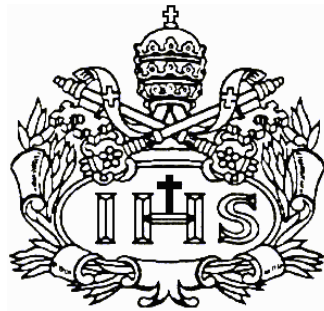


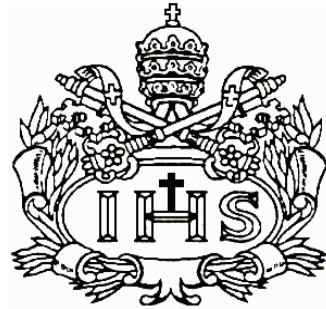
**PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DE TUBO NEURAL EN COLOMBIA  
Vs PAÍSES AMERICANOS**



**LADY JOHANNA PADILLA MORENO**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGIA  
BOGOTÁ, D.C  
2011**

**PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DE TUBO NEURAL EN COLOMBIA  
Vs PAÍSES AMERICANOS**



**LADY JOHANNA PADILLA MORENO**

**TRABAJO DE GRADO**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGIA  
BOGOTÁ, D.C  
2011**

**PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DE TUBO NEURAL EN COLOMBIA  
Vs PAÍSES AMERICANOS**



**LADY JOHANNA PADILLA MORENO**

**TRABAJO DE GRADO**

**Presentado como requisito parcial para optar al título  
de Bacterióloga**

**ADRIANA ORDOÑEZ VÁSQUEZ, BAC. MSc. MPhil**

**Directora**

**PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
CARRERA DE BACTERIOLOGIA  
BOGOTÁ, D.C  
2011**

## **NOTA DE ADVERTENCIA**

### **Artículo 23, Resolución N° 13 de Julio de 1946**

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará por qué no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por que las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

## TABLA DE CONTENIDO

<b>RESUMEN.....</b>	<b>9</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>10</b>
<b>1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN .....</b>	<b>12</b>
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
1.2. JUSTIFICACIÓN .....	13
<b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>14</b>
2.1. DEFECTOS DEL TUBO NEURAL .....	14
<b>2.1.1. ETIOLOGIA.....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.2. FACTORES DE RIESGO .....</b>	<b>15</b>
<b>2.1.3. EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>16</b>
2.2. ÁCIDO FÓLICO.....	18
<b>2.2.1. GENERALIDADES.....</b>	<b>18</b>
<b>2.2.2. ESTRUCTURA BIOQUIMICA.....</b>	<b>19</b>
<b>2.2.3. ALIMENTOS QUE CONTIENEN ACIDO FOLICO.....</b>	<b>20</b>
2.3. PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DE TUBO NEURAL .....	21
<b>2.3.1. CAMPAÑAS EDUCATIVAS SOBRE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL Y CONSUMO DE ACIDO FOLICO .....</b>	<b>22</b>
<b>2.3.2. USO DE LA VITAMINA B9 (ACDIDO FOLICO) PERICONCEPCIONAL....</b>	<b>23</b>
<b>2.3.3. FORTIFICACION DE ALIMENTOS .....</b>	<b>23</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>26</b>
3.1. OBJETIVO GENERAL.....	26
3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS .....	26
<b>4. METODOLOGÍA .....</b>	<b>27</b>
4.1. TIPO DE INVESTIGACION .....	27
4.2. POBLACIÓN .....	27
<b>4.2.1. POBLACIÓN UNIVERSO.....</b>	<b>27</b>
<b>4.2.2. POBLACIÓN MUESTRAL .....</b>	<b>27</b>

5.	RESULTADOS.....	28
6.	DISCUSION .....	37
7.	CONCLUSIONES.....	39
8.	RECOMENDACIONES .....	41
9.	BIBLIOGRAFIA.....	42

## LISTA DE TABLAS

	<b>Pág.</b>
Tabla 1. Contenido de Folatos en algunos alimentos.....	20
Tabla 2. Concentración de Ácido Fólico usado para fortificar la harina de trigo y de maíz en las Américas .....	24
Tabla 3. Campañas informativas realizadas en diferentes países Americanos .....	30
Tabla 4. Legislaciones para la fortificación de Alimentos en países Americanos .....	33

## RESUMEN

Los Defectos del Tubo Neural son un tipo de malformación congénita del cerebro y la médula espinal la cual ocurre por una falla en el cierre del tubo neural alrededor de las cuatro primeras semanas de gestación durante el desarrollo embrionario (32), las formas más comunes son la anencefalia y la espina bífida que presentan una frecuencia en el mundo de 300.000 Y 500.000 casos al año y en Colombia de 13 por cada 10.000 nacidos vivos (6). Tiene gran relevancia a nivel de salud pública por su alto costo medico social y psicológico para la familia y la sociedad pero extrañamente las medidas de prevención frente a esta enfermedad son sencillas y eficaces; y actualmente no todos los países en América Latina las han implementado para lograr disminuir las tasas de frecuencia esta enfermedad (10). Debido al gran desconocimiento sobre la incidencia y la prevención de los Defectos del Tubo Neural en países americanos, se planteo la elaboración de una Monografía de Estudio Retrospectivo mediante una revisión de la literatura y el análisis del conocimiento frente al tema de la realización de campañas en cada uno de los diferentes países americanos y a la promoción del consumo de ácido fólico en mujeres en edad fértil para lograr definir y comparar lo que está sucediendo con estas incidencias, las legislaciones y las medidas preventivas de esta enfermedad.

***Palabras clave:*** Defectos del Tubo Neural, Acido Fólico, Fortificación de alimentos



## INTRODUCCIÓN

Los defectos del tubo neural constituyen un grupo de malformaciones congénitas causadas por la falta de cierre del tubo neural, que ocurre entre los días 25 y 28 de la gestación (31), a diferencia de la mayoría de las malformaciones congénitas, tienen una prevención primaria eficaz y de bajo costo (39). Las dos formas más comunes, anencefalia y espina bífida, pueden respectivamente causar la muerte en los primeros días de vida o producir invalidez permanente (31). La *Anencefalia* caracterizada por una falta de cierre en la región de la cabeza y por la ausencia total o parcial del cerebro incluida la bóveda craneal y la piel que la recubre, causando la muerte después de algunas semanas de su nacimiento, la *espina bífida* o falta de cierre por debajo de la cabeza es una hendidura a nivel de la columna vertebral que puede ir acompañada de un prolapso de las meninges y es la principal causa de la parálisis infantil (5, 26, 37). El riesgo de padecimiento del DTN (Defecto de Tubo Neural) puede reducirse en un 70% mediante la ingesta de alimentos, la suplementación de la vitamina periconcepcional y la fortificación de alimentos con ácido fólico (10). Las estrategias preventivas más utilizadas a nivel mundial son la realización de campañas educativas que den a conocer sobre los DTN, su importancia y cómo prevenir esta enfermedad, el fomento del consumo diario de alimentos ricos en folatos y la utilización de la vitamina periconcepcional y la incursión de la Fortificación de Alimentos. Con la implementación de estas múltiples campañas preventivas se ha buscado educar y aumentar el conocimiento y la conciencia pública de la población sobre la importancia del consumo de ácido fólico para reducir el número de casos de DTN. Se ha visto que los costo totales de la fortificación de los alimentos con ácido fólico es de \$175.000 dólares por año en contraste con el costos de la rehabilitación para un niño afectado con algún fenotipo de DTN que es de \$120.000 dólares, dato que alarma ya que los gastos generados anualmente por el padecimiento de los DTN superan de forma significativa los costos que generarían la fortificación de los alimentos en todo el año (38).

Con la finalidad de exponer la gravedad del problema se planteo una Monografía de Estudio Retrospectivo mediante una revisión extensa y detallada analizando la frecuencia de incidencia, las legislaciones constituidas y las estrategias preventivas propuesta en Colombia Vs otros países Americanos frente a los Defectos del Tubo Neural, con el fin de

obtener información clara y precisa de lo que sucede con este tipo de anomalías congénitas del ser humano en nuestro país y en los países americanos.

## **1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Las enfermedades de origen genético son una de las principales causas de mortalidad infantil en el mundo (1), su distribución es homogénea y su frecuencia en diferentes países varía debido a factores genéticos, biológicos y ambientales propios de cada región (11). Los Defectos del Tubo Neural (DTN) son un grupo de anomalías congénitas que ocurren principalmente por los bajos niveles de ácido fólico antes o durante el primer trimestre del embarazo (4,25) y que afectan el cerebro y la columna vertebral (5). Esta enfermedad es el segundo defecto congénito comúnmente encontrado (3), con una prevalencia que oscila entre 1-10 casos por cada 1.000 nacidos vivos (26), en Colombia de 13 por cada 10.000 nacidos vivos (10) y una incidencia de 300.000 nuevos casos al año en el mundo (6). En la actualidad a nivel mundial se ha demostrado que los DTN pueden prevenirse en un 72% con el implemento de campañas educativas e informativas que sensibilicen y den a conocer a la población en general la importancia de mejorar el consumo diario de alimentos que contengan folatos, la utilización de la vitamina periconcepcional y la fortificación de los alimentos con ácido fólico (10). Varios países como Estados Unidos, Inglaterra, Hungría, China y países bajos después de compilar toda la información de estudios necesaria e implementar las diferentes legislaciones y estrategias preventivas frente a los DTN registran que después de las campañas y la fortificación de alimentos con ácido fólico la incidencia y la frecuencia de casos de DTN han disminuido satisfactoriamente (25); mientras que en Colombia y algunos otros países Americanos se desconoce aún o existen pocos reportes que indiquen cuál ha sido el papel de estas estrategias de prevención especialmente la fortificación de los alimentos y la situación actual en las tasas de incidencia y prevalencia de esta enfermedad. En nuestro país la falta de planificación del embarazo, la falta de educación por parte de la población y los profesionales de la Salud frente a la prevención de enfermedades congénitas especialmente de los DTN, y el no cumplimiento de las políticas establecidas por el gobierno Colombiano sobre la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico ha llevado a que se desconozca la frecuencia actual en la disminución de la incidencia de este tipo de enfermedad (10).

