

# Prevalencia de defectos del tubo neural y estimación de casos evitados posfortificación en Argentina

*Prevalence of neural tube defects and estimation of cases averted in the post-fortification period in Argentina*

*Dra. María P. Bidondo<sup>a</sup>, Dra. Rosa Liascovich<sup>a</sup>, Dr. Pablo Barbero<sup>a</sup> y Dr. Boris Groisman<sup>a</sup>*

## RESUMEN

La ingesta periconcepcional de ácido fólico ha demostrado ser efectiva en la reducción de la frecuencia de defectos del tubo neural, y la fortificación de los alimentos ha sido una estrategia para incrementarla. Se presenta una actualización de la reducción de las prevalencias de defectos del tubo neural posfortificación en Argentina y la estimación de los casos evitados en el período 2005-2013 como consecuencia de esta intervención. Al comparar la prevalencia observada en el período posfortificación con la reportada en el período de prefortificación, se observa un descenso significativo de 66% para anencefalia y encefalocele, y de 47% para espina bífida. El número de casos evitados estimados fue mayor para anencefalia, seguido por espina bífida; encefalocele presentó el menor número de casos evitados, dado que la prevalencia de este defecto fue menor. El descenso de la prevalencia observado apoya los resultados de estudios previos sobre el efecto de la fortificación.

**Palabras clave:** defectos del tubo neural, espina bífida, fortificación de los alimentos, ácido fólico, prevalencia, Argentina.

a. Registro Nacional de Anomalías Congénitas, Centro Nacional de Genética Médica, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Ministerio de Salud. Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

*Correspondencia:*  
Dr. Boris Groisman:  
bgroisman@gmail.com

*Financiamiento:*  
El trabajo forma parte de las acciones del Registro Nacional de Anomalías Congénitas, que pertenece al Centro Nacional de Genética Médica y es un componente del Programa de Enfermedades Poco Frecuentes y Anomalías Congénitas del Ministerio de Salud. Ha sido parcialmente financiado por la Agencia Nacional de Promoción Científica y Tecnológica a través del PICTO ANLIS (Proyecto de Investigación Científica y Tecnológica de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud) N° 0147 del año 2011, y el Plan NACER-SUMAR.

*Conflicto de intereses:*  
Ninguno que declarar.

Recibido: 19-3-2015  
Aceptado: 24-6-2015

ser efectiva en la reducción de la ocurrencia de DTN,<sup>2</sup> principalmente en los casos cuya presentación es aislada. En el año 2002, se sancionó en Argentina la Ley Nacional N° 25630, que determinó la adición obligatoria de AF a la harina de trigo.<sup>3</sup> La concentración de AF indicada es de 2,2 mg por kilogramo de harina, similar a la utilizada en otros países.<sup>4</sup> La implementación de la fortificación con ácido fólico (FAF) comenzó a finales de 2003. Se estima que los primeros nacimientos expuestos prenatalmente ocurrieron en el último trimestre de 2004, y, para el año 2005, la gran mayoría de los nacimientos estaban expuestos. Distintos estudios demostraron una caída significativa en la prevalencia y mortalidad por DTN pos-FAF en Argentina.<sup>5-7</sup>

Los DTN tienen un alto impacto emocional para las familias y también un alto costo monetario. Estudios realizados en Chile, Sudáfrica y Estados Unidos han demostrado que la FAF es una intervención costo-efectiva.<sup>8-10</sup>

El objetivo de este trabajo es describir la prevalencia de DTN en Argentina y estimar los casos evitados en el período 2005-2013 luego de la fortificación de las harinas con ácido fólico.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de diseño ecológico, descriptivo, transversal. El material proviene del Registro Nacional de Anomalías Congénitas (RENAC) y del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). El ECLAMC

