



La fortificación de harinas con ácido fólico reduce la frecuencia de los defectos del tubo neural en Sudamérica

Dr. Jorge López Camelo

*Instituto Multidisciplinario de Biología Celular – IMBICE – CICPBA-CONICET
Centro de Educación Médica e Investigaciones Clínicas – CEMIC-CONICET*

jslc@eclamc.org

ABSTRACT

The effectiveness of dietary fortification with folic acid (FA) on the prevention of congenital anomalies has already been analyzed by several investigators in different regions of world. These FA dietary supplementation programs aimed at the primary prevention of congenital anomalies had already been regulated and implemented in three of the 10 South American Countries: Argentina, Brazil, and Chile. On 52 malformations type, statistically significant reductions in birth prevalence rates after fortification were observed for neural tube defects (NTD) in the three South American countries. The stronger effect of folic acid fortification on spina bifida than on anencephaly and cephalocele has already been reported in other parts of the world, such as USA, Canada, and South Africa. No prevalence rate reduction was observed for congenital heart diseases, oral clefts, and other anomalies, the reduction of which after folic acid fortification has been occasionally reported by other studies. The safety and the effectiveness of the fortification program must be continued to be monitored overtime to detect reductions in other congenital anomalies with lower frequencies than DTN.

Key words: epidemiology, folic acid fortification, neural tube defects, South America

RESUMEN

La prevalencia de los defectos del tubo neural en Sudamérica es de 15 casos por 10.000 nacimientos (IC 95%: 12,8-16,5), integrada por anencefalia: 4/10.000, (IC 95%: 3,1-5,2), espina bífida: 8/10.000, (IC 95%: 6,9-10,0) y encefalocele: 3/10.000, (IC 95%: 1,7-3,3). Chile desde el año 2000, Argentina desde el año 2003 y Brasil desde mediados del año 2004 fortifican las harinas con ácido fólico con una concentración de 2,2 mg/kg para los primeros dos países y 1,5 mg/kg en Brasil. En forma global, la reducción de los defectos del tubo neural luego de la fortificación fue del 47%. Los resultados más importantes mostraron una reducción en la frecuencia de anencefalia en los tres países y de encefalocele en Chile y Argentina, pero no en Brasil. La reducción en la frecuencia de espina bífida también fue observada en los tres países, fue mayor en los casos aislados que asociados, y mayor en la espina bífida cefálica que caudal. Asumiendo para espina bífida una prevalencia de 1 caso en 1000 nacimientos, previo a la fortificación y considerando que en Chile ocurren aproximadamente 250.000 nacimientos anuales, 700.000 en Argentina y 3.000.000 en Brasil, se esperarían 250, 700 y 3000 casos anuales. Luego de la fortificación se prevendrían 125, 350 y 1500 casos en Chile, Argentina y Brasil respectivamente, con una medida de prevención primaria económica y altamente eficaz.

Palabras clave: epidemiología, ácido fólico, defectos del tubo neural, Sudamérica

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los defectos del tubo neural (DTN) son producidos por fallas en el cierre de este tubo que ocurren alrededor del día 28 durante el desarrollo embrionario normal (Laurence, 1993). Estos defectos presentan una gran variabilidad fenotípica, que van desde una abertura pequeña en el conducto vertebral posterior, hasta la falta de cierre de todo el tubo, lo que produce el defecto más grave, la craneorraquisquis. Cerca de la mitad de los casos de defectos del tubo neural corresponden a anencefalia. La otra mitad está compuesta por los que se producen a lo largo de dicho tubo, desde la parte superior del mismo hasta el conducto raquídeo, dando lugar a la espina bífida (Acuña *et al.*, 1999).

Los defectos del tubo neural se pueden diagnosticar prenatalmente mediante ultrasonografía. Una publicación reciente basada en datos de poblaciones sudamericanas muestra que la tasa de detección para anencefalia y espina bífida supera el 95% de los casos (Campaña *et al.*, 2010). Otras técnicas de tamizaje incluyen el examen de alfa-fetoproteína sérica materna en el segundo trimestre del embarazo y mediciones de alfa-fetoproteína en líquido amniótico mediante una amniocentesis realizada por otras indicaciones (Laurence, 1986; Milunsky y Alpert, 1984).

