

## ARTICULOS DEL CONO SUR - ARGENTINA

### *Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural<sup>(1)</sup>*

*Impact of folic acid fortification on women nutritional status and on the prevalence of neural tube defects*

Dra. Elvira B. Calvo<sup>1</sup> y Lic. Ana Biglieri<sup>1</sup>

#### Resumen

**Introducción.** Se evaluó el efecto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico (iniciada en 2003) sobre la ingesta de folatos en la población de mujeres en edad reproductiva y en embarazadas y los niveles séricos de folato y vitamina B<sub>12</sub> en los mismos grupos. Asimismo, se analizaron los cambios ocurridos en las tasas de defectos del tubo neural antes de la fortificación y después de ella.

**Población y métodos.** Se analizaron datos de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud sobre ingesta (recordatorio de las 24 h previas) y niveles séricos de folatos y vitamina B12 en una muestra probabilística de la población de mujeres de 10-49 años, incluso embarazadas, de todo el país.

Se analizaron datos de mortalidad y egresos hospitalarios por defectos congénitos asociados a ácido fólico pre-fortificación o posfortificación en las Series de Estadísticas de Salud oficiales.

**Resultados.** Las medianas de ingesta de folatos fueron 532 y 821 µg/día en mujeres de 10-49 años y embarazadas, respectivamente. La ingesta de ácido fólico de fortificación fue de 245 y 331 µg/día.

Se realizaron determinaciones bioquímicas en 5.322 mujeres en edad reproductiva y 1.321 embarazadas.

El 0,8% de las mujeres y el 2,7% de las embarazadas presentaron niveles de folato sérico menores de 3 ng/ml.

La tasa de mortalidad por anencefalia en el período 2000-2003 fue de 53,1 y en 2005-2006 fue de 23,3 por 100.000, con un descenso de 56%. La mortalidad por espina bífida disminuyó un 67% en el mismo período. Los egresos hospitalarios del sector público en 2005 disminuyeron con respecto al 2000 en 54% para anencefalia, 33% para encefalocele y 45% para espina bífida.

**Conclusión.** La fortificación de la harina con ácido fólico se asocia con ingestas y niveles séricos adecuados de folatos en las mujeres. En forma concurrente, se observa una reducción significativa en la prevalencia y mortalidad de los defectos del tubo neural.

#### Palabras claves:

Rev Soc Bol Ped 2010; 49 (1): 40-7: ácido fólico, defectos del tubo neural, ingesta, folato sérico, vitamina B<sub>12</sub>.

#### Summary

**Introduction.** In 2003 iron and folic acid fortification of wheat flour became mandatory in Argentina. Folate nutritional status was assessed in a national probabilistic sample of women 10-49 years old and pregnant women. Changes in the prevalence of neural tube defects (NTDs) were evaluated before and after fortification.

**Population and methods.** Data from the National Nutritional and Health Survey done in 2005 were used for folate intakes (24 hs dietary recall) and serum levels.

Fetal and infant mortality rates for NTDs were assessed in the period 2000-2006 from Vital Statistics Series, based on birth and death certificates. Prevalence of NTDs in hospital discharge statistics were analyzed in the pre and post fortification period.

**Results.** Median folate intakes were 532 and 821 µg/day in women 10-49 years-old and pregnant women, respectively. In both groups, folic acid from wheat flour represented 245 and 331 µg/day. Serum folate was assessed in 5.322 women 10-49 years old and in 1.321 pregnant women. Prevalence of serum folate concentration <3 ng/mL was 0.8% in women of child-bearing age and 2.7% in pregnant women.

Mortality rate due to anencephaly in 2000-2003 was 53.1 per 100.000 births and decreased to 23.3 per 100.000 births in 2005-2006. Spina bifida mortality rate decreased 67% in the same period. In a similar way, hospital discharge statistics showed a decrease of 54% for anencephaly, 33% for encephalocele, and 45% for spina bifida between 2000 and 2005.

**Conclusions.** Food fortification with folic acid was associated with adequate intakes and serum folate levels in women. Concurrently, NTDs prevalence and mortality showed a significant reduction.