## INTRODUCCIÓN

Los defectos del tubo neural (DTN) son anomalías congénitas (AC) estructurales mayores del cerebro y la médula espinal. Los DTN se originan de manera temprana durante el embarazo como consecuencia de la falla en el cierre del tubo neural, lo cual puede llevar a la muerte o discapacidad. Los DTN más frecuentes son anencefalia y espina bífida. Los fetos con anencefalia son mortinatos o mueren a las pocas horas después del nacimiento. Los recién nacidos afectados con espina bífida y encefalocele requieren atención médica y quirúrgica específica.<sup>1</sup>

La ingesta periconcepcional de ácido fólico (AF) ha demostrado

es un registro de AC estructurales mayores, que, desde 1967, funciona como una red no gubernamental de hospitales de diferentes países de Sudamérica. Antes de la creación del RENAC, el ECLAMC era la única fuente de información sobre la prevalencia de AC en Argentina,<sup>11</sup> por lo que la información reportada por este sistema fue utilizada en el presente trabajo como línea de base (período pre-FAF).

El RENAC es un sistema de vigilancia de AC que depende del Ministerio de Salud de la Nación.<sup>12</sup> Hasta el año 2013, incorporó 122 hospitales públicos y 11 maternidades privadas de las 24 jurisdicciones de Argentina y alcanzó una cobertura del 65% de los nacimientos del subsector público y del 38% del total del país. En el RENAC, se reportan los recién nacidos con AC estructurales mayores, externas o internas, identificadas desde el nacimiento hasta el alta del hospital a través del examen físico o por estudios complementarios, intervenciones o autopsia. Se incluyen todos los recién nacidos vivos y los fetos muertos que pesan 500 g o más. Para el presente estudio, se incluyeron los datos del RENAC del período comprendido entre noviembre de 2009 y diciembre de 2013 para anencefalia (Q00), espina bífida (Q05) y encefalocele (Q01).

A partir de los datos del RENAC, entre el 1 de noviembre de 2009 y el 31 de diciembre de 2013, se calcularon las prevalencias al nacer específicas para espina bífida, anencefalia y encefalocele aislados. Dicho cálculo se realizó como el cociente entre el número de casos que presentaron estas AC y el número total de nacimientos, expresado por 10 000 nacimientos. Las prevalencias calculadas se compararon con las reportadas por el ECLAMC en el período pre-FAF (2002-2004).<sup>5</sup> Para cada comparación, se calculó la razón de prevalencias (RP) e intervalos de confianza del 95% según la regresión de Poisson.

La comparación entre ambos períodos, pre- y pos-FAF se llevó a cabo solo con los casos aislados. Sobre la base de las prevalencias calculadas en los períodos pre- y pos-FAF y considerando el total de nacimientos reportado en las estadísticas vitales de Argentina desde el año 2005 hasta el año 2013, se estimaron los casos evitados en nuestro país en ese período de 9 años.

## RESULTADOS

Entre el 1 de noviembre de 2009 y el 31 de diciembre de 2013, fueron evaluados por el RENAC 703 325 nacimientos y se reportaron 11 373 casos con AC mayores, lo cual representa una prevalencia de 1,62% (IC 95%: 1,59%-1,65%). Del total de casos reportados, 517 presentaron DTN, que representa una prevalencia de 7,4 por 10 000 (IC 95%: 6,7-8,0). Del total de casos con DTN, 164 presentaron anencefalia; 303, espina bífida; y 50, encefalocele aislados; y se observó una prevalencia por 10 000 de 2,33 (IC 95%: 1,99-2,72), 4,34 (IC 95%: 3,86-4,85) y 0,73 (IC 95%: 0,54-0,95), respectivamente. Comparando con los datos del ECLAMC correspondientes al período pre-FAF, se observó un descenso significativo para los tres defectos. El descenso fue de 66% para anencefalia y encefalocele, cuyas RP fueron 0,34 (IC 95%: 0,27-0,42) y 0,34 (IC 95%: 0,23-0,52), respectivamente, y de 47% para espina bífida, cuya RP fue 0,53 (IC 95%: 0,44-0,64) (Tabla 1).

