

Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú

Impact of fortifying wheat flour with folic acid on neural tube defects in Lima, Peru

Hernán A. Sanabria Rojas^{1,2}, Carolina B. Tarqui-Mamani^{1,2}, Juan Arias Pachas³,
Nelly M. Lam Figueroa⁴

¹ Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública, Facultad de Medicina San Fernando, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú.

² Instituto Nacional de Salud, Ministerio de Salud, Lima, Perú.

³ Instituto Nacional Materno Perinatal, Ministerio de Salud, Lima, Perú.

⁴ Departamento de Gineco Obstetricia de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Resumen

Introducción: En los últimos años, estudios observacionales en algunos países de América Latina y el mundo demostraron una asociación favorable entre la fortificación de la harina con ácido fólico y la reducción de casos con defectos del tubo neural (DTN). **Objetivos:** Determinar la tasa de incidencia global (TIG) de DTN y su reducción en el periodo posfortificación (2006-2010) de la harina de trigo con ácido fólico. **Diseño:** Observacional, descriptivo y retrospectivo. **Lugar:** Instituto Nacional Materno Perinatal INMP, Lima, Perú. **Participantes:** Recién nacidos entre los años 2006-2010. **Intervenciones:** Se revisó 88 236 historias clínicas de recién nacidos. Se obtuvo promedios, desviación estándar, frecuencias absolutas y relativas; la tendencia de las incidencias fue medida con Prais Winsten. Se calculó el IC 95% para la TIG con la prueba de Poisson. **Principales medidas de resultados:** Tasa de Incidencia global de DTN. **Resultados:** Hubo 77 historias de RN con DTN, que representaron una TIG de 8,73 por 10 000 (IC 95%: 6,9 a 10,9), siendo la incidencia más alta 15,6 x 10 000 (IC 95%: 10,2 a 22,9) el año 2006 y la más baja 7,6 por 10 000 (IC95%: 4,1 a 13,0) el año 2010. Las incidencias de los tipos DTN fueron: espina bífida 6,7 por 10 000 (IC 95%: 5,1 a 8,6), anencefalia 1,9 por 10 000 (IC 95%: 1,1 a 3,1) y encefalocele 1 por 10 000 (IC 95%: 0,1 a 0,6). **Conclusiones:** La incidencia de los DTN en el INMP disminuyó a 8,7 por 10 000 RN en el periodo posfortificación (2006-2010) de la harina de trigo con ácido fólico, evidenciando impacto positivo de la intervención.

Palabras clave: Perú, defecto del tubo neural, ácido fólico, fortificación, incidencia.

Abstract

Introduction: Observational epidemiologic studies conducted during the past years in several countries reported favorable association between wheat flour fortified with folic acid and reduced cases of neural tube defects (NTD). **Objectives:** To determine the global incidence rate (GIR) of neuronal tube defects (NTD) and their reduction in the post-fortifying phase (2006-2010) of wheat flour with folic acid. **Design:** Observational, descriptive and retrospective study. **Setting:** Instituto Nacional Materno Perinatal - INMP, Peru. **Participants:** Neonates. **Interventions:** We reviewed 88 236 medical histories of neonates born between 2006 and 2010 and average, standard deviations, absolute and relative frequencies were obtained. NTD trend was measured statistically by Prais Winsten. Poisson test was used to measure 95% CI for GIR of NTD. **Main outcome measures:** Global incidence rate (GIR) of NTD. **Results:** A total of 77 medical histories were found to have NTD, representing a GIR of 8.7 per 10 000 (95% CI: 6.9-10.9) neonates. The highest incidence of 15.6 per 10 000 (95% CI: 10.2-22.9) was found in 2006 and the lowest 7.61 per 10 000 (95% IC: 4.1-13.0) in 2010. Incidences by NTD types were: spina bifida 6.7 per 10 000 (95% CI: 5.1-8.6), anencephaly 1.9 per 10 000 (95% CI: 1.1-3.1), and encephalocele 1 per 10 000 (95% CI: 0.1-0.6). **Conclusions:** NTD incidence at INMP decreased to 8.7 x 10 000 neonates during 2006-2010 after use of wheat flour fortified with folic acid, which provides positive evidence of the intervention impact.

Keywords: Peru, neural tube defect, folic acid, fortification, incidence.