La prevalencia global de los DTN es de aproximadamente 1 caso en 700 nacimientos y presenta una gran variabilidad entre regiones geográficas (ICBDMSR, 2010). Esta variación en la frecuencia depende de factores geográficos, características maternas, el acceso al diagnóstico prenatal y diferencias metodológicas en los registros de malformaciones congénitas mundiales, tales como incluir o no la interrupción voluntaria del embarazo en fetos afectados. En Estados Unidos se han reportado mayores prevalencias en hispanos y menores en poblaciones afroamericanas (Little y Elwood, 1997). También se han observado altas prevalencias de DTN en poblaciones galesas e irlandesas (Baird, 1983; Elwood, 1972), estudiadas en su país de origen, o en estudios de inmigrantes. Este último hallazgo sugiere que hay factores genéticos involucrados en la etiología de la afección. Sin embargo, los DTN son de causa multifactorial, es decir que son el resultado de la interacción entre factores genéticos y ambientales.

La recurrencia en parientes de primer grado varía entre 3 y el 5% (Smithells *et al.*, 1980). La anencefalia y la espina bífida son más frecuentes en recién nacidos de sexo femenino (relación femenino/masculino: 2/1). La causalidad de los defectos del tubo neural permanece desconocida, sin embargo se han identificado algunos genes candidatos a los que es posible atribuir bajo riesgo (Botto y Yang, 2000).

LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN SUDAMÉRICA

EL ECLAMC

El Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (Castilla y Orioli, 2004) es un programa de investigación clínica-epidemiológica que registra malformaciones congénitas desde 1967 en más de 150 hospitales de Sudamérica. Bajo estrictas normas operacionales y con un abordaje caso-control, el ECLAMC registra malformaciones congénitas y 50 factores de exposición. Único en Sudamérica, el ECLAMC fue nombrado Centro de Referencia de las Malformaciones Congénitas por la Organización Mundial de la Salud en el año 1994.

La prevalencia de los defectos del tubo neural en Sudamérica es de 15 casos por 10.000 nacimientos (IC 95%: 12,8-16,5), integrada por anencefalia, cuya prevalencia es de 4/10.000, (IC 95%: 3,1-5,2), espina bífida: 8/10.000, (IC 95%: 6,9-10,0) y encefalocele: 3/10.000, (IC 95%: 1,7-3,3). Las frecuencias más elevadas fueron observadas en el Sur de Chile: 32,8/10.000 nacimientos (Talca, Rancagua y Curico) y las más bajas en Bolivia (La Paz): 11,7/10.000 nacimientos. El registro de malformaciones congénitas de México, RYVENCE, también mostró una elevada frecuencia de los defectos del tubo neural: 16/10.000, (IC 95% 10,4-21,7) (ICBDSR, 2010).

ACIDO FÓLICO Y DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los folatos tienen dos efectos fisiológicos principales: son cofactor de las enzimas que sintetizan ADN y ARN, e intervienen en la conversión de la homocisteína en metionina (Institute of Medicine, 1998). 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 ese periodo. 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. (Locksmith y Duff, 1998).

Esta vitamina se encuentra naturalmente en los alimentos como folatos y presenta varias moléculas de ácido glutámico, que deben ser convertidas a la forma de monoglutamato para poder ser absorbidas en el intestino. Sin embargo, en la forma sintética, el ácido fólico, ya está en la forma de monoglutamato, lo cual incrementa su biodisponibilidad respecto de las formas naturales.

Uno de los primeros trabajos en comunicar una vinculación entre la carencia de folatos y malformaciones congénitas fue el de Hibbard en 1964. En la década del 70, Smithells (1976) establece una primera relación entre déficit de folatos y los defectos del tubo neural. El primer estudio aleatorizado, que evaluó la efectividad de la suplementación preconcepcional con ácido fólico en mujeres con antecedentes de un recién nacido con defectos del tubo neural, demostró una reducción de más del 80% en la recurrencia de la afección (Smithells *et al.*, 1980). Estudios posteriores efectuados durante los años ochenta mostraron resultados similares (Mulinari *et al.*, 1988; Milunsky *et al.*, 1989). A principios de los años noventa, dos ensayos clínicos aleatorizados (Show *et al.*, 1995; MRC, 1991) evidenciaron que la suplementación periconcepcional con 4 mg de ácido fólico presentaba un efecto protector de aproximadamente un 70% en la recurrencia. Esta medida de prevención primaria, de suplementar periconcepcionalmente a mujeres con antecedentes previos de un niño con defectos del tubo neural, beneficiaría solo al 5% de los embarazos, ya que fue probada en la recurrencia de estos defectos. Sin embargo, estos resultados no son generalizables para la prevención de la ocurrencia. Dado que la recomendación es administrar ácido fólico preconcepcionalmente, y que gran parte de los embarazos en los países menos desarrollados no son planificados (Gadow *et al.*, 1995) esta recomendación sería inoperante para la mayor parte de las mujeres. 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 defectos del tubo neural y tal vez otros defectos congénitos. La recomendación de una ingesta diaria de 0.4 mg de ácido fó-

lico para prevenir la ocurrencia de los defectos del tubo neural fue realizada por el Centro de Control de Enfermedades (CDC, 1991), el Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos (1992) y reafirmadas por el Instituto de Medicina de los Estados Unidos en 1998.

