Efecto de la fortificación de la harina con ácido fólico sobre la evolución de las tasas de prevalencia al nacimiento de malformaciones congénitas en los hospitales chilenos del ECLAMC

Julio Nazer H¹, Lucía Cifuentes O², Alfredo Aguila R¹,
María Eugenia Juárez H³, María Pía Cid R^a,
María Loreto Godoy V^a, Karen García A^a,
Francisco Melibosky R^b.

Effects of folic acid fortification in the rates of malformations at birth in Chile

Background: The effects of folic acid fortification on neural tube defects is well known. Other reports show a beneficial effect of the fortification on orofacial clefts, urinary malformations and defects caused by limb reduction. **Aim:** To determine the changes in prevalence of congenital malformations after the start of flour folic acid fortification in Chile. **Material and methods:** The rates of 22 malformations occurring in the maternity of the University of Chile Clinical Hospital and other Chilean hospitals participating in the Latin American Collaborative Study of Congenital Malformations (ECLAMC) were compared before and after the start of flour folic acid fortification. **Results:** After the start of folic acid fortification a significant reduction in the rates of anencephalia, spina bifida and diaphragmatic hernia, was observed. The rates of all other malformations remained stable or increased. The rates of all malformations at the University of Chile Clinical Hospital had a steady increase until 2005 and were significantly higher than in the rest of hospitals participating in ECLAMC. **Conclusions:** Folic acid fortification was associated with an expected reduction in rates of spina bifida and anencephalia and an unexpected reduction in the rates of diaphragmatic hernia (Rev Méd Chile 2007; 135: 198-204).

(Key words: Abnormalities; Folic acid; Nervous system malformations; Spinal dysraphism)

Recibido el 25 de enero, 2005. Aceptado el 22 de junio, 2006.

¹Unidad de Neonatología, Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

²Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile.

^aInternos Facultad de Medicina Universidad de Chile

^bInterno de Facultad de Medicina Universidad Mayor

Correspondencia a: Dr. Julio Nazer H. Santos Dumont 999. Santiago de Chile. Fono: 9788462. E mail: jnazer@redclinicauchile.cl

El objetivo principal del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) es la de monitorizar las frecuencias de malformaciones congénitas (MC) con el fin de pesquisar variaciones de dichas frecuencias y alertar en el caso de presentarse un aumento brusco de alguna de ellas, tratar de descubrir las causas y poder hacer prevención primaria. Periódicamente hemos estado publicando en esta Revista nuestros resultados, tanto globales como de algún defecto específico.

En nuestra última publicación¹, con material hasta 1999, se demostró una tendencia significativa al aumento de las tasas de prevalencia al nacimiento de MC.

En Chile se inició un programa de fortificación de la harina de trigo con ácido fólico, con el objetivo de disminuir la frecuencia de defectos de cierre del tubo neural (DTN), lo que se ha conseguido satisfactoriamente^{2,3}. La disminución es de 51,9% para el total de los defectos del tubo neural, 66% para espina bífida aislada y 42% para anencefalia, lo que es altamente significativo al compararlo con el período prefortificación. Lo que no está claro aún es si este efecto preventivo del ácido fólico puede actuar sobre la ocurrencia de otras malformaciones congénitas. Sin embargo, hay publicaciones que comunican disminución de los riesgos para algunas malformaciones en mujeres que consumen diariamente ácido fólico en sus dietas. Gary Shaw de la *March of Dimes Birth Defects Foundation, California Birth Defects Monitoring Program*⁴, encontró 25% a 50% de reducción del riesgo para el nacimiento de niños afectados con fisuras orofaciales, comparadas con mujeres que no usaron esas vitaminas. De-Kun Li y cols⁵, demostraron un riesgo de sólo 15% de tener hijos con malformaciones urinarias en madres que recibieron multivitamínicos, en comparación con aquellas madres que no los recibieron. Yang y cols⁶ encontraron que los niños cuyas madres usaron multivitamínicos periconcepcionales, tenían un riesgo menor de tener defectos por reducción de miembros.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este trabajo es establecer las tasas actuales de prevalencia al nacimiento de

las malformaciones congénitas en forma global y por separado de cada una de ellas, en el período posfortificación de la harina con ácido fólico en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile (HCUCH) y en el resto de las maternidades chilenas del ECLAMC y compararlas con las obtenidas anteriormente, con el fin de comprobar si otros defectos congénitos, además de los de cierre de tubo neural, se benefician con la medida de fortificar la harina con ácido fólico.