#### Key words:

Rev Soc Bol Ped 2010; 49 (1): 40-7: folic acid, neural tube defects, intake, serum folate, vitamin B<sub>12</sub>.

<sup>1</sup> Dirección Nacional de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud, Buenos Aires  
Correspondencia: Dra. Elvira B. Calvo. ecalvo@ucmisalud.gov.ar

(1) Artículo original de Argentina, publicado en *Archivo Argentinos de Pediatría* 2008; 106: 492-8, que fue seleccionado para su reproducción en la XIV Reunión de Editores de Revistas Pediátricas del Cono Sur. Brasil 2009.

## Introducción

Los defectos de cierre del tubo neural (DTN) son las malformaciones congénitas más comunes del sistema nervioso central y probablemente las segundas en frecuencia después de los defectos cardíacos<sup>1</sup>. La relación entre los DTN y el ácido fólico, sugerida hace más de 50 años, ha sido reconocida a través de numerosos estudios clínicos y experimentales.

La suplementación con ácido fólico en el período periconcepcional previene una proporción sustancial de estas malformaciones.<sup>2,3</sup>

Diferentes países del continente han implementado la fortificación con ácido fólico de alimentos de consumo habitual –generalmente harinas– como medida principal de prevención, entre ellos Brasil, Canadá, Costa Rica, Chile, El Salvador, EE.UU., Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá y Perú. En Europa se ha optado por la fortificación voluntaria, para supervisar las consecuencias en la población anciana toda vez que puede enmascarar la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>.

En Argentina, el enriquecimiento de la harina de trigo fue establecido por Ley N° 25.630, sancionada en julio de 2002. La reglamentación (Decreto N° 597 /03), publicada en el Boletín Oficial el 14 de agosto de 2003, otorgaba plazos de 90 días para la fortificación de la harina de panificación y la de venta directa, de 180 días para las pastas secas y de 240 días para otros productos elaborados con harina. Esto implica que la población comenzó a estar expuesta parcialmente a la fortificación a partir de mediados de noviembre de 2003, y se habría completado en abril de 2004. La secuencia temporal es importante a la hora de establecer cuándo es esperable observar un impacto en los recién nacidos y se presume que sólo los partos producidos a partir del último trimestre de 2004 tuvieron alguna exposición al ácido fólico de fortificación en el período periconcepcional; para los nacimientos del 2005 la exposición habría alcanzado a la mayoría.

La cantidad de ácido fólico agregado (2,2 mg/kg de harina) se basó en un consumo estimado de 160 g/

día de pan (promedio país por adulto equivalente) 4 y permite predecir un consumo adicional de alrededor de 250 microgramos día.

En este artículo se revisa la información disponible para evaluar el efecto de la fortificación de la harina sobre el consumo y los niveles séricos de folatos en la población de mujeres en edad reproductiva y en embarazadas y los cambios ocurridos en las tasas de DTN a partir de estadísticas de salud.

## Población y metodología

### Situación nutricional de folatos en mujeres en edad fértil y en embarazadas

Se analiza la información pertinente de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS), realizada por el Ministerio de Salud.<sup>5</sup>

La ENNyS fue un estudio descriptivo de diseño transversal, para evaluar el estado nutricional a partir de indicadores alimentarios, antropométricos y bioquímicos.

El universo de estudio fue la población materno-infantil residente en localidades de 5.000 o más habitantes. Entre los grupos de estudio se encontraron las mujeres de 10-49 años y las embarazadas.

Se diseñó una muestra probabilística, estratificada por conglomerados y con representatividad regional para las mujeres en edad fértil y nacional para las embarazadas. Todos los sujetos firmaron un consentimiento informado.

*Ingesta:* La ingesta alimentaria fue evaluada por nutricionistas mediante recordatorio de 24 h en 6.605 mujeres de 10-49 años y 1.612 embarazadas. Los alimentos, bebidas y suplementos referidos fueron traducidos a nutrientes mediante la Tabla de composición química de alimentos elaborada por Argenfoods y completada para la ENNyS.

