



***Impacto de la fortificación alimentaria con ácido fólico en la prevalencia de defectos congénitos del tubo neural en el continente Americano.***

**Departamento responsable: - Clínica Pediátrica C.**

**- Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR).**

**Orientador: - Nancy De Olivera.**

**- Prof. Adj. Pediatría.**

**Equipo: - Abelenda Virginia**

**- Arce Manuela**

**- Giordano Bruno**

**- Silva Gabriela**

## Índice

Resumen.....	Pág. 3
Introducción.....	Pág. 4
Marco teórico.....	Pág. 5 - 8
Objetivos y metodología.....	Pág. 9-10
Resultados.....	Pág. 11 - 13
Discusión.....	Pág. 14 - 18
Conclusión.....	Pág. 19 - 20
Anexos:	
• Tabla 1.....	Pág. I
• Gráfica 1.....	Pág. II
• Gráfica 2.....	Pág. III
• Figura 1.....	Pág. IV
• Estrategia de búsqueda.....	Pág. V - X
Bibliografía.....	Pag. XI - XII

## **Resumen**

**Objetivo:** *Evaluar el impacto de la fortificación obligatoria de los alimentos con ácido fólico (AF) en la prevalencia de los defectos del tubo neural (DTN) en países del continente americano.*

**Metodología:** *Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando las bases de datos Pubmed, Scielo, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Cochrane y Reproductive Health Library (RHL) que reportaran el impacto de la fortificación alimentaria con ácido fólico en la prevalencia de DTN en países americanos en los últimos diez años.*

**Resultados:** *Se evaluaron siete estudios que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De ellos, cinco mostraron una reducción significativa de la prevalencia de los DTN en el período posterior a la fortificación obligatoria de los alimentos. Se constataron disminuciones de la prevalencia de DTN del 35 al 58 % en los países analizados, siendo Costa Rica el país que más se benefició de la fortificación obligatoria de los alimentos. No se observaron reducciones significativas en la prevalencia de DTN en el periodo post fortificación en Perú y en la localidad de Recife, Brasil.*

**Conclusión:** *La fortificación con AF de las harinas y otros alimentos de gran consumo es una política de salud factible, costo-efectiva y segura para prevenir los DTN a nivel mundial, siempre y cuando se implemente de forma adecuada asegurando el consumo diario de AF recomendado por la OMS. Se requieren estudios a nivel local que evalúen el impacto de esta política de Salud Pública.*

**Palabras clave:** Defectos del tubo neural, ácido fólico, fortificación alimentaria, prevención.

## Introducción

A nivel mundial los defectos congénitos (DC) constituyen un problema de salud pública que impacta seriamente en el bienestar infantil determinando en algunos casos discapacidad. Las malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas constituyen junto a las afecciones relacionadas con la prematurez la principal causa de muerte en menores de 1 año en Uruguay. Estas representan importante carga de enfermedad: morbilidad, discapacidad y costos para el sistema asistencial. En nuestro país la tasa de mortalidad infantil (MI) muestra una tendencia decreciente, sin embargo las malformaciones, deformidades y anomalías cromosómicas ocupan el segundo lugar, permaneciendo su tasa prácticamente constante desde hace tres décadas. (1)

Es ampliamente conocido que la prevención de defectos congénitos puede realizarse satisfactoriamente en más del 50% de los casos, resultando imprescindible desarrollar estrategias de salud pública dirigidas a la población general. Las mismas deben incluir el fortalecimiento de la prevención primaria (uso de ácido fólico, hábitos y estilos de vida saludables, control de posibles agentes teratogénicos, vacunación), de la prevención secundaria (cuidado prenatal, opciones reproductivas, tamizaje prenatal), y de la prevención terciaria (pesquisa neonatal, diagnóstico oportuno, atención y rehabilitación temprana). (1)

En Uruguay se han implementado como medidas de prevención primaria de los defectos del tubo neural (DTN) la suplementación con ácido fólico en el período periconcepcional, y el enriquecimiento de las harinas con ácido fólico, dispuesto por la Ley 18.071. Sin duda esto requiere diversas acciones que involucran no solo al sector salud sino a la sociedad en su conjunto. (2)

En este contexto, el equipo de trabajo ha decidido desarrollar la investigación en función de la siguiente pregunta: ¿Cuál ha sido el impacto de la fortificación obligatoria de los alimentos con ácido fólico en la incidencia de los DTN en países del continente americano? ¿Qué datos existen al respecto en Uruguay?

## **Marco teórico**

Los DTN son las malformaciones congénitas más comunes del sistema nervioso central, y probablemente las segundas en frecuencia después de los defectos cardíacos. (3)

Los DTN son malformaciones que ocurren en la fase inicial del desarrollo fetal entre la tercera y quinta semana de gestación. El cierre normal del tubo neural ocurre alrededor del 28º día de desarrollo embrionario. Los DTN pueden abarcar desde la apertura pequeña del conducto vertebral posterior, de carácter subclínico hasta la falta de cierre del tubo neural. Pueden aparecer como defectos aislados o asociados con otras anomalías. (3)

La espina bífida y la anencefalia constituyen aproximadamente 90% de todos los casos de DTN. El 10% de los casos restantes corresponden principalmente a encefalocele. (3)

En la anencefalia la extremidad superior del tubo neural no se cierra, resultando en la ausencia de cerebro. Estas gestaciones en general resultan en aborto y aquellos nacidos vivos mueren pocas horas, o días después del parto. La espina bífida ocurre cuando la extremidad inferior del tubo neural no se cierra, causando daños medulares significativos. A pesar de la posible corrección quirúrgica, la lesión nerviosa es permanente y resulta en niveles diversos de parálisis de los miembros inferiores, vejiga e intestinos. En el encefalocele el cerebro y las meninges se hernian a través de un defecto de la calota craneana. (4)

En Sudamérica se estima que la prevalencia de los DTN es de 15 casos por 10.000 nacimientos. La anencefalia se presenta en 4/10.000, la espina bífida en 8/10.000 y el encefalocele en 3/10.000 recién nacidos vivos. Sin embargo hay que considerar que existe gran variabilidad en las estimaciones de la prevalencia en función de los métodos disponibles para el registro de las malformaciones congénitas, que incluyen o no las interrupciones de las gestaciones con fetos afectados. (5)

Las causas de DTN son multifactoriales incluyendo la predisposición genética, factores de riesgo ambientales y condiciones maternas. De los factores ambientales estudiados, el aporte periconcepcional de ácido fólico, ha sido el único que ha demostrado tener impacto como medida de prevención primaria para disminuir la incidencia de los DTN.

La relación entre las malformaciones congénitas y el ácido fólico, sugerida hace más de 50 años ha sido reconocida a través de varios estudios clínicos y experimentales. Uno de los primeros trabajos en demostrar esta vinculación fue el de Hibbard en 1964. En la década del 70 Smithells establece una primera relación entre déficit de folatos y los defectos del tubo neural. (6) (7) (8). A inicios de los años noventa se efectuaron ensayos clínicos aleatorizados que demostraron esta asociación.

