

**ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO EN
LATINOAMÉRICA PARA LA PREVENCIÓN DE DEFECTOS DEL TUBO
NEURAL EN EMBARAZADAS DE 15-35 AÑOS**

**Natalia Andrea Correa Uribe
Daniel Felipe Durán León
Diego Felipe López Patiño
Marianela Sánchez Cifuentes
Alanna Carolina Silva Robertson
Carlos Mario Soto Niño**

**Universidad El Bosque
Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2021**

Estrategias de administración de ácido fólico en Latinoamérica para la prevención de defectos del tubo neural en el embarazadas de 15 – a 35 años

N. A. Correa; D. F. Durán; D. F. López; M. Sánchez; A. C. Silva & C. M. Soto

ESTRATEGIAS DE ADMINISTRACIÓN DE ÁCIDO FÓLICO EN LATINOAMÉRICA PARA LA PREVENCIÓN DE DEFECTOS DEL TUBO NEURAL EN EMBARAZADAS DE 15-35 AÑOS

**Natalia Andrea Correa Uribe
Daniel Felipe Durán León
Diego Felipe López Patiño
Marianela Sánchez Cifuentes
Alanna Carolina Silva Robertson
Carlos Mario Soto Niño**

Director (a): Dra. Arlin Martha Bibiana Pérez Hernández

Trabajo de Grado para Optar por el Título de Médico Cirujano

Universidad El Bosque

Estrategias de administración de ácido fólico en Latinoamérica para la prevención de defectos del tubo neural en el embarazadas de 15 – a 35 años

N. A. Correa; D. F. Durán; D. F. López; M. Sánchez; A. C. Silva & C. M. Soto

Facultad de Medicina
Pregrado en Medicina
Bogotá
2021



La Universidad El Bosque no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia

Agradecimientos

En primer lugar, a nuestra directora del trabajo de grado la Dra. Bibiana Pérez Hernández docente del área de Investigación en Salud, quien, con sus conocimientos y apoyo, nos guió a través de cada una de las etapas de este proyecto para alcanzar los resultados planteados desde un inicio. Asimismo, a la Universidad El Bosque por brindarnos todos los recursos, herramientas y espacios necesarios para llevar a cabo el proceso de investigación. Finalmente, agradecer al equipo de trabajo por el apoyo y dedicación que se tuvo para obtener el rendimiento esperado.

Dedicatoria

Primero a nuestros familiares involucrados en estos años de carrera profesional, por su apoyo incondicional para permitirnos formarnos como médicos de la más alta calidad. Además, también dedicar este trabajo de grado a todos y cada uno de los profesores, y los responsables del área administrativa de la facultad de medicina, quienes nos permitieron un aprendizaje continuo y constante, facilitando nuestro proceso de crecimiento como médicos de la Universidad El Bosque.

Tabla de contenido

<i>Lista de Tablas</i>	8
<i>Lista de Figuras</i>	9
<i>Resumen</i>	10
<i>Palabras clave</i>	10
<i>Abstract</i>	11
<i>Key words</i>	11
1.	13
2.	15
3.	17
4.	20
5.	22
5.1.	22
5.2.	22
6.	23
6.1.	23
6.2.	24
6.2.1.	24
6.2.2.	24
6.2.3.	25
6.2.4.	25
7.	26
7.1.	27

7.3.	32
8.	36
8.2.	38
8.3.1.	41
8.4.1.	41
8.4.2.	42
8.4.3.	43
8.4.4.	43
8.5.1.	49
8.5.2.	49
8.5.3.	51
8.5.4.	52
9.	53
10.	59
11.	60
12.	61
13.	62
14.	69
14.1.	69
14.2.	75
14.3.	80
14.3.1.	80
14.3.2.	80

Estrategias de administración de ácido fólico en Latinoamérica para la prevención de defectos del tubo neural en el embarazadas de 15 – a 35 años

N. A. Correa; D. F. Durán; D. F. López; M. Sánchez; A. C. Silva & C. M. Soto

14.4. 82

Lista de Tablas

Tabla 1. <i>Estrategias de búsqueda de las bases de datos seleccionadas</i>	29
Tabla 2. <i>Criterios de inclusión y exclusión en la selección de estudios</i>	30
Tabla 3. <i>Características de los artículos incluidos en el análisis narrativo y resultados de la revisión</i>	38
Tabla 4. <i>Riesgo de Sesgo Estudios Cualitativos (CASP)</i>	39
Tabla 5. <i>Riesgo de Sesgo Estudio Cohorte (CASP)</i>	39
Tabla 6. <i>Riesgo de Sesgos Estudio observacional (STROBE)</i>	40
Tabla 7. <i>Descripción de los artículos identificados.</i>	44
Tabla 8. <i>Extracción de datos</i>	72
Tabla 9. <i>VARIABLES seleccionadas</i>	79

Lista de Figuras

<i>Figura 1.</i> <i>Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión Sistémica</i>	33
<i>Figura 2.</i> <i>Diagrama de flujo de la revisión sistemática de artículos</i>	36

Resumen

Objetivo: Describir las estrategias empleadas actualmente en Latinoamérica para la suplementación de ácido fólico en embarazadas de 15 a 35 años y su relación con la incidencia defectos del tubo neural.

Método: mediante la declaración de PRISMA, se realizó una revisión sistemática de las estrategias implementadas en los países de América Latina, utilizando criterios de búsqueda, específicos para cada base de datos, y de inclusión y exclusión de los artículos. **Resultados:** estrategias implementadas en

Argentina, Chile, Costa Rica, México, Perú y Colombia mostraron una disminución de entre 33% a 59% en la prevalencia de defectos del tubo neural. **Conclusiones:** Considerando los rendimientos y su aplicabilidad en las poblaciones más vulnerables a las DTN, la fortificación de mujeres embarazadas, mediante el uso de harina de trigo, se presenta como las estrategias más viables en los países latinoamericanos.

Palabras clave

Suplementación, Ácido Fólico, malformaciones congénitas, embarazo, estrategias de administración

Abstract

Goal: To describe the strategies currently used in Latin America for the supplementation of folic acid in pregnant women aged 15 to 35 years and its relationship with the incidence of neural tube defects.

Methodology: by means of the PRISMA statement, a systematic review of the strategies implemented in the Latin American countries was carried out, using search criteria, specific for each database, and the inclusion and exclusion criteria for articles.