Los valores de ingesta total de folatos incluyen un porcentaje de folatos alimentarios y un porcentaje de ácido fólico sintético de los suplementos y fortificantes.

Para determinar la cantidad de ácido fólico proveniente de la fortificación se calcularon las ingestas de nutrientes por duplicado, cambiando los valores de la Tabla de Composición Química de Alimentos para incluir o no los niveles teóricos de fortificación de las harinas y sus derivados.

Se consideró “ingesta inadecuada” al consumo de nutrientes inferior al requerimiento medio estimado (EAR) correspondiente.<sup>6</sup>

Para el cálculo del porcentaje de mujeres con ingesta inadecuada de folatos se tradujo el ácido fólico sintético de fortificación a equivalentes de folato dietético (factor de corrección= 1,66).

*Determinaciones bioquímicas:* Las muestras se obtuvieron por punción venosa en condiciones de ayuno; la extracción, transporte y refrigeración se realizaron según normas de bioseguridad vigentes y el procesamiento posterior de acuerdo a protocolos establecidos.<sup>7</sup> Se obtuvo muestra de sangre en 5.322 mujeres y 1.321 embarazadas.

*Folato sérico:* El folato sérico se evaluó mediante análisis inmunométrico quimioluminiscente, técnica competitiva ECLIA en el módulo Elecsys Modular Analytics E170, Roche. Se definió como balance negativo a valores de concentración de folato sérico por debajo de 3 ng/ml, riesgo de déficit a valores entre 3 y < 6 ng/ml y adecuado ante valores superiores a 6 ng/ml.

*Vitamina B<sub>12</sub>:* Los niveles séricos de vitamina B<sub>12</sub> se determinaron mediante análisis inmunoenzimático de enlace competitivo por quimioluminiscencia, equipo Beckman Coulter ACCESS. El déficit de vitamina B<sub>12</sub> fue definido como concentración inferior a 150 pg/ml y la depleción con valores inferiores a 200 pg/ml (incluye la deficiencia).<sup>8</sup>

### **Series de Estadísticas de Salud**

Se analizaron datos sobre mortalidad y egresos por defectos congénitos asociados al ácido fólico correspondientes al período prefortificación y posfortificación de la harina de trigo con este nutriente.

Las principales patologías consideradas fueron: anencefalia (y similares, Q00), encefalocele (Q01) y espina bífida (Q05); en algunos casos se incluyeron, además, labio leporino (Q36) y fisura de paladar (Q37).<sup>9</sup>

La información sobre mortalidad infantil y fetal proviene de la Serie de Estadísticas Vitales entre los años 2000 y 2006.<sup>10</sup> La información sobre egresos hospitalarios de menores de 1 año en establecimientos del sistema público proviene de la Serie de Estadísticas de Servicios de Salud, año 2005, que también incluye información sobre el año 2000.<sup>11</sup>

En ambos casos, se solicitaron datos desagregados adicionales a la Dirección Nacional de Estadísticas e Información en Salud del Ministerio de Salud.

### **Análisis de datos**

Los datos de mortalidad por causas específicas fueron transformados a tasas por 100.000 nacidos vivos. Los datos de egresos hospitalarios del sistema público fueron transformados a tasas por 100.000, utilizando como denominador el total de egresos de menores de 1 año en cada período analizado.

Se calcularon las razones de tasas e intervalos de confianza del 95% en cada patología entre los años 2000 y 2005 mediante el Programa Epi-Info 3.2.

Los procedimientos de análisis de datos de la EN-NyS se pueden consultar en el Documento de Implementación oportunamente citado.

## **Resultados**

### **Ingesta**

#### *Mujeres en edad fértil*

- La mediana de consumo de folatos (alimentos y suplementos) fue 532,3 µg/día, con un intervalo intercuartílico de 328,4-807,5 µg/día.
- La proporción de mujeres en edad fértil con una ingesta inferior al requerimiento fue de 23,1% [IC 95%: 21,3-25,0].