FORTIFICACIÓN DE HARINAS CON ÁCIDO FÓLICO EN CHILE, ARGENTINA Y BRASIL

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 bajo la Ley 25630 de fortificación de alimentos implementada a fines de 2003 y de 1.5 mg/kg en Brasil, implementada en junio del 2004. Según el consumo de harinas y la dosis aplicada en estos tres países, la ingesta estimada de ácido fólico fue de 499 ug (Hertrampf *et al.*, 2003), en Chile, 486 ug en Argentina (Calvo and Biglieri, 2008 e Zabala *et al.*, 2008) y de 264 ug/kg en Brasil (Ferreira e Giugliani, 2008).

IMPACTO DE LA FORTIFICACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO SOBRE LA FRECUENCIA DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Los primeros estudios en analizar el impacto de la reducción de la frecuencia de los defectos del tubo neural fueron realizados en la población de Chile [Freire *et al.*, 2000; Hertrampf, *et al.*, 2003; Castilla, *et al.*, 2003; López-Camelo, *et al.*, 2005]. Un estudio preliminar (Castilla, *et al.*, 2003), realizado con datos del ECLAMC a los 20 meses de comenzada la implementación del programa de fortificación en dicho país, mostró una reducción del 31% en la frecuencias de los defectos del tubo neural. Un segundo estudio (López Camelo, *et al.*, 2005) con datos definitivos y, analizando por subtipo las malformaciones que integran los defectos del tubo neural, mostró una reducción del 51% para espina bifida (de 9,3 casos/10.000 nacimientos antes de la fortificación a 4,8/10.000 nacimientos después de la fortificación) y 43% para anencefalia (de 8,2/10.000 a 3,2/10.000 nacimientos, antes y después de la fortificación respectivamente). En forma global, la reducción de los defectos del tubo neural fue del 47%.

IMPACTO DE LA FORTIFICACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO SOBRE OTROS DEFECTOS CONGÉNITOS

Un estudio reciente con datos del ECLAMC (López Camelo, *et al.*, 2010), analizó la frecuencia de 52 tipos específicos de defectos congénitos en los tres países fortificados: Chile, Argentina y Brasil. Sobre un total de aproximadamente 600.000 nacimientos analizados, los resultados más importantes mostraron una reducción en la frecuencia de anencefalia en los tres países y de encefalocele en Chile y Argentina, pero no en Brasil. La reducción en la frecuencia de espina bífida fue observada en los tres países; fue mayor en los casos aislados que asociados y mayor en la espina bífida cefálica que caudal. Este último hallazgo también fue transmitido por un estudio Canadiense, reafirmando el carácter heterogéneo de los defectos del tubo neural (De Wall *et al.*, 2008). Cabe destacar que ninguno de los otros 51 defectos congénitos analizados mostró una reducción significativa. Esta observación es contraria a la de otros autores que hallaron una reducción de la frecuencia de los defectos cardíacos (Ionescu-Ittu *et al.*, 2009) y de la reducción de miembros (Canfield *et al.*, 2005; Robbins *et al.*, 2006).

CONCLUSIÓN

La fortificación de harinas en Sudamérica es la medida de prevención primaria con mayor impacto en reducción de la frecuencia de los defectos del tubo neural. Espina bífida es una malformación severa, con una alta morbilidad y efectos desfavorables sobre la calidad de vida, con altos costos para la familia y el sistema de salud. Asumiendo una prevalencia de 1 caso en 1000 nacimientos previo a la fortificación y considerando que en Chile ocurren aproximadamente 250.000 nacimientos anuales, 700.000 en Argentina y 3.000.000 en Brasil, se esperarían 250, 700 y 3000 casos anuales con espina bífida. Luego de la fortificación se prevendrían 125, 350 y 1500 casos en Chile, Argentina y Brasil respectivamente, con una medida de prevención primaria económica y altamente eficaz.