La fuerte evidencia científica que relaciona el incremento del aporte de ácido fólico con la reducción del riesgo de DTN llevó a que en 1992 los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) recomendaran la administración de 0,4 mg (400µg) de ácido fólico diarios a todas las mujeres que estuvieran planificando un embarazo, comenzando un mes antes de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo, con el propósito de reducir el riesgo de tener un niño con DTN. (9) (10).

Conocer la acción que ejercen los folatos en el organismo, permite entender por qué su carencia resulta en un aumento de la probabilidad de tener hijos con DTN. Los folatos tienen dos efectos fisiológicos principales: son cofactor de las enzimas que sintetizan ADN y ARN e intervienen en la conversión de homocisteína a metionina. En las etapas iniciales del desarrollo embrionario, la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas es máxima y, por consiguiente los requerimientos maternos de folatos se incrementan rápidamente en este período. Cuando la ingesta de folato resulta insuficiente, la producción de ácidos nucleicos se inhibe y las células no logran sintetizar el ADN suficiente para una correcta mitosis. (11)

Se han desarrollado tres estrategias en salud pública para alcanzar la dosis diaria requerida para la prevención efectiva de los DTN: 1) suplementación con ácido fólico para todas las mujeres en el período periconcepcional, 2) fortificación voluntaria de los alimentos, 3) fortificación obligatoria de los alimentos. (12)

De estas estrategias la primera en implementarse fue la suplementación de ácido fólico a las mujeres en el período periconcepcional. Si bien esta estrategia puede reducir la incidencia de espina bífida y otros DTN entre un 50 y 70%, no ha tenido un impacto real en la incidencia de los DTN como lo demuestra un estudio retrospectivo realizado en varios países de Europa (13). La principal causa de este hecho, es la mala adherencia de las mujeres a estas recomendaciones; esto podría explicarse debido a que una gran proporción de las mujeres no planifican su embarazo y los DTN ocurren en etapas muy tempranas del desarrollo cuando las mujeres aún no tienen conocimiento de su gravidez. (13)

Por esta razón se hizo necesario una medida de prevención que logre suplementar incluso a aquellas mujeres que no planifican su embarazo o inician su control tardíamente. De esta forma, surge la idea de fortificar los alimentos con ácido fólico para que todas las gestantes presenten un nivel adecuado de folatos a fin de prevenir los DTN y tal vez otros defectos congénitos. En 1996, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) seleccionó la harina de trigo, la harina de maíz, las pastas y el arroz como alimentos destinados a ser enriquecidos con ácido fólico a dosis de 140 µg por cada 100 g de estos productos. (14). Desde entonces varios países de Latinoamérica han seguido esta línea. Chile en el año 2000 fue el primer país sudamericano en fortificar la harina de trigo con una concentración de 2.2 mg/kg de ácido fólico. La misma concentración fue usada en Argentina en 2003. En Brasil fue implementado en 2004 con 1.5 mg/kg. Finalmente en Uruguay se aprobó la Ley N° 18.071 en Diciembre de 2006, donde se establece que: “Toda harina de trigo, con excepción del salvado y la harina integral, destinada al consumo humano que se comercialice en el mercado nacional, deberá estar fortificada con ácido fólico y hierro en dosis de 2,4mg/kg”. (2)

Hoy en día cerca de 40 países han establecido la obligatoriedad de fortificar la harina de trigo con ácido fólico, pero solo un pequeño número ha evaluado la aplicación de esta política.

En Latinoamérica existe desde 1967 un programa de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas: el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) cuyo objetivo principal es el de monitorizar la frecuencia de las malformaciones congénitas con el fin de pesquisar variaciones de dichas frecuencias y poder hacer prevención primaria de ellas. Participan en el 114 maternidades distribuidas en 10 países de Sudamérica.  
(15)

A nivel nacional se creó en 2011 el Registro Nacional de Defectos Congénitos y Enfermedades Raras (RND CER), destinado a conocer la epidemiología de estas patologías permitiendo medir el impacto de las medidas de prevención.  
(1)

A pesar de la existencia de estos programas de vigilancia, hacen falta estudios que comparen la incidencia los DTN, en los períodos pre y post fortificación alimentaria con ácido fólico, para conocer el impacto real que ha tenido esta medida de prevención primaria.

## **Objetivo**

Evaluar el impacto de la fortificación obligatoria de los alimentos con ácido fólico en las tendencias de las prevalencias de los DTN en países del continente americano.

## **Metodología**

La revisión sistemática incluye artículos científicos publicados desde el 2004 hasta la fecha. Las bases de datos utilizadas para la búsqueda bibliográfica fueron: PubMed, Cochrane, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature (LILACS), Reproductive Health Library (Biblioteca Reproductiva de la OMS) y Scielo. Se utilizaron las siguientes palabras clave: “neural tube defects”, “folic acid”, “Latinamerica”, “América”, “prevention”, “prevalence” y “fortification”.

Para minimizar la probabilidad de prescindir de investigaciones relevantes se revisaron las referencias bibliográficas de cada artículo obtenido en la búsqueda.

A su vez se consultaron los registros regionales de malformaciones congénitas (ECLAMC) y se intentó obtener datos nacionales del RND CER, no obteniéndose respuesta por parte del mismo.

Como criterios de inclusión se consideraron artículos publicados en los últimos diez años, en idioma español, inglés o portugués, realizados en países americanos en los que se compara la prevalencia de los DTN (espina bífida, anencefalia y encefalocele) en los periodos pre y post fortificación con ácido fólico de los alimentos. Si bien las revisiones sistemáticas realizadas en base a investigaciones clínicas aleatorizadas aportan la mayor evidencia científica, no están disponibles en la bibliografía tantos estudios clínicos aleatorizados como para sustentar un trabajo de esta índole, razón por la cual se optó por incluir otro tipo de estudios de alto nivel de evidencia.

Se excluyeron artículos que midieran el impacto de la fortificación con ácido fólico en la prevalencia de otras malformaciones congénitas así como los que

cuantificaban el impacto de la suplementación medicamentosa periconcepcional con este nutriente.

La primera búsqueda realizada en las bases de datos anteriormente citadas, arrojó 439 artículos utilizando como palabras clave “Neural tube defects” AND “folic acid”. Posteriormente se realizaron búsquedas adicionales utilizando distintas combinaciones de las palabras clave previamente nombradas (ver estrategia de búsqueda en anexos).

Finalmente se seleccionaron siete artículos que cumplían con los requisitos anteriormente nombrados: dos de Brasil, uno de Chile, uno de Costa Rica, uno de Perú, uno de Canadá y uno de Estados Unidos.

## Resultados

De los siete artículos seleccionados (16) (17) (18) (19) (20) (21) (22) para la presente revisión cinco de ellos mostraron una disminución estadísticamente significativa de la prevalencia de los DTN en respuesta a la fortificación con AF.