- El ácido fólico proveniente de la fortificación presentó una mediana de ingesta de 245,2 µg/día con un intervalo intercuartílico de 127,7-393,2 µg/día.
- Sólo el 1,3% (IC 95%: 1,0-1,8) de las mujeres registró consumo de suplementos de ácido fólico.
- La mediana de ingesta de vitamina B12 fue de 3,59 µg/día con un intervalo intercuartílico de 1,90-6,14 µg/día. El porcentaje de mujeres con ingesta inferior al EAR fue 25,8% (IC 95%: 23,9-27,7).

#### Embarazadas

- La mediana de consumo de folatos (alimentos y suplementos) fue 821,1 µg/día, con un intervalo intercuartílico de 515,4-1320,2 µg/día.
- La proporción de embarazadas con una ingesta inferior al requerimiento fue de 25,4% [IC 95%: 20,9%-30,5%].
- El ácido fólico proveniente de la fortificación presentó una mediana de ingesta de 330,9 µg/día con un intervalo intercuartílico de 179,7-496,6 µg/día.
- En el caso de las embarazadas, existen recomendaciones de ingesta de suplementos de hierro y ácido fólico durante el embarazo. Igualmente, sólo el 22,9% [IC 95%: 18,9%-27,6%] de las embarazadas refirió haber consumido suplementos.
- Separando los grupos según ingesta o no de suplementos de ácido fólico, las respectivas medianas e intervalos intercuartílicos de consumo fueron: 1.533,4 µg/día (1.179,0-2.400,2), y 696,8 µg/día (430,7-1.004,1).
- La mediana de ingesta de vitamina B<sub>12</sub> fue de 4,08 µg/día, con un intervalo intercuartílico de 2,19-6,72 µg/día. El porcentaje de embarazadas con ingesta inferior al EAR fue 25,6% (IC 95%: 21,0-30,9). El 12,5% (IC 95%: 9,4-16,4) estaba recibiendo suplementos de vitamina B<sub>12</sub>.

En la *Tabla 1* se analiza el porcentaje de folatos aportado por los distintos grupos de alimentos; el mayor

porcentaje proviene del grupo “cereales y derivados”, por la presencia de harina de trigo fortificada.

**TABLA 1. Alimentos fuente de folatos: distribución porcentual en la población estudiada**

Fuentes de folatos	Mujeres de 10-49 años	Embarazadas
	% de la ingesta total	% de la ingesta total
Cereales y derivados	42,4	41,3
Frutas y hortalizas	29,7	31,5
Carnes, pescados y huevos	16,4	17,2
Leche, yogur y quesos	7,7	8,3
Azúcares, dulces y bebidas	2,1	1,3
	98,3	99,6

Los alimentos elaborados con harina de trigo más consumidos por ambas subpoblaciones se describen en la *Tabla 2*.

#### Folato y vitamina B<sub>12</sub> séricos

La prevalencia de balance negativo de folatos (valores menores de 3 ng/ml) en las mujeres de 10-49 años fue de 0,8% [IC 95%: 0,4-1,7]. La prevalencia de valores entre 3 y <6 ng/ml fue de 6,2% [IC 95%: 4,9-7,7].

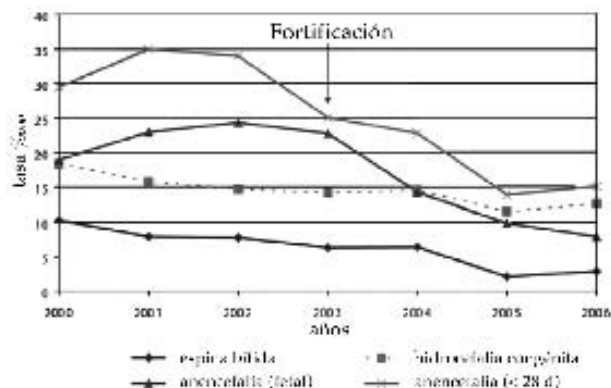
En las embarazadas, la prevalencia de balance negativo de folatos fue de 2,7% [IC 95%: 1,4-5,4] y el riesgo de déficit fue de 9,5% [IC 95%: 7,0-12,8].