PACIENTES Y MÉTODO

Desde el 1 de enero de 2000, y por disposición del Ministerio de Salud, se está fortificando en Chile la harina de trigo usada en la fabricación de pan y otros alimentos con 220 ug de ácido fólico por cada 100 g de harina, con el objetivo de tratar de prevenir la ocurrencia de defectos de cierre del tubo neural. El año 2000 fue considerado, para los efectos de evaluar los resultados, como un año de transición, ya que la harina fortificada comenzó a llegar a la población en marzo de ese año y los niños «fortificados» comenzaron a nacer a fines de año y a comienzos de 2001. Por lo tanto, en este trabajo se considera como antes de la fortificación el período anterior publicado 1995-1999¹ y como posfortificación al período 2001-2005.

La maternidad del HCUCH lleva un registro de todos los recién nacidos (RN) que presentan una o más MC en una base de datos disponible. De ahí se extraen los datos necesarios para este estudio. Del resto de los hospitales chilenos participantes del ECLAMC, tenemos datos hasta el año 2003, por lo que las comparaciones se harán con los pacientes nacidos hasta esa fecha. Durante el período, participaron en el estudio 13 hospitales chilenos, además del HCUCH.

Se compara las tasas de prevalencia al nacimiento de las MC del HCUCH con las de los otros hospitales chilenos participantes del ECLAMC y con el ECLAMC, sin Chile, que sería el grupo control, ya que en los países que conforman este grupo no se están fortificando aún la harina con ácido fólico. Del ECLAMC, al igual que a los hospitales chilenos, sólo tenemos datos hasta el año 2003.

RESULTADOS

En el periodo posfortificación con ácido fólico estudiado (2001-2005) ocurrieron 8.842 nacimientos en la maternidad del HCUCH. De ellos, 8.759 fueron nacidos vivos (NV) y 83 mortinatos (NM). Esto representa una mortinatalidad de 0,93%. En esta muestra se encontró 810 recién nacidos portadores de una o más malformaciones congénitas (9,16%; 810/8.842), 788 NV (9%) y 22 NM (26,5%; 22/83).

En la Tabla 1 se presenta un resumen de los datos de los 14 hospitales de Chile participantes del ECLAMC en el periodo 2001-2003 (posfortificación con ácido fólico). Aquí se aprecia que las

tasas globales de malformaciones congénitas difieren significativamente entre los distintos hospitales ($X^2 = 672,8$ con 13 grados de libertad; $p < 0,00001$), debido a una tasa muy alta en el HCUCH y altas en el Hospital Sótero del Río de Santiago, y hospitales de Rancagua, Linares y Puerto Montt. Por otra parte, hay hospitales que tienen tasas significativamente más bajas que el promedio chileno, como ocurre en los de Valdivia, Higuera de Talcahuano, Naval de Valparaíso, y Hospital Del Salvador, San Borja-Arriarán y San José de Santiago.

Si comparamos estas tasas con las obtenidas en el periodo prefortificación con ácido fólico (1995-1999) (Tabla 2), se puede observar que la

Tabla 1. Total de nacimientos, NV, NM, total de MF, MFV, MFM y sus respectivas tasas por 100, de los hospitales chilenos participantes del ECLAMC. Período 2001-2003