El país que mostró el mayor descenso en su tasa de DTN fue Costa Rica con una disminución de un 58% a los 12 años post-fortificación (16), seguido de Canadá que mostró un descenso de 46% apenas a los 3 años de implementada la política (17). En tercer lugar Chile alcanzó una reducción de 44 % a los 10 años (19). En EE.UU la prevalencia de DTN disminuyó un 36% luego de la fortificación alimentaria con ácido fólico. (18)

En Brasil no se encontraron estudios que abarcaran toda la población por lo que se obtuvieron datos de un artículo realizado en la ciudad de San Pablo y otro en la ciudad de Recife mostrando resultados diferentes. En el estado de San Pablo se observó una reducción estadísticamente significativa de un 35% mientras que en la ciudad de Recife no hubo una diferencia significativa entre las prevalencias de DTN en los periodos pre y post fortificación de los alimentos con ácido fólico. (20) (21)

En un trabajo realizado en Perú, llevado a cabo en la maternidad más grande de Lima no se constataron diferencias en las tasas de prevalencia en los períodos anterior y posterior a la fortificación. (22)

Costa Rica fue el primer país en Latinoamérica en establecer la fortificación obligatoria de los alimentos en 1997. En este año el gobierno decretó la fortificación de la harina de trigo con una dosis de 1.8 mg/kg. Posteriormente se decidió fortificar la harina de maíz a dosis de 1,3 mg/kg, la leche de vaca a dosis de 40 µgr/250ml y el arroz a dosis de 1,8 mg/kg. Se estima que en conjunto estos alimentos proveen 437 µgr/día, es decir, 109% de la recomendación diaria establecida por la OMS. La prevalencia de DTN antes del inicio de la fortificación de los alimentos con AF (1987-1997) era de 11,9 por 10.000 nacimientos, seguida por un franco descenso a partir de 1998, hasta llegar a 5,1 por 10.000 nacimientos en el 2009, lo que representa una disminución del 58%. Se observó una reducción de 68% en anencefalia y de

61% para la espina bífida, mientras que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el encefalocele. (16)

En el año 1998 en Canadá y EEUU se estableció la fortificación obligatoria de las harinas. El nivel de fortificación en Canadá fue 1,5 mg/Kg de harina de maíz, mientras que en EEUU el nivel fue de 1,4 mg/Kg. Los cereales de desayuno fueron enriquecidos con 400 µgr por porción en EEUU y 60 µgr en Canadá. Ambos países fortificaron la pasta con 2 a 2,7 mg/Kg. En EEUU, pero no así en Canadá, se fortificó el arroz con 1,5 mg/kg. En este último, en un estudio que incluyó 7 de sus 10 estados, la prevalencia total de DTN previo a la fortificación de estos alimentos era de 15,8 cada 10.000 nacimientos. Esta cifra descendió a 8,6 cada 10.000 nacimientos en el período post fortificación, resultando en una reducción significativa de un 46%. La magnitud de este descenso fue mayor para espina bífida (53%) que para anencefalia (38%) y encefalocele (31%). (17)

En EE.UU la prevalencia de DTN previo a la fortificación era de 10,8 cada 10.000 nacimientos, disminuyendo a 6,9 cada 10.000 nacimientos en el período post fortificación, lo cual representa un descenso del 36%. Espina bífida mostro un descenso de 31% y anencefalia de 30%, no contando con registros de la prevalencia de encefalocele. (18)

Chile fue pionero en la fortificación de los alimentos con AF entre los países de Sudamérica. En el año 2000 se decretó la fortificación de la harina de trigo a dosis de 2,2 mg/kg asegurando un aporte de alrededor de 400µgr/día per cápita. Al compararse las tasas del período pre fortificación (1969-1999) con el período post fortificación (2001-2010), se observa una reducción significativa del total de DTN de 17,03 a 9,58 por 10.000 nacimientos, lo que representa una disminución de 43,71%. Al desglosar por diagnósticos, la anencefalia descendió 48,81%, la espina bífida 47,9%, mientras que la encefalocele disminuyó 20,10%, pero no alcanzó significancia estadística. (19)

En Brasil se estableció la fortificación obligatoria de las harinas a una dosis de 1.5 mgr/kgr en el año 2004. Sin embargo, solo se realizaron estudios que midieran el impacto de esta política en los estados de San Pablo y de Recife,

no contando con datos de la totalidad de la población brasileña. En ambos estudios se analizó la prevalencia de DTN en los períodos pre y post fortificación teniendo en cuenta diferentes variables de la población estudiada, entre ellas la edad materna, la escolaridad, el número de controles prenatales y la edad gestacional. En el estado de San Pablo la prevalencia total de DTN pasó de 5,7 a 3,7 cada 10.000 nacimientos, representando una reducción significativa de 35%. Espina bífida y anencefalia fueron menos prevalentes después de la fortificación con reducciones de 48% y 22% respectivamente, en tanto no se observó reducción significativa de encefalocele. (20)

El cambio constatado en la prevalencia total de los DTN se observó para mujeres de todas las franjas etarias, excepto en las menores de quince años de edad. En cuanto a la escolaridad de las mujeres, no se observó reducción en aquellas que tuvieran 3 años o menos de estudio de secundaria. Al analizar la reducción de la prevalencia de los DTN según el número de controles prenatales, solamente fue constatada una reducción de la prevalencia en aquellas mujeres que habían realizado siete o más consultas pre natales. (20)

En el municipio de Recife, en cambio, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de los DTN luego de la fortificación. El análisis estratificado de la prevalencia de DTN no constató reducción significativa de ésta por edad y escolaridad materna, tipo de parto y edad gestacional en el período post fortificación. El único grupo en el que se observó una reducción significativa fue entre las mujeres que realizaron más de 3 consultas prenatales (21).

Perú fortificó la harina de trigo en el año 2006 con una dosis de 1,2 mgr/kg de ácido fólico. La prevalencia de DTN en el período pre fortificación fue de 18,4 cada 10.000 nacimientos, mientras que en el período post fortificación fue de 20,0 cada 10.000 nacimientos, lo que no constituyó una diferencia significativa. En la espina bífida se constató un incremento de 59%, la anencefalia disminuyó 64% y el encefalocele disminuyó un 100% en el período post fortificación, si bien este último dato no tiene relevancia estadística, ya que el cambio en valores de prevalencia fue de 1,1 cada 10,000 a 0. (22) *Ver Anexos: tabla 1, gráficas 1 y 2.*

## Discusión

Varios países del continente Americano han implementado la fortificación obligatoria de las harinas, incluyendo Costa Rica, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá, Perú, Chile, Argentina, Uruguay, Canadá y Estados Unidos. Sin embargo, la mayoría de estos países no tienen un sistema adecuado de monitorización de los DTN y otras malformaciones congénitas, lo que limita una evaluación válida del impacto que esta política sanitaria ha tenido. Esto explica en parte porqué existen escasos estudios clínico-epidemiológicos sobre esta patología y su prevención primaria con AF en la literatura médica.

De acuerdo a los resultados de la presente revisión la mayor reducción en la prevalencia total de los DTN luego de la obligatoriedad de la fortificación alimentaria fue observada en Costa Rica (58%). Este país no solo fortifica la harina de trigo, sino también la harina de maíz, la leche de vaca y el arroz, asegurado un consumo diario de AF total de 437  $\mu\text{gr}/\text{día}$ . En este país se observa que la reducción de la prevalencia se hace más intensa conforme aumenta la cantidad de alimentos fortificados. Esta reducción, de mayor magnitud que en el resto de los países estudiados, va de la mano de una mayor ingesta de ácido fólico, ya que al fortificarse los alimentos de mayor consumo en la población prácticamente ninguna mujer presenta niveles de folatos por debajo de los recomendados.

