

ARTÍCULO ORIGINAL

Efectos del ácido fólico sobre variables morfométricas en ratas Wistar recién nacidas

Acid folic effects over morphometric variables in newborn Wistar rats

Eilín González Armas¹, Hildefonso Caridad Cabezas Alfonso²

¹Especialista de Primer Grado en Embriología. Instructora. Facultad de Ciencias Médicas Dr Ernesto "Che" Guevara de la Serna. Pinar del Río. Correo electrónico: cabezas@princesa.pri.sld.cu

²DrC. en Microbiología e Inmunología. Dr. en Medicina Veterinaria. Experto en Leptospirosis de la OPS. Profesor Consultante y Titular. Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Correo electrónico: loidel@princesa.pri.sld.cu

Recibido: 24 de junio de 2015.

Aprobado: 8 de julio de 2015.

RESUMEN

Introducción: el consumo de ácido fólico representa un problema de salud a nivel mundial, diversos son los defectos congénitos que se pueden prevenir si existiera un suficiente nivel materno de ácido fólico.

Objetivo: demostrar los efectos del ácido fólico sobre algunas variables morfométricas en ratas Wistar recién nacidas.

Material y método: se realizó un estudio experimental analítico en 116 ratas Wistar recién nacidas. Se utilizaron como variables: longitud de la cola, diámetro biparietal y masa corporal. Se formaron cinco grupos de dos ratas cada uno: un grupo control y cuatro grupos tratados con ácido fólico teniendo en cuenta, dosis y tiempo de gestación, las mediciones se tomaron al primer y tercer día de nacidas las ratas. Se aplicaron como análisis de variables: la media y desviaciones estándar y para la comparación de los promedios se utilizó un nivel de significación $\alpha \leq 0,05$.

Resultados: las mediciones de la longitud de la cola arrojaron significación estadística ($P < 0.05$) al comparar el grupo control respecto a los grupos tratados, las variables diámetro biparietal y masa corporal no presentaron significación estadística a pesar de que la medias en la variable masa corporal de los grupos tratados fueron superiores con respecto al grupo control.

Conclusiones: se demostró la necesidad del suministro de ácido fólico antes y durante la gestación en ratas Wistar, por la influencia que ejerce como cofactor

durante la vida fetal estimulando la secreción de alguno de los factores de crecimiento presentes durante la vida posnatal.

DeCS: Ácido fólico; Diámetro biparietal; Longitud de la cola; Masa corporal.

ABSTRACT

Introduction: folic acid consumption represents a health problem worldwide, while several congenital defects are considerable as preventable with enough level of folic acid in mothers.

Objective: to show the effects of acid folic over some morphometrical variables in newborn Wistar rats.

Material and method: an experimental analytic study was carried out in 116 newborn Wistar rats. The variables used are: tail length, biparietal diameter, and body mass. Five groups of two rat each were made up: one target group and four groups treated with folic acid, taking into account dosis and gestation time; the measuring were made on the first and third day after the rats' birth. The variable analysis were carried out by the calculation of the mean and stadard deviations, and for comparisson of the average numbers a level of significance $\alpha \leq 0,05$ were used.

Results: the measuring of the tail length showed statistical significance ($P < 0.05$) when the target group and the treated groups were compared, the variables biparietal diameter and body mass did not present any statistical significance despite the fact that the measures of the variable body mass in the treated groups were higher than in the target group.

Conclusions: the need for acid folic supply before and during gestation in Wistar rats was proved, due to its influence as cofactor during the fetal life, stimulating the secretion of any of the growing factors during the postnatal life.

DeCS: Folic acid; Biparietal diameter; Tail length; Body mass.

INTRODUCCIÓN

El ácido fólico es una vitamina del complejo B, hidrosoluble, conocida como folacina, ácido pteroil-L-glutámico, vitamina B9 y folato. Los folatos se encuentran de forma natural en los alimentos y el ácido fólico tiene un origen sintético y se encuentra en los suplementos vitamínicos y en los alimentos fortificados. La incorporación de ácido fólico es de utilidad para todas las personas y durante todas las etapas de la vida.¹

Varias investigaciones muestran que el uso del ácido fólico, al bajar niveles de homocisteína, disminuye el riesgo de patologías en el embarazo, tales como pre-eclampsia y desprendimiento placentario, reportándose también mejora del peso fetal al nacimiento.²