An Fac med. 2013;74(3):175-80

INTRODUCCIÓN

Durante la embriogénesis temprana en el primer mes de embarazo se producen defectos del tubo neural (DTN) en sus diferentes formas, como son la anencefalia, espina bífida y el encefalocele^(1,2), por el no cierre del tubo neural. La espina bífida es el defecto que se produce en 50% de los casos de DTN, la anencefalia en 40% y el encefalocele en 10%⁽³⁾. Son diversos los factores involucrados y que interactúan: ambienta-

les, nutricionales, genéticos, étnicos y también se reconoce factores causales desconocidos⁽⁴⁾. Está reconocido que la anencefalia es el DTN más severo e incompatible con la vida, en tanto que el bebe con encefalocele, en la mayoría de casos no sobrevive o es muy retardado. La espina bífida se presenta como oculata, meningocele o mielomeningocele, y puede no ser fatal, pero involucra un grado alto de discapacidad en las personas que sobreviven.

En relación a mortalidad, el 50% de los afectados por DTN fallece en el primer año de vida y los que sobreviven tienen discapacidades físicas y/o mentales que requieren de rehabilitación larga y costosa⁽⁵⁾. En México⁽⁶⁾, durante el periodo 1980-1997 se encontró 5,8 por 10 000 nacidos vivos de tasa bruta de mortalidad por DTN, siendo la anencefalia el defecto más frecuente (37,7%), seguida de la espina bífida sin hidrocefalia (31,6%).

En América Latina existe el registro hospitalario sobre DTN del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas –ECLAMC, el mismo que viene acopiando información. Sobre datos relativos a la etapa de prefortificación, en 1995 el ECLAMC dio a conocer las siguientes tasas de incidencia por 10 000 nacidos vivos: 7,6 para la anencefalia, 9,4 para la espina bífida y 1,6 para el encefalocele ⁽⁷⁾. En 1989, en un solo hospital de Colombia se encontró una tasa general de DTN de 13 por 10 000 nacidos vivos ⁽⁸⁾; en 1995, el Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas -RYVEMCE- de México notificó 16,4; 8,9 y 3,1 por 10 000 nacidos vivos para la anencefalia, espina bífida y encefalocele, respectivamente ⁽⁸⁾. En Chile, el registro de ECLAMC que cubre el 7% de los nacimientos notificó una tasa de 17 por 10 000 nacidos vivos ⁽⁷⁾, confirmado luego por su sistema hospitalario de vigilancia de nacimientos, en 1999 ⁽⁹⁾. En Costa Rica, se ha encontrado una tasa de 9,7 de DTN por 10 000 nacimientos en el año 2000 ⁽¹⁰⁾, en la etapa de prefortificación de la harina con ácido fólico.

Como se reconoce, durante el embarazo las necesidades maternas de folatos aumentan debido a la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas durante la embriogénesis, velocidad de crecimiento y desarrollo fetal de los primeros meses de la gestación ⁽¹¹⁾. Las necesidades de la mujer gestante son de 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ de ácido fólico ⁽¹²⁾, por lo que si la mujer consume ácido fólico a dosis adecuadas durante el periodo periconcepcional, el riesgo de ocurrencia y recurrencia de hijos con DTN disminuye. Al reconocerse que el ácido fólico reduce la tasa de DTN, varios países emitieron normas legales fortificando la harina de trigo con ácido fólico y otros micronutrientes ⁽¹³⁻¹⁵⁾.

En Chile, después de iniciada la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, en el año 2000, la tasa de DTN ha disminuido a 10 por 10 000 nacimientos ⁽⁹⁾. En Costa Rica ⁽¹⁰⁾, la tasa de DTN bajó a 6,3 por 10 000, por lo

que se acepta que es posible disminuir los DTN entre 50 y 70%. Un estudio ⁽¹⁶⁾ realizado en Perú reveló una incidencia de DTN de 13,6 por 10 000 (IC 95%: 11,4 a 16,2), en el período 2001-2005, último quinquenio antes de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico. Al respecto del Perú, se normó la fortificación de la harina de trigo mediante el Decreto Supremo 008-2005-SA aprobado por el Ministerio de Salud (MINSA); esta norma estableció que toda la harina de trigo de producción nacional o importada debería estar fortificada de manera obligatoria según Ley N° 28314. Sin embargo, la referida ley y su correspondiente implementación no se basaron en estudios científicos ⁽¹⁷⁾, es decir, estudios de línea de base que hubieran permitido cuantificar mejor el impacto de la fortificación de la harina de trigo en los RN.