Results: strategies implemented in Argentina, Chile, Costa Rica, Mexico, Peru, and Colombia showed a decrease of between 33% to 59% in the prevalence of neural tube defects.

Conclusions: Considering the yields and their applicability in the populations most vulnerable to NTDs, the fortification of pregnant women, using wheat flour, is presented as the most viable strategy in Latin American countries.

Key words

Supplementation, Folic Acid, congenital malformations, pregnancy, management strategies

1. Introducción

El presente trabajo lleva a cabo una revisión sistemática de la literatura, o, definida en el campo de la medicina como una: «síntesis de la evidencia disponible». Este proceso consiste en la revisión de aspectos cuantitativos y cualitativos de estudios primarios, con el objetivo de resumir la información existente con respecto a un tema en particular, recolectando los artículos de interés, analizándolos y comparándolos, mediante una investigación observacional y retrospectiva, sintetizando los resultados principales de múltiples investigaciones.

Concretamente, se realiza una búsqueda exhaustiva de información para actualizar conceptos básicos referente a la administración de ácido fólico como suplemento para mujeres embarazadas de 15 a 35 años en Latinoamérica, y su posible relación con la incidencia de malformaciones congénitas. Todo esto para proporcionar un aporte en la prevención de las malformaciones congénitas que afectan a las madres y niños actualmente.

Por este motivo, la revisión de este trabajo está enfocada en describir la suplementación de ácido fólico que han implementado los países latinoamericanos, y de esta manera, concluir cuál modelo es el más efectivo. Esto se logra evaluando qué país ha obtenido los mejores resultados en materia de prevención de defectos congénitos del tubo neural.

Consideramos que existe un vacío del conocimiento respecto a cuáles son las estrategias para la suplementación de ácido fólico, refiriéndonos a estrategias a como se da el ácido fólico y en las cantidades optimas. Las revisiones existentes se enfocan en comparar las tasas de defectos del tubo neural antes y después de la suplementación, pero como tal, no especifican con cual estrategia de suplementación se demostró mayor eficacia y accesibilidad para lo la población.

Otro punto importante para el desarrollo de este proyecto es la deficiencia de folato, siendo casi inexistente, observándose una alta prevalencia de un pobre consumo de Ácido fólico en la mayoría de los países y en la mayoría de los grupos poblacionales. Por ello, es importante notar que los datos presentados no consideran la inequidad que existe de acuerdo con la zona geográfica del país, siendo el mayor problema dado en áreas rurales, o de acuerdo con etnicidad, por ende, la población en mayor riesgo determinada es la comunidad indígena.

El fenómeno que se ha relacionado con deficiencia de ácido fólico son los defectos del tubo neural, el cual comprende una serie de malformaciones del sistema nervioso central, como la anencefalia, espina bífida y encefalocele. Estas alteraciones pueden tener consecuencias a largo plazo con el recién nacido, e incluso algunas malformaciones pueden ser incompatibles con la vida (como lo es la anencefalia). De allí la importancia de identificar la mejor estrategia para la suplementación de ácido fólico y vitamina B12 quienes han demostrado éxito en la reducción de la incidencia y prevalencia de estos defectos.

Enfocándose en la población estudio de mujeres gestantes de 15 a 35 años, se busca describir cómo es la administración de ácido fólico en los diferentes países de Latinoamérica, y a su vez comparar las situaciones de los distintos países, dando a conocer de esta manera cuáles son los países que tienen una mejor suplementación de ácido fólico. Todo esto enmarcado en los 27 ítem enmarcados en la declaración de PRISMA.

2. Justificación

El consumo de ácido fólico es indispensable durante el embarazo, en especial, en la prevención de malformaciones congénitas (1), evitando complicaciones en muchos aspectos de la vida de las madres gestantes y su círculo familiar (2). Su ingesta previene, antes y durante el embarazo, los defectos congénitos relacionados en el desarrollo de la masa cerebral y la médula espinal, impidiendo la generación de anemia, neuropatía periférica en la madre, o anormalidades congénitas en el feto, debido a bajos niveles de folatos (3). Sumado a esto, gracias a su metabolismo y los beneficios que este trae, si se realiza una ingesta apropiada de suplementos, como puede ser el 1-metilfolato, previene complicaciones con el embarazo (4).

Se puede relacionar la disminución en la prevalencia de los defectos del tubo neural, con la suplementación preconcepcional de ácido fólico, considerándose trascendental en la prevención de malformaciones congénitas (5). Mientras que su distribución geográfica y poblacional de las enfermedades, se explica gracias a los factores nutricionales, y no por factores genéticos exclusivos de una comunidad, como lo puede ser la suplementación preconcepcional de ácido fólico y la prevención de los defectos del tubo neural, los cuales tienen soporte epidemiológico para ser una recomendación de aplicación clínica (6).

Sumado a esto, según Zapata et al (7), toma mayor relevancia los defectos del tubo neural que ocurren entre los días 17 y 30 después de la concepción, debido a que una gran proporción de los embarazos en el mundo no son planificados, en especial, en los países latinoamericanos. Y por tal motivo, el autor plantea adoptar políticas de fortificación obligatoria con ácido fólico con alimentos de alto consumo en estas poblaciones, particularmente la harina de trigo y el maíz.

Este tipo de estrategias puede llegar a ahorrar millones de dólares, tanto a nivel de servicios de salud, como a nivel familiar como afirma la OMS (2). A nivel operacional de las instituciones, el costo de estas acciones es mínimo, comparado con el costo de las cirugías, terapia física y rehabilitación de los niños que nacen con algún defecto de tubo neural; y a nivel personal, los gastos que la familia tiene que costear, en caso de que tenga algún bebé con estos problemas.

Entrando más a detalle en Latinoamérica, por ejemplo, Argentina, luego de la fortificación de la harina de trigo en 2003, la mortalidad por anencefalia y espina bífida descendió en un 67,8% (24). En el caso de Chile, después de la fortificación en el año 2000, los casos de defectos del tubo neural disminuyeron en 51,9%, donde un 66% corresponde a espina bífida y un 42% para anencefalia (8).

En contraste, en Colombia, como plantea Castaño et al (9) no hay datos de prevalencia de los defectos del tubo neural antes de 1993, año en que se reportó una prevalencia de 6,73 por 10.000, y donde se informó una prevalencia de 9,9 por cada 10.000 en un período comprendido entre 2001 y 2007. Y también el autor comenta que no existen datos que estimen el impacto del consumo preconcepcional de ácido fólico.