El ácido fólico participa en la formación del grupo hemo de la hemoglobina, que contiene el hierro, de ahí su importancia en la síntesis y maduración de los glóbulos rojos. Su déficit puede provocar un tipo de anemia megaloblástica.³

Junto a la vitamina B12 o B6 desempeña el papel de coenzima en diversos procesos metabólicos del organismo. Interviene en la síntesis de homocisteína, importante marcador de riesgo en el estrés oxidativo, y en las enfermedades cardiovasculares. Previene algunos tipos de cáncer.^{4, 5}

Diversos estudios han relacionado directamente a la hiperhomocisteinemia con el deterioro macular.⁶ Aumenta el apetito, estimula la síntesis de ácidos digestivos, evita procesos degenerativos asociados con la enfermedad de Alzheimer y reduce el riesgo de aparición de defectos del tubo neural del feto como lo son la espina bífida y la anencefalia.⁷

Los folatos tienen 2 efectos fisiológicos principales: en primer lugar constituyen cofactores de las enzimas que sintetizan ácido desoxirribonucleico (ADN) y ácido ribonucleico (ARN), y en segundo lugar, son necesarios para la conversión de la homocisteína en metionina. Estos gobiernan el metabolismo de las células y la síntesis de proteínas, por lo tanto, son vitales durante el crecimiento.⁸ Debido a lo anteriormente expresado, se realizó esta investigación con el objetivo de *demostrar los efectos del ácido fólico sobre algunas variables morfométricas en ratas Wistar recién nacidas*.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio experimental analítico, en la Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Se utilizaron ratas Wistar, que fueron suministradas por el Bioterio de la institución procedente del Centro Nacional para la Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB), se estudiaron las crías de dichas ratas.

Se utilizaron 12 ratas hembras vírgenes de doce semanas de nacidas y peso entre 160 y 180 grs, además dos ratas adultas macho con un peso entre 200 -220 gr. Que fueron utilizados en el estudio como sementales solamente. Se conformaron cinco grupos experimentales con dos animales cada uno: un grupo control que no recibió ninguna dosis de ácido fólico, un grupo que recibió una dosis de 100 microgramos una semana antes y durante la gestación, un grupo que recibió 200 microgramos una semana antes y durante la gestación, otro grupo con 100 microgramos durante una semana después de la gestación y un último grupo con dosis de 200 microgramos durante una semana después de la gestación.

Se determinó diariamente la fase del ciclo estral de cada rata hembra mediante la realización de lavado vaginal con suero fisiológico y la observación del frotis en el microscopio óptico. Cuando este procedimiento indicó que la rata se encontraba en estro se procedió a realizar el apareamiento en horas de la tarde a razón de una hembra por macho. Al día siguiente en horas bien tempranas en la mañana se comprobó la cópula mediante lavado vaginal con suero fisiológico, tomándose la presencia de espermatozoides en la lámina como día cero de la gestación.

El ácido fólico se administró por vía oral, unido al agua de beber (destilada) garantizando suministro de la dosis prescrita en microgramo por Kg por día. Estos grupos experimentales se mantuvieron en condiciones ambientales, de alimentación y suministro de agua en óptimas condiciones, cambiando únicamente las dosis de ácido fólico de acuerdo con el diseño antes expuesto. Cada animal estuvo en una caja independiente con una tarjeta de identificación.

El parto se produjo de forma fisiológica en todos los grupos. Las 116 crías obtenidas bien identificadas por cada grupo conformado, fueron medidas al primer y tercer día de vida posnatal. La masa corporal fue a través de una balanza Yamoto con sensibilidad 0.01g. El diámetro craneano biparietal (DBP) se midió colocando el pie de rey sobre un plano imaginario y paralelo al borde superior de las orejas, los resultados se expresaron en milímetros (mm) y la longitud de la cola, se determinó colocando el pie de rey desde el comienzo de la cola hasta el final de esta, los resultados se expresaron en milímetros (mm).

Aspectos éticos en el trabajo con animales de laboratorio:

- **Reducción.** Se trabajó con un número de animales reducido.
- **Manipulación.** Fueron manipulados por un personal capacitado.
- **Ambiente.** Permanecieron en un medio adecuado con óptima temperatura, ventilación, nivel de humedad e iluminación.
- **Intervenciones.** Eutanasia. El método utilizado para el sacrificio de los animales al terminar la investigación fue inhalación de éter (considerado método indirecto por sobredosis).