No habiendo estudios realizados en el período posfortificación en el Perú, los autores realizaron esta investigación en el mismo INMP de Lima donde se hizo un estudio previo durante el periodo de prefortificación. El objetivo fue determinar la tasa de incidencia global (TIG) de DTN y su tendencia en el periodo posfortificación (2006-2010) y describir características sociodemográficas y de salud de la madre y RN con DTN. En el presente estudio, la tasa de incidencia global se refiere a los casos nuevos de RN con DTN entre el total de RN por 10 000.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo en el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), en Lima-Perú; el recojo de datos se efectuó durante el 2011. El estudio es la continuación de la evaluación de los defectos de tubo neural en el periodo prefortificación (2001-2005) en el INMP ⁽¹⁶⁾. Se identificó todos los RN con diagnóstico de DTN en el registro electrónico y posteriormente se verificó el diagnóstico en las historias clínicas de RN en el periodo de estu-

dio 2006-2010. Se incluyó al total de recién nacidos entre los años 2006 al 2010 con alguna forma de DTN, recién nacido con peso mayor a 500 gramos y se excluyó a los recién nacidos con información de la historia clínica incompleta. De este modo, el universo muestral estuvo constituido por 88 236 RN. Se definió como caso de DTN a todo RN con presencia de alguno de los tipos de malformación clasificada con diagnósticos según la CIE-10: anencefalia (Q00), espina bífida (Q05) y encefalocele (Q01). Los diagnósticos fueron hechos por profesionales médicos neonatólogos que atendieron al RN en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. Se excluyó del análisis a 3 historias clínicas no encontradas; sin embargo, se incluyó algunas historias incompletas, pero que consignaban el diagnóstico del DTN.

Se utilizó una ficha de datos ad hoc en la que se consignó la evaluación clínica del RN: edad al nacer, sexo, peso, Ápgar, diagnóstico clínico, fecha y hora de nacimiento, tipo de parto y control prenatal entre otros datos. Los datos fueron ingresados a una base de datos utilizando el software SPSS v. 19 y *epi-dat* 3.1, previo control de calidad de doble digitación. En el análisis estadístico univariado, se calculó promedios y la desviación estándar (DE), intervalos de confianza al 95% (IC 95%) de incidencia de los DTN a través de la prueba de Poisson. Se calculó las tasas de incidencia de DTN de los 5 años de estudio y su tendencia en el tiempo; para el significado estadístico de la tendencia se utilizó la prueba de regresión de Prais-Winsten, de manera de evaluar la tendencia temporal en el periodo de estudio, usando el paquete estadístico Stata 11.0. Se aplicó la prueba estadística de diferencia de proporciones para comparar las incidencias globales entre los periodos posfortificación y prefortificación y cuantificar el impacto de la fortificación de la harina de trigo sobre la reducción de los defectos de tubo neural.

RESULTADOS

Se encontró 77 RN con DTN de madres cuyas edades fluctuaron entre los 17 y 39 años de edad, siendo el promedio 26,9 años y DE +/- 6,2 años. El 93,4% (72 /77) fueron madres menores de 37 años y el resto mayores; el 13,2 % (10/77) fueron adolescentes y el resto adultas.

La edad gestacional fluctuó entre 26 y 41 semanas, siendo la edad promedio 37,6 semanas y su DE +/- 2,5 semanas. La información del Ápgar se obtuvo en la mayoría de los casos, siendo entre 0 y 9 puntos al minuto y a los 5 minutos.

El promedio de la tasa global de incidencia (TIG) de DTN fue 8,7 por 10 000 RN (IC 95%: 6,9 a 10,9). La incidencia del primer año de estudio 2006 fue 15,6 por 10 000 RN (IC 95%: 10,2 a 22,9); en el último año de evaluación 2010 fue 7,6 por 10 000 RN (IC 95%: 4,1 a 13,0). La tendencia de la TIG para los 5 años de estudio después de iniciada la fortificación tuvo significancia estadística, usando la prueba de regresión de Prais Winsten ($\rho = -0,15$; p valor=0,004), demostrando un correlación débil con la intervención.

Se encontró una diferencia de la TIG de DTN de 4,9 por 10 000 RN entre nuestro hallazgo en la etapa posfortificación y aquella encontrada por nosotros mismos en la etapa de prefortificación, de 13,6 por 10 000 RN (16).

Tabla 1. Características de la madre del recién nacido.

Características	Nº	%	Total
Grado de instrucción de la madre			56
Sin instrucción	0	0	
Primaria	6	10,7	
Secundaria	44	78,6	
Superior	6	10,7	
Madre con pareja estable			55
No	5	9,1	
Sí	50	90,9	
Control prenatal (cpn)			74
Sin cpn	11	14,9	
Con cpn	63	85,1	
4 a más cpn			63
No	18	28,6	
Sí	45	71,4	

Al aplicar la prueba estadística de diferencia de proporciones para comparar las incidencias globales entre nuestro resultado en el periodo posfortificación respecto del periodo prefortificación, se encontró que dicha diferencia sí tiene significación estadística para $Z = 3,14$ y valor $p = 0,001$.