Si bien el impacto de esta medida de prevención debe evaluarse con un cierto período de latencia que permita la transición entre el consumo de los alimentos no fortificados a los que si lo están, en estudios preliminares realizados al poco tiempo de la fortificación ya se observaron reducciones significativas de la prevalencia.

En Canadá a los tres años de la fortificación de los alimentos, se observó un descenso significativo de un 46% en la tasa total de DTN. En este país se observó que la reducción de la prevalencia fue mayor en las regiones dónde las tasas de DTN eran más altas previo a la implementación del programa de fortificación.

En EEUU la reducción de la prevalencia en el período post fortificación fue menor que la observada en Canadá, a pesar de que las políticas de fortificación fueron similares. La mayor prevalencia de los DTN en el período pre fortificación en Canadá puede haber contribuido a esta diferencia, pero otros factores también pueden jugar un rol importante, como la existencia de diferentes grupos étnicos, hábitos alimentarios, uso de suplementos vitamínicos y la prevalencia de otros factores de riesgo para DTN como la obesidad materna y la diabetes. (17)

En cuanto a los diferentes grupos étnicos de EEUU, se observó que las mujeres hispanas presentan un riesgo mayor de tener un niño con DTN que las no hispanas. Los factores de riesgo no relacionados con el consumo de ácido fólico podrían explicar esta inconsistencia entre la prevalencia de DTN en los distintos grupos étnicos. Los factores que podrían contribuir incluyen diferencias genéticas en el metabolismo de los folatos, diabetes y obesidad materna. Es conocido que estos factores varían de acuerdo a la raza y grupo étnico. Teniéndolos en cuenta, los datos de prevalencia sugieren que las mujeres hispanas necesitan un mayor consumo de ácido fólico. Es prioritario buscar diferentes estrategias para que las mujeres hispanas aumenten su consumo de ácido fólico sin determinar un consumo excesivo de éste en la población estadounidense.

En Chile, donde se realiza la monitorización más completa y continúa de esta medida de prevención, apenas 20 meses luego de la fortificación mandatoria de las harinas se notificó una baja de 31% de la prevalencia de los DTN. Esta cifra asciende a 43,71% a los 10 años de implementada la Ley. Un hecho positivo a destacar de la monitorización de este efecto en Chile, es que se realizan estudios de prevalencia de los DTN prácticamente todos los años, pudiéndose obtener datos fidedignos del impacto de las medidas de prevención que toma este país con respecto a estas patologías. Esto contrasta fuertemente con el resto de los países latinoamericanos donde los esfuerzos por determinar el impacto de sus medidas de prevención en los DTN son escasos, habiendo varios países, entre ellos Uruguay, donde no se ha reportado ningún estudio al respecto.

En Perú no se observó un descenso significativo en la prevalencia de los DTN en el periodo post fortificación. Esto se podría explicar por el hecho de que la harina fue fortificada a una concentración de 1.2 mg/kg, siendo esta cifra inferior a la recomendada por la OMS (2,6 mg/kg), no logrando así el consumo mínimo recomendado de 0,4 mg/kg para las mujeres en edad fértil. Esto demuestra que el nivel de fortificación debe ponderarse en función del consumo diario de harinas en cada región, de manera que en todas las mujeres en edad fértil se aseguren niveles de folatos óptimos para una prevención eficaz de los DTN.

Mientras que la prevalencia total de DTN no cambió en el periodo pre y post fortificación, la prevalencia de espina bífida aumentó y las razones de este cambio son desconocidas. Explicaciones a este fenómeno pueden ser el aumento de los pacientes referidos a ese centro hospitalario o que hubo un incremento absoluto en la prevalencia de espina bífida en el período estudiado. Dado lo antedicho, se asume que en Perú el nivel de fortificación actual es inadecuado y la dosis diaria necesaria de 0,4 mg/día de AF no está siendo alcanzada. Con la corrección de este déficit de AF es esperable un descenso en los DTN, basándose en los resultados observados en otros países estudiados.

En Brasil se estableció la fortificación obligatoria de las harinas a una dosis de 1.5 mgr/kg en el año 2004. A pesar de que esta Ley se implementa a nivel nacional, sorprendentemente no tuvo el éxito esperado en todas las regiones del país.

En San Pablo se observó una reducción de la prevalencia post fortificación de un 35%. Sin embargo, esta reducción no fue observada en todos los grupos de mujeres, como por ejemplo en el de las más jóvenes, las menos escolarizadas y las que tienen un menor número de consultas prenatales. Esto lleva a pensar que hay otros factores determinantes que participan en la patogenia de los DTN.

Contrariamente, en la localidad de Recife, ubicada al Norte de Brasil, no se observaron descensos significativos de la prevalencia de los DTN luego de implementada la fortificación mandatoria de los alimentos.

El único grupo de mujeres que mostró una reducción significativa en la ocurrencia de los DTN en esta localidad fue el de aquellas que hicieron más de tres consultas prenatales, más allá de la edad y el nivel de escolarización. Cuánto más tempranamente se inicie el control prenatal mayor será la probabilidad de recibir suplementación con AF en el primer trimestre del embarazo.

Es evidente la necesidad de sumar a la fortificación de las harinas amplias campañas de concientización de los profesionales de salud, de las mujeres en edad fértil y también a la sociedad en general en lo que se refiere a la promoción del uso de AF profiláctico en el periodo periconcepcional.

Se sugieren varias hipótesis que explican las diferencias observadas en los resultados de esta medida de prevención dentro de un mismo país. Una posibilidad es que en el Estado de Recife el periodo de tiempo de observación no haya sido suficiente para observar una tendencia de reducción luego de la fortificación. También se debe considerar el desfasaje de tiempo entre la institución de la Ley y su efectiva implementación, dado que la reglamentación de la adición de AF a las harinas de trigo y maíz en el año 2004 no impide que los productos fabricados antes de esa fecha y por lo tanto no fortificados puedan ser comercializados hasta finalizar el stock. Otro hecho a ser considerado en el análisis de los posibles determinantes de la no reducción de los DTN es el consumo de cantidades insuficientes de alimentos fortificados por parte de la población. Una encuesta de alimentación familiar realizada en el periodo 2002 – 2003 demostró que los hábitos alimenticios, entre ellos el consumo diario de harinas, difieren notoriamente según la región analizada; constatándose una adquisición domiciliar media de harinas y derivados de 144 gr al día correspondiente a 270 $\mu$ gr/día de AF en la región Sur en contraste con el Norte y el Centro-oeste cuyas adquisiciones fueron de 70 gr/día con un aporte inferior a 100  $\mu$ gr/día de AF al considerar la fortificación reglamentada. (23) Según los datos arrojados por esta encuesta, en este país no se estarían

alcanzando los niveles mínimos de folatos recomendados por la OMS (400  $\mu\text{g}/\text{día}$ ).