## 1.2. JUSTIFICACIÓN

Por más de treinta años los avances en la atención médica han llevado a la supervivencia de la mayoría de las personas afectadas por un DTN. Desde 1990 dos estudios controlados, randomizados y varios estudios observacionales han demostrado que los altos niveles de ácido fólico en la madre son fundamentales para un cierre correcto del tubo neural durante el desarrollo embrionario (9). De los múltiples estudios realizados hasta la fecha los que indudablemente mostraron mayor evidencia del rol protector del ácido fólico, fueron los estudios de intervención realizados por Smithells et al, United Kingdom Medical Research y los autores húngaros Czeizel-Dudas (1991) quienes demostraron que al aumentar los niveles de ácido fólico en la madre la ocurrencia y recurrencia de defectos del tubo neural podrían reducirse entre 75 y 91% al utilizar dosis de 0,4 mg (disminuye la ocurrencia) y 4 mg (disminuye la recurrencia) diarios de AF (Acido Fólico) (26,30) por lo que el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos a través del Center for Disease Control and Prevention (CDC) en Septiembre del mismo año sugirió y promulgo que todas las mujeres en edad fértil debían consumir 0,4 mg de Ácido fólico por día como método de prevención debido a que la gran mayoría de los embarazos son no planificados (9,30). Como seguimiento a estos informes, en Enero de 1998 la Administración de Alimentos y Medicamentos (FAD) de los Estados Unidos demandó la obligatoriedad de la fortificación de los alimentos con ácido fólico a todos los cereales y productos de grano; y la implementación de acciones preventivas contra los DTN, lo que concluyó como un efecto positivo para la disminución de casos de esta enfermedad en algunos países de América, Europa, Asia y Oceanía actualmente (25,26). En otros países Americanos, especialmente en Colombia existe muy poca información acerca de la ocurrencia y recurrencia, la fortificación obligatoria de alimentos con ácido fólico y las acciones preventivas frente a los DTN; es por esto que el presente estudio tiene como propósito realizar una revisión de la literatura disponible en donde se logre definir y comparar la frecuencia de incidencia, las legislaciones constituidas y las estrategias preventivas propuesta en Colombia Vs otros países Americanos frente a los Defectos del Tubo Neural; así mismo confirmar el método por el cual se llegó a determinar la concentración a fortificar y la frecuencia de consumo de ácido fólico en Colombia; y la verificación del cumplimiento de las diferentes leyes que estipulan como obligatoriedad la fortificación de los alimentos con ácido fólico , con el fin de obtener información clara y precisa de lo que sucede con este tipo de anomalías congénitas del ser humano en

nuestro país. Este trabajo hace parte de la línea de investigación de ácido fólico del Instituto de Genética de la Pontificia Universidad Javeriana.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 2.1. DEFECTOS DEL TUBO NEURAL

Las enfermedades de origen genético son una de las principales causas de mortalidad infantil en el mundo (1), la incidencia mundial de defectos congénitos al nacimiento oscila entre 25 y 62 por cada 1000 recién nacidos (11), en países desarrollados las anomalías congénitas ocupan el primer y segundo lugar de mortalidad infantil en el mundo a diferencia de los países en desarrollo en donde se encuentran entre las cinco primeras causas de mortalidad en menores de un año (2); los defectos del tubo neural son el segundo defecto congénito comúnmente encontrado después de las malformaciones cardiacas con una frecuencia que oscila entre 5 y 60 casos por 10.000 nacidos (3,31); actualmente se calcula que en el mundo nacen 500.000 niños con algún tipo de defectos del tubo neural, incidencia que presenta diferencias étnicas y geográficas (31). Los Defectos del Tubo Neural (DTN) son un grupo de anomalías congénitas que ocurren por una falla en el cierre del mismo durante el desarrollo embrionario alrededor del día 26 al 28 de gestación (3,12); *Anencefalia*, *encefalocele* y *espina bífida* son los fenotipos más frecuentes de los Defectos del Tubo Neural que pueden causar respectivamente la muerte o invalidez permanente en los primeros días de vida de los neonatos (31) y pueden tener lugar en dos niveles: cerebro y columna vertebral; a nivel del cerebro la *anencefalia* (falta de cierre en la región de la cabeza (26)) se caracteriza por la ausencia total o parcial del cerebro incluida la bóveda craneal y la piel que la recubre, los niños afectados por este fenotipo mueren después de varias semanas de su nacimiento (5, 37); y el *encefalocele* supone la herniación del cerebro y/o las meninges a través de un defecto en el cráneo (5); y a nivel de columna vertebral la *espina bífida* (falta de cierre por debajo de la cabeza (26)) cuya característica común es una hendidura a nivel de la columna vertebral que puede ir acompañada de un prolapso de las meninges, causa comúnmente afección neurológica permanente como la parálisis y disfunción vesical (5, 37).

### **2.1.1. ETIOLOGIA**

La etiología multifactorial de los defectos del tubo neural indica que la interacción de factores genéticos, socio-económicos y ambientales en el cual se destaca el papel del ácido fólico, están involucrados directamente en la fisiopatología de esta enfermedad (6); algunos autores como Hibbard y Smithells establecen que los bajos niveles de ácido fólico antes de la concepción y durante el primer trimestre del embarazo están asociados directamente al incremento del riesgo de padecer defectos del tubo Neural (4,25) así mismo Smithells demuestra que el aumento de los niveles de ácido fólico en mujeres primigestantes o con un hijo previamente afectado por un DTN reduce la ocurrencia y recurrencia de padecimiento de la enfermedad (10). Es por esto que para disminuir la prevalencia de los defectos del tubo neural en un 70-80% es necesario aumentar el consumo de ácido fólico en mujeres en edad fértil para prevenir este tipo de malformaciones congénitas (6). La aparición del defecto de tubo neural es esporádica, rara vez como consecuencia de alteraciones cromosómica o de rasgos familiares, sin embargo existe un riesgo más elevado de aparición en madres con un embarazo previo afectado que en madres primigestantes, según el Center for Disease Control and Prevention de Estados Unidos los cálculos en cuanto al peligro de reaparición oscila entre 3% y 5% (9).

### **2.1.2. FACTORES DE RIESGO**

Aunque estudios anteriores mencionan que las causas de los defectos del tubo neural no se conocen con exactitud, algunos datos sugieren que existe un componente genético que predispone a padecer este tipo de anomalías congénitas (3), los síndromes genéticos asociados al defecto del tubo neural son el de Meckel-Gruber, Joubert, Jarcho-Levin, asociación Schisis y el síndrome Walker-Warburg; algunas alteraciones cromosómicas como Aneuploidias y Trisomía 13 y 18; además de mutaciones en el gen de la metil tetrahidrofolato reductasa (MTHFR) son factores desencadenantes para este tipo de anomalía congénita (6,10). Existen también múltiples factores ambientales asociados a la predisposición del padecimiento de defectos del tubo neural tales como alteración en el metabolismo de antineoplásicos y epilépticos, exposición periconcepcional a antagonistas del ácido fólico (FAAS) o antifolatos, alteración en algunos tipos de medicamentos como antiinflamatorios no esteroideos, metrotexate, aspirinas, aminopterín y anticonceptivos orales que se asocian a la inhibición de la folato conjugasa enzima muy importante que

participa en el metabolismo de los folatos, la presencia de anticuerpos contra los receptores de los folatos, mujeres que padecen de diabetes Mellitus tipo I o diabetes gestacional, obesidad materna, el consumo de Vitamina A en exceso, alcohol, té y cigarrillo (3,5,10,11,29). El riesgo de presentar defectos del tubo neural también aumenta cuando existen antecedentes familiares, de forma que mujeres con un embarazo previo afectado presentan un riesgo de recurrencia del 2-3% y con dos embarazos previos de un 10-15% (5). Mujeres pertenecientes a grupos étnicos como los celtas, la comunidad hindú sikh, las del norte de China (10), mujeres hispanas en los Estados Unidos (29) e indígenas de las primeras naciones en Canadá poseen un mayor riesgo de tener un hijo afectado por un DTN (19). Factores maternos como ser una mujer joven, primigestante, que labore en empresas de Soldadura, transporte, limpieza, agricultura o en Salud (odontólogas y enfermeras) llevan también a un aumento en la incidencia de la enfermedad (29). Por otro lado se han propuesto como factores de riesgo de los defectos del tubo neural factores socioeconómico tales como el nivel educativo y los bajos ingresos económicos los cuales confieren un mayor riesgo de padecimiento de esta anomalía (22); un reflejo de ello es el estudio realizado en Estados Unidos por Wasserman y colaboradores en el periodo comprendido entre 1989-1991 en donde establecen una relación directa entre los bajos ingresos económicos, el nivel promedio de educación de la madre y la residencia en barrios de muy bajos recursos con el padecimiento de DTN; posterior a ello Grewal y Carmichael realizan un estudio comparativo con datos más recientes en Julio 1999-Junio 2003 que reportan que los diferentes factores socioeconómicos que aumentan la prevalencia de los defectos del Tubo Neural son el bajo nivel de ingresos y el bajo nivel de educación en las madres. Los causantes de aparición de defectos del tubo Neural entre los dos estudios difieren en la residencia en barrios de muy bajos recursos, esto se debe a inclusión de programas de prevención en donde la fortificación y enriquecimiento de cereales de grano con ácido fólico fue obligatoria y se inicio a partir de enero de 1998 en Estados Unidos (18,20).