Según los tipos de DTN, la incidencia de espina bífida fue 6,7 x 10 000 (IC: 5,0; 8,4), seguida de anencefalia con 1,9 x 10 000 (1,0; 2,8) y encefalocele 1 x 10 000 (0,0; 0,3). En la tabla 3 se muestra estos resultados comparados con lo encontrado en la etapa prefortificación.

DISCUSIÓN

Esta investigación realizada durante la etapa posfortificación de la harina de trigo con ácido fólico en Perú, da continuidad a nuestro estudio previo en etapa de prefortificación ⁽¹⁶⁾. Ambas investigaciones en la etapa pre y posfortificación fueron realizadas en el INMP de Lima, institución que concentra la mayor cantidad de nacimientos en Lima, Perú, como respuesta a la desinformación sobre DTN y en relación al cumplimiento de la Ley 28314 de fortificación de la harina de trigo con ácido fólico y otros micronutrientes ⁽¹⁷⁾. Nuestra investigación no pretendió hacer inferencia alguna de tipo causa-efecto en relación al inicio de la fortificación, considerando que es un estudio descriptivo retrospectivo, sino más bien, determinar la TIG de los DTN en el periodo posfortificación, de modo que pueda ser comparada con la correspondiente al periodo prefortificación.

La TGI de DTN encontrada en etapa de posfortificación de 8,7 por 10 000 RN revela que hubo una disminución de la TGI en comparación con aquella en etapa de prefortificación de 13,6 por 10 000 RN ⁽¹⁶⁾, corroborada estadísticamente por un valor p altamente significativo. Comparando las incidencias en

Tabla 2. Características del recién nacido.

Características	Nº	%	Total
Situación al nacimiento			76
Vivo	73	96,1	
Óbito	3	3,9	
Sexo del recién nacido			75
Masculino	32	42,7	
Femenino	43	57,3	
Tipo de DTN			77
Espina bífida	59	76,6	
Anencefalia	17	22,1	
Encefalocele	1	1,3	

Tabla 3. Incidencia de defecto de tubo neural según tipo de DTN.

Tipo de DTN	Prefortificación				Posfortificación				Valor p
	Nº DTN	Incidencia por 10 000 RN	Li	Ls	Nº DTN	Incidencia por 10 000 RN	Li	Ls	
Anencefalia	48	5,1	3,7	6,6	17	1,9	1,0	2,8	<0,0001
Encefalocele	2	0,2	0,0	0,5	1	0,1	0,0	0,3	0,298
Espina bífida	78	8,3	6,5	10,2	59	6,7	5,0	8,4	0,103

ambas etapas, la reducción de la TGI de DTN es de 4,9 por 10 000 en los RN luego de la fortificación; esto significa que la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico iniciada en el año 2005 en el Perú ha generado un impacto positivo al haber reducido el riesgo de DTN en prácticamente 5 casos por 10 000 RN, es decir, una reducción de 37%, que es más que lo informado por Costa Rica de 35% en la etapa temprana posfortificación⁽¹⁸⁾. Nuestro hallazgo en cuanto al porcentaje de reducción se acerca a la propuesta de Daly y col.⁽¹⁹⁾ en la predicción del efecto esperable de disminución en la incidencia de DTN según ácido fólico adicional: con 200 $\mu\text{g}/\text{día}$ habría una reducción de 41% y con 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ disminuiría en 47%. Se reconoce que en Brasil y Perú la fortificación de los niveles de ácido fólico está por debajo de lo recomendado por la OMS de 2,6 mg/kg⁽²⁰⁾. Sin embargo, las recomendaciones de los niveles de fortificación se hacen basadas en los hábitos alimentarios y no en la prevalencia de los DTN.