Todos estos factores pueden explicar los distintos resultados observados a pesar de una misma estrategia preventiva.

En los diferentes estudios incluidos en la presente revisión se puede observar que el encefalocele muestra un comportamiento diferente que los otros DTN (espina bífida y anencefalia). En los estudios analizados la reducción de la prevalencia de encefalocele tras la fortificación fue no significativa o fue menor a la observada en espina bífida y anencefalia. Algunos autores sugieren que su mecanismo etiopatogénico podría ser multifactorial, al constatarse que su prevalencia no disminuye significativamente después de la suplementación materna con ácido fólico.

## **Conclusión**

Los estudios incluidos en la presente revisión evidenciaron que la fortificación alimentaria con AF llevó a un descenso significativo en la prevalencia de DTN en la mayoría de los países en los que se ha implementado la fortificación mandatoria.

La fortificación con AF de las harinas y otros alimentos de gran consumo es una política de salud factible, costo-efectiva y segura para prevenir los DTN a nivel mundial, pero se necesitan mayores esfuerzos para evaluar su seguridad y efectividad así como extender esta medida al resto del mundo.

A pesar de que esta medida de Salud Pública ha demostrado efectos beneficiosos en la disminución de los DTN, muchos países (principalmente del continente Europeo) optaron por no aplicarla, justificando dicha decisión en la preocupación del consumo excesivo de AF. Algunos de estos países han optado por la fortificación voluntaria de los alimentos mientras que en otros no se ha desarrollado ningún programa al respecto (Figura 1). Dentro de los efectos adversos temidos se encuentra el enmascaramiento de los síntomas de la deficiencia de vitamina B12, la interacción con drogas, promoción de ciertos tipos de cáncer e incremento de la tasa de embarazo múltiple (24). Sin embargo la mayoría de estas preocupaciones se asocian con el consumo de altos niveles de AF en forma de suplemento no así con la fortificación alimentaria. (24)

Hasta el momento no existe evidencia de que el consumo de AF en los niveles recomendados contribuya a alguno de estos efectos; a pesar de esto es recomendable una monitorización e investigación continua para asegurar que las recomendaciones actuales de consumo de AF no tengan consecuencias negativas. En más de 10 años de implementada la política de fortificación obligatoria no se ha observado ninguno de estos efectos.

Varios países, entre ellos EEUU y Chile, han evaluado económicamente esta política de salud pública, demostrando que la fortificación alimentaria con AF es una medida costo-efectiva. Un estudio americano publicado en el 2008 estimó que la fortificación con AF produce un ahorro anual de alrededor de 300

millones de dólares, o 100 dólares por cada dólar invertido en fortificación. (25) Ésta política también resultó en un ahorro sustancial en otros países. En Chile se demostró un ahorro de 11 dólares por cada dólar invertido en fortificación. (26) Está demostrado que es más redituable invertir en la fortificación, debido a que los cuidados médicos, los costos de internación, cirugías y rehabilitación a largo plazo de pacientes afectados con DTN representan un gasto muy elevado para el sistema sanitario.

La información que se tiene acerca de la efectividad de esta política es incompleta. Muchos países en donde se aplicó esta medida de prevención no cuentan con un correcto sistema de registro de los DTN, limitando así la evaluación de esta política. En Uruguay existe el RND CER, que recaba datos de incidencia de DTN y otras malformaciones congénitas desde el año 2011. Lamentablemente no se cuenta con ningún sistema de registro previo, lo que imposibilita hacer un estudio comparativo de prevalencias de DTN pre y post fortificación, no pudiéndose evaluar el impacto que ha tenido esta política en nuestro país.

Dada la influencia de los DTN en la mortalidad y discapacidad infantil su prevención debería ser objeto las políticas sanitarias. Está demostrada científicamente la eficacia del AF en la disminución de la prevalencia de DTN, independientemente de su vía de administración. Dado el amplio alcance poblacional, la fortificación alimentaria sería la medida más efectiva para su prevención. Los diferentes estudios han demostrado que esta medida es la que mejores resultados ha brindado, por lo que sería importante expandir el número de países con fortificación mandatoria de AF en los alimentos básicos de mayor consumo en el país.

# ANEXO

**Tabla 1:** Comparación de las prevalencias de DTN entre los periodos Pre y Post-fortificación y nivel de fortificación alimentaria con ácido fólico por país o ciudad (según corresponda el estudio). Fuentes (16)(17)(18)(19)(20)(21)(22)