Hospital	Total nac.	NV	NM	TMF	MFV	MFM	TMF	MFV	MFM	Mort
HCUCH	5.765	5.714	51	484	470	14	8,4	8,2	27,5	0,9
R. Valdivia	6.088	6.040	48	85	84	1	1,4	1,4	2,1	0,8
H. Higuera	3.281	3.266	15	43	43	0	1,3	1,3	0,0	0,5
H. Naval	2.795	2.784	11	22	22	0	0,8	0,8	0,0	0,4
H. Rancagua	15.031	14.873	158	424	409	15	2,8	2,7	9,5	1,1
H. Linares	7.175	7.132	43	278	273	5	3,9	3,9	11,6	0,6
H. Pto. Montt	11.289	11.194	95	297	296	1	2,6	2,6	1,1	0,8
H. S. del Río	24.443	24.307	136	666	644	22	2,7	2,6	16,1	0,6
H. Salvador	10.542	10.477	65	156	153	3	1,5	1,5	4,6	0,6
H. San Borja	19.146	19.026	120	239	227	12	1,2	1,2	10,0	0,6
H. San José	16.687	16.575	112	238	232	6	1,4	1,4	5,4	0,7
H. Talca	12.346	12.268	78	273	256	17	2,2	2,1	21,8	0,6
H. Cauquenes	1.830	1.821	9	50	50	0	2,7	2,7	0,0	0,5
H. Curicó	5.169	5.135	34	128	122	6	2,5	2,4	17,6	0,7
Total	141.587	140.612	975	3.383	3.281	102	2,3	2,2	10,5	0,7

NV= Nacidos vivos. NM= Mortinatos. TMF= Total malformados. MFV= Malformados vivos. MFM= Malformados mortinatos. Mort= Mortinatalidad.

Tabla 2. Comparación de las tasas de MC entre el periodo prefortificación con ácido fólico (1995-1999) y el periodo posfortificación 2001-2003, de los hospitales chilenos del ECLAMC.

Hospital	1995-1999			2001-2003		
	RNV	RNM	Global	RNV	RNM	Global
HCUCH	7,7	18,8	7,9	8,2	27,5	8,4*
Maternidades chilenas	3,8	16,1	4,0	2,2	10,5	2,3*
Chile sin HCUCH	2,4	10,8	3,4	2,1	9,5	2,1*

* $p < 0,00001$.

tasa global de malformaciones en el HCUCH es significativamente más alta que en resto de las maternidades chilenas del ECLAMC, tanto en el período 1995-1999 ($X^2 = 336,9$; $p < 0,00001$) como en el período 2001-2003 ($X^2 = 266,9$; $p < 0,00001$). Se comprueba que mientras en el HCUCH las tasas siguen subiendo (7,9% a 8,4%) en el total de las maternidades chilenas participantes y en el total de las maternidades sin el HCUCH, se produce un descenso significativo de la tasa global de malformaciones ($X^2 = 368,1$; $p < 0,0001$).

Al comparar las tasas de malformaciones congénitas de las maternidades chilenas con las del resto del ECLAMC (Tabla 3), encontramos que en las maternidades chilenas la tasa global de malformaciones disminuyó significativamente en el período 2001-2003 respecto del período previo 1982-2000 ($X^2 = 485,9$; $p < 0,0001$). Lo opuesto ocurrió en el resto del ECLAMC ($X^2 = 772,7$; $p < 0,0001$) en que siguió la tendencia al alza.

Además, se puede apreciar que la tasa global de malformaciones en Chile fue significativamente

superior a la del resto del ECLAMC en el período 1982-2000 ($X^2 = 510,9$; $0,0001$), mientras que en el período 2001-2003 los valores se invierten: las tasas chilenas son significativamente inferiores a las del resto del ECLAMC ($X^2 = 470,2$; $p < 0,0001$) (Tabla 3).

Las tasas globales de malformaciones congénitas del HCUCH son significativamente mayores a las del resto de las maternidades chilenas y el resto del ECLAMC, en todos los períodos analizados: $X^2 = 1813,8$; $p < 0,000001$ en el período 1982-1988, $X^2 = 1067,8$; $p < 0,00001$ en el período 1989-1994, $X^2 = 960,2$; $p < 0,0000001$ en el período 1995-1999 y $X^2 = 492,6$; $p < 0,0001$ en el período 2001-2003 (Tabla 4).