Teniendo en cuenta las incidencias anuales de DTN en los 5 años 2006-2010 y la TIG 8,7 por 10 000 RN (IC 95%: 6,9 a 10,9) en la etapa de posfortificación, la incidencia de los DTN en los últimos años de nuestro estudio es menor que en la etapa prefortificación. En forma similar se podría pensar que a más años de intervención la tendencia de la incidencia va reduciéndose. Al respecto, el análisis en el tiempo utilizando la regresión de Prais Winsten permite verificar una débil correlación estadísticamente significativa durante el periodo posfortificación; la tendencia de la incidencia durante el periodo prefortificación tampoco demostró correlación estadísticamente significativa

o alguna⁽¹⁶⁾. En la figura 1 se puede observar las tendencias de las incidencias en los periodos prefortificación y posfortificación. Al respecto, la alta incidencia observada durante el 2006 se explica por el proceso de transición de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico y otros micronutrientes, debido a que muchas gestantes que dieron a luz durante el 2006 no habrían consumido la harina fortificada previo al embarazo o durante las semanas iniciales del embarazo, hecho comunicado previamente por Sanabria y Tarqui⁽¹⁷⁾.

Recientemente, Ricks y colaboradores⁽²¹⁾ publicaron una investigación sobre los efectos de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los DTN; dicho estudio se hizo en el INMP y tomó datos de 2 años incluidos en el tiempo en que se hizo el nuestro. Sus resultados demuestran un aumento de los DTN luego de la fortificación y, por tanto, no concuerdan con lo en-

contrado por nosotros. Al respecto, los autores plantean la hipótesis de que las mujeres en edad gestacional no están ingiriendo suficiente ácido fólico en su dieta. Si bien es cierto, en Perú⁽²²⁾ se fortifica la harina de trigo con 1,2 mg/kg de ácido fólico (menos de la mitad de las recomendaciones de la OMS para niveles de fortificación) desde el 2005, es de esperar que cualquier aumento de la ingesta de ácido fólico, para el caso como fortificación, reduzca la incidencia de RN con DTN. El estudio basal prefortificación de la harina de trigo con micronutrientes en el Perú⁽²³⁾ reveló que la prevalencia de deficiencia de folato fue baja en las MEF no gestantes, situación que podría atribuirse a una ingesta adecuada de folato mediante consumo de alimentos que proveen de ácido fólico. Una explicación más es lo que encontraron Cook y César Reynafarge⁽²⁴⁾, quienes observaron cierta disminución del ácido fólico en todos los países excepto en el Perú, y particularmente en las mujeres embarazadas; para dichos autores la explicación más clara la atribuyeron a la carne de pescado sin cocinar que se consume en Perú (ceviche), caracterizado porque contiene una apreciable cantidad de ácido fólico antes de ser consumido, aparte del ácido fólico del limón con el que se prepara.

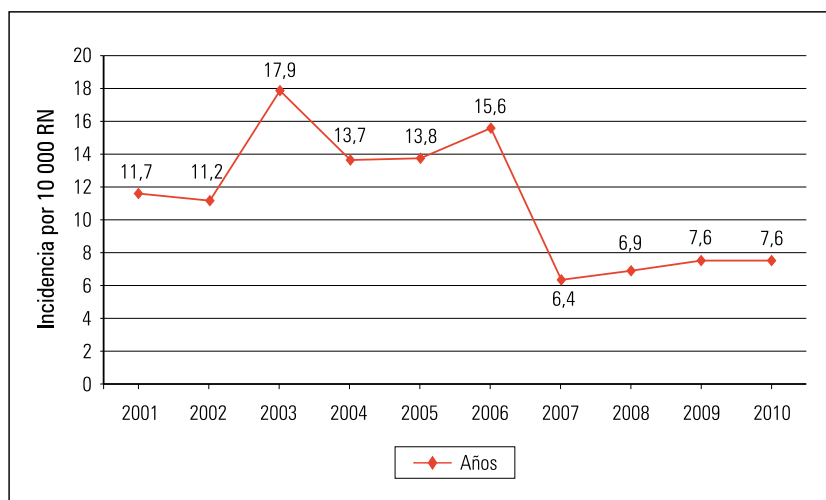


Figura 1. Tendencia de la incidencia de DTN en el periodo prefortificación (2001-2005) y posfortificación (2006-2010) de la harina de trigo.

A diferencia del hallazgo de Ricks y colaboradores (21), nuestros hallazgos van de la mano con otros resultados en etapa posfortificación; estudios chilenos encontraron una disminución de la incidencia de 9,7 por 10 000 en los dos primeros años posfortificación y 7,1 por 10 000 al sexto año de haberse implementado la fortificación en Chile (25,26). Si tenemos en cuenta el correspondiente intervalo de confianza, no habría diferencia estadística significativa después de la intervención entre los resultados de Chile y Perú, TIG ni incidencia del año 2010, quinto año después de la intervención. Así como los estudios chilenos, hay otras investigaciones en países latinoamericanos que han demostrado las bondades de la fortificación de la harina de trigo en la reducción de los DTN (27-29). En Argentina se observó además y en forma concurrente una reducción significativa en la prevalencia y mortalidad de los defectos del tubo neural (29). En consecuencia, otros resultados encontrados en la etapa posfortificación de la harina de trigo con ácido fólico en América Latina corroboran nuestros resultados de reducción de la incidencia de los DTN después de la fortificación iniciada en Perú el año 2005.