Las variables que se tomaron para el análisis estadístico fueron variables cuantitativas continuas: masa corporal, diámetro biparietal y longitud de la cola. Este análisis se inició con la confección de una base de datos en Excel 2003. Se aplicaron como análisis de variables: la media y desviaciones estándar y para la comparación de los promedios se utilizó un nivel de significación $\alpha \leq 0,05$.

RESULTADOS

Al comparar el grupo control con el grupo tratado con dosis de 100 ug durante los primeros siete días de la gestación se observó que hubo diferencias significativas así como también se observó entre el grupo tratado con dosis de 200 ug antes y durante la gestación y el grupo tratado con dosis de 200 ug durante los primeros siete días de la gestación y entre el grupo tratado con 100 ug y el grupo tratado con 200 ug ambos durante los primeros siete días de la gestación. (Tabla 1)

Tabla 1. Comparación de cambios morfométricas en la longitud de la cola en los diferentes grupos al primer y tercer día de vida posnatal. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Che Guevara de la Serna de la Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río.

Tiempo (días)	Agua	Ácido fólico 100ug Ay D	Ácido fólico 100ug D	Ácido fólico 200ug Ay D	Ácido fólico 200ug D
1	N-14 X-13 S-1.49	N-23 X-16 S-1.85	N-0 X-0 S-0	N-14 X-16 S-0.96	N-11 X-16 S-0.96
3	N-13 X-17 S-1.54	N-0 X-0 S-0	N-26 X-24 S-1.41	N-5 X-24 S-1.10	N-10 X-20 S-1.61

N: # de ratas. X = media. S= desviación estándar.
A= antes una semana de la gestación.

Al comparar el grupo control con los grupos tratados se observó que a pesar de no haber una significación estadística al 95% de confiabilidad, las medias de los grupos tratados fueron superiores al grupo control tanto al primer como al tercer día de vida posnatal. (Tabla 2)

Tabla 2. Comparación de cambios morfométricas en la masa corporal en los diferentes grupos al primer y tercer día de vida posnatal.

Tiempo (días)	Agua	Ácido fólico 100ug Ay D	Ácido fólico 100ug D	Ácido fólico 200ug Ay D	Ácido fólico 200ug D
1	N-14 X-5.8 S-0.54	N-23 X-7.0 S-0.98	N-0 X-0 S-0	N-14 X-6.5 S-0.32	N-11 X-5.9 S-0.5
3	N-13 X-7.5 S-0.62	N-0 X-0 S-0	N-26 X-8.7 S-0.39	N-5 X-8 S-0.42	N-10 X-8.5 S-0.33

N: # de ratas. X = media. S= desviación estándar.

A= antes una semana de la gestación.

D= durante una semana de la gestación.

Al comparar el grupo control con los grupos tratados no se observó ningún tipo de diferencias al primer ni tercer día de vida posnatal. (Tabla 3)

Tabla 3. Comparación de cambios morfométricas en el diámetro biparietal en los diferentes grupos al primer y tercer día de vida posnatal.

Tiempo (días)	Agua	Ácido fólico 100ug Ay D	Ácido fólico 100ug D	Ácido fólico 200ug Ay D	Ácido fólico 200ug D
1	N-14 X-5.2 S-0.94	N-23 X-5.2 S-0.67	N-0 X-0 S-0	N-14 X-5.0 S-0.53	N-11 X-4.8 S-0.30
3	N-13 X-5 S-0.62	N-0 X-0 S-0	N-26 X-5.5 S-0.66	N-5 X-6.6 S-0.49	N-10 X-5 S-0.84

N: # de ratas. X = media. S= desviación estándar.

A= antes una semana de la gestación.

D= durante una semana de la gestación.

DISCUSIÓN

Los datos reflejados (tabla 1) son comparables con los reportados por otros investigadores,^{9,10} que afirman que el tratamiento con ácido fólico produce un incremento en la longitud de la cola en relación con las ratas recién nacidas cuyas madres no ingirieron ácido fólico. El ácido fólico es una vitamina hidrosoluble que participa en la síntesis de nucleótidos necesarios para la síntesis de ADN, la conversión de ácido formimino glutámico (FIGLU) a glutámico, la conversión de homocisteína a metionina, y la síntesis de novo de las purinas, serina, glicina, metionina y colina, lo que reviste particular importancia en la división celular y el crecimiento.¹¹ Elemento que pudiera explicar el mayor incremento de la longitud de la cola en los descendientes de ratas tratadas con ácido fólico.¹⁰

Los datos descritos (tabla 2) difieren de lo informado por otros investigadores,⁹ ya que en este caso no hubo diferencias significativas a pesar de que las medias fueron superiores casi dos desviaciones estándar con respecto al grupo control.