### **2.1.3. EPIDEMIOLOGIA**

La prevalencia mundial de los defectos del tubo neural oscila entre 1-8 casos por cada 10.000 nacidos vivos (5) y en la actualidad se extiende a 1-10 casos por cada 1.000 nacidos con frecuencias casi iguales para las dos grandes categorías: anencefalia y espina bífida (26). Se estima que la incidencia de las formas más comunes de los

defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida) es de 300.000 nuevos casos al año en el mundo (6), en donde las mujeres reportan una mayor frecuencia de padecimiento de DNT con el fenotipo de Anencefalia (22) y en muchos países el fenotipo espina bífida representa la principal causa de la parálisis infantil (32) y de los que al menos la mitad podrían prevenirse con el consumo adecuado de ácido fólico (7,12).

#### **2.1.3.1. EN PAISES DE AMERICANOS**

En los países latinoamericanos en donde la mortalidad infantil ha caído por debajo de 50 por cada 1.000 nacidos las anomalías congénitas ocupan el tercer puesto y han adquirido gran significación como problema de salud pública (2), así mismo en Estados Unidos la mortalidad infantil por anomalías congénitas ha aumentado de 7% en 1916 a 21% en 1988 y desde entonces es la primera causa de mortalidad infantil seguida de las condiciones relacionadas con la prematurez y el síndrome de muerte súbita (2). Debido al gran aumento en el interés por las malformaciones congénitas a nivel mundial, se han creado numerosos grupos de investigación que tratan de encontrar los diferentes causantes para así mismo plantear múltiples estrategias de prevención contra este tipo de anomalías congénitas (14); es por esto que en América Latina desde 1967 se crea un programa de investigación clínica y epidemiológica el cual se encarga de investigar y de realizar el registro de las malformaciones congénitas basándose en la información registrada por centros hospitalarios de los países de Suramérica llamado Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC) (10,15), que notifica que los defectos del tubo neural presentan una frecuencia homogénea entre la población (21) y que las tasas de prevalencia de DTN en el periodo comprendido entre 1990-1995 es de 7.63 por cada 10.000 nacidos vivos para Anencefalia, 9.39 por cada 10.000 nacidos vivos para Espina Bífida y 1.55 por cada 10.000 nacidos vivos para Encefalocele en países de América Latina (10). Un Reporte de incidencia en los Estados Unidos evidencia que la tasa de prevalencia notificada para DTN oscila entre 4 y 10 casos por 10.000 nacidos vivos para 1998 (9) y la prevalencia para espina bífida es de 2 por cada 10.000 nacidos vivos para el año 2005 lo que demuestra que la incidencia de casos ha disminuido en un 23% entre los años 1995-1996 y 2003-2004, en la actualidad esta disminución positiva se debe al efecto de la fortificación de los alimentos con ácido fólico instaurada en Enero de 1998 (26).



### **2.1.3.2. EN COLOMBIA**

Múltiples investigaciones epidemiológicas demuestran que para el año de 1994 según las cifras de mortalidad del DANE y el censo de 1993 la Tasa de Mortalidad Infantil (TMI) en Colombia se calculo en un 34,15% revelando un descenso de más del 22% con respecto al año 1985 (TMI 44,24%); para el periodo de 1995 al 2000 con una serie de encuestas realizadas a mujeres en edad fértil la TMI se calculo en un 21% mostrando una gran disminución de más del 50% en los últimos 25 años (2), en Colombia las enfermedades de origen genético son una de las principales causas de mortalidad infantil y se calcula que en el año 2001, 48.000 niños nacieron con malformaciones congénitas (11) en donde de los causales más importantes de mortalidad infantil las manifestaciones congénitas constituyeron la segunda causa de muerte de niños menores de un año (15,16); en nuestro país no existen datos de prevalencia de los defectos del tubo neural antes de 1993, año en el que se realizo un estudio basado en 10.000 nacidos vivos en un solo hospital en donde se determino una tasa de 6,73 por 10.000 nacidos vivos; adicional a ello un estudio realizado por el ECLAMC-Colombia informo que existe una prevalencia de 9,9 por cada 10.000 nacidos en el periodo comprendido entre los años 2001 y 2007 (6). Actualmente se carece de información que revele las tasas de incidencia y prevalencia de los DNT en Colombia después de la implementación del decreto número 1944 de 1996 del Ministerio de Salud en Colombia que rige la fortificación obligatoria de la harina de trigo con micronutrientes como Vitamina B<sub>1</sub> (6 mg/Kg), Vitamina B<sub>2</sub> (4 mg/Kg), Niacina (55 mg/Kg), Hierro (44 mg/Kg), Calcio (1,208 mg/Kg) y Ácido Fólico o Vitamina B<sub>9</sub> (1,54 mg/Kg) (13).

## **2.2. ÁCIDO FÓLICO**

### **2.2.1. GENERALIDADES**

El Ácido Fólico (AF) natural es una vitamina lábil que al exponerse a factores como el calor (cocción), oxidación y luz ultravioleta (conservación) puede romperse, inactivarse y degradarse disminuyendo así el 50-95% del folato que contienen (7,8); el ácido fólico es encontrado en diferentes formas químicas, una de ellas es la forma de folato que es la contenida naturalmente en los alimentos y otra es como ácido fólico que es la forma sintética de la vitamina utilizada en los suplementos vitamínicos y alimentos fortificados (33). Un estudio importante realizado por United Kingdom Medical Research Council

demuestran que la toma de 0,4 mg/día de ácido fólico reduce la ocurrencia y la toma de 4 mg/día de ácido fólico reduce la recurrencia de nacidos afectados por DTN en un 72% (10,25), lo que hace importante un aumento en el consumo diario en mujeres en edad fértil mediante la ingesta de alimentos, el uso de la vitamina periconcepcional y la fortificación de los alimentos con ácido fólico (4). El hombre no es capaz de sintetizar el ácido fólico propiamente por lo que su obtención depende de las síntesis de las bacterias presentes en la microflora intestinal y la ingesta de la dieta diaria directamente (5,17). Las principales fuentes de Acido Fólico son: alimentos ricos en folatos, polivitamínicos con ácido fólico (suplementación) y alimentos de consumo masivo fortificados (31). Sus funciones principales son las de actuar como cofactor de enzimas que son esenciales para la síntesis de ADN y ARN y transferir grupos metilo en el ciclo de metilación de los aminoácidos por lo que se considera muy importante para la división y el desarrollo celular (5,7). Actualmente se dice que no existen toxicidades conocidas que se asocien a la ingesta elevada de ácido fólico natural o sintético, pero aún se desconoce o han sido poco estudiadas las consecuencias a largo plazo de la ingesta elevada de folatos en la población (32).

### **2.2.2. ESTRUCTURA BIOQUIMICA**

El Ácido Fólico o ácido pteroilglutamico conocido comúnmente como Vitamina B<sub>9</sub> es una vitamina hidrosoluble del grupo B, encontrada abundantemente en los alimentos (8), su forma natural es el folato y su forma sintética es el Ácido Fólico (9,10). Un aspecto fundamental del ácido fólico es que los humanos no pueden sintetizarlo y su consumo depende totalmente de fuentes naturales (alimentos ricos en folatos) o fuentes sintéticas (suplementos y alimentos fortificados con ácido fólico). Los folatos naturales de los alimentos no son absorbidos directamente en el intestino ya que se encuentran en su forma no sintetizada (poliglutamato), razón por la cual estos deben ser convertido a monoglutamato para posteriormente poder ser absorbidos a nivel del tercio proximal del yeyuno en el intestino delgado (5), la conversión de este ocurre cuando el poliglutamato presente en los alimentos se descompone a la forma de monoglutamato por la folil conjugasa del páncreas y la conjugasa de la mucosa de la pared intestinal para luego ser absorbida en el yeyuno por transporte activo o difusión pasiva sensible al Ph (8); lo que difiere del ácido fólico sintético ya que este se absorbe fácilmente a nivel intestinal.

### 2.2.3. ALIMENTOS QUE CONTIENEN ACIDO FOLICO

El ácido fólico al no ser sintetizado directamente por el cuerpo humano, su consumo depende de la ingesta diaria de alimentos que contengan folatos como fuente natural; la biodisponibilidad de los alimentos que contiene folatos como fuente natural es del 50% a diferencia del ácido fólico sintético que es del 100% (10) conclusión que demuestra que el ácido fólico sintético que se consume en suplementos y alimentos fortificados es mucho más biodisponible que el folato natural de los alimentos; por otro lado se estima que el ácido fólico en productos fortificados es 1,7 veces más biodisponible que el folato en los alimentos (33). Existen una gran variedad de alimentos que poseen ácido fólico como vegetales de hoja verde (espinacas, guisantes, coles de Bruselas y judías); frutos secos (nueces y almendras); frutas (naranja y aguacate); cereales y legumbres que aportan las cantidades mínimas necesarias de ácido fólico requeridas por el cuerpo (**Ver Tabla 1**). Varios estudios han demostrado que la ingesta diaria de 0,4 mg de ácido fólico por día reduce el riesgo de padecer DTN en un 50%; por lo que se calcula que se requiere de una ingesta diaria de 7 porciones de alimentos ricos en folatos para lograr 0,4 mg de ácido fólico al día (28); es por esto que alternar el consumo diario de alimentos ricos en folatos en las mujeres en edad fértil con suplementos polivitamínicos que contengan ácido fólico y el consumo masivo de alimentos fortificados tiene gran importancia (31) para ayudar obtener los niveles séricos de folatos adecuados antes y después de la concepción y durante el embarazo (32); y así mismo evitar el riesgo de padecimiento DTN en mujeres embarazadas.