Los valores de folato sérico no mostraron correlación con los niveles de ingesta, tanto al considerar los promedios como las prevalencias de déficit según tertiles de ingesta.

La prevalencia de depleción de vitamina B<sub>12</sub> sérica en mujeres de 10-49 años fue de 11,9% (IC 95%: 10,2-14,0), de las cuales el 3,4% (IC 95%: 2,5-4,7) presentó deficiencia.

En las embarazadas, la prevalencia de depleción de vitamina B<sub>12</sub> sérica fue 49,1% (IC 95%: 42,4-55,9) de las cuales el 18,2% (IC 95%: 13,6-24,0) presentó deficiencia propiamente dicha.

**FIGURA 1. Mortalidad fetal e infantil por causas seleccionadas 2000-2006**



### Morbimortalidad asociada a ácido fólico

Las tasas de mortalidad específica por anencefalia y por espina bífida en el período 2000-2006 se muestran en la *Figura 1*. En el caso de espina bífida se unificaron los óbitos fetales e infantiles. En la anencefalia se informan por separado, dado que la mortalidad fetal constituye un porcentaje muy importante del total y podría sufrir variaciones según la conducta médica ante el diagnóstico prenatal. Se incluyen las tasas de mortalidad infantil por hidrocefalia congénita –patología no asociada a folatos– como control.

Se puede observar un descenso en la mortalidad por espina bífida del 67,8% entre la tasa combinada 2000-2004 (7,71 por 100.000) y la tasa 2005-2006 (2,48 por 100.000).

En el mismo período, la mortalidad por hidrocefalia congénita descendió un 22,1%.

Para la anencefalia, donde las muertes son fetales o se producen en las primeras horas de vida, el año 2004 representa una transición en términos de la exposición a la fortificación con folatos, dado que por la temporalidad algunos embarazos fueron protegidos y otros no. La tasa combinada 2000-2003 fue de 53,1 por 100.000 y la tasa 2005-2006 fue de 23,3 por 100.000, lo cual representa un descenso del 56%.

Los egresos hospitalarios del sistema público de menores de 1 año por patologías asociadas al ácido fólico se observan en la *Tabla 3*. En este caso se comparan las tasas del año 2000 y 2005, por ser las publicadas por el sistema de estadísticas de salud. Se puede observar que todas las razones de tasas son significativas, así como los descensos evaluados en ese período.

### Discusión

La información disponible para evaluar el impacto de esta intervención nutricional universal presenta varias limitaciones. En cuanto a los niveles séricos de folatos, no se cuenta con datos comparables previos a la fortificación, dado que la ENNyS se realizó entre octubre de 2004 y julio de 2005. En un estudio realizado en 314 embarazadas<sup>12</sup> que concurrieron al Hospital Sardá para control prenatal antes de la 16<sup>a</sup>

**TABLA 2. Consumo de pan y otros derivados de harina de trigo en la población de mujeres y embarazadas según recordatorio de las 24 h previas**

Alimento	Mujeres en edad fértil		Embarazadas	
	% que consumió	Media ± DE (g)	% que consumió	Media ± DE (g)
Pan francés	56,7	111,4 ± 92,2	66,1	135,3 ± 106,5
Fideos secos	28,0	51,1 ± 37,8	34,4	52,8 ± 36,3
Harina de trigo	24,1	71,1 ± 58,1	23,8	72,3 ± 73,3
Pan criollo	14,2	119,0 ± 89,7	18,2	131,7 ± 115,2
Pan rallado	19,5	32,1 ± 20,6	12,9	33,2 ± 23,7
Galletitas de tipo Express	18,7	39,2 ± 29,7	16,1	49,1 ± 33,6
Galletitas de tipo Manón	13,3	54,4 ± 45,1	10,7	59,4 ± 55,5
Facturas simples	9,7	79 ± 46	10	92,5 ± 55,2