Los datos descritos (tabla 3), no presentaron diferencias significativas, a pesar de que diferentes autores^{1, 2,7} refieren el efecto del ácido fólico sobre la formación del sistema nervioso. La conclusión del presente estudio es que se demostró la necesidad del suministro de ácido fólico antes y durante la gestación, por la influencia que ejerce como cofactor en las síntesis de ácido nucleico, proteínas y otros aminoácidos que permiten el desarrollo normal del embrión.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Díaz Marín Miguel E. Ácido fólico. La Habana: Universidad virtual de salud Manuel Fajardo; 2012. Disponible en: <http://uvsfajardo.sld.cu/acido-folico> [citado 2014 Abr 15]
2. Rodríguez Domínguez PL, Collazo Cantero I. Embarazo y uso del ácido fólico como prevención de los defectos del tubo neural. Rev Méd Electrón [internet]. 2013[citado 2 may 2014]; 35(2): 105-113. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rme/v35n2/tema02.pdf>
3. Correa Manjarrés Luz M, Sosa Parra BE, Cadavid Díaz A, Mesa Restrepo SL, López Mancilla LP. Ingesta de hierro y folatos durante el embarazo y su relación con indicadores bioquímicos maternos. Iatreia [internet]. 2012[citado 2 may 2014]; 25(3):199-202. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/iat/v25n3/v25n3a02>
4. Arenas Condado B. Interrelación entre vitamina B12 y ácido fólico. Revista Avances. 2011; 8(25):10-15.
5. Bailey SW, Ayling JE. The extremely slow and variable activity of dihydrofolate reductase in human liver and its implications for high folic acid intake. Proceedings of National Academy of Science [internet]. 2009[cited may 4, 2014]; 106(36). Available from: <http://www.pnas.org/content/106/36/15424.full>
6. Christen G, Glynn RJ, Chew EY, Albert CM, Mason JAE. Folic acid, pyridoxine and cyanocobalamin combination treatment and age-related Macular Degeneration in women. JAMA Internal Medicine [internet]. 2009[cited may 4, 2014]; 169(4):335-341. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=414817>
7. Suárez-Obando F, Ordóñez-Vásquez A, Zarante I. Defectos del tubo neural y ácido fólico: patogenia, metabolismo y desarrollo embriológico: Revisión de la literatura. Rev Colomb Obstet Ginecol [serial on the Internet]. 2010 Mar [cited 2015 June 24]; 61(1): 49-60. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74342010000100007&lng=en
8. Herrera Batista A, Rojas Rodríguez LY, Bacallao Gallestey J, Lebrado Álvarez I. Efectos protectores del ácido fólico sobre los hepatocitos de conejos machos adolescentes alcohólicos. Rev Cubana Invest Bioméd [serie en internet]. 2007 [citado 2 may 2014]; 26(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002007000200007&lng=es&nrm=iso
9. Zumeta-Dubé M, Herrera-Batista A, González-Bravo M. Efectos del ácido fólico sobre el crecimiento de la descendencia de ratas tratadas con alcohol.

Medisur[revista en Internet]. 2013[citado 2014 May 2]; 11(3): [aprox. 4 p.].
Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/2478>

10. Gámez M. Repercusiones del déficit nutricional sobre el funcionamiento del intestinodelgado en ratas [Tesis doctoral]. La Habana: Instituto de Ciencias Básicas Preclínicas Victoria de Girón; 1985.

11. Wang LL, Zhang Z, Li Q, Yang R, Pei X, Xu Y, et al. Ethanol exposure induces differential microRNA and target gene expression and teratogenic effects which can be suppressed by folic acid supplementation. Hum Reprod[internet]. 2009 [cited may 2014]; 24(3): 562-79. Available from:
<http://humrep.oxfordjournals.org/content/24/3/562.long>

Dra. Eilín González Armas. Especialista de Primer Grado en Embriología.
Instructora. Facultad de Ciencias Médicas Dr Ernesto "Che" Guevara de la Serna.
Pinar del Río. Correo electrónico: cabezas@princesa.pri.sld.cu