perspect* 2009;117:217-222.
34. Kwon NH, Kim JS, Lee JY, Oh MJ, Choi DC. DNA methylation and the expression of IL-4 and IFN-gamma promoter genes in patients with bronchial asthma. *J Clin Immunol* 2008;28:139-146.
35. Vargas MH, Sienra-Monge JJ, Diaz-Mejia G, DeLeon-Gonzalez M. Asthma and geographical altitude: an inverse relationship in Mexico. *J Asthma* 1999;36:511-517.