En la Tabla 5 se presenta las tasas de prevalencia al nacimiento de 24 MC en ambos período, pre y posfortificación con ácido fólico. Se puede observar que sólo los DTN (anencefalia y espina bífida) disminuyeron significativamente sus tasas. De las restantes, todas subieron o mantuvieron sus tasas, con excepción de hernia diafragmática, que también bajó significativamente.

Tabla 3. Comparación de las tasas por ciento de prevalencia de malformaciones congénitas entre el total de Chile y el resto del ECLAMC (ECLAMC sin Chile). Períodos 1982-2000 y 2001-2003

Nacimientos	1982-2000		2001-2003	
	Chile	Resto ECLAMC	Chile	Resto ECLAMC
Tasa en total nacimientos	3,6	2,7*	2,3	3,4*
Tasa en nacidos vivos	3,5%	2,8	2,2	3,3
Tasa en nacidos muertos	11,9%	5,7	9,9	11,4

* $p < 0,0001$.

Tabla 4. Comparación de tasas por ciento de malformaciones congénitas. Período 1982-1988, 1989-1994, 1995-1999 y 2001-2003 entre maternidades chilenas, resto del ECLAMC y Hospital Clínico Universidad de Chile

Programa	1982-1988			1989-1994			1995-1999			2001-2003		
	NV	NM	Global	NV	NM	Global	NV	NM	Global	NV	NM	Global
Matern chilenas	2,92	8,54	2,97	2,35	10,45	2,6	3,84	16,05	3,96	2,2	9,9	2,3
Resto ECLAMC	2,43	4,00	2,4	2,64	5,84	2,73	2,98	8,52	3,11	3,3	11,4	3,3
Hosp. U. Chile	6,3	13,27	6,4	6,56	18,2	6,63	7,74	18,75	7,86	8,2	27,5	8,4 *

$p < 0,00001$.

Tabla 5. Comparación de tasas de prevalencia de 24 malformaciones congénitas en maternidades chilenas del ECLAMC, antes y después de la fortificación con ácido fólico. Periodos 1982-1999 y 2001-2003

	1982-1999	Maternidades chilenas		Tasa %
		Tasa %	2001-2003	
Agenesia renal	34	0,2	7	0,2
Anencefalia	107	0,8	12 ↓	0,3**
Ano imperforado	56	0,4	15	0,4
Anotia-microtia	62	0,4	18	0,5
Artrogriposis	15	0,1	3	0,1
Atresia duodeno	16	0,1	11 ↑	0,3*
Atresia esófago	39	0,3	6	0,2
Atresia yeyuno	12	0,1	0	0,0
Cefalocele	34	0,2	3	0,1
Espina bífida	123	0,9	14 ↓	0,4*
Genitales ambiguo	20	0,1	7	0,2
Hernia diafragm	53	0,4	1 ↓	0,1**
Hidrocefalia	83	0,6	34 ↑	1,0*
Hidronefrosis	91	0,6	40 ↑	1,2*
Hipospadias	73	0,5	38 ↑	1,1**
Labio leporino	162	1,2	35	1,0
Lux, caderas	29	0,2	30 ↑	0,9**
Microcefalia	26	0,2	32 ↑	0,9**
Onfalocele	34	0,2	6	0,2
Paladar hendido	61	0,4	27 ↑	0,8*
Polidactilia	147	1,0	64 ↑	1,9**
Riñón poliquístico	50	0,4	11	0,3
Sindactilia	61	0,4	35 ↑	1,0**
S. de Down	279	2,0	97 ↑	2,8*
* < 0,05				** < 0,001
Maternidades participantes antes y después de la fortificación con ácido fólico				
Hospital	Nacimientos			
	1982-1999	2001-2003		
Reg. Valdivia	40.467	6.088		
Higueras Talcahuano	70.029	3.281		
Naval Valparaíso	11.375	2.795		
Reg. Rancagua	17.341	15.031		
Linares	833	7.175		
Total	140.045	34.370		