Esta información es similar a la de Cavero_Carbonell et al (6), quien afirma que Colombia no cuenta con suficientes bases para estudiar la situación en la que se encuentra el país actualmente, referente a la fortificación con ácido fólico. Aún así, el autor reconoce que se tienen presentes las consecuencias generadas por una deficiencia nutricional en el embarazo, y por ello se han implementado medidas por parte del gobierno de las cuales siguen sin obtenerse resultados que disminuyan la incidencia de estas malformaciones.

3. Planteamiento del Problema

Las anomalías congénitas a nivel mundial afectan a uno de cada 33 lactantes, causando 3.2 millones de discapacidades al año, y se calcula que anualmente 270.000 recién nacidos, fallecen, durante los primeros 28 días de vida, por estas causas (2). Entre las anomalías que se pueden encontrar están los defectos del tubo neural (anencefalia y espina bífida) con una incidencia de 300.000 casos al año en el mundo (6).

En España, se determinó la prevalencia de los defectos que se dan en el tubo neural, con una cifra de 8 por cada 10.000 nacidos vivos, donde el riesgo de presentarlo aumenta cuando existen antecedentes familiares. De forma que mujeres con un embarazo previo afectado presentan un riesgo de recurrencia del 2% a 3% y con dos embarazos previos de un 10% a 15% (5).

A saber, las anomalías congénitas pueden interferir en la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Como lo menciona Cavero_Carbonell et al (6), crea un desequilibrio emocional de las familias, gastos médicos e implicaciones sociales, ya que los tratamientos necesarios para mejorar su salud mental están estrictamente relacionados con la calidad de vida tanto de los afectados, como de sus familias.

En el caso de Latinoamérica, todavía no se ha alcanzado un consumo adecuado de ácido fólico en las madres gestantes, según la OMS (2). Una de las causas planteadas por esta organización, es la falta de información, el desconocimiento de los beneficios de tomar micronutrientes, y de las consecuencias de su deficiencia. Asimismo, las mujeres perciben más la necesidad de hierro durante el embarazo, pero no de otros micronutrientes tan importantes como el ácido fólico y su importancia de consumo regularmente.

Por otro lado, un estudio realizado a poblaciones estudiantiles se encontró que las jóvenes universitarias colombianas se preocupan principalmente por los alimentos que puedan aumentar los niveles de

colesterol o que predisponen al aumento de peso, pero no hay un particular interés de los estudiantes sobre la salud reproductiva y su relación con los patrones de alimentación. En el estudio se identificó este desconocimiento al ver que el 50% de las mujeres encuestadas afirmó haber escuchado alguna vez sobre el ácido fólico, pero la información relacionada con el beneficio preventivo era desconocida (6).

Por otra parte, la falta de conocimiento de este suplemento era la carencia de estos en los servicios de atención prenatal, la falta de dinero para comprarlos, temor de tener algún efecto secundario o simplemente, el olvidar ingerirlo. Lo preocupante, dice la OMS, es que la causa más importante, en la deficiencia en el consumo de ácido fólico, es la falta de creación de un hábito de consumo de estos tipos de alimentos, como los vegetales de hoja verde, espinacas, lentejas, frijoles y frutas cítricas (2). No obstante, países como Venezuela, en un 99%, administran la ingesta de ácido fólico mediante harina de trigo, aunque algunos fortifican con harina de maíz, como El Salvador y Guatemala (10).

Sin embargo, son muy pocos los países de Latinoamérica con programas de monitoreo y evaluación, que recojan, a nivel poblacional, encuestas realizadas en mujeres no embarazadas de 15 a 49 años sobre los biomarcadores, incluyendo folatos y vitamina B12. Asimismo, muy pocos países en la región tienen sistemas de vigilancia bien estructurados que se enfoquen en defectos al nacimiento, en particular, defectos del tubo neural. Además, están los datos del grupo de Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), pero como está basado en reportes de hospitales que participan voluntariamente, no son representativos de la población (6).

En el caso de Colombia, según el DANE (Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas) (11), para el año 2018 se presentaron 162.949 nacidos vivos y en el año 2019, según los reportes preliminares, fueron en total 158.058. En relación con las malformaciones congénitas en el reporte de eventos de defectos congénitos publicado por el Instituto Nacional de Salud del año 2017, con lo que respecta a las malformaciones congénitas determinó que: “Dentro del grupo de malformaciones congénitas, la mayor proporción se encontró en los defectos congénitos del sistema osteomuscular con un 25,9% y una prevalencia de 27,9 casos por 10.000 nacidos vivos, de los cuales las malformaciones de los miembros superiores e inferiores presentan la mayor proporción para malformaciones óseas y la gastrosquisis fue el diagnóstico más frecuente en las malformaciones musculares (n=168) con una prevalencia de 2,6 casos por 10.000 nacidos vivos”.

“En segundo lugar se encontraron los defectos congénitos del sistema circulatorio con una proporción de 21,5% y una prevalencia de 23,2 casos por 10.000 nacidos vivos. Como último punto, se encontraron los defectos congénitos del sistema nervioso central con una proporción de 15,1% y una prevalencia de 16,3, en este grupo el defecto más frecuente fue la microcefalia (n=335); los defectos del cierre de tubo neural (n=155) los cuales representaron el 14,7% del total de casos de sistema nervioso central y prevalencia de 2,4 casos por 10.000 nacidos vivos”.

Autores como Cavero-Carbonell et al. (6), así como la OMS (2), afirman que existe un vacío de conocimiento respecto a cuáles son las estrategias para la suplementación de ácido fólico, las revisiones respecto a este tema, ya que las existentes solo se enfocan en mencionar las tasas de incidencia de defectos del tubo neural antes y después de los programas de fortificación de estos. Sin embargo, la principal limitante de estos trabajos es que, aunque demuestran que existía una disminución en la

incidencia de los defectos del tubo neural, no consideran cual de las diferentes estrategias de suplementación se asocian a un mayor a este tipo de resultados.

Por las razones mencionadas, es pertinente establecer estrategias eficaces, para informar a la población sobre la importancia del ácido fólico antes y durante el embarazo, los beneficios que esta trae consigo y la disminución de malformaciones en los fetos y enfermedades por déficit de este en las madres. También es necesario generar una mayor conciencia y responsabilidad, en cuanto a la implementación de una estrategia para la ingesta adecuada de ácido fólico, con el fin de prevenir defectos congénitos.