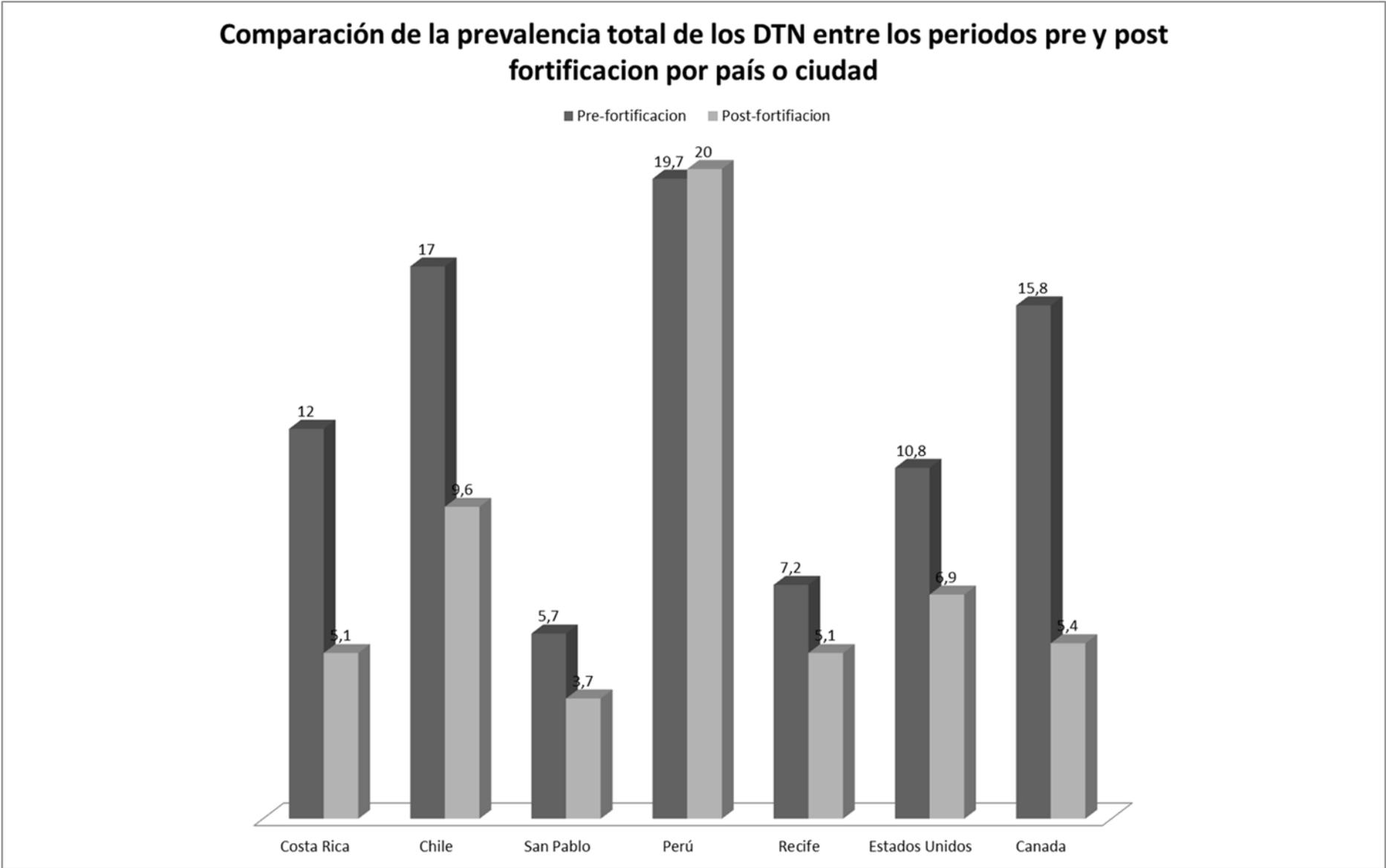
	Prevalencia*		Cambio*	Alimento	Nivel de Fortificación (mg/kg)	Fortificación total (mg/kg)
	Pre-fortificación	Post-fortificación				
<b>Costa Rica</b>						
DTN	12	5,1	58%	Harina de trigo	1,8	<b>5,06</b>
Espina Bífida	7,3	2,9	61%	Harina de maíz	1,3	
Anencefalia	3,7	1,2	68%	Leche	0,16	
Encefalocele	1	1	No Significativo	Arroz	1,8	
<b>Chile</b>						
DTN	17	9,6	44%	Harina de trigo	2,2	<b>2,2</b>
Espina Bífida	8,6	4,5	48%	Harina de maíz	0	
Anencefalia	7,1	3,7	49%	Leche	0	
Encefalocele	2,1	1,7	20%	Arroz	0	
<b>San Pablo</b>						
DTN	5,7	3,7	35%	Harina de trigo	1,5	<b>3</b>
Espina Bífida	10,3	5,4	48%	Harina de maíz	1,5	
Anencefalia	5,5	4,3	22%	Leche	0	
Encefalocele	1,5	1,5	No Significativo	Arroz	0	
<b>Perú</b>						
DTN	19,7	20	No significativo	Harina de trigo	1,2	<b>1,2</b>
Espina Bífida	10,8	17,2	-59%	Harina de maíz	0	
Anencefalia	7,8	2,8	64%	Leche	0	
Encefalocele	1,1	0	100%	Arroz	0	
<b>Recife</b>						
DTN	7,2	5,1	No significativo	Harina de trigo	1,5	<b>3</b>
Espina Bífida	----- **	----- **	45%	Harina de maíz	1,5	
Anencefalia	----- **	----- **	36%	Leche	0	
Encefalocele	----- **	----- **	19%	Arroz	0	
<b>Estados Unidos †</b>						
DTN	10,8	6,9	36%	Harina de trigo	1,5	<b>7,56</b>
Espina Bífida	5,04	3,49	31%	Harina de maíz	1,4	
Anencefalia	2,6	1,82	30%	Pasta	2,35	
Encefalocele	----- **	----- **	----- **	Arroz	2,31	
<b>Canadá †</b>						
DTN	15,8	5,4	46%	Harina de trigo	0	<b>3,85</b>
Espina Bífida	8,6	4	53%	Harina de maíz	1,5	
Anencefalia	5,2	3,2	38%	Pasta	2,35	
Encefalocele	1,7	1,2	31%	Arroz	0	

\*: Para un Valor P < 0,05

† EE. UU y Canadá también fortificaron los cereales de desayuno a una dosis de 60 y 400 µg por porción respectivamente

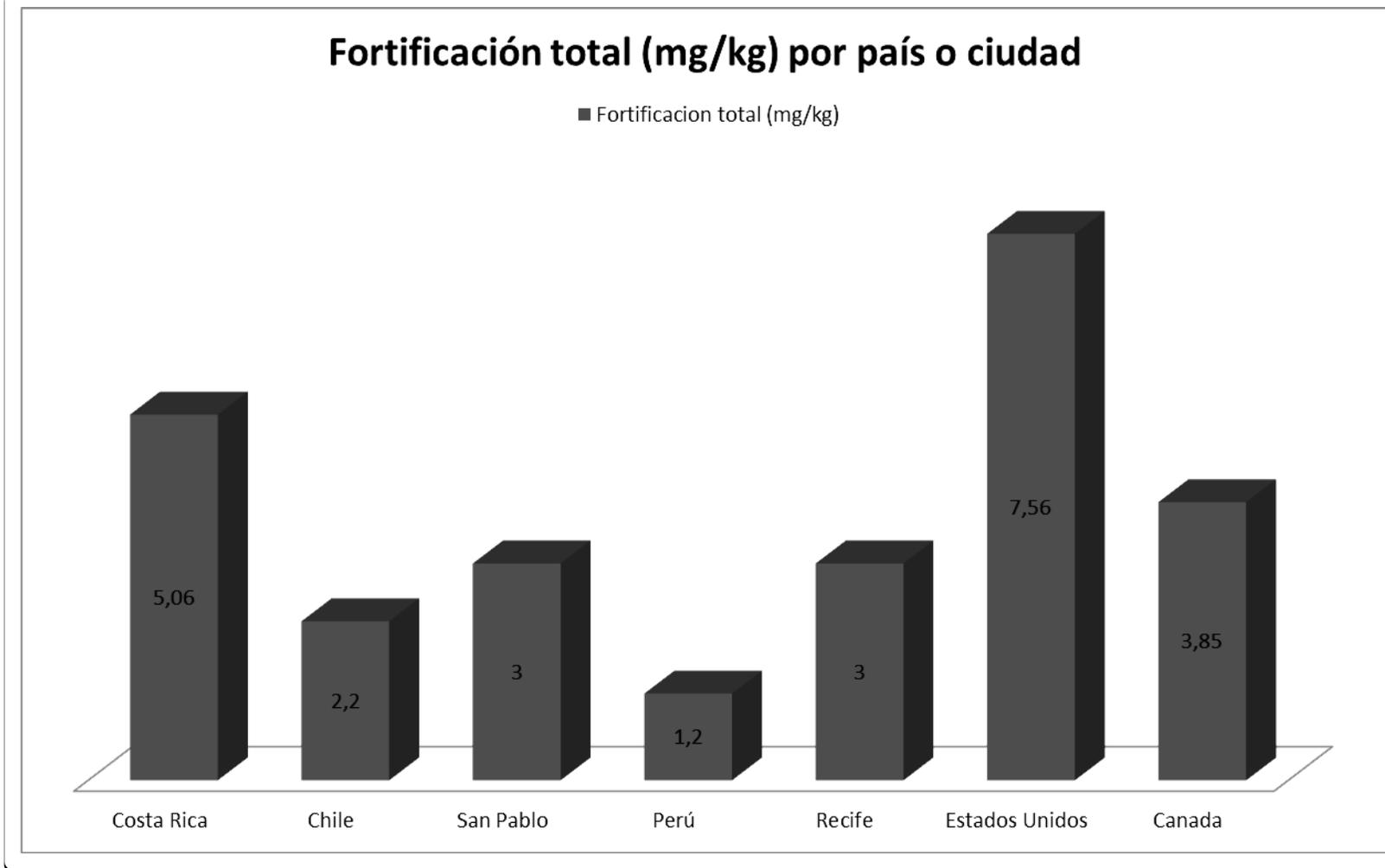
\*\* : No se tienen datos.