**TABLA 3. Egresos de menores de 1 año por defectos congénitos asociados a deficiencia de ácido fólico. Establecimientos del sistema público, años 2000 y 2005\***

Condición	Tasa 2005**	Tasa 2000**	Razón de tasas	IC 95%	p	Descenso (%)
Anencefalia	18,90	40,87	0,46	0,30 – 0,70	0,0001	53,8
Encefalocele	25,01	37,56	0,67	0,45 – 0,98	0,0335	33,4
Espina bífida	132,28	242,45	0,54	0,46 – 0,64	0,0000	45,4
Labio leporino	113,38	150,22	0,75	0,63 – 0,91	0,0023	24,5
Fisura paladar	72,81	112,67	0,65	0,51 – 0,81	0,0001	35,4

\* Sin información de Salta, Tucumán y Tierra del Fuego.

\*\* Tasas por 100.000 sobre el total de egresos de menores de 1 año. Los egresos de menores de 1 año fueron 181.066 en el año 2000 y 179.928 en el año 2005.

\* Los valores equivalentes en unidades de masa para comparación son:  $4,28 \pm 1,9$  ng/ml a  $16,41 \pm 4,19$  ng/ml.

semana de gestación entre diciembre 2000 y octubre 2002, 32,1% presentaron niveles de folato sérico inferior a 4,0 ng/ml. En la ciudad de Ushuaia, en 1995,13 el 45,7% de una muestra probabilística de embarazadas presentó niveles de folato sérico por debajo de 3 ng/ml.

No hay estudios sistemáticos de medición directa del contenido de ácido fólico en el pan, si bien el INAL/ANMAT realiza rutinariamente controles a nivel de los molinos elaboradores. Como parte de un estudio reciente en la región Centro-Cuyo<sup>14</sup> se analizaron muestras de pan de 26 panaderías de la región entre noviembre 2006 y marzo 2007, y el promedio de contenido de ácido fólico fue de 192,34 µg por 100 g de pan. Todas las muestras habían sido elaboradas con harina fortificada, aunque un 27% tenían niveles inferiores al límite mínimo.

No hay fuentes de datos completas que permitan definir la incidencia de defectos del tubo neural. Para estimarla se utilizaron datos de mortalidad fetal e infantil y de egresos hospitalarios de menores de 1 año.

Los datos de egresos hospitalarios son incompletos porque sólo se refieren al sistema público de salud y en estas series están excluidas 3 provincias (Salta, Tierra del Fuego y Tucumán), por no tener datos en alguno de los 2 años considerados. Por lo tanto, los valores absolutos de las tasas no son fidedignos, pero sí sus diferencias, asumiendo que en 5 años no hubo cambios en otros factores que

podieran ofrecer una explicación alternativa a la relación encontrada.

Los datos de mortalidad son completos en la medida que los respectivos certificados de nacimientos y defunciones sean completos. Como lo que se estudia son los cambios, si las posibles deficiencias de los certificados fueran constantes no afectarían la diferencia. En el caso de la anencefalia, la mortalidad puede considerarse equivalente a la incidencia; en la espina bífida, las tasas de mortalidad son necesariamente inferiores a las de incidencia.

El impacto de la fortificación de la harina con ácido fólico ha sido evaluado en algunos países con diferentes metodologías.

En Chile,<sup>15</sup> donde la harina de trigo tiene niveles de fortificación similares a los de Argentina y el consumo de pan es algo superior (240 g/día), se evaluaron los niveles de folatos antes y un año posterior a la fortificación en una cohorte de mujeres. La ingesta promedio de ácido fólico proveniente de fortificación fue 427 µg/día. El folato sérico promedio se incrementó de  $9,7 \pm 4,3$  a  $37,2 \pm 9,5$  nmol/l\* y el eritrocitario de  $290 \pm 102$  a  $707 \pm 179$  nmol/l y ninguna mujer posfortificación se encontró por debajo del intervalo de referencia. Datos preliminares<sup>16</sup> recientes muestran una disminución en la prevalencia de DTN del 43%.