Estrategias de administración de ácido fólico en Latinoamérica para la prevención de defectos del tubo neural en el embarazadas de 15 – a 35 años

N. A. Correa; D. F. Durán; D. F. López; M. Sánchez; A. C. Silva & C. M. Soto

4. Pregunta de Investigación

¿Cuál es la mejor estrategia de administración de ácido fólico para la prevención de defectos del tubo neural en mujeres embarazadas de 15 a 35 años en Latinoamérica?

5. Objetivos

5.1. Objetivo General

Determinar las mejores estrategias empleadas actualmente en Latinoamérica para la suplementación de ácido fólico en embarazadas de 15 a 35 años y su relación con la incidencia defectos del tubo neural.

5.2. Objetivos específicos

- Comparar la incidencia de malformaciones congénitas del tubo neural asociadas al consumo de vitamina B9 en distintos países de Latinoamérica.
- Recolectar información sobre las diferentes estrategias de suplementación de vitamina B9 en Latinoamérica, específicamente en mujeres embarazadas de 15 a 35 años.

6. Marcos de Referencia

6.1. Antecedentes

En 2014 se publicó un artículo que revisó por primera vez datos en la Latinoamérica, encontrándose datos de siete países, donde se comparaba los niveles previos y posteriores a la fortificación. Chile, por ejemplo, había logrado un 57% de reducción en la prevalencia de defectos del tubo neural de 19 por cada 10.000 nacimientos a 8,1; Costa Rica del 41,5% de 10,1 a 5,8; Argentina del 45% de 32 a 17,6; y Brasil del 33% de 31,4 a 24,3. Los datos actualizados del CDC (*Centers of Disease and Control and Prevention*) o en español, el Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, enmarca una reducción del 50% en Chile y del 35% en Costa Rica después de la fortificación (6).

Un factor de reducción puede ser el tipo de población. En el caso de Costa Rica y Chile tienen poblaciones muy homogéneas, sobre todo de clase media, por lo que usaron alimentos que tienen un consumo muy alto, por ejemplo, en Chile, utilizaron el pan (95% consumo) y en Costa Rica también fortificaron una serie de alimentos de alto consumo y cobertura, incluyendo la harina de maíz, arroz y leche. Al punto de que tienen la prevalencia de defectos del tubo neural más baja del mundo, 6,9 por cada 10.000 habitantes, incluso menor que la de Estados Unidos.

Podría ser una política pública, en la medida en que se documente una alta prevalencia de deficiencia. Es más común en personas que no comen carne. Costa Rica también incluyó la fortificación con vitamina B12 y esa deficiencia disminuyó a niveles muy bajos. Cabe aclarar que, con vitamina B12 se pueden fortificar los mismos alimentos que se fortifican con folato y el costo es muy bajo.

6.2.Marco Conceptual

6.2.1. Malformaciones Genéticas

Las anomalías o malformaciones congénitas son también conocidas como defectos o enfermedades de nacimiento, las cuales se definen como irregularidades estructurales o funcionales. Por ejemplo, trastornos metabólicos que se producen durante la vida intrauterina y pueden ser identificados antes de nacer, al nacer o después de nacer (11).

Según Corral (12) estos defectos no tienen una etiología clara, pero se conoce que la inadecuada alimentación, la deficiencia en los suplementos alimentarios, que son entregados y formulados a las madres gestantes, y distintos factores ambientales, se han relacionado con una mayor incidencia en cuanto a un inadecuado desarrollo embrionario y, por ende, malformaciones genéticas.

Por otro lado, Montilva et al (10) define este concepto como la agrupación de cualquier tipo de error en el desarrollo físico, psíquico, funcional, sensorial o motor, como también alteraciones moleculares y los errores congénitos del metabolismo, que pueden ocurrir durante la vida intrauterina y que puedan ser detectado durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida.

6.2.2. Deficiencia de Ácido Fólico

Se puede considerar una deficiencia de ácido fólico cuando presenta concentraciones de folato sérico menores a 9ng/ml en eritrocitos. De igual forma, una deficiencia se puede dar cuando las reservas corporales de folatos son menores a 12-15 mg, o cuando supera los 4 meses con estas concentraciones de esta vitamina (3).

6.2.3. *Revisión de Literatura Sistemática*

Es una investigación sobre materiales publicados que proporcionan un examen de literatura reciente o actual, cubriendo una amplia gama de temas en varios niveles de exhaustividad, basados en análisis de literatura que pueden incluir resultados de investigaciones (13). La revisión puede reflejar el estado del arte y también puede incluir revisiones como una forma literaria (2).

Para llevar a cabo este tipo de revisión se requiere una búsqueda descriptiva y exhaustiva de los artículos, que permite luego desarrollar una síntesis de carácter narrativo, incorporando un análisis cronológico, conceptual o temático (9). Un proceso como estos brinda la posibilidad de consolidar e integrar la información, evitando redundancias y omisiones en un tema específico (14).

A pesar de esto, una revisión de literatura sistémica carece de una intención explícita para analizar los datos recopilados. Es decir, las posibles conclusiones están abiertas al sesgo, que puede ocasionar, involuntariamente, la exclusión de importantes apartados de la literatura o no cuestionando la validez de las declaraciones hechas. Esto se debe principalmente a la selección por parte de los autores a la literatura que respalde sus intereses, otorgando una validez inmerecida a una hipótesis específicamente escogida (11).

6.2.4. *Revisión Sistemática Cualitativa*

Hace alusión a un método que integra y/o compara los hallazgos de estudios cualitativos, buscando temáticas que se encuentran a través de este tipo de estudios individuales. En cuanto a la búsqueda, esta puede ser selectiva y deliberada a una afirmación específica, y por ello, se realiza una síntesis narrativa y un análisis temático que puede incluir modelos conceptuales (4).

1. Metodología

En este nuevo capítulo, se abordará el método utilizado para el cumplimiento de los objetivos planteados en esta investigación, siendo el punto central, la revisión sistemática de literatura frente a la administración de ácido fólico a mujeres gestantes de entre 15 a 35 años en los diferentes países de Latinoamérica. Para ello fue implementado la declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) por sus siglas en inglés, o Ítems de referencia para publicar Protocolos de Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis, presentado por González de Dios et al. (13).