**Tabla 1. Contenido de Folatos en algunos alimentos**

ALIMENTOS	µg/100g
Soja	240
Hígado	227
Legumbres	180
Acelgas, espinacas	140
Almendras, avellanas	110
Remolacha, puerro	90
Guisantes y habas	78

Nueces	77
Naranjas, mango	37
Lechuga, escarola, espárragos	34
Tomate, maíz	26
Huevo de gallina	24
Harina de trigo, pan	22
Plátano, mandarina	21
Queso manchego	20
Sardinas, arenques	16
Alcachofas, calabacín	13

**Tomado de:** Adaptado de González González A, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. Medifam 2003; 13:305-310. (\*)  $\mu\text{g}/100\text{ g} = 1\ \mu\text{g}$  de AF por cada 100 gr

### 2.3. PREVENCIÓN DE LOS DEFECTOS DE TUBO NEURAL

Los bajos niveles de ácido fólico en mujeres en edad fértil se asocian directamente con el incremento del riesgo de padecer defectos del tubo Neural (4); a lo largo de varios años muchos autores han demostrado que la ingesta de Ácido fólico antes de la concepción y durante las primeras etapas del embarazo juega un papel importante en la prevención de este tipo de enfermedad (12). Luego de muchas publicaciones, los departamentos gubernamentales de salud de varios países comenzaron a considerar cómo estos nuevos conocimientos podrían llevar al desarrollo de políticas de salud pública relacionadas con el consumo, la suplementación y fortificación de alimentos con ácido fólico que llevarían a reducir la tasa de incidencia para el defecto de tubo Neural (25). Las estrategias aceptadas más utilizadas por muchos países para aumentar el consumo de ácido fólico en mujeres ha sido principalmente la promoción del consumo de alimentos ricos en ácido fólico, la suplementación con polivitamínicos y la fortificación de alimentos de consumo diario. Se ha visto que para las dos primeras estrategias existen dificultades prácticas en su aplicación debido a los hábitos alimentarios de las diferentes poblaciones y al gran porcentaje de embarazos no planificados (31); sin embargo los intentos de suplementación con ácido fólico ha tenido éxito en países como China donde la mayoría

de embarazos están previstos, a diferencia de países como Estados Unidos, Reino Unido y países bajos en donde a pesar de que existen campañas de educación y comunicación masivas menos del 40% de las mujeres consumen suplementos con ácido fólico ya sea natural (folatos) o sintético (ácido fólico) durante su periodo periconcepcional, sin mencionar los países en desarrollo donde la cobertura puede ser aún menor (32); por esta razón es importante el aumento de los niveles de folato a través de la fortificación con ácido fólico de los alimentos de consumo masivo ya que ofrecen la gran ventaja de cubrir una gran población a un muy bajo costo (31,32). Las 4 estrategias fundamentales de promoción a este tipo de malformaciones para la ingesta diaria de 0,40 mg de ácido fólico adoptadas por muchos países son (28):

1. La realización de campañas educativas que den a conocer sobre los DTN, su importancia y cómo prevenir esta enfermedad.
2. El fomento del consumo diario de alimentos ricos en folatos y la utilización de la vitamina periconcepcional.
3. La incursión de la Fortificación de Alimentos.

### **2.3.1. CAMPAÑAS EDUCATIVAS SOBRE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL Y CONSUMO DE ACIDO FOLICO**

La prevención primaria para los DTN debiera comenzar por la información y educación a madres primigestantes, con un hijo previamente afectado y a la población en general acerca de la enfermedad (31); y con la recomendación del consumo de ácido fólico desde el inicio de la edad reproductiva y no solo hasta el momento de la concepción, ya que cada año nacen entre 300.000 y 500.000 niños con esta enfermedad en el mundo y las campañas realizadas para promover el consumo de AF no superan el 30% de las mujeres en riesgo de embarazo, debido a que la mayoría de las mujeres comienzan la suplementación muy tarde con respecto a la prevención de DTN. La recomendación del consumo de Acido Fólico antes de la concepción es una estrategia ardua de establecer, porque la mayoría de los embarazos no son planificados y la mujer se da cuenta de su embarazo sobre la tercera semana en donde el consumo ya no tiene ningún efecto protector; si la información a las mujeres en edad fértil con respecto a la enfermedad fuera clara y oportuna se podría reducir hasta tres cuartas partes de los DTN (10). Se piensa

además que una amplia capacitación de los médicos y personal salud brindara los elementos adecuados para realizar una educación sanitaria ya que muchos desconocen la utilidad y el efecto protector del ácido fólico y por lo tanto no se prescribe (31). Con la implementación de múltiples campañas preventivas que aumenten el conocimiento y la conciencia pública; y la promulgación de la información necesaria sobre los DTN y ácido fólico en Centros de Salud; junto con la difusión en Prensa, Radio y Televisión ayudaría satisfactoriamente a disminuir la prevalencia e incidencia de esta enfermedad.

### **2.3.2. USO DE LA VITAMINA B9 (ÁCIDO FÓLICO) PERICONCEPCIONAL**

Una de las medidas más eficaces comprobada para asegurar el consumo necesario de ácido fólico sintético es el uso diario de suplementos polivitamínicos (32) los cuales ayudan a la reducción del número de nacidos afectados por un Defecto de Tubo Neural en un 72% (10); por esto muchos autores afirman que entre 0,5% y el 5% de los adultos deberían ingerir entre 400 y 1.000 mg/día de ácido fólico (8, 32); al igual que mujeres en edad fértil quienes con un consumo de 400 µg/día de ácido fólico, en contraste con las mujeres que han tenido hijos con Defecto del Tubo Neural con dosis a 4000 µg/día de ácido fólico al menos un mes antes del inicio del embarazo y continuar su consumo durante el primer trimestre de la gestación (4), ayudaría a una reducción significativa de la prevalencia de los Defectos de Tubo Neural.

### **2.3.3. FORTIFICACION DE ALIMENTOS**

A partir de múltiples investigaciones realizadas, la cumbre mundial a favor de la infancia convocada por las Naciones Unidas en 1990, en donde participaron 159 países entre ellos Colombia, estableció diferentes compromisos para erradicar las deficiencias de micronutrientes en cada población a nivel mundial, reglamentando así la fortificación de alimentos de consumo básico (13) y en donde la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA) en 1996 establece de forma obligatoria la fortificación de los alimentos derivados de granos con ácido fólico sintético como estrategia para reducir los defectos del tubo neural (10). A partir de ello en Enero de 1998 Estados Unidos y Canadá fueron los pioneros de la fortificación de los cereales con ácido fólico sintético, seguido de otros países de América quienes en los años siguientes promulgaron la implementación de la fortificación obligatoria de cereales para cada país (32), lo cual ha tenido gran importancia en la reducción de casos de DTN en diferentes países Americanos (10). En

base en estas investigaciones algunos países de Europa, Francia, Hungría y países del Sur demandaron la obligatoriedad de la fortificación de alimentos especialmente cereales y productos de grano con ácido fólico para reducir significativamente el número de casos de DTN (26). En la Actualidad existen 19 países de América que están fortificando la harina de trigo con ácido fólico en niveles que varía entre 1,5 y 3,4 mg / Kg de harina (**Ver Tabla 2**) los cuales fueron establecidos de manera conservadora para evitar los posibles efectos nocivos como el enmascaramiento de la deficiencia de Vitamina B12; pero desafortunadamente gran parte del problema de la fortificación es que cada país ha adoptado diferentes niveles de fortificación sin ningún tipo de criterio estándar para la determinación de estos niveles de fortificación ya que muchos países han estado recibiendo información contradictoria relacionada con la cantidad de ácido fólico que se añadirá a la harina (32); sin embargo el enriquecimiento de la harina de trigo con ácido fólico destinada a la fabricación de pan ha demostrado eficacia en muchos países para disminuir el padecimiento los defectos del tubo neural (31). Patrick S. Romano *et al* realizo un análisis económico de costo-beneficio en donde demostró que la unidad de costo total para fortificar con 350 µg/100 g de AF alimentos como harina de maíz, sémola de maíz y arroz es de \$27.94 a 49.20 dólares aproximadamente (\$0.237 dólares por cada 100 kg de grano); así mismo el costo generado por un niño afectado por espina bífida es aproximadamente de \$349.133 dólares y para Anencefalia de \$485.016 dólares anualmente, lo que demuestra que los costos generados por la población afectada por un DTN superan los costos que se genera por la fortificación de los alimentos (37).