Si bien, nuestros resultados distan de lo señalado por Ricks y colaboradores (21), la situación se explica por la estrategia de búsqueda de DTN empleada en ambos estudios; al respecto, Ricks y colaboradores (21) utilizaron la búsqueda electrónica de DTN y nosotros la revisión de las historias clínicas luego de la búsqueda electrónica de los casos; esto permitió encontrar supuestos casos de DTN cuando realmente correspondían a otras malformaciones congénitas, como onfalitis, hidrocefalia, entre otros. El error se produce luego que el médico consigna el diagnóstico correcto en la historia clínica, al momento que el trabajador administrativo hace la digitación electrónica. Se produce así la llamada 'codificación errónea', que es un proceso que se da en Perú donde la concordancia entre el diagnóstico de la historia clínica y el diagnóstico del CIE

10 es menor al 50% (30); esta fue la razón por la que en nuestro estudio se verificó el diagnóstico con la respectiva historia clínica.

Entonces, no sería pertinente la recomendación de Ricks y colaboradores de incrementar la fortificación de la harina de trigo a niveles recomendados internacionalmente de 2,6 mg/kg de harina (y así aumentar los niveles de ácido fólico en la ingesta y prevenir más DTN) para reducir el impacto en la salud de los niños y los costos de los cuidados. Como ya se dijo, las recomendaciones de los niveles de fortificación deben hacerse basados en los hábitos alimentarios y no en la prevalencia de los DTN. En el Perú no se cuenta con datos de ingesta de ácido fólico ni valores de niveles de folato sérico en mujeres, niños y adultos que permitan adecuar el nivel de fortificación en harinas y no superar los valores límites (VL). Castillo, Tur y Uauy encontraron mujeres, niños y adultos con ingestas de ácido fólico cercanas al VL en Chile (31); se ha observado también que niños de nivel socioeconómico bajo y con consumos diarios de pan sobre el percentil 75, podrían tener ingestas cercanas a 600 µg/d que es el VL de ingesta diaria de ácido fólico (32).

La fortificación de la harina de trigo con ácido fólico iniciada en el año 2005 en el Perú generó un impacto positivo al haber reducido el riesgo de DTN en 37% conforme este estudio; pero, asimismo, la incidencias anuales en el periodo de estudio al hacerse su análisis estadístico no mostraron tendencia

a la reducción, lo que podría llevar a una nueva evaluación en más años. Costa Rica demostró una reducción de los DTN más intensa con el tiempo, inicialmente del 35% y en el primer trienio posterior al inicio de la fortificación 1998–2000 la caída fue 39%, efecto temprano de la fortificación que ya fue informado por otros países como Chile, que en 20 meses notificó una baja de 31% de la prevalencia de DTN luego de iniciada la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en el año 2000 (33). Otra posibilidad es como lo dicen Ricks y colaboradores de aumentar los niveles de fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, o bien, como lo hizo Costa Rica al aumentar la cantidad de alimentos fortificados como harina de trigo, maíz, arroz (28), demostrando que los DTN fueron disminuyendo en el tiempo. Por lo expuesto, se sugiere que el Estado Peruano cuente con más evidencias que las halladas en esta investigación y demuestre cautela al tomar nuevas medidas para obtener mejores beneficios de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en embarazadas y menores riesgos por sobreexposición innecesaria al ácido fólico en otras etapas de la vida.

Dado que los DTN tienen una de las tasas de incidencia más elevadas de todas las malformaciones congénitas, el enfoque preventivo con ácido fólico en las gestantes es de carácter normativo. En este sentido, se sugiere que la suplementación con ácido fólico se efectúe antes del embarazo, porque si la mujer tiene suficiente ácido fólico en el cuer-

Tabla 4. Tasa de incidencia y tipos de DTN x 10 000 (2006- 2010). Estudio en el INMP de Lima, Perú.