DISCUSIÓN

Las tasas globales de MC del HCUCH se van incrementando a través del tiempo a lo largo de los 4 periodos analizados ($p < 0,0001$), en cambio,

las tasas de prevalencia al nacimiento de MC del total de las maternidades y de las maternidades chilenas sin el HCUCH, muestran una diferencia sustancial entre los distintos periodos analizados, aumento hasta 1999 y descenso significativo pos-

teriormente ($X^2 = 40,7$; $p < 0,00001$). Las tasas del resto del ECLAMC (ECLAMC sin Chile) en cambio, siguen creciendo significativamente a lo largo del tiempo ($X^2 = 1,571$; $p < 0,00001$), llegando al máximo en el último período 2001-2003, al igual que el HCUCH, que sigue subiendo hasta 2005. Esta tendencia significativa al aumento en las maternidades chilenas hasta 1999, se observa también en el resto del ECLAMC, que sigue en ascenso hasta el año 2003 ($X^2 = 1,571$; $p < 0,00001$). Sin embargo, Chile, a diferencia del ECLAMC, en el período 2001-2003 baja significativamente sus tasas (Tabla 4).

Hemos considerado hasta 1999 el período prefortificación y al período 2001-2003 como posfortificación. Los resultados demostrarían entonces que en el primer período la tendencia secular de las tasas de MC era a aumentar, tanto en Chile como en el resto del ECLAMC, y que a partir de ese momento, mientras el resto del ECLAMC sigue aumentado en forma significativa, en Chile, por el contrario, las tasas caen significativamente. Recordemos que la muestra del resto del ECLAMC la consideramos, para los efectos de esta investigación, como el «Grupo control», ya que en los países que lo conforman, no se hace prevención fortificando con ácido fólico la harina ni ningún otro alimento.

Esto estaría demostrando la acción beneficiosa del ácido fólico en la prevención primaria de estos defectos congénitos, además de lo ya demostrado para la prevención de defectos de cierre del tubo neural (DTN).

La pregunta que se nos plantea es si la disminución de las tasas de prevalencia de los DTN, son capaces por sí solas, de explicar la disminución global de MC ocurrida en las maternidades chilenas. Para resolver esta interrogante retiramos de la muestra todos los casos de DTN (anencefalia, espina bífida y cefalocele), en ambos períodos, pre y posfortificación y comparamos las tasas en ambos períodos. Al hacerlo observamos que la tasa global de MC, excluyendo los casos de DTN, disminuye en 33,8% en el período posfortificación, disminución que era de 35% cuando incluíamos los DTN en el análisis. Por lo tanto, la disminución de las tasas totales no puede atribuirse exclusivamente a la reducción de las tasas de DTN.

¿Cómo explicar la diferencia entre la evolución de las tasas globales de MC en el HCUCH y el resto

de las maternidades chilenas del ECLAMC? Una posibilidad es que sea debido a la gran heterogeneidad que existe entre los distintos hospitales, en lo que se refiere a tasas de prevalencia de MC. Otra posible explicación sería que esta aparente divergencia se debiera a que exista en las maternidades chilenas, excluyendo al HCUCH, un subregistro de malformaciones menores, que son de alta frecuencia, pero con poca importancia clínica, como angiomas planos, nevus pequeños, fistulas auris, etc. Una tercera hipótesis explicativa que apunta en la misma dirección es que en el período posfortificación, 2001-2003, entraron al ECLAMC maternidades con gran número de nacimientos, como los hospitales Salvador, San José y San Borja-Arriarán de Santiago, que comunican tasas muy bajas de malformaciones congénitas (1,5%, 1,4% y 1,2%), respectivamente, lo que incide, por su gran volumen de nacimientos, en la disminución global de las tasas. Probablemente en ellos también ha habido un subregistro de malformaciones menores, debido a la presión asistencial que hay en esos establecimientos.