En EE.UU., con niveles de fortificación algo menores (1,4 mg/kg), la disminución de prevalencia de DTN al nacer fue estimada en 19%.<sup>17</sup>

En Canadá, con niveles de fortificación de 1,5 mg/kg en las harinas de trigo y de maíz, la prevalencia de DTN disminuyó de 1,58 a 0,86 por mil nacimientos, representando una reducción del 46% (IC 95%: 40-51).<sup>18</sup>

Daly et al.<sup>19</sup> han desarrollado funciones que permiten predecir el efecto esperable de disminución en la incidencia de defectos del tubo neural según la cantidad de ácido fólico adicional: con 200 µg/día habría una reducción del 41% y con 400 µg/día disminuiría el riesgo en 47%.

En nuestro caso, los incrementos de la ingesta de ácido fólico por fortificación se estimaron en 250 µg/día en las mujeres y 330 µg/día en las embarazadas, algo inferiores a Chile y superiores a EE.UU. y Canadá.

La disminución del riesgo de anencefalia fue de 53% a 56% según el tipo de datos considerados.

La espina bífida, una patología no necesariamente letal, presenta mayor variación según se considere la mortalidad o los egresos hospitalarios, con descensos de 67% y 45%, respectivamente. Si se descontara el porcentaje de descenso de la mortalidad por hidrocefalo congénito –que podría estar asociado a otros factores relacionados con la atención– el cambio en la tasa de mortalidad por espina bífida también sería de 45%, coincidiendo con la prevalencia de egresos hospitalarios por esta causa.

Algunos autores han mostrado disminuciones en la incidencia de labio leporino y fisura de paladar asociadas a la prevención con ácido fólico. Un metaanálisis reciente<sup>20</sup> muestra un efecto protector de la suplementación con ácido fólico sobre la incidencia de labio leporino con fisura de paladar y sin ella, y menos claro en la fisura de paladar aislada. Un estudio sobre fisuras faciales en Noruega<sup>21</sup> también aporta evidencia de que los suplementos dietarios de ácido fólico reducen el riesgo de labio leporino con fisura de paladar y sin ella en un 39%, sin efecto aparente en la fisura de paladar aislada. Los datos de egresos hospitalarios en nuestro país muestran niveles de descenso entre 24% y 35% para estas patologías.

Un factor que debiera revisarse es la oportunidad de agregar vitamina B<sub>12</sub> a la fortificación. La preocupación es que mayores ingestas de ácido fólico pueden retrasar el diagnóstico de deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> –al no manifestarse la macrocitosis– y llevar a una neuropatía irreversible. Algunos autores<sup>22,23</sup> sostienen que este riesgo se ha incrementado, sobre todo en la población de adultos mayores, en la era posfortificación con folatos.

En el momento en que se formularon los antecedentes para la ley, no había evidencia de carencia de vitamina B<sub>12</sub> en la población argentina y la recomendación de los estamentos técnicos<sup>24</sup> era incluir esta vitamina cuando tal deficiencia estuviera documentada. A la luz de los resultados de la ENNyS que demuestran ingestas insuficientes y una prevalencia de deficiencia más depleción sérica de vitamina B<sub>12</sub> que alcanza al 49% de las embarazadas, estaría plenamente justificado modificar la Ley N° 25.630 en tal sentido.

## Conclusiones

El objetivo de la Ley N° 25.630 es la prevención de anemias y malformaciones del tubo neural. Se ha podido demostrar que la ingesta actual de folatos en una muestra representativa de la población meta de mujeres en edad fértil y embarazadas resulta adecuada y que la fortificación de la harina contribuye con más del 40% de tal ingesta. En estas mismas poblaciones, la prevalencia de niveles séricos inadecuados de folatos es baja: mujeres de 10-49 años 7% y embarazadas 12%.

En el período posterior a la fortificación de la harina, las tasas de mortalidad fetal e infantil y los egresos hospitalarios por malformaciones congénitas asociadas a deficiencia de ácido fólico han disminuido sensiblemente.

Si bien la cadena causal no puede ser probada en su totalidad, esta evidencia coincidente es altamente sugestiva.