DTN	Formas	Total	Tasa	IC 95% (Poisson)	
				LI	LS
Espina bífida	Espina bífida (oculta)	5	0,6	0,2	1,3
	Mielomeningocele	53	6,0	4,5	7,9
	Meningocele	1	0,1	0,0	0,6
Espina bífida global		59	6,7	5,1	8,6
Encefalocele		1	0,1	0,0	0,6
Anencefalia		17	1,9	1,1	3,1
Total		77	8,7	6,9	10,9

LS: límite superior; LI: límite inferior.

po antes del embarazo, podrá prevenir los DTN. Solo de esta manera la suplementación periconcepcional con ácido fólico reducirá en 72% la incidencia de DTN, con lo que quedará una vez más demostrado su impacto; al respecto, una revisión de la Biblioteca Cochrane (34) encontró en 4 estudios aleatorizados un riesgo relativo de 0,28 (IC 85%: 0,13 a 0,58) protector del ácido fólico en relación a los DTN.

Se puede concluir que la TIG de los DTN en el INMP de Lima disminuyó a 8,7 por 10 000 RN al quinto año de iniciada la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, evidenciando un impacto positivo de la intervención. Esto permite afirmar que la ley peruana de fortificación de la harina de trigo en el Perú fue apropiada. Se recomienda a las autoridades sanitarias la realización de investigaciones como consumo de ácido fólico en la ingesta, nivel de folatos en mujeres gestantes y otros grupos poblacionales, incidencias de DTN en las 3 regiones naturales, determinación de las concentraciones de ácido fólico en la harina de trigo en las molineras, entre otras. Con dicha información, el Ministerio de Salud del Perú contará con mejores evidencias para decidir si es preciso un aumento de los niveles de fortificación del ácido fólico en la harina de trigo a los niveles internacionales de 2,6 mg/kg para mejorar su impacto en la salud de los RN y no propiciar riesgo a la salud en otros grupos poblacionales no gestantes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Walsh RR, Reyes GA, Acosta CA, Murra RJ, Rodríguez RE. Epidemiología de los defectos congénitos del tubo neural en la ciudad de Toncón Coahuila. *Rev Mex IMSS*. 1990;28:265-8.
- Godfrey P, Oakley J. Frequency of human congenital malformation. *Clin Perinatol*. 1986;13(3):545-54.
- Abramsky L, Botting B, Chapple J, Stone D. Has advice on periconcepcional folate supplementation reduced neural tube defect. *Lancet*. 1999;354:998-9.
- Sever LE. Epidemiological aspects of neural tube defects. En: Crandall BF, Brazier MAB (eds). *Prevention of Neural Tube Defects*. London: Academic Press, 1978:75-89.
- Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong LY, Gindler J, Hong SX, Correa A. Prevention of neural tube defects with folic acid in China (China-U.S. Collaborative Project for Neural Tube Defects). *N Engl J Med*. 1999;341:1485-90.
- Ramírez-Espitia JA, Benavides FG, Lacasaña-Navarro M, Martínez JM, García AM, Benach J. Mortalidad por defectos del tubo neural en México, 1980-1997. *Salud Publica Mex*. 2003;45:356-64.
- Nazer J, López Camelo J, Castilla E. Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latino América. *Rev Méd Chile*. 2001;129:531-9.
- Isaza C, Martina D, Estupiñán J, Stark C, Rey H. Prevalencia de anomalías congénitas diagnosticadas en las primeras 24 horas de vida. *Colomb Méd*. 1989;20:156-9.
- Cortés F, Mellado C, Hertrampf E, Alliende A, Castillo S. Frecuencia de los defectos de cierre del tubo neural en las maternidades públicas de Santiago durante el año 1999. *Rev Med Chil*. 2001;129(3):277-84.
- Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA). Prevalencia de enfermedades congénitas por provincia y cantón. Centro de Registro de Enfermedades Congénitas (CREC). Costa Rica: INCIENSA, 1987-2000.
- Locksmith GJ, Duff P. Preventing neural tube defects: The importance of periconcepcional folic acid supplements. *Obstet Gynecol*. 1998;91:1027-33.
- National Research Council. Recommended dietary allowances / Subcommittee on the Tenth Edition of the RDAs, Food and Nutrition Board, Commission on Life Sciences, National Research Council. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
- International Centre For Birth Defects. Congenital malformations worldwide: A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Amsterdam: Edit. Elsevier, 1991:41-51.
- Hertrampf E, Cortes F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev*. 2004;62(6 Pt 2):S44-8.L
- Medical Research Council Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet*. 1991;338:131-7.