Decidimos estudiar las frecuencias de cada una de las malformaciones mayores por separado, comparando las tasas antes y después de la fortificación, en el total de las maternidades que en algún momento participaron en el ECLAMC. Elegimos malformaciones mayores de diagnóstico obvio, para evitar diferencias por subregistro o sobrerregistro. Comparamos las tasas de prevalencia al nacimiento de 22 MC mayores y más frecuentes del período 1995-1999 (prefortificación) con las obtenidas en el período posfortificación (2001-2003), de las maternidades chilenas y del HCUCH. Se pudo comprobar las tasas de prevalencia al nacimiento de cada una de estas malformaciones en las maternidades chilenas, en algunos casos difieren entre los dos períodos: hubo un aumento significativo en las tasas de sindactilia ($p = 0,029$) y luxación de caderas ($p = 0,000025$), mientras que hubo una disminución significativa en anencefalia ($p = 0,00004$), cefalocele ($p = 0,011$) y espina bífida ($p = 0,0000131$) en el período posfortificación.

Sin embargo, es necesario hacer notar que en ambos períodos, los hospitales que han participado en el ECLAMC, no son los mismos.

Para mejorar esta comparación estudiamos las tasas de malformaciones sólo de aquellas materni-

dades que estuvieron activas y aportaron datos tanto en el periodo anterior a la fortificación como después de ella (Hospital Regional de Valdivia, Hospital Higuera de Talcahuano, Naval de Valparaíso, Regional de Rancagua y Hospital de Linares). Los resultados, que se observan en la Tabla 5 demuestran diferencias en las tasas de varios diagnósticos: En el periodo 2001-2003 disminuyeron significativamente las tasas de anencefalia ($p < 0,00001$), espina bífida ($p < 0,0055$) y hernia

diafragmática ($p = 0,00097$); y aumentaron en forma significativa atresia duodenal ($p = 0,0059$), hidrocefalia ($p = 0,0109$), hidronefrosis ($p = 0,0018$), hipospadias ($p = 0,0001$), luxación de cadera ($p = 0,00001$), microcefalia ($p < 0,0001$), paladar hendido ($p = 0,0096$), polidactilia ($p = 0,0001$), sindactilia ($p = 0,000037$) y síndrome de Down ($p = 0,0019$). Las otras 11 MC consideradas no sufrieron variaciones significativas (Tabla 5).

REFERENCIAS

1. NAZER J, ARAVENA T, CIFUENTES L. Malformaciones congénitas en Chile. Un problema emergente. (Periodo 1995-1999). *Rev Méd Chile* 2001; 129: 895-904.
2. NAZER J, LÓPEZ CAMELO J, CASTILLA EE. Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latino América. *Rev Méd Chile* 2001; 129: 531-9.
3. CASTILLA EE, ORIOLI IM, LÓPEZ-CAMELO J, GRACA DUTRA M, NAZER J. Preliminary data on changes in Neural Tubes Prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J of Medical Genetics*. 2003; 123 A: 123-8.
4. LÓPEZ-CAMELO, ORIOLI M, GRACA DUTRA M, NAZER J, RIVERA N, OJEDA ME ET AL. Reduction of birth Prevalence Rates of Neural Tubes Defects after folic acid fortification in Chile. *Am J of Medical Genetics* 2005; 135A: 120-5.
5. SHAW GM, LAMMER EJ, WASSERMAN CR, OMALEY CC, TOLAROVA MM. Risk of orofacial clefts in children born to women using multivitamins containing folic acid preconceptionally. *Lancet* 1995; 345: 393-6.
6. ITIKALA PR, WATKINS ML, MULINARE J. Maternal multivitamin use and orofacial clefts in offspring. *Teratology* 2001; 63: 79-86.
7. DE-KUN LI, DALING JR, MUELLER BA, HICKOK DE, FANTEL AG, WEISS NS. Periconceptional multivitamin use in relation to the risk of congenital urinary tract anomalies. *Epidemiology* 1995; 6: 212-8.
8. YANG Q, KOURY M, OLNEY R, MULINARI J. Does periconceptional multivitamin use reduce the risk for limb deficiency in offspring? *Teratology* 1997; 8: 157-61.
9. HERTRAMPF E, CORTÉS F, ERICKSON JD, CAYAZZO M, FREIRE W, BAILEY LB ET AL. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003; 133: 3166-9.
10. FREIRE WH, HERTRAMPF E, CORTÉS F. Effect of folic acid fortification in Chile: Preliminary results. *Eur J Pediatr Surg* 2000; 10 (Suppl 1): 42-3.