RECOMENDACIONES

La continuidad de este programa de prevención primaria es de vital importancia, para lo cual las si-

guientes acciones en salud deben ser consideradas: 1) continuar analizando la ocurrencia de los defectos congénitos para establecer posibles cambios en su frecuencia, 2) medir periódicamente el estado de folatos, hierro y vitaminas en muestras de mujeres en edad reproductiva – tal como fue realizado en Argentina en la Encuesta Nacional de Alimentos (2007), 3) desarrollar programas regionales para países de mayor extensión y de población heterogénea, como es el caso de Argentina y Brasil - ésta puede ser una mejor alternativa para el control de la continuidad de las acciones de prevención, 4) implementar un Registro Nacional de Malformaciones Congénitas, el cual permitiría obtener datos de las frecuencias de los defectos congénitos específicos con un máximo de cobertura a fin de evaluar el alcance de las estrategias enunciadas.

BIBLIOGRAFÍA

- Acuna, L., Yoon, P., Erickson, D. (1999). The Prevention of Neural Tube Defects with Folic Acid. Centers for Disease Control and Prevention, Pan American Health Organization. 1-21.
- Baird, P.A. (1983) Neural tube defects in the Sikhs. *Am J Med Genet*: 16:49-56.
- Botto, L., Yang, Q. (2000). 5,10-Methylenetetrahydrofolate Reductase Gene Variants and Congenital Anomalies: A HuGE Review. *Am J Epidemiol*, 151: 852-877.
- Calvo, E.B., Biglieri, A., (2008). Impact of folic acid fortification on women nutritional status and on the prevalence of neural tube defects. (Spanish) *Arch Argent Pediatr* 106:492-498.
- Campaña, H., Ermini, M., Aiello, H.A., Krupitzki, H., Castilla E.E., López-Camelo J.S. (2010). Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations Study Group. Prenatal sonographic detection of birth defects in 18 hospitals from South America. *J Ultrasound Med*: 2:203-212
- Canfield, M.A., Collins, J.S., Botto, L.D., Williams, L.J., Mai, C.T., Kirby, R.S., Pearson, K., Devine, O., Mulinare, J. (2005). National Birth Defects Prevention Network. Changes in the birth prevalence of selected birth defects after grain fortification with folic acid in the United States: findings from a multi-state population-based study. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 73: 679-689.