- Tarqui Mamani C, Sanabria H, Lam N, Arias J. Incidencia de los defectos del tubo neural en el Instituto Nacional Materno Perinatal de Lima. *Rev Chil Salud Pública*. 2009;13(2):82-9.
- Sanabria H, Tarqui C. Fundamentos para la fortificación de la harina de trigo con micronutrientes en el Perú. *An Fac med*. 2007;68(2):185-92.
- Chen LT, Rivera MA. The Costa Rican experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs. *Nutr Rev*. 2004;62(6 Pt 2):S40-3.
- Daly S, Mills JL, Mollov AM, Conley MA, Lee YJ, Kirke PN, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet*. 1997;350(9092):1666-9.
- World Health Organization. Recommendations on wheat and maize flour fortification. Meeting report: Interim Consensus Statement. Geneva: WHO; 2009. (WHO/NMH/NHD/MNM/09.1). Disponible en: www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/wheat_maize_fort.pdf. Consultado 4 setiembre 2010.
- Ricks DJ, Rees CA, Osborn KA, Crookston BT, Leaver K, Merrill SB, et al. Peru's national folic acid fortification program and its effect on neural tube defects in Lima. *Rev Panam Salud Publica*. 2012;32(6):391-8.
- United States Department of Agriculture Foreign Agricultural Service. Peru grain and feed report 2010. Washington: USDA-FAS; 2010. Disponible en: http://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/Grain%20and%20Feed%20Annual_Lima_Peru_1-22-2010.pdf Consultado 4 setiembre 2010.
- Sanabria H, Velarde P, Zavaleta N, Kim S, Grajeda R, Sullivan K, et al. Evaluación basal de anemia por deficiencia de hierro y folatos en mujeres en edad fértil y niños de 24 a 59 meses en Lima Metropolitana. Lima: Organización Panamericana de la Salud; 2006. Disponible en: <http://bvs.per.paho.org/SCT/SCT2006-010/SCT2006010.pdf>. Consultado 13 marzo 2012.
- Cook J, Gutnisky A, Jambra M, Labardini M, Layrisse M, Linares J, et al. Nutritional deficiency and anemia in Latin America, a collaborative study. *Blood*. 1971;38:591-603.
- Hertrampf E, Cortés F. National food-fortification program with folic acid in Chile. *Food Nutr Bull*. 2008;29(2 Suppl):S231-7.
- Gobierno de Chile. Ministerio de Salud. Seminario de Fortificación de Harinas. Enero de 2008. Disponible en: http://www.redsalud.gov.cl/portal/url/page/minsalcl/g_proteccion/g_alimentos/prot_fortificacion.html [Consultado el 14 de diciembre de 2012].
- Lopez J. La fortificación de harinas con ácido fólico reduce la frecuencia de los defectos del tubo neural en Sudamérica. *BAG, J. basic appl. genet.* [online]. 2010; 21(2):1-6.
- Barboza M, Umaña L. Impacto de la fortificación de alimentos con ácido fólico en los defectos del tubo neural en Costa Rica. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(1):1-6.
- Calvo E, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(6):492-8.
- Pestana R, Llanos L, Cabello E, Lecca L. Concordancia entre el diagnóstico médico y la codificación de informática, considerando el CIE-10, en la consulta externa de pediatría en el Hospital Nacional Cayetano Heredia, Lima-Perú. *Rev Med Hered*. 2005;16(4):239-45.
- Castillo C, Tur J, Uauy R. Fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en Chile. Consecuencias no intencionadas. *Rev Med Chile*. 2010;138:832-40.
- National Research Council (NRC). Recommended Dietary Allowances. 10th ed. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
- Castilla E, Orioli I, López J, Dutra M, Nacer J. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A*. 2003;123A:123-8.
- Kramer MS. Nutritional Advice in Pregnancy [Base de datos en Internet]. England: Cochrane Database Syst Rev, 1996 [citado 15 de agosto 2008]. Disponible en: http://web.squ.edu.om/med-Lib/MED_CD/E_CDs/health%20development/html/clients/cochrane/ab000149.htm

Artículo recibido el 8 de abril de 2013 y aceptado para publicación el 29 de mayo de 2013.

Artículo presentado como Resumen en las XI Jornadas Científicas Sanfermandinas 2012, XIV Jornadas de Investigación en Salud y XXI Jornadas Sanfermandinas Estudiantiles, Lima, diciembre 2012.

Financiamiento:

El estudio fue financiado por el Vicerrectorado de Investigación de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Conflictos de interés:

Los autores expresan no tener algún conflicto de interés.

Autor corresponsal:

Mg. Carolina Tarqui-Mamani

Facultad de Medicina Humana de la UNMSM

Correo: carobtm@hotmail.com; ctarquim@unmsm.edu.pe

Celular: 995021799