**Tabla 2. Concentración de Ácido Fólico usado para fortificar la harina de trigo y de maíz en las Américas**

PAIS	PRODUCTO	[ ] DE ACIDO FOLICO
ARGENTINA	Harina de trigo para fabricación de pan y pastas	2,2 mg/kg
BOLIVIA	Harina de trigo	1.5 mg / kg
BRASIL	Harina de trigo	1.5 mg / 100 Kg
CHILE	Harina de trigo, sémola y semolina para pastas	2-2,4 mg / Kg
COLOMBIA	Harina de trigo	1,54 mg / Kg

COSTA RICA	Harina de trigo y maíz nixtamalizada Fortificación de Leche	1,5 mg / Kg 0.4 mg / Kg
ECUADOR	Harina de Trigo	0.6 mg / Kg
SALVADOR	Harina de trigo y maíz nixtamalizada	1.3mg / Kg
GUATEMALA	Harina de trigo y maíz nixtamalizada	1.8 mg / Kg
HONDURAS	Harina de trigo y maíz nixtamalizada	1.8 mg / Kg
NICARAGUA	Harina de trigo y maíz nixtamalizada	1.8 mg / Kg
MEXICO	Harina de trigo y maíz nixtamalizada	2 mg / Kg
PANAMA	Harina de trigo	1.5 mg / Kg
PARAGUAY	Harina de trigo	2.7-3.3 mg / Kg

**Tomado de:** Adaptado de F, Jorge David *et al.* Fortificación de harina de trigo en América Latina y la Región del Caribe. Revista Chilena de nutrición. 2004; V31 N° 3.



### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. OBJETIVO GENERAL**

Describir las acciones y estrategias preventivas frente a los defectos del tubo neural en Colombia Vs países Americanos.

#### **3.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

- Comparar la frecuencia de incidencias de los Defectos del Tubo Neural en Colombia Vs países Americanos.
- Identificar las legislaciones constituidas en Colombia y en países Americanos frente a la fortificación de alimentos con folatos y su importancia en la prevención de los Defectos del Tubo Neural.
- Especificar la metodología seguida por los entes encargados para determinar cuál es la concentración a fortificar y la frecuencia del consumo de Ácido fólico en la dieta de la población Colombiana.
- Definir las diferentes estrategias de prevención de los Defecto de Tubo Neural en Colombia y en países Americanos.
- Comparar las estrategias de prevención de los Defecto de Tubo Neural en Colombia Vs países Americanos.
- Verificar el cumplimiento de las legislaciones propuestas en Colombia y en países Americanos para disminuir la incidencia de casos de Defectos del Tubo Neural.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. TIPO DE INVESTIGACION**

Se planteo la elaboración de una Monografía de Estudio Retrospectivo mediante la cual se realizo una amplia y detallada revisión sistemática de la literatura, de referencias bibliográficas en Bases de datos electrónicas como MEDLINE/PubMed, LILACS y SciELO y ProQuest, para analizar las diferentes estrategias de prevención frente a los Defectos de Tubo Neural en Colombia y otros países de América Latina; y así mismo lograr definir y comparar lo que sucede con la frecuencia de incidencia, las legislaciones constituidas y las estrategias preventivas de esta enfermedad. Este trabajo hizo parte de la línea de investigación de ácido fólico del Instituto de Genética de la Pontificia Universidad Javeriana.

### **4.2. POBLACIÓN**

#### **4.2.1. POBLACIÓN UNIVERSO**

Artículos referenciados en bases de datos de Ciencias Biomédicas. Artículos y Trabajos de Grado obtenidos en la Biblioteca General de la Universidad.

#### **4.2.2. POBLACIÓN MUESTRAL**

Artículos de revisión y artículos experimentales seleccionados que contienen la información relevante sobre el objeto de estudio, el tema de la ocurrencia y recurrencia de los DTN, las estrategias y campañas de promoción sobre la ingesta de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva y las leyes de fortificación de alimentos constituidas en diferentes países de América y en Colombia.

## 5. RESULTADOS

El ácido fólico o vitamina B<sub>9</sub> a veces llamada folato, es una vitamina hidrosoluble que se encuentra de forma natural en algunos alimentos como verduras, frutos secos, cereales y legumbres; esta vitamina no es sintetizada por el cuerpo humano por lo que su consumo depende de la ingesta diaria de alimentos ricos en folatos, suplementos vitamínicos y alimentos fortificados; su absorción se da a través del sistema gastrointestinal y cualquier exceso en la ingesta se excreta directamente por orina (10), por lo que es importante su consumo diariamente. Varios estudios han demostrado que las mujeres en edad fértil que reciben 0.4 mg al día antes de la concepción y durante los primeros meses de embarazo en contraste con las mujeres con un hijo previamente afectado quienes deben consumir 4 mg/día de ácido fólico, reducen el riesgo de que su bebé nazca con el grave defecto de Tubo Neural en un 50% y 72% (25,28). Se ha evidenciado que la deficiencia de ácido fólico en mujeres embarazadas es más común de lo que se cree y esto se debe al gran desconocimiento sobre la ingesta de ácido fólico en la población ya que las campañas realizadas para promover el consumo de ácido fólico no superan el 30% de las mujeres en riesgo (10); por consiguiente la educación nutricional y el aumento de la ingesta de folatos mediante la promoción del consumo de hortalizas frescas y legumbres (37), la fortificación y los suplementos sintéticos son un mecanismo muy importante para controlar el déficit de Ácido Fólico (10). En la actualidad se conoce que para disminuir la prevalencia de los defectos del tubo neural en un 70-80% es necesario aumentar y promover el consumo a tiempo de ácido fólico en mujeres en edad fértil (6) ya que la gran mayoría de las mujeres de países americanos no planifican sus embarazos y 13.2 millones tienen relaciones sexuales sin un método anticonceptivo eficaz (37). Lynn B. Bailey en un estudio realizado en mujeres en edad reproductiva entre 15 y 44 demostró que el consumo de ácido fólico en alimentos enriquecido tiene un efecto positivo para el aumento sérico del ácido fólico y la reducción de DTN en las mujeres (33).

Hoy por hoy la deficiencia de ácido fólico es un problema de salud pública muy importante en países de todo el mundo, ya que es un factor desencadenante al padecimiento de múltiples enfermedades como defecto del tubo neural, anemia megaloblástica, enfermedades cardíacas y alteraciones a nivel del endotelio vascular, plaquetas y sistema de coagulación; aunque la prevalencia de deficiencia de ácido fólico muestra una gran

variabilidad, existen registros en diferentes países como Costa Rica que reportan un 24,7% , México un %28, Canadá 27% y Venezuela 61,76% de deficiencia de ácido fólico en mujeres en edad reproductiva (23). Gracias a la creación de entes que investigan y realizan registro de las malformaciones congénitas basándose en la información registrada en centros hospitalarios de países suramericanos como lo es el estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas denominado ECLAMC, actualmente muchos países americanos reportan la frecuencia de incidencia de DTN antes de los programas de fortificación de alimentos con ácido fólico; datos epidemiológicos como los reportados en México registran que las casos de muerte infantil a causa de los DTN fueron de alrededor de 80 muertes por año, lo que significó una tasa de mortalidad de 1,0 x 1.000 nacidos vivos en el periodo que comprende entre 1995 – 1998 (22). En Puerto Rico la prevalencia de los defectos del tubo neural fue registrada en 8,68 x 10.000 nacidos vivos para el año de 1996 (24). En Estados Unidos para 1983 y 1990 la prevalencia de Espina Bífida fue de 4.6 por 10.000 nacidos vivos y para Anencefalia de 2.7 por cada 10.000 nacidos vivos (37); y en 1995-1996 aproximadamente 4,000 embarazos fueron afectados por un DTN (27); en Ontario el reporte total de casos de padecimiento de DTN de 1986-1999 fue de 3207, en donde 1503 casos fueron reportados para nacidos vivos, 425 para nacidos muertos y 1279 para abortos y la incidencia de casos reportada para 1986-1999 fue de 11,7 a 16,2 x 10.000 nacidos (1986-1995) y 8,6 x 10.000 nacidos (1995-1999) (35). En la Argentina, si bien se carece de estadísticas precisas, se estima que la incidencia de los Defectos del tubo Neural oscilan en 1/1.000-1/1.200 nacidos vivos (31). En Chile las malformaciones congénitas ocuparon el segundo lugar en las causas de mortalidad infantil con una incidencia de 1.7/1.000 nacido vivos según el registro del ECLAMC entre 1967 y 1999 (38). Asimismo el estudio ECLAMC–Colombia informó en el año 1993 una prevalencia de DTN de 6.73 por cada 10.000 nacidos vivos y una prevalencia de 9.9 por cada 10.000 para el periodo entre el 2001-2007 desconociéndose el impacto de la fortificación (10).

Los datos epidemiológicos reportados en años anteriores en varios países americanos con respecto a la prevalencia e incidencia de los DTN, han tenido una disminución satisfactoria gracias a las campañas de prevención realizadas en diferentes países en donde se promovió el conocimiento del efecto protector del ácido fólico frente a las enfermedades del tubo neural; una clara evidencia de ello fue la creación de políticas

públicas por varios departamentos gubernamentales de salud relacionadas con el consumo, la suplementación y fortificación de alimentos con ácido fólico que llevó a la reducción de las tasas de incidencia para los defectos del tubo Neural (25) **(Ver Tabla 3)**. En Estados Unidos las campañas de salud realizadas aumentaron el conocimiento sobre el beneficio del ácido fólico en la prevención de anomalías congénitas en un 71%, pero solo el 20% de estas mujeres en edades entre los 15 y 44 años consumían un multivitamínico de 400mg de AF para el año de 1995, para el 2003 el conocimiento entre mujeres de 18 a 45 años creció de 4 a 21%, y en el 2005 a 84% (10). En Puerto Rico el Sistema de Vigilancia de Defectos de Nacimiento (SDE) y el Sistema de Vigilancia del Comportamiento de los Factores de Riesgo (BRFSS) evaluó el conocimiento sobre ácido fólico en mujeres en edad fértil y obtuvo como resultado que el aumento en el conocimiento fue de 22,4% en 1997 a 72,0% en 2003 pero disminuyó a 56,5% en el 2006 (22). México a pesar de las múltiples campañas de prevención a través de la radio y la televisión solo el 1.7% de la población refería consumir AF antes de la concepción. En Colombia un estudio realizado por el Instituto de Genética Humana-PUJ en donde se evaluó la falta de información sobre AF y sus beneficios asociados a la prevención de DTN en una población de 386 mujeres universitarias, demostró que solo el 49% de la población universitaria tenía conocimientos sobre Ácido Fólico (10).