- Castilla, E.E., Orioli, I.M. (2004). ECLAMC: The Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Comm Genet* 7: 76-94.
- Castilla, E.E., Orioli, I.M., López-Camelo, J.S., Dutra, M.G., Nazer-Herrera J. (2003). Preliminary Data on Changes in Neural Tube Defect Prevalence Rates After Folic Acid Fortification in South America. *Am J Med Genet* 123A: 123-128.
- Centre of the International Clearinhouse for Birth Defects Surveillance and Research (2010). ICBDSR. Annual Report 2008. Roma, Italia.
- De Wals, P., Tairou, F., Van Allen, M.I., Lowry, R.B., Evans, J.A., Van den Hof, M.C., Crowley, M., Uh, S.H., Zimmer, P., Sibbald, B., Fernandez, B., Lee, N.S., Niyonsenga, T. (2008). Spina bifida before and after folic acid fortification in Canada. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 82:622-626.
- Elwood, J.H. (1972). Major central nervous system malformations notified in Northern Ireland 1964-1968. *Dev Med Child Neurol.* :14:731-739.
- Ferreira, A.F.S., Giugliani, R. (2008). Consumption of folic-acid-fortified flate and folate-rich foods among women at reproductive age in South Brazil. *Comm Genet* 11: 179-184.
- Freire, W.B., Hertrampf, E., Cortés, F. (2000). Effect of folic acid fortification in Chile: Preliminary results. *Eur J Pediatr Surg* 10 (Suppl 1): 42-43.
- Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) (2007). Documento de resultados. Ministerio de Salud. Argentina.
- Gadow, E.C., Paz, J.E., Lopez-Camelo, J.S., Dutra, M.G., Queenan, J.T., Simpson, J.L., Jennings, V.H., Castilla, E.E. (1998). Unintended pregnancies in women delivering at 18 South American hospitals. *Hum Reprod* 13:1991-1995
- Hertrampf, E., Cortés, F., Erickson, J.D., Cayazzo, M., Freire, W., Bailey, L.B., Howson, C., Kauwell, G.P.A., Pfeiffer, C. (2003). Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr.* 133: 3166-3169
- Institute of Medicine: Dietary Reference Intakes for Thiamine, Rivo flavine, Niacine, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotine and Choline. (1998). National Academy Press, Washington, D.C. : 8-26/36
- Ionescu-Ittu, R., Marelli, A.J., Mackie, A.S., Pilote, L. (2009). Prevalence of severe congenital heart disease after folic acid fortification of grain products: time trend analysis in Quebec, Canada. *BMJ* 338: b1673.
- Laurence, K.W. (1986). Prenatal detection and prevention of neural tube defects in South Wales. *J Soc Health;* 106:153-160.
- K.M. Laurence. (1993) Hydrocephalus and Malformations of the Central Nervous System. In Jean W. Keeling (Ed). *Fetal and Neonatal Pathology*. Second edition. Springer-Verlag, pp 541-570
- Hibbard, B.M. (1964) The role of folic acid in pregnancy with particular reference to anemia, abruption and abortion. *J Obstet Gynecol Br Commonw;* 71:529
- Little, J., Elwood, J.M. Ethnic origin and migration. In: Elwood JM, Little J, Elwood JH, eds. *Epidemiology and control of neural tube defects*. Vol. 20 of Monographs in epidemiology and biostatistics. Oxford, England: Oxford University Press, 1992:146-67. 1997;78:523-6.
- Locksmith, G.J., Duff, P. Preventing neural tube defects: The importance of periconceptual folic acid supplements. *Obstetr & Gynecol* 1998;91(6):1027-1034.
- López-Camelo, J.S., Orioli, I.M., Dutra, M.G., Nazer-Herrera J, Rivera N, Ojeda ME, Canessa A, Wettig E, Fontannaz AM, Mellado C, Castilla EE. 2005. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet* 135A:120-125.
- Jorge S. López-Camelo, Eduardo E. Castillam, Iêda M. Orioli (2010). Folic Acid Flour Fortification: Impact on the Frequencies of 52 Congenital Anomaly Types in Three South American Countries. *Am J Med Genet.* (Accepted)
- MRC Vitamin Study Research Group (1991): Prevention of neural tube defects results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet;* 338:131-137.
- Milunsky, A., Alpert, E. (1984). Results and benefits of maternal serum alpha-fetoprotein Screening program. *JAMA* ;252:1438.
- Milunsky, A., Jick, H., Jik, S.S., (et al.): Multivitamin/fo-

- lic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989; 262:2847-2852.
- Mulinare, J., Cordero, J.F., Erickson, J.D., Berry, R.J. (1988). Periconceptional use of vitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA*; 260:3141-3145
- Robbins, J.M., Tilford, J.M., Bird, T.M., Cleves, M.A., Reading, J.A., Hobbs, C.A. (2006). Hospitalizations of newborns with folate-sensitive birth defects before and after fortification of foods with folic acid. *Pediatrics* 118:906-915. Erratum in: *Pediatrics* 118: 2608.
- Shaw, G.M., Schaffer, D., Velie, E.M., (*et al.*) (1995). Periconceptional vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects in California. *Epidemiology*; 6:219-226.
- Smithells, R.W., Sheppard, S., Schorah, C.J. (1976). Vitamin deficiencies and neural-tube defects. *Arch Dis Child*; 51:944
- Smithells, R.W., Sheppard, S., Schorah, C.J., (*et al.*) (1980) Possible prevention of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *Lancet*; 1:339-40.
- Zabala, R., Waisman, I., Corelli, M., Tobler, B., Bonora, L., Cappato, F., Cardetti, M., Cervera, M., Chepparo, C., Costero, A., Demarco, R., Dieser, P., Domínguez, A., Dutto, R., Encinas, M.E., Fiol, A.L., Gatica, C., Giordano, M.A., González Achával, D., González, M.L., Grassi, C., Machi, A., Martínez Colombres, R., Meersohn, M., Merlo, M., Miranda, D., Nanzer, J., Núñez, J.M., Pedano, L., Pérez Pazo, A., Puscama, A., Ramos, E.R., Rosso, J., Rubio, A., Santinelli, I., Sfreddo, A., Silenzi, G., Sobral, A., Trigo, M., Tuninetti, B., Urrea, S., Zabala, R. (2008). [Folic acid for neural tube defects prevention: consumption and information in fertile-age women in Centro Cuyo Region] (Spanish). *Arch Argent Pediatr* 106: 295-301.

- Received 17/05/2010

- Accepted 16/10/2010