La declaración PRISMA, es una lista de comprobación de 27 puntos y un diagrama de flujo divididos en seis grandes grupos: Título y Resumen, Resumen, Introducción, Método, Resultados, Discusión (ver Anexo I). Además de establecer normas para mejorar la calidad de la presentación de las revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA) (15), cuenta con un carácter iterativo del proceso de desarrollo de una RS y evalúa el riesgo de sesgo de los estudios o de los resultados (4).

Por otra parte, es crucial tener claro ciertos criterios de la metodología de esta investigación. Uno de ellos es la realización de RS, en la cual se utilizó una herramienta de síntesis de información para poder contestar la pregunta de investigación, y de esta manera, poder evaluar si el trabajo de investigación responde a la metodología empleada para resolver dicho interrogante.

También, en cuanto a las consideraciones éticas, esta investigación salvaguarda la propiedad intelectual de los autores, respecto a las teorías, conocimientos diversos, y por consiguiente, realiza un método de citación, precisando las fuentes bibliográficas. Para ello, como menciona la resolución 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, dicha revisión sistemática se clasificó como: sin riesgo dado. Esto indica que no

hay ninguna intervención, modificación intencional de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de la población objeto.

Y, por último, dentro del contexto latinoamericano, se analizaron comunidades en riesgo por su condición socioeconómica y por lejanía a medianas cabeceras urbanas. Teniendo en cuenta los estudios seleccionados, no se tienen datos certeros sobre cuál es su condición ante la fortificación de alimentos básicos y comunes dentro de la canasta familiar. Ante esto, se plantea que estos grupos no son beneficiarios de este tipo de estrategias de salud pública, ya que no tienen capacidad de llegar a ellos por su lejanía, refiriéndose así a grupos indígenas alejados de la sociedad.

1.1. Selección de Estudios

Para la selección de los estudios, fueron ejecutados los primeros 10 ítems de la Declaración de PRISMA. Como se mencionó anteriormente se dividen los 27 puntos, distribuidos en siete secciones, Título, Resumen, Introducción, Método, Resultados, Discusión y Financiación. La primera sección, nombrada **Título**, se compone del ítem **Título**, en el cual se identificó si la investigación es una RS, MA o ambas. Para el caso, el título de esta investigación abarca este primer ítem.

La segunda sección, el **Resumen**, incorpora un único ítem, el **Resumen estructurado**, donde se incluyó los antecedentes, objetivos, fuente de los datos, criterios de elegibilidad de los estudios entre otros aspectos que se pueden ver directamente en el Anexo I, donde se presentó detalladamente cada uno de los puntos de la declaración PRISMA.

Continuando, la tercera sección, **Introducción**, con los ítems de **Justificación**, y **Objetivos**. Cabe aclarar que esta sección es totalmente ajena a la Introducción de este trabajo, el cual es netamente

académico. Entrando a más a profundidad, la Justificación describió lo que se conoce del tema y la necesidad de la elaborar el RS, su importancia y a la controversia existente sobre las intervenciones a revisar, siendo esto tratado en el capítulo 2, con el mismo nombre. Lo mismo sucede con el cuarto ítem, los Objetivos, surgieron de las preguntas que se deseaban contestar, en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (acrónimo PICOS), siendo presentados en el capítulo 5 con el mismo nombre.

Terminado de aclarar el desarrollo de los cuatro primeros ítems de la declaración de PRISMA, es momento de abordar la cuarta sección, el **Método**, compuesto de 12 ítems que permitieron el cumplimiento de los objetivos planteados. Esta sección fue descrita en la metodología de esta investigación.

El quinto ítem, **Protocolo y Registro**, indicaron la existencia de un protocolo de revisión al que se pueda acceder en la plataforma PROSPERO (*Prospective Register of Systematic Review*) o Registro Prospectivo Internacional de Revisiones Sistemáticas, siendo una base de datos en línea, de acceso abierto de protocolos de revisión sistemática sobre temas relacionados con la salud. En este caso, utilizando el código de referencia de esta investigación, 215483 y accediendo a la URL: <https://www.crd.york.ac.uk/prospero>, se puede llevar el proceso de revisión.

Seguidamente, el sexto ítem, los **Criterios de Elegibilidad**, consistieron en especificar las características de los estudios y del proceso de búsqueda de la investigación. En este caso fueron seleccionados 4 criterios: el *sujeto de estudio*, la estrategia de suplementación con ácido fólico en relación con las malformaciones congénitas; los *participantes*, las mujeres embarazadas en Latinoamérica de 15 a 35 años; las *intervenciones*, la suplementación con ácido fólico; y el *resultado*

principal al que debe estar dirigido los estudios, las variaciones en las incidencias de malformaciones del tubo neural en países con diferentes políticas y estrategias implementadas en cuanto a la suplementación de ácido fólico.

Como séptimo ítem se encuentra las **Fuentes de información** implementadas como bases de datos o contacto con los autores, así como la fecha de la última búsqueda realizada. Fueron seleccionadas las bases de datos de LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud), PubMed, SciELO (*Scientific Electronic Library Online*) y Literatura gris.

Esto permitió continuar con el octavo ítem, **Búsqueda**, o estrategia completa de búsqueda electrónica en las fuentes de información. En cada una de las bases de datos se utilizaron tres términos o descriptores de búsqueda: *Ácido fólico*, *Malformaciones Congénitas*, *Defectos del Tubo Neural* y *Fortificación*. No obstante, la estrategia de búsqueda se enfoca al uso de los filtros de búsqueda de cada una de las bases de datos (ver Tabla 1).