Sobre la base de los 6 663 150 niños que nacieron en Argentina en los 9 años comprendidos entre 2005 y 2013, y de las prevalencias de los períodos pre- y pos-FAF, se estimó que, sin FAF, hubieran ocurrido 11 461 casos con alguno de estos tres DTN, mientras que, con FAF, se estima que hubo, en dicho período, 4931 casos. Los casos evitados estimados fueron 6530 en 9 años, lo que representaría anualmente la prevención primaria de 726 recién nacidos con DTN (Tabla 2).

TABLA 1. Prevalencias y razón de prevalencias de defectos del tubo neural aislados en los períodos de pre- y posfortificación

|               | Prevalencia x 10 000 (IC 95%)                  |   | Razón de prevalencias (IC 95%) |
|---------------|--|---|--------------------------------|
|               | Período prefortificación * (ECLAMC, 2002-2004) | Período posfortificación (RENAC, 2009-2013) |                                |
| Anencefalia   | 6,92 (5,80-8,20)                               | 2,33 (1,99-2,72)                            | 0,34 (0,27-0,42)               |
| Espina bífida | 8,16 (6,94-9,54)                               | 4,34 (3,86-4,85)                            | 0,53 (0,44-0,64)               |
| Encefalocele  | 2,12 (1,52-2,87)                               | 0,73 (0,54-0,95)                            | 0,34 (0,23-0,52)               |

\* López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A* 2010;152A(10):2444-2458.

RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas; ECLAMC: Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas.

## DISCUSIÓN

Al comparar la prevalencia observada en el RENAC en el período pos-FAF con la reportada por el ECLAMC en Argentina en el período de pre-FAF, se observa un descenso significativo de 66% para anencefalia y encefalocele, y de 47% para espina bífida. En estudios previos, se observó, luego de la FAF, una mayor disminución de espina bífida en comparación con los demás DTN, mientras que, en el presente trabajo, se observó mayor disminución de anencefalia y encefalocele. En el caso de encefalocele, esto puede deberse al menor número de casos, lo cual genera mayor variación en la prevalencia. La mayor disminución de anencefalia podría deberse a un aumento del diagnóstico prenatal y terminación del embarazo en los últimos años. Aunque en nuestro país la terminación del embarazo es ilegal, se trata de una práctica difundida.<sup>13</sup> Como el RENAC no registra terminaciones del embarazo, la mejora del diagnóstico prenatal de AC fácilmente detectables en la ecografía, como la anencefalia, y la posterior terminación del embarazo podrían ser la causa de la mayor disminución de la prevalencia de anencefalia si se la compara con espina bífida, a diferencia de lo observado en otros estudios.

El número de casos evitados estimados fue mayor para anencefalia, seguido por espina bífida; encefalocele presentó la menor diferencia, dado que la prevalencia de este defecto fue menor. Si bien no existen estudios de costo-efectividad en nuestro país, el presente trabajo muestra la efectividad de la intervención a través de la estimación de los casos potencialmente evitados entre 2005 y 2013.

La disminución de la prevalencia observada en nuestro trabajo es menor a la observada en Chile<sup>5</sup> y Costa Rica,<sup>14</sup> pero mayor a la observada en Brasil.<sup>5</sup> Esta variación puede deberse a la efectividad de diferentes estrategias de fortificación: variación en las dosis, en los alimentos básicos seleccionados y en el tiempo de

FAF evaluado. Las variaciones en la composición étnica entre los países pueden ser causa de una respuesta diferencial a la FAF.<sup>15</sup>

Nuestro trabajo tiene algunas limitaciones. Dado que se trata de un estudio ecológico, no es posible probar la cadena causal entre la ingesta de alimentos fortificados y la disminución de la prevalencia. Asimismo, pueden existir otros factores causales de esta disminución que no se contemplan en el estudio, por ejemplo, cambios en diagnóstico prenatal seguido de interrupción del embarazo, el uso de suplementos, la dieta, el consumo de medicamentos teratogénicos, etc.