Grafica 1



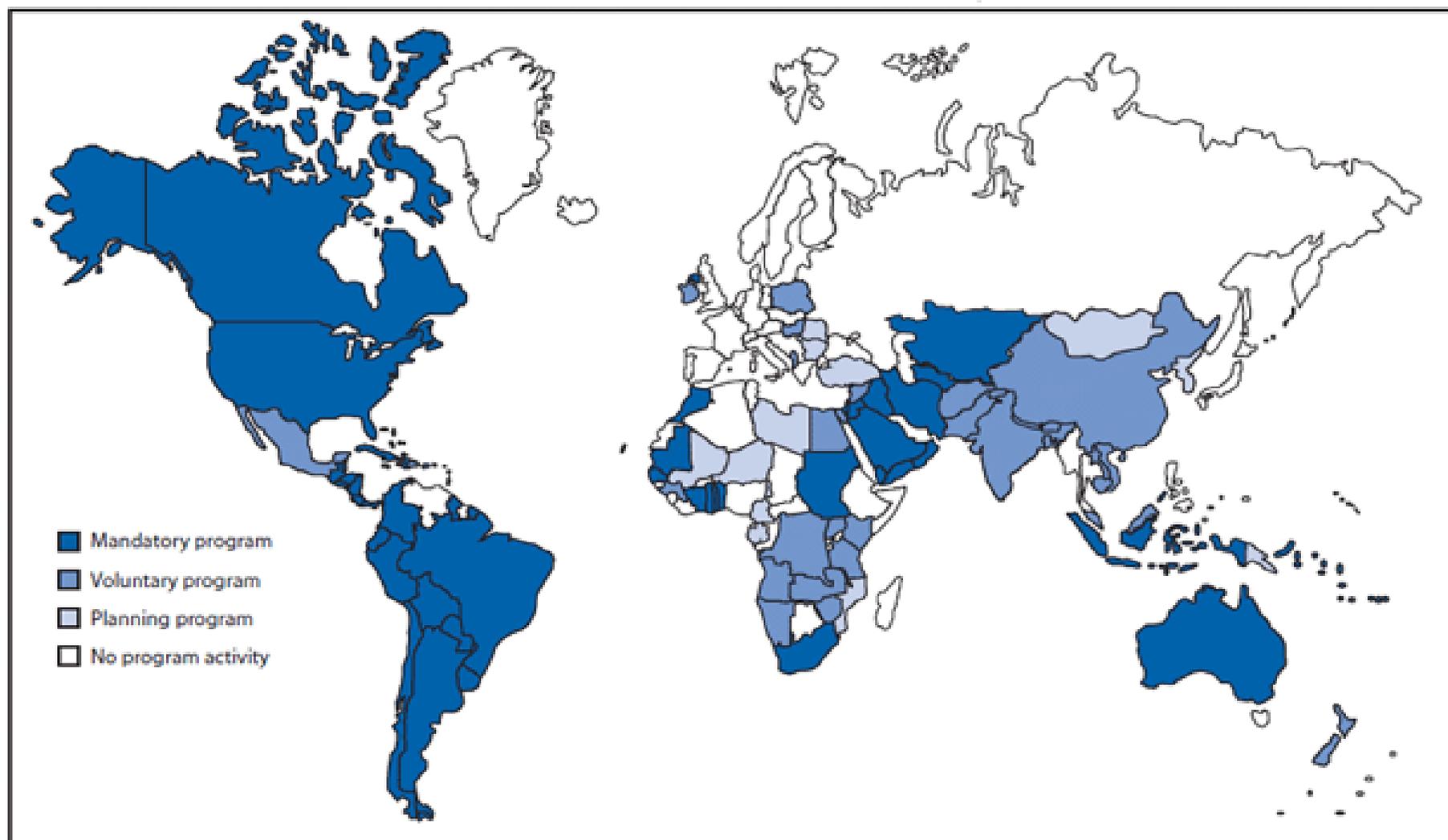
Datos extraídos de la Tabla 1

**Grafica 2**



*Datos extraídos de Tabla 1*

Figura 1: Países con regulación de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, junio 2010



Fuente: "Flour Fortification Initiative. <http://www.sph.emory.edu/wheatflour/globalmap.php>"

Fuente	Términos de búsqueda y filtros	Nº de artículos obtenidos
Pubmed	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid"</b>            Filtros: Publication dates: 10 years            Text availability: free full text            Species: humans</p>	291
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "prevention"</b>            Filtros: Publication dates: 10 years            Text availability: free full text            Species: humans</p>	197
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "prevalence"</b>            Filtros: Publication dates: 10 years            Text availability: free full text            Species: humans</p>	149
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "fortification"</b>            Filtros: Publication dates: 10 years            Text availability: free full text            Species: humans</p>	100
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "America"</b>            Filtros: Publication dates: 10 years            Text availability: free full text            Species: humans</p>	86
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Southamerica"</b>            Filtros: Publication dates: 10 years            Text availability: free full text            Species: humans</p>	11

	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "uruguay"</b>  Filtros: Publication dates: 10 years  Text availability: free full text  Species: humans</p>	0
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Brasil"</b>  Filtros: Publication dates: 10 years  Text availability: free full text  Species: humans</p>	4
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Argentina"</b>  Filtros: Publication dates: 10 years  Text availability: free full text  Species: humans</p>	3
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Paraguay"</b>  Filtros: Publication dates: 10 years  Text availability: free full text  Species: humans</p>	0
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Chile"</b>  Filtros: Publication dates: 10 years  Text availability: free full text  Species: humans</p>	0
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Peru"</b>  Filtros: Publication dates: 10 years  Text availability: free full text  Species: humans</p>	1
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Bolivia"</b>  Filtros: Publication dates: 10 years  Text availability: free full text  Species: humans</p>	0

	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Venezuela"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years Text availability: free full text Species: humans</p>	0
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Colombia"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years Text availability: free full text Species: humans</p>	0
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Canada"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years Text availability: free full text Species: humans</p>	27
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "United States"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years Text availability: free full text Species: humans</p>	10
<b>Cochrane</b>	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years</p>	6
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "prevention"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years</p>	3
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "prevalence"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years</p>	2
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "fortification"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years</p>	1
	<p><b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "America"</b></p> <p>Filtros: Publication dates: 10 years</p>	2