Tabla 1. Estrategias de búsqueda de las bases de datos seleccionadas

Base de Datos	Estrategias de Búsqueda
LILACS	tw:(ácido fólico AND (db:("LILACS") AND mj:("Ácido Fólico" OR "Defectos del Tubo Neural" OR "Embarazo" OR "Anomalías Congénitas") AND la:("es"))) AND (year_cluster:[2000 TO 2020])) AND (db:("LILACS") AND mj:("Ácido Fólico" OR "Defectos del Tubo Neural" OR "Anomalías Congénitas" OR "Embarazo" OR "Deficiencia de Ácido Fólico" OR "Embarazo en Adolescencia" OR "Vitamina B 12") AND type_of_study:(("prevalence_studies" OR "screening_studies" OR "incidence_studies" OR "evaluation_studies" OR "risk_factors_studies" OR "systematic_reviews" OR "prognostic_studies") AND la:("es"))) AND (year_cluster:[2000 TO 2020])
SCIELO	(ácido fólico) OR (defectos tubo neural) AND in:("cub" OR "chl" OR "col" OR "ven" OR "spa" OR "per" OR "mex" OR "pry" OR "ury" OR "bol" OR "arg" OR "cri") AND la:("es") AND year_cluster:("2012" OR "2015" OR "2010" OR "2013" OR "2005" OR "2007" OR "2016" OR "2018" OR "2017" OR "2014" OR "2019" OR

	"2008" OR "2011" OR "2006" OR "2009") AND wok_subject_categories:(("medicine, general & internal" OR "health care sciences & services" OR "health policy & services" OR "obstetrics & gynecology" OR "nutrition & dietetics" OR "medical ethics" OR "public, environmental & occupational health" OR "medicine, legal") AND is_citable:(("is_true") AND type:(("research-article" OR "review-article" OR "undefined" OR "rapid-communication" OR "letter" OR "book-review" OR "editorial"))
PUBMED	(((((("folic acid"[MeSH Terms] OR ("folic"[All Fields] AND "acid"[All Fields]) OR "folic acid"[All Fields]) OR supplementation[All Fields]) OR Benefits[All Fields]) OR ("reinforcement, psychology"[MeSH Terms] OR ("reinforcement"[All Fields] AND "psychology"[All Fields]) OR "psychology reinforcement"[All Fields] OR "reinforcement"[All Fields])) OR ("neural tube defects"[MeSH Terms] OR ("neural"[All Fields] AND "tube"[All Fields] AND "defects"[All Fields]) OR "neural tube defects"[All Fields])) OR ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])) OR ("public health"[MeSH Terms] OR ("public"[All Fields] AND "health"[All Fields]) OR "public health"[All Fields])) AND ("latin america"[MeSH Terms] OR ("latin"[All Fields] AND "america"[All Fields]) OR "latin america"[All Fields]) AND (medline[sb] AND ("2000/01/01"[PubDate] : "2020/12/31"[PubDate]) AND ("nih funded"[Filter] OR "fda funded"[Filter] OR "cdc funded"[Filter]))

Sumado a la estrategia de búsqueda, el ítem número nueve, la **Selección de Estudios**, requirió de un proceso de condensación de los estudios resultantes en cada una de las bases de datos, por lo que se imparte unos criterios de inclusión y exclusión (ver Tabla 2).

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión en la selección de estudios

Selección de Estudios	Criterios
Criterios de inclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios observacionales. - Estudios cualitativos. - Estudios cohorte. - Estudios de revisión bibliográfica. - Estudios descriptivos de corte transversal. - Literatura gris.
Criterios de Exclusión	<ul style="list-style-type: none"> - Estudios presentados en países europeos. - Estudios de canada, africa, Asia - Estudio observacional / cohorte prospectiva en Estados Unidos respecto a la tasa de embarazo anual afectados por defectos del tubo neural.

Luego, el décimo ítem, el *Proceso de extracción de datos*, o la descripción de los métodos de extracción de datos de los estudios. Inició con una reunión de los participantes o autores de esta investigación, Natalia Correa, Daniel Durán, Diego López, Marianela Sánchez, Alanna Silva y Carlos Soto, con el fin de decidir aquellos artículos idóneos para el objetivo principal de la investigación. Se asignó a Natalia y Daniel cubrir LILACS, a Diego y Marianela enfocarse en SCIELO, y a Carlos y Alanna centrarse en PUBMED, recalcando, en todo momento las estrategias de búsqueda, tanto los filtros de búsqueda, los criterios de elegibilidad, y los de inclusión y exclusión. Debido a la abundancia de artículos, se decidió añadir un nuevo filtro de búsqueda, el año de publicación, del 2000 al 2010, y de esta manera, obtener una cantidad de estudios considerable.

Por otra parte, Diego y Marianela extrajeron nuevamente datos de forma independiente mediante un formulario de extracción de datos estandarizado, incluyendo la descripción de la intervención, el diseño del estudio, la metodología analítica y los resultados del estudio.

Estos artículos preseleccionados fueron puestos a prueba bajo dos revisiones. La primera consistía en leer el título, resumen y palabras clave, con el fin de detectar el enfoque del estudio; en seguida, se prosiguió a la segunda revisión, aplicando los criterios de inclusión y exclusión, de aquellos artículos seleccionados luego de la primera revisión. Estos fueron

1.2. Características de los artículos incluidos en la revisión

Continuando con la declaración PRISMA, y luego del proceso de extracción de datos, se realizó una *Lista de datos* (ítem 11), donde se enumeró y se definió todas las variables de búsqueda de información. Para esta RS fueron seleccionadas: *Malformaciones congénitas relacionadas con la deficiencia de ácido*

fólico, Dosis de ácido fólico suministrado a la gestante, Tiempo en el que se suministra el ácido fólico a la gestante, Edad gestacional, Edad de la gestante, Antecedentes ginecobstétricos de la gestante y Sexo neonato. Con cada una de las variables se llevó a cabo su definición conceptual, su relación operacional, y la determinación de la relación de las variables, y sus tipos y escalas de medición (ver Anexo IV).