La comparación de las prevalencias se realizó entre dos sistemas diferentes. Aunque el RENAC y el ECLAMC tienen una definición de caso y criterios de inclusión similares, el ECLAMC tiene menor cobertura que el RENAC e incluye hospitales de mayor complejidad, lo cual podría aumentar la prevalencia por el sesgo de derivación. Asimismo, las prevalencias calculadas para el período pre-FAF se basan en un número reducido de hospitales del ECLAMC, que puede no ser representativo de la población general. Por su parte, el sistema del RENAC tiene alta cobertura de los nacimientos del subsector público, pero el subsector privado está menos representado y podrían existir diferencias de prevalencia entre ambos subsectores.

## CONCLUSIÓN

Se ha observado una reducción de las prevalencias de DTN en Argentina luego de la implementación de la FAF de la harina de trigo en Argentina, coincidente con las observaciones de otros estudios realizados en nuestro país. ■

## REFERENCIAS

1. Botto LD, Moore CA, Khoury MJ, Erickson JD. Neural-tube defects. *N Engl J Med* 1999;341(20):1509-19.
2. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet* 1991;338(8760):131-7.

TABLA 2. Número estimado de casos evitados de defectos del tubo neural, período 2005-2013, Argentina

|                 |                    | Anencefalia | Espina bífida | Encefalocele | Total  |
|-----------------|--------------------|-------------|---------------|--------------|--------|
| Casos estimados | Sin fortificación* | 4611        | 5437          | 1413         | 11 461 |
|                 | Con fortificación* | 1553        | 2892          | 486          | 4931   |
| Casos evitados  |                    | 3058        | 2545          | 927          | 6530   |

\* Estimación sobre la base de 6 663 150 nacimientos ocurridos en el período 2005-2013 en Argentina (fuente: anuarios Dirección de Estadísticas e Información en Salud, 2006-2014).

3. Argentina. Ley Nacional N° 25630: Prevención de anemia y Defectos del Tubo Neural. (1 de agosto 2005). [Acceso: 1 de julio de 2015]. Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Alimentos/Ley\\_25630.pdf](http://www.anmat.gov.ar/Legislacion/Alimentos/Ley_25630.pdf).
4. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R. Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr* 2013;16(5):901-11.
5. López-Camelo JS, Castilla EE, Orioli IM. Folic acid flour fortification: impact on the frequencies of 52 congenital anomaly types in three South American countries. *Am J Med Genet A* 2010 152A(10):2444-58.
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.
7. Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Andrade A, et al. Mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina: análisis espacial y temporal (1998-2007). *Arch Argent Pediatr* 2011;109(2):117-23.
8. Llanos A, Hertrampf E, Cortes F, Pardo A, et al. Cost-effectiveness of a folic acid fortification program in Chile. *Health Policy* 2007;83(2-3):295-303.
9. Sayed AR, Bourne D, Pattinson R, Nixon J, Henderson B. Decline in the prevalence of neural tube defects following folic acid fortification and its cost-benefit in South Africa. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008;82(4):211-6.
10. Bentley TG, Weinstein MC, Willett WC, Kuntz KM. A cost-effectiveness analysis of folic acid fortification policy in the United States. *Public Health Nutr* 2009;12(4):455-67.
11. Castilla EE, Orioli IM. ECLAMC: The Latin-American Collaborative Study of Congenital Malformations. *Community Genet* 2004;7(2):76-94.
12. Groisman B, Bidondo MP, Barbero P, Gili J, et al. RENAC: Registro Nacional de Anomalías Congénitas de Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2013;111(6):484-94.
13. Mario S, Pantelides EA. Estimación de la magnitud del aborto inducido en la Argentina. En CEPAL. *Notas de población*. 2009;87:95-120. [Acceso: 8 de mayo de 2015]. Disponible en: [http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/37695/S0700736\\_es.pdf?sequence=1](http://repositorio.cepal.org/bitstream/handle/11362/37695/S0700736_es.pdf?sequence=1).
14. Barboza-Argüello M de L, Umaña-Solis LM, Azofeifa A, Valencia D, et al. Neural tube defects in Costa Rica, 1987-2012: origins and development of birth defect surveillance and folic acid fortification. *Matern Child Health J* 2015;19(3):583-90.
15. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics* 2005;116(3):580-6.