Podría considerarse un ejemplo particularmente exitoso en muy corto plazo de una intervención nutricional en salud pública con enfoque poblacional.

## Agradecimientos

A la Lic. María de las Mercedes Fernández de la Dirección de Estadísticas e Información en Salud, por la provisión de bases de datos desagregados sobre mortalidad y egresos hospitalarios por causas.

A la Bioq. Laura Kogan por la provisión de datos bioquímicos detallados de la ENNyS.

## Bibliografía

1. Pitkin RM. Folate and neural tube defects. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(suppl):285S-8S.
2. MRC Vitamin Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991; 338:131-7.
3. Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-5.
4. Instituto Nacional de Estadística y Censos - Encuesta Nacional de Gastos de los Hogares 1996/1997. Total del País, resultados definitivos - Buenos Aires. INDEC: Vol. 4; 1998.
5. ENNyS. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Resultados 2007. Ministerio de Salud de la Nación, 2007. [Acceso: 3-11-08]. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/htm/Site/ennys/site>.
6. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. Washington, DC: National Academy Press; 2000.
7. ENNyS. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de Implementación. Ministerio de Salud de la Nación, 2005. [Acceso: 3-11-08]. Disponible en <http://www.msal.gov.ar/htm/Site/ennys/site>.
8. Gibson RS. *Principles of nutritional assessment*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2005. Págs. 597-630.
9. CIE-10. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima Revisión. Publicación Científica N° 554. Washington, DC; OPS/OMS, 1995.
10. Serie 5. Estadísticas Vitales. Información Básica. 2000-2006. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud.
11. Serie 11. Estadísticas de Servicios de Salud. Egresos de Establecimientos Oficiales por Diagnóstico. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información en Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud; 2005.
12. Perego MC, Briozzo G, Durante C, et al. Estudio bioquímico-nutricional en la gestación temprana en la Maternidad Sardá de Buenos Aires. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2005; 39(2):187-96.
13. CESNI. Proyecto Tierra del Fuego. Diagnóstico Basal de Salud y Nutrición. Buenos Aires: CESNI,1995; pág. 49.
14. Zabala R, Waisman I, Corelli M y Tobler B. Ácido fólico para prevenir defectos del tubo neural: consumo e información en mujeres en edad fértil de la Región Centro Cuyo. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106(4):295-301.
15. Hertrampf E, Cortés F, Erickson D, et al. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003; 133:3166-3169.
16. Hertrampf EF, Cortes F. National food-fortification program with folic acid in Chile. *Food Nutr Bull* 2008; (2 suppl) S251-S237.
17. Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, et al. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001; 285(23):2981-2986.
18. De Wals P, Tairou F, van Allen MI, et al. Reduction in neural-tube defects alter folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007; 357:135-42.
19. Daly S, Mills JL, Mollov AM, et al. Minimum effective dose of folic acid for food fortification to prevent neural-tube defects. *Lancet* 1997; 350(9092):1666-9.
20. Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, et al. Folic acid-containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: A meta-analysis. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79:8-15.
21. Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: National population based casecontrol study. *BMJ* 2007; 334: 464-470.
22. Wyckoff KF, Ganji V. Proportion of individuals with low serum vitamin B-12 concentrations without macrocytosis is higher in the post folic acid fortification period than in the pre folic acid fortification period. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(4):897-8.
23. Savaria Morris M, Jacques PF, Rosenberg IH, Selhub J. Folate and vitamin B-12 status in relation to anemia, macrocytosis, and cognitive impairment in older Americans in the age of folic acid fortification. *Am J Clin Nutr* 2007; 85:193-200.
24. OPS-CDC-MOD-UNICEF-INTA. Fortificación de harinas con hierro, ácido fólico y vitamina B12. Washington, DC; OPS, 2004. [Acceso: 29-10-08]. Disponible en: [http://www.paho.org/spanish/AD/FCH/NU/Chilereport2004\\_spanish.pdf](http://www.paho.org/spanish/AD/FCH/NU/Chilereport2004_spanish.pdf).