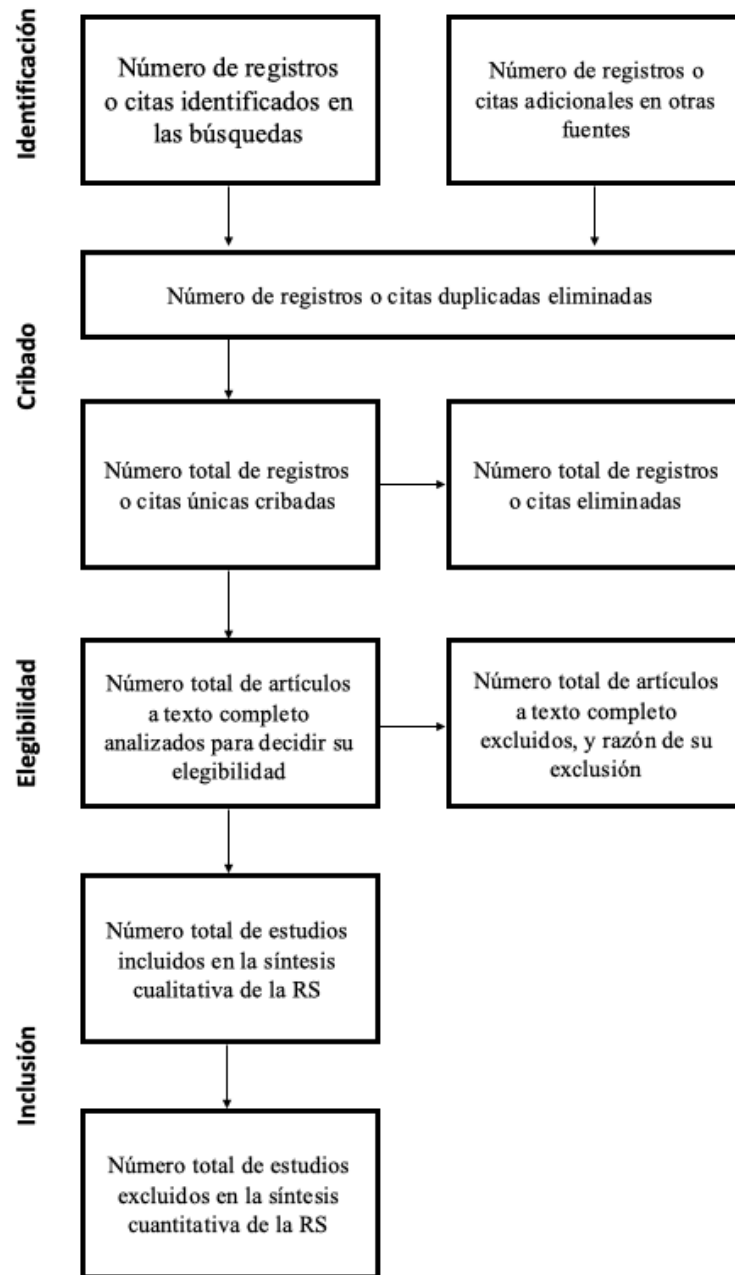
1.3. Evaluación de la calidad de los artículos incluidos en la revisión

Llegado a este punto, ya con los artículos seleccionados para la RS, se determinó el ítem número 12, el ***Riesgo de sesgos en los estudios individuales***, donde se elaboró una tercera revisión de los artículos, mediante la implementación de dos listas de chequeo. La primera, conocida como Checklist de CASP (*Critical Appraisal Skills Programme*), en español Programa de Habilidades de Evaluación Crítica (ver Anexo III), fue utilizada para la evaluación de estudios de tipo cualitativo y riesgo de sesgo en estudio de cohortes. Y la segunda, la Checklist de STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) o en español, el Fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología (ver Anexo III), para evaluar el riesgo de sesgo en estudios de tipo observacional. También, para medir el nivel de certeza de la evidencia, se utilizó la escala GRADE, la cual proporciona un marco consistente para los autores, y así presentar la certeza de la evidencia en su revisión.

Este análisis de riesgo de sesgo permite crear el ítem número 13, las ***Medidas Resumen***. En este punto se mencionaron las razones del riesgo de cada uno de los artículos, y la justificación de los resultados del sesgo. Y por último, para culminar con la sección 3 de la declaración de PRISMA, no se elaboró el ítem 16, ***Análisis adicionales***.

La cuarta sección de la declaración de PRISMA es **Resultados**, compuesto por 7 ítems, que tiene como propósito principal presentar los resultados obtenidos de los puntos de la sección 3. El primero de ellos, y numerado con el ítem 17, fue la *Selección de estudios*, el cual, mediante un diagrama de flujo, presentó la selección de los artículos para elaborar el RS. Y este diagrama tomó como referencia la Figura 1, ejemplificando las diferentes fases de una revisión sistemática.

Figura 1. Diagrama de flujo de la información a través de las diferentes fases de una revisión Sistemática



El ítem 18, las *Características de los estudios*, se presentaron los datos extraídos del ítem 10 (Procesos de extracción de datos), teniendo en cuenta las particularidades de cada uno de los artículos. Luego, el ítem 19 expuso los *Riesgos de sesgo en los estudios*; y el ítem 20 los *Resultados de los estudios individuales*, es decir, el dato resumen para cada grupo de intervención. Adicional a esto, el ítem 21, la *Síntesis de resultados*, referente al Nivel Socioeconómico, la incidencia DNT, las estrategias de administración del ácido fólico y el nivel de ácido fólico en la sangre.

Los ítems siguientes, 22 y 23, *Riesgos de sesgo entre sujetos* y *Análisis adicionales*, no fueron incorporados en esta investigación. Esto permite continuar con la quinta sección, la **Discusión**, compuesta de 3 ítems, el **Resumen de la evidencia**, o el resumen de los hallazgos principales de la RS; las **Limitaciones** del estudio; y sus **Conclusiones**, las cuales fueron enfocadas en la interpretación general de los resultados.

Finalmente, la última sección de la declaración de PRISMA, la **Financiación**, con el ítem 27, *Financiación*. Este se indicó las fuentes de financiamiento de esta investigación u otro tipo de apoyos.

Cabe aclarar que la profundización de cada uno de estos ítems puede verse en el Anexo I.