<b>Scielo</b>	<b>"neural tube defects" AND "folic acid"</b> Filtros: Publication dates: 10 years	51
	<b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "prevention"</b> Filtros: Publication dates: 10 years	22
	<b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "prevalence"</b> Filtros: Publication dates: 10 years	18
	<b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "fortification"</b> Filtros: Publication dates: 10 years	22
	<b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "America"</b> Filtros: Publication dates: 10 years	3
	<b>"neural tube defects" AND "folic acid" AND "Latinamerica"</b> Filtros: Publication dates: 10 years	0
<b>Lilacs</b>	<b>"neural" AND "tube" AND "defects" AND "folic" AND "acid"</b> Sin Filtros	95
	<b>"neural" AND "tube" AND "defects" AND "folic" AND "acid" AND "America"</b> Sin filtros	6
	<b>"Neural" AND "tube" AND "defects" AND "folic" AND "acid" AND "brasil"</b> Sin filtros	8

	<p><b>“neural” AND “tube” AND “defects” AND “folic” AND “acid” AND “argentina”</b> Sin Filtros</p>	2
	<p><b>“neural” AND “tube” AND “defects” AND “folic” AND “acid” AND “Uruguay”</b> Sin Filtros</p>	0
	<p><b>“neural” AND “tube” AND “defects” AND “folic” AND “acid” AND “Paraguay”</b> Sin Filtros</p>	0
	<p><b>“neural” AND “tube” AND “defects” AND “folic” AND “acid” AND “peru”</b> Sin Filtros</p>	1
	<p><b>“neural” AND “tube” AND “defects” AND “folic” AND “acid” AND “chile”</b> Sin Filtros</p>	2
	<p><b>“Neural” AND “tube” AND “defects” AND “folic” AND “acid” AND “Bolivia”</b> Sin Filtros</p>	0
	<p><b>“neural” AND “tube” AND “defects” AND “folic” AND “acid” AND “Venezuela”</b> Sin Filtros</p>	1

	<b>“neural” AND “tube” AND  “defects” AND “folic” AND “acid”  AND “Colombia”</b> Sin Filtros	2
	<b>“neural” AND “tube” AND  “defects” AND “folic” AND “acid”  AND “Canada”</b> Sin Filtros	0
	<b>“neural” AND “tube” AND  “defects” AND “folic” AND “acid”  AND “estados” AND “unidos”</b> Sin Filtros	3
<b>Reproductive Health  Library</b>	<b>“neural tube defects” AND “folic  acid”</b> Sin Filtros	5

## Bibliografía

1. **Larrandaburu, Mariela.** Ministerio de Salud Pública. [En línea] [http://www2.msp.gub.uy/uc\\_4896\\_1.html](http://www2.msp.gub.uy/uc_4896_1.html).
2. **Ley 18.071.** [En línea] 2006. <http://www.parlamento.gub.uy/leyes/ley18071.htm>.
3. **Calvo, Elvira B. y Biglieri, Ana.** *Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural.* 48-55, s.l. : Arch Pediatr Urug, 2010, Vol. 81 (1).
4. **Pacheco Santos, Leonor y Zanon Pereira, Michelle.** *Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural.* 17-24, Río da Janeiro : Cad.Saúde Pública, 2007, Vol. 23.
5. *Centre of the International Clearinhouse for Birth Defects Surveillance and Research. (ICBDSR).* Roma, Italia. : s.n., 2010.
6. **Hibbard, E. D. y Smithells, R. W.** *Folic acid metabolism and human embriopathy.* 1254, s.l. : Lancet, 1965, Vol. 285.
7. **Smithells, R. W., Sheppard, S. y Schorah, C. J.** *Vitamin deficiencies and neural tube defects.* 944-950, s.l. : Arch Dis Child, 1976, Vol. 51.
8. **Smithells, R. W., Sheppard, S. y Schorah, C. J.** *Apparent prevention of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation.* 911-918, s.l. : Arch Dis Child, 1981, Vol. 56.
9. **Hertrampf, Eva y Cortés, Fanny.** *National food-fortification program with folic acid in Chile.* 2, s.l. : Food and Nutrition Bulletin, 2008, Vol. 29.
10. **Center for disease control and prevention.** *Recomendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects.* s.l. : Recomm Rep, 1992.
11. **Lopez Camelo, Jorge.** *La fortificación de harinas con ácido fólico reduce la frecuencia de defectos del tubo neural en Sudamérica.* s.l. : Journal of Basic & Applied Genetics, 2010, Vol. 21.
12. **Eichholzer, Monika, Tonz , Otmar y Zimmermann, Roland.** *Folic acid: a public-health challenge.* 1352-1361, s.l. : Lancet, 2006, Vol. 367.
13. **D Botto, Lorenzo, y otros.** *International retrospective chort study of neural tube defects in relation to folic acid recomendations: are the recomendations working?* s.l. : BMJ, 2005.
14. *Food and Drug Administration. Food standards: amendment of standards of identity for enriched grain products to required adition of folic acid.* US : s.n., 1996.
15. **Castilla, EE y Orioli, IM.** *Epidemiology in neural tube defects in South America.* s.l. : Am J Med Genet, 1985, Vol. 22.
16. **Barboza Arguello, María de la Paz y Umaña Solís, Lila María.** *Impacto de la fortificación de alimentos con ácido fólico en los defectos del tubo neural en Costa Rica.* s.l. : Panam Salud Pública, 2011, Vol. 30.

17. **Nazer, Julio y Cifuentes, Lucía.** *Resultados del Programa de Prevención de Defectos de Tubo Neural en Chile mediante la fortificación de la harina con ácido fólico. Período 2001-2010.* 751-757, s.l. : Med Chile, Vol. 141.
18. **De Wals, Philippe, Tairou, Fassiadou y Van Allen, Margot.** *Reduction in Neural tube defects after folic acid fortification in Canada.* s.l. : The New England Journal of Medicine, 2007, Vol. 357.
19. **Fujimori, Elizabeth, y otros.** *Prevalência e distribuição espacial de defeitos do tubo neural no Estado de São Paulo, Brasil, antes e após a fortificação de farinhas com ácido fólico.* 145-154, s.l. : Cad. Saúde Pública, 2013, Vol. 29.
20. **Silva Pacheco, Sâmia, y otros.** *Efeito da fortificação alimentar com ácido fólico na prevalência de defeitos do tubo neural.* 565-571, s.l. : Saúde Pública , 2009, Vol. 43.
21. **Ricks, Daniel.J, y otros.** *Peru`s national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects in Lima.* s.l. : Rev. Panam Salud Pública, 2012.
22. *CDC Grand Rounds: Additional opportunities to prevent neural tube defects with folic acid fortification.* 31, 2010, Vol. 59.
23. **Santos , LMP y Pereira, MZ.** *Efeito da fortificação com ácido fólico na redução dos defeitos do tubo neural.* s.l. : Cad. Saude Pública, 2007, Vol. 23.
24. **Smith, AD y Kim, YI.** *Is folic acid good for everyone?* 2008.
25. **Grosse, SD, y otros.** *Economic evaluation of a neural tube defect recurrence-prevention program.* 572-577, s.l. : Am J Prev Med, 2008, Vol. 35.
26. **LLanos, A, y otros.** *Coste-effectivness of a folic acid fortification program in Chile.* 295-303, s.l. : Health Policy, 2007, Vol. 83.