**Tabla 3. Campañas informativas realizadas en diferentes países Americanos**

PAIS	ORGANISMO	ACCIÓN	RESULTADOS
Estados Unidos 1995	Gobierno	<b>Estudio Georgia Women's Health Survey (GWHS)</b>	Entre enero y julio de 1995 muestran que únicamente el 20% de las mujeres de Georgia entre 15 y 44 años consumen un multivitamínico que contiene 400 mg de AF y el 71% conoce su beneficios en la prevención de anomalías congénitas
		<b>Carolina del Norte</b> Conferencia Generar conciencia en la comunidad de salud pública y medica.	Desarrollo de una organización que regula la educación sobre AF en todo el estado.
		<b>Florida</b>	

		Campañas de Salud	<p>Aumento del conocimiento de AF entre las mujeres en edad reproductiva de 52% en 1995 a 84% en el 2005, así como su consumo de 28 a 33%.</p> <p>The March of Dimes reveló que el conocimiento entre mujeres de 18 a 45 años creció de 4 a 21% de 1995 al 2003</p>
<b>Puerto Rico 1996-2006</b>	Sistema de Vigilancia de Defectos de Nacimiento (SDE) y el Sistema de Vigilancia del Comportamiento de los Factores de Riesgo (BRFSS)	Evaluación de las tendencias de defectos de tubo neural, la prevalencia e incidencia de conocimiento y el consumo de suplementos de ácido fólico en mujeres en edad fértil.	La prevalencia e incidencia de conocimiento aumentaron de 22,4% en 1997 a 72,0% en 2003 pero disminuyó a 56,5% en el 2006; al igual que el consumo de ácido fólico, donde arrojó un aumento de 20,2% en el año de 1997 a 30,9 % en el año 2003 pero una disminución de 24,8% en el año 2006.
<b>México 1990</b>	Secretaria de Salud	Campañas de prevención a través de la radio y la televisión	Ha tenido éxito pero tiene fallas en la recomendación del consumo y la dosis correspondiente pues solo el 1.7% de la población lo consume adecuadamente.
<b>1999</b>		Se crean programas de vigilancia activa de los DTN y ácido fólico.	Implementación de acciones preventivas como atención personalizada a mujeres en embarazo y a madres con hijos afectados por DTN, distribución gratuita de ácido fólico, campañas educativas para profesionales de la salud y la población en general que aumenten el conocimiento y la conciencia pública sobre los beneficios del ácido fólico en la prevención de defectos congénitos.
<b>1999-2003</b>		Monitoreo de las políticas de prevención	Reducción del 50-70% para espina bífida y de 25-50% para anencefalia en los casos reportados de DTN
<b>Colombia 1997</b>	Hospital Universitario de Neiva, Secretaria de Salud Departamental, Universidad Sur Colombiana y el	Aumento de casos, iniciativa de promulgar los beneficios del AF a la comunidad mediante radio, volantes y charlas.	Impacto positivo sobre las tasas de incidencia para 1998 y a la par se empezó a poner en práctica la fortificación de harina ya establecida por el gobierno nacional.

	<p>Instituto Nacional de Salud.</p> <p>Instituto de Genética Humana-PUJ</p>	<p>Demostrar la falta de información sobre AF y sus beneficios asociados a la prevención de DTN en una población de 386 mujeres universitarias colombianas.</p>	<p>El 49% de la población universitaria había escuchado o leído algo sobre Acido Fólico, con un reporte de mayor en los niveles económicos y educativos superiores.</p>
--	---	---	---

**Tomado de:** Adaptado de Morales Khaterine. El ácido fólico y su papel en la prevención de defectos del tubo neural y enfermedades no genéticas. Monografía. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. 2010.

A pesar de la ardua tarea de generar soluciones preventivas frente a las anomalías congénitas el resultado de las campañas realizadas para promover el consumo de AF no superan 100% las expectativas esperadas, es por ello que la fortificación de alimentos con AF se ha convertido en una herramienta fundamental para seguir en la labor de reducir la incidencia de los DTN en cada uno de los diferentes países americanos. En un estudio realizado por Zouhair O *et al*, en donde evaluaron 61.447 nacidos vivos entre 2000 y 2006 en un Hospital Universitario mostraron que menos del 45% de las mujeres embarazadas informaban que habían tomado ácido fólico antes de la concepción; lo que corrobora que la atención se ha desplazado hacia los efectos de la fortificación de los alimentos con ácido fólico como una forma de aumentar la ingesta diaria de la vitamina ya que la ingesta de ácido fólico por el consumo de alimentos es muy baja (34). A partir de la obligatoriedad de la fortificación de los alimentos derivados de granos con AF como estrategia para reducir los DTN impartida por la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) el 1 de Enero de 1998 muchos países han adoptado y promulgado leyes para la fortificación como medida preventiva para reducir significativamente la incidencia de los DTN en cada país de América Latina; países como Argentina, Bolivia, Brasil Chile, Colombia, Costa Rica, Ecuador, El Salvador, Honduras, Guatemala, México, Nicaragua, Panamá, Paraguay y Canadá crearon Decretos que estipulan los diferentes micronutrientes (Tiamina, Riboflavina, Niacina, Hierro, Calcio y Acido fólico) con los que se debía fortificar y las concentraciones adecuadas para cada uno de ellos como un de las medida que redujera la incidencia de los DTN a largo y mediano plazo (**Ver Tabla 4**). Actualmente existen solo algunos países como Perú, Uruguay, Venezuela y países del Caribe que

notifican no fortificar con Acido Fólico pero si con otros micronutrientes como Tiamina, Riboflavina, Niacina y Hierro ya que estiman que no hay carencia de la vitamina en la población por lo que no creen necesaria su incorporación en los alimentos (36).

**Tabla 4. Legislaciones para la fortificación de Alimentos en países Americanos**

<b>PAIS</b>	<b>LEGISLACION</b>	<b>AÑO</b>
<b>ARGENTINA</b>	Ley 25.630. Artículo 3° de prevención de anemias y malformaciones del tubo neural	31 de Julio 2002
<b>BOLIVIA</b>	Decreto Supremo 24420 Resolución Ministerial 008/97	26 de Noviembre de 1996 27 de Junio de 1997
<b>BRASIL</b>	No fue obligatoria sino a partir de los 18 meses siguientes a la creación de la norma	Mayo de 1999
<b>CHILE</b>	Decreto 977 (Artículos 347 al 351)	6 de Agosto de 1996
<b>COLOMBIA</b>	Decreto N° 1944	28 de Octubre de 1996
<b>COSTA RICA</b>	Decreto 123 (Artículos 1 al 31) y Decreto N° 7	1998 inicia programa de fortificación, aunque desde 29 de Julio de 1958 y 5 de Mayo de 1967 existían registros de los DTN)
<b>ECUADOR</b>	Decreto N° 4139 (Artículo 1° al 4°)	10 de Agosto de 1996
<b>EL CARIBE</b>	Fortifican con otros micronutrientes como Tiamina, Riboflavina, Niacina, Hierro y Calcio pero no se incluye la fortificación con Acido Fólico	
<b>EL SALVADOR</b>	Decreto N° 426, revisado en 1996	30 de Noviembre de 1967
<b>HONDURAS</b>	Decreto 426/1967	Enero de 2003
<b>GUATEMALA</b>	Decreto Ley 44-92 (Reglamento 496 al 498)	24 de Septiembre de 1993
<b>MEXICO</b>	Ley NOM - 147 - SSAI de 1996	1996
<b>NICARAGUA</b>	Decreto 426/1967	Enero de 2003
<b>PANAMA</b>	Decreto 258, Artículo 22 Decreto Ejecutivo del Ministerio de Salud N° 495/97	20 DE Julio de 1962
<b>PERU</b>	Fortifican con otros micronutrientes como Tiamina, Riboflavina, Niacina y Hierro pero no se incluye la fortificación con Acido Fólico	



<b>URUGUAY</b>	En Uruguay las Autoridades han estimado que no hay carencia de Hierro, ni de Acido Fólico, de modo que no existe ninguna Legislación relativa a la fortificación de las harinas, y los molinos no fortifican voluntariamente.	
<b>VENEZUELA</b>	Fortifican con otros micronutrientes como Tiamina, Riboflavina, Niacina y Hierro pero no se incluye la fortificación con Acido Fólico	
<b>PARAGUAY</b>	Decreto 20.830 (Artículo 1° al 7°)	28 de Abril de 1998

**Tomado de:** Adaptado de F. Jorge David. L et al. Fortificación de harina de trigo en América latina y región del Caribe, legislación vigente y formulación. Revista Chilena de nutrición Scielo. 2004: Vol 31, N° 3.

A partir de la fortificación de la harina de trigo en países latinoamericanos los reportes de descenso han sido positivos; en Argentina (2.2 mg/Kg) para el 2003, la mortalidad por anencefalia y espina bífida descendió en un 67,8% (6); además de esto algunos estudios realizados demuestran que la principal fuente de ácido fólico corresponde a alimentos elaborados con harina, como el pan y pastas (77,8%) y sólo el 22,2% a alimentos naturalmente ricos en folatos (espinaca, brócoli, espárragos, repollo de bruselas, coliflor, endibias, etc.) (31). En Chile después de la fortificación de alimentos (220 µg/gr de ácido fólico) en el año 2000 los casos de defecto de tubo neural disminuyeron en un 51,9% (66% para espina bífida y 42% para anencefalia) mostrando así una reducción significativa en la incidencia de 17,1 x 10.000 nacidos en 1999-2000 a 9,7 en 2001-2002 en la población (6,27). En el 2002 Guatemala estableció diferentes pautas para la fortificación de harina de trigo con hierro, ácido fólico, tiamina, riboflavina y niacina, después de ello la incidencia reportada en este país fue de 2.34 por cada 1000 nacidos vivos presentando una mayor frecuencia en mujeres de 18 a 25 años de edad con 52.79%, así como el mielomeningocele es la anomalía más frecuente con el 35.03% y la espina bífida con el 23.35 % de los casos (10). En Estados Unidos durante los años 1995-1996 4.000 embarazos fueron afectados por un DTN, este número declino a 3.000 embarazos en 1999-2000 después de la obligatoria fortificación de alimentos demandada en el país, datos epidemiológicos demuestran que la prevalencia de los DTN disminuyo significativamente en un 36% después de la fortificación (27) (evidenciando una reducción en un 31% para espina bífida y 16% para anencefalia en 1999 (24)) y la incidencia reportada fue de 10.8 por cada 10,000 nacidos durante 1995-1996 a 6,9 por cada 10,000

nacidos a finales del 2006 (27). Actualmente la incidencia de defectos del tubo neural en los Estados Unidos ha disminuido en un 19% (32). En Canadá la disminución es del 46%, 53% para Espina Bífida, 38% para Anencefalia y 31% para Encefalocele. Puerto Rico la prevalencia de los defectos del tubo neural obtuvo una disminución de 93% (14,7 x 10.000 nacidos) en 1996 a 27% (5,3 x 10.000 nacidos) en 2003 y para 2004 de 40% (7,8 x 10.000 nacidos) a 44% (8,7 x 10.000 nacidos) en el 2005 (24). En México luego de las políticas de prevención implantadas y un exhaustivo monitoreo para los años de 1999 – 2003 se comprobó que existe una reducción del 50-70% para espina bífida y de 25-50% para anencefalia en los casos reportados de DTN (22). En Colombia a pesar que existen reportes emitidos por el ECLAM-Colombia para 1993 y 2007 sobre la incidencia de los DTN, en la actualidad se desconoce cuál ha sido el impacto de la fortificación de alimentos después de la ley instaurada en 1996 en donde se reglamenta la fortificación de harina de trigo con tiamina, rivo flavina, niacina, hierro, calcio y ácido fólico en una cantidad mínima de 1.54 mg/Kg como estrategia para reducir la aparición de DTN y contribuir a mejorar el estado nutricional de la población (10).

Si bien es sabido la administración de 0,4 mg diarios de ácido fólico antes del embarazo (4 semanas antes de la concepción) y durante las primeras etapas de gestación (los tres primeros meses) es muy importante para reducir el riesgo de padecimiento de los defectos del tubo neural (25); los elementos de prueba en cuanto a la dosificación de ácido fólico actualmente recomendada en Estados Unidos proviene de la investigación del Consejo de investigación Médica en donde comprobó que con una dosis diaria de 4mg de ácido fólico causaba una reducción de 71% de reaparición de los DTN; el estudio no aleatorizado de Smithell quien para 1976 logro establecer el nexo entre la carencia de folatos y la aparición de los defectos del tubo neural y posterior a ello en 1980 publico un estudio de la administración de suplementos multivitamínicos a mujeres que anteriormente habían dado a luz uno a varios bebés aquejados de defectos de tubo neural con lo que logro demostrar una tasa de reaparición de 5% en el grupo al que no se le había administrado esos suplementos, frente a un 0,6% en el grupo que si había recibido, este ensayo descubrió además que la administración de 0,36 mg diarios de ácido fólico durante el periodo periconcepcional tenía un efecto protector frente a los DTN (9); otros estudios realizados por Werler y Shaw e informes clínicos publicados en Europa y China

fueron también la base para la determinación de la dosis recomendada en este momento en Estados Unidos (9). Actualmente se desconoce como en otros países Americanos incluyendo Colombia se llegó a determinar la concentración y la frecuencia de consumo de ácido fólico; como tampoco existen registros que informen de los elementos de prueba y las investigaciones en las cuales se basan para determinar la dosis adecuadas en la prevención de los defectos del tubo neural.

## 6. DISCUSION

Los Defectos de Tubo Neural son una de las principales enfermedades congénitas (3) y anualmente se evidencia la existencia de 300.000 a 500.000 nuevos casos en el mundo (6). Se ha descrito que la aparición de los defectos del tubo neural resultan rara vez como consecuencia de una alteración cromosómica y si más comúnmente por el déficit o el bajo consumo de ácido fólico en las mujeres en edad fértil (9). El alto costo de la atención médica en un paciente con espina bífida y el incalculable costo emocional y psicológico de la familia han llevado a que el defecto de tubo neural se convierta un importante problema de salud pública a nivel mundial (38). Actualmente se calcula que el costo total de la fortificación de los alimentos con ácido fólico es de \$175.000 dólares por año (\$0.15 dólares por tonelada de harina de trigo) en contraste con el costos de la rehabilitación para un niño afectado con espina bífida desde su nacimiento hasta los 18 años de edad que es de \$120.000 dólares aproximadamente dato que alarma porque los gastos generados anualmente por el padecimiento de los DTN superan de forma significativa los costos que generarían la fortificación de los alimentos en todo el año (38).

A pesar que desde hace muchos años países de todo el mundo empezaron a evidenciar que los DTN eran la segunda causa comúnmente encontrada en la mortalidad infantil y que el causal de ello era los bajos niveles de ácido fólico en las madres, tan solo en 1991 el Centers for Disease Control and Prevention (CDC) recomendó como primera medida de prevención la ingesta diaria de ácido fólico para lograr una reducción en los casos de DTN anualmente y en 1998 la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA) estipulo como segunda medida de prevención la fortificación obligatoria de alimentos de mayor consumo en la población con AF. Actualmente existen múltiples medidas preventivas que han llevado a la disminución de casos de DTN a nivel mundial, la fortificación de alimentos ha sido la más exitosa reduciendo satisfactoriamente la prevalencia e incidencia de casos de los defectos de tubo neural en la mayoría de países de americanos seguida de las campañas educativas que dan a conocer a la población el beneficio protector del ácido fólico frente a la enfermedad, aun así existen países americanos que no han implementado ninguna estrategia preventiva eficaz que logre disminuir las tasa de frecuencias de la enfermedad, por lo que es necesario que cada país cree conciencia de

la importancia de cumplir cabalmente con todas las estrategias requeridas para que disminuyan ciento por ciento el número de casos de DTN.

En Colombia gracias al estudio realizado por el ECLAMC-Colombia actualmente se conoce cuál fue la incidencia de casos reportados para los DTN hasta el 2007, junto con el Instituto Genética Humana - PUJ quienes encuestando a un grupo de mujeres universitaria demostraron que tan solo el 49% de las mujeres conocían el efecto protector del ácido fólico frente a las enfermedades de tubo neural, pero aun así en nuestro país actualmente se desconoce la incidencia de consumo de suplementos vitamínicos y la incidencia de casos después de la fortificación de los alimentos, lo que sugiere que Colombia no se ha recopilado la información necesaria que demuestre que el impacto de las estrategias ha disminuido el número de casos de DTN y esto nos hace más vulnerables.

En Colombia el cumplimiento de la ley 1444 de 1996 que rige la obligatoriedad de la fortificación con ácido fólico a productos de consumo masivo por la población no se está cumpliendo totalmente, ya que la gran parte de las industrias alimentarias no están fortificando el arroz tal y como lo estipula el decreto; tan solo existe una marca de arroz que adiciona AF a su producto (Arroz Roa fortificado con 15% de AF) (10) por lo que no existe un control por parte de los entes reguladores y actualmente no se está realizando un seguimiento exhaustivo a la norma

Estados Unidos y Canadá son los países americanos que muestran mayor disminución en la incidencia de prevalencia de los defectos de tubo neural gracias a que han sido los pioneros en la fortificación de alimentos y han creado campañas educativas en donde han divulgado la información pertinente con el objetivo de promover el consumo de AF a toda la población de mujeres en edad reproductiva.

## 7. CONCLUSIONES

- Las mujeres reportan una mayor frecuencia de padecimiento de Defectos de Tubo Neural con el fenotipo de Anencefalia.
- La frecuencia de incidencia para los DTN en la mayor parte de los países americanos se ha reducido significativamente, a lo largo de estos años gracias a la implementación de campañas educativas, la suplementación con ácido fólico y a la fortificación de alimentos en las mujeres en edad reproductiva, pero aun así cada país debe muchos más sumar esfuerzos para obtener una disminución total sobre la enfermedad.
- Las leyes creadas para disminuir el número de casos de los DTN en los países americanos no se están cumpliendo completamente ya que los porcentajes de incidencia para los casos de DTN en algunos países americanos han disminuido tan solo gradualmente.
- La fortificación es una estrategia eficaz y de bajo costo que cubre gran parte de la población y es la estrategia que reduce mayormente la incidencia de caso de DTN.
- La fortificación de la harina de trigo es una medida que favorece la equidad, ya que su consumo es universal y no implica, a diferencia de la suplementación farmacológica, desigualdades según los distintos sectores sociales y se presenta como el vehículo más apropiado para asegurar que gran parte de la población acceda al consumo de ácido fólico.
- Los costos generados por la población afectada por un DTN superan los costos que se generan por la fortificación de los alimentos, siendo más significativo el fenotipo de espina bífida ya que es la principal causa de la parálisis infantil a diferencia del fenotipo de Anencefalia en donde los niños mueren después de algunas semanas.

- En Colombia la falta de información ha generado que se desconozca cual es la prevalencia e incidencia de los DTN actualmente.
- Un alto porcentaje de conocimiento sobre el efecto protector del ácido fólico frente a los DTN no indica un alto consumo de ácido fólico en las mujeres en edad fértil ya que estos pueden ser inversamente proporcionales.
- En la actualidad aun se desconoce de cómo cada país de América llego a determinar la concentración estándar a fortificar, tan solo en Estados Unidos existen los elementos de prueba en cuanto a la dosificación de ácido fólico actualmente recomendada.

## 8. RECOMENDACIONES

- Promover la realización de proyectos investigativos sobre el tema de la prevalencia e incidencia de casos de los DTN, el impacto de las campañas preventivas y el cumplimiento de la ley que obliga a fortificar los alimentos de mayor consumo con ácido fólico, que aporten los datos necesarios para obtener información sobre lo que está pasando con esta enfermedad actualmente en nuestro país.
- Brindar orientación por parte de las entidades de salud a todo su personal sobre el alto beneficio de la ingesta de ácido fólico y el efecto protector en las enfermedades de tubo neural, para que así ellos orienten a toda la población en general especialmente a las mujeres en edad fértil sobre los beneficios del consumo y su relación con los defectos del tubo neural con el fin de controlar la prevalencia de esta enfermedad.
- Crear campañas de información masiva en colegios, universidades y ambientes sociales que informen a la población que el ácido fólico es una vitamina económica y que está cubierta por el Plan obligatorio de Salud. POS; además de la existencia de alimentos naturales y fortificados ricos en ácido fólico que ayudan a la prevención de padecimiento de algún DTN en futuras madres.
- Crear una entidad que se encargue del control de la ley 1944 de fortificación en las industrias alimentarias para que estas no sigan creyendo que la fortificación de alimentos con AF es aun voluntaria y así mismo se les aplique las sanciones necesarias.



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Schnettler M. Ácido Fólico en la Prevención de Defectos del Tubo Neural. *Fronteras en Obstetricia y Ginecología* 2002; 2: 25-30.
2. García H, Salguero G.A, Moreno J, Arteaga C, Giraldo A. Frecuencia de Anomalías Congénitas en el Instituto Materno de Infantil de Bogotá. *Biomédica* 2003; 23: 161-172.
3. García López E, Rodríguez Dehli C, Ariza Hevia F, Rodríguez Fernández A, Fernández Toral J, Riaño Galán I, Mosquera Tenreiro C. Frecuencia de los defectos del tubo neural en Asturias: impacto del diagnóstico prenatal. *Gac Sanit* 2009; 23: 506-511.
4. Ordóñez A, Suárez F. Exploración sobre los conocimientos del ácido fólico y sus beneficios en la salud reproductiva en una población universitaria colombiana. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006; 57: 271-278.
5. González González A, García Carballo M. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria. *Medifam* 2003; 13:305-310.
6. Suárez F, Ordóñez A, Zarante I. Defectos del Tubo Neural y Ácido Fólico: Patogenia, Metabolismo y Desarrollo Embrionológico. Revisión de la Literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2006; 61:49-60.
7. Canún S.S, Reyes P.A, Sánchez S.M, Jaime G.L, Centeno M.F, Falcón B.I, Legorreta G.M, Valdés H.J. Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan. *Gac Méd Méx* 2009; 146: 115-120.
8. Suárez M. Ácido Fólico: Nutriente Redescubierto. *Acta Médica Costarricense* 2003; 45(1): 5-9.
9. United State Center for Disease Control and Prevention (CDC)
10. Morales Khaterine. El ácido fólico y su papel en la prevención de defectos del tubo neural y enfermedades no genéticas. Monografía. Facultad de Ciencias. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá. 2010.
11. Zarante I, Catillo M, García N, Suárez F, Gutiérrez C, Umaña A. Análisis clínico epidemiológico de factores asociados a malformaciones congénitas ECLAMC-Hospital Universitario San Ignacio junio-diciembre de 2001. *Univ Méd Bogotá Colombia* 2002; 43(2).
12. Wilson RD. Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid Supplementation 2007: The Use of Folic Acid in Combination With a Multivitamin Supplement for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 29: 1003–1026.

- 13.** Decreto 1944 de 1996 del Ministerio de Salud en Colombia. Expedido el 28 de Octubre de 1996.
- 14.** Monsalve AM, Londoño I, Ocampo J, Cruz D, Saldarriaga W, Isaza C. Distribución geográfica en Cali, Colombia, de malformaciones congénitas. Hospital Universitario del Valle, Marzo del 2004 a Febrero del 2005. Colombia Médica. 2007; 38: 47-51.
- 16.** Baltaxe E, Zarante I. Prevalencia de malformaciones cardiacas congénitas en 44.985 nacimientos en Colombia. Medigraphic Artemisa. 2006; 76: 263-268.
- 17.** May C.D., Stewart C.T., Hamilton A., Salmon R.J. Infection as cause of Folic Acid Deficiency and Megaloblastic Anemia. American Journal of Diseases of Children 1952; 84(6):718-728.
- 18.** Grewala J, Carmichael S et al. Neural tube defects: an analysis of neighbourhood- and individual-level socio-economic characteristics. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2009; 23: 116–124.
- 19.** Ray J, Vermeulen M et al. Maternal ethnicity and risk of neural tube defects: a population-based study. Canadian Medical Association or its licensors. 2004; 171:343-345.
- 20.** Wasserman C et al. Socioeconomic status, Neighborhood social conditions and Neural Tube Defects. American Journal of Public Health. 1998; 88 (11): 1674-1680.
- 21.** Jorge S. Lopez-Camelo, Orioli M. Heterogeneous Rates for Birth Defects in Latin America: Hints on Causality. Genetic Epidemiology. 1996; 13:469-481.
- 22.** Martínez de Villarreal L, Arredondo P, Hernández R, Villarreal J. Weekly Administration of Folic Acid and Epidemiology of Neural Tube Defects. Matern Child Health J. 2006; 10:397–401.
- 23.** Casal G, Osorio C, Landaeta M et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. European Journal of Clinical Nutrition. 2005; 59: 1064–1070.
- 24.** Maldonado A, Valencia D et al. Prevalence of Neural Tube Defects and Folic Acid Knowledge and Consumption-Puerto Rico 1996–2006. 2008; 57:10-13.
- 25.** Aldo R, Smithells D, Cacciani L, Botting B et al. Time trends in neural tube defects prevalence in relation to preventive strategies: An international study. Journal of Epidemiology and Community Health. 1999; 53(10):630-635.
- 26.** Sing au K, Ashley-koch A, Northrup H. Epidemiologic and genetic aspects of spina bifida and other neural tube defects. Developmental Disabilities Research Reviews. 2010; 16: 6-15.

- 27.** Meyer R, Wall A, Morgan A, Devine J, Powers K. Knowledge and Use of Folic Acid among North Carolina Women. *NCMJ* 2002; 63:18-22.
- 28.** Werler M, Louik C, Mitchell A. Achieving a public health recommendation for preventing neural tube defects with folic acid. *American Journal of Public Health*. 1999; 89 (11): 1637-1640.
- 29.** Lauren Frey and W. Allen Hauser. Epidemiology of Neural Tube Defects. *Epilepsia*. 2003; 44: 4-13.
- 30.** Cortés F, Hirsch S, Maza M. The importance of folic acid in present medicine. *Revista médica de Chile*. 2000; 128 (2).
- 31.** Zabala R, Waisman I, Corelli M, Tobler B. Ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural: consumo e información en mujeres en edad fértil de la Región Centro Cuyo. *Revista Scielo. Sociedad Argentina de pediatría*. 2011
- 32.** Patrick J. Stover. Recommended Levels of Folic Acid and Vitamin B12 Fortification. *Nutrition Reviews*. 2004; 62 N° 6:3-12.
- 33.** Lynn B. Bailey. Folate and Vitamin B12 Recommended Intakes and Status in the United States. *Nutrition Reviews*. 2004; 62:14-21.
- 34.** Zouhair O. Amarin and Ahmed Z. Obeidat. Effect of folic acid fortification on the incidence of neural tube defects. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2010; **24**: 349–351.
- 35.** Gucciardi E, Pietrusiak M, Reynolds D, Rouleau J. Incidence of neural tube defects in Ontario 1986-1999. *Canadian Medical Association*. 2002:167;237-240.
- 36.** F. Jorge David. L et al. Fortificación de harina de trigo en América latina y región del Caribe, legislación vigente y formulación. *Revista Chilena de nutrición Scielo*. 2004: Vol 31, N° 3.
- 37.** Romano P, Waitzma N, Scheffkr R, Randy D. Pi. Folic Acid Fortification of Grain: An Economic Analysis. *American Journal of Public Health*. 1995, Vol. 85, No. 5;667-676.
- 38.** Hertrampf E, Cortés F. National food-fortification program with folic acid in Chile. *Food and Nutrition Bulletin*. 2008: Vol 29, N° 2; 231-237.
- 39.** Cortes F, Mellado C, Hertrampf E, Alliende A, Castillo S. Frequency of neural tube defects in Chilean maternity hospitals during 1999. *Revista Medica de Chile*. 2001: V 129, N° 3.