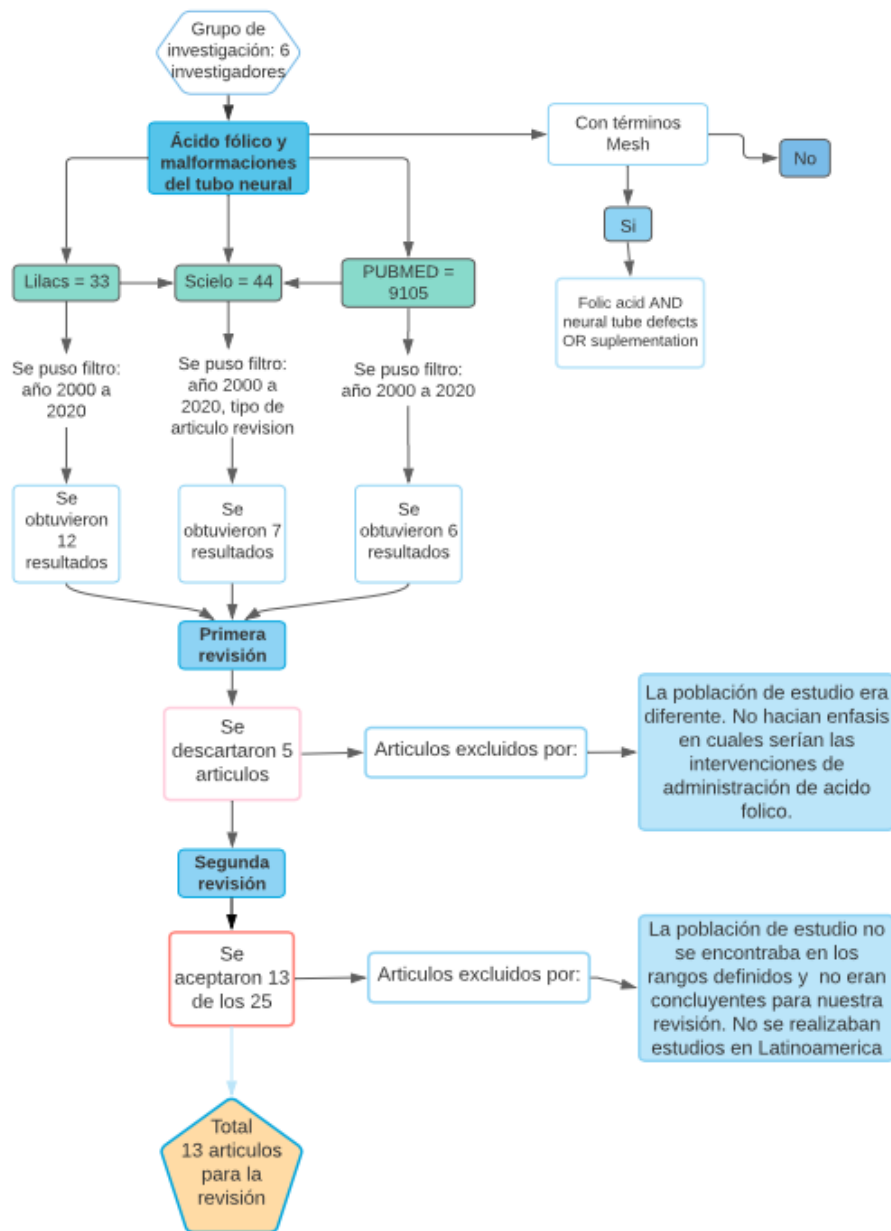
6. Resultados

6.1. Selección de estudios

Teniendo en cuenta las estrategias de búsqueda definidas en la metodología, el proceso de selección de artículos obtuvo los siguientes resultados. En principio, se consultaron tres bases de datos, LILACS, SciELO y PubMed, las cuales obtuvieron 35, 44 y 9108 resultados de posibles artículos. Sin embargo, al establecer el periodo de publicación de los artículos, del año 2000 al 2021, se obtuvieron resultados de 12, 7 y 6 estudios respectivamente, para un total de 25 investigaciones

Estos 25 artículos preseleccionados fueron puestos a prueba por los criterios de inclusión y exclusión. En la primera revisión que consistía en analizar el título, resumen y palabras clave, se descartaron cinco artículos que no presentaban un enfoque similar al objetivo de esta investigación. Luego, gracias a la segunda revisión, que constaba de leer todos los artículos, y bajo los criterios de inclusión y exclusión determinar aquellos artículos pertinentes para el propósito de esta revisión sistémico, se descartaron siete investigaciones, dejando un total de 13 artículos. En la Figura 2 puede verse el diagrama de flujo del proceso de selección de los artículos (ver Figura 2).

Figura 2. Diagrama de flujo de la revisión sistemática de artículos



Por otro lado, Diego y Marinela, que fueron los encargados de realizar la búsqueda de la literatura gris, en internet a través de las diferentes estrategias, específicamente en países cuyas tasas de DTN disminuyeron, donde documentos como guías o leyes sobre la fortificación con ácido fólico fueron

incluidos. Entre ellas encontraron la guía para la fortificación de alimentos con los micronutrientes de la OMS (2), la cual recomienda una suplementación de ácido fólico durante la etapa preconcepcional en las mujeres es de 400 microgramos al día; la página del ministerio de salud de Argentina, con la ley nacional 25630 del año 2002, donde el ministerio de salud a través del instituto nacional de alimentos se encarga de asegurar la fortificación de la harina de trigo con diferentes nutrientes, entre ellos el ácido fólico con una cantidad de 2.2 mg por kg de harina. Mientras que, en las Américas, la harina de trigo, de maíz o ambas son alimentos de consumo general y excelentes vehículos para la fortificación con hierro, ácido fólico, vitaminas B y otros nutrientes fundamentales.

6.2. Características de los estudios

Para esta sección de la investigación, la Tabla 3 presenta los parámetros principales que fueron tomados en cuenta en cada uno de los 13 artículos finales. En principio, el diseño o enfoque del estudio, ya sea un estudio de prevalencia, transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo, prospectivo y/o de probabilidad. También se identificó el tamaño de muestra del estudio, si presenta: Valor de P, OR (CI 95%) y Crude OR, PR (CI 95%) y Crude PR, IR (95%), IOR, media y DE.

Tabla 3. Características de los artículos incluidos en el análisis narrativo y resultados de la revisión

Autor	Año	Base de datos	Lugar del estudio	Diseño del estudio	Tamaño del estudio	%	Valor de P	OR *	PR*	Crude PR	Crude OR	IR 95%	IQR	Media	DE
Calvo & Biglieri (16)	2010	LILACS	AR	Pr	N.	X				X			X		
Montilva <i>et al.</i> (10)	2010	LILACS	VE	Tr	259 mujeres	X	X		X						
Calvo (17)	2008	LILACS	AR	Tr	5.322 mujeres	X	X	X			X				
Rosenthal <i>et al.</i> (18)	2015	PUBMED	LATAM	Pr	2457 artículos	X						X			X
Zapata <i>et al.</i> (7)	2020	LILACS	AR	Pr	N.	X		X			X		X		
Nazer & Cifuentes (8)	2013	LILACS	CL	Pr	291996 RN	X	X		X					X	
Barboza & Umaña (19)	2011	LILACS	CR	Pr	N.	X						X			
Zabala <i>et al.</i> (20)	2008	LILACS	AR	Tr	327 mujeres	X	X			X		X			
Ostos <i>et al.</i> (21)	2000	LILACS	CO	Pr	N.	X		X						X	
Sanabria (22)	2013	LILACS	PE	ODR	88236 RN	X	X								
Cortés <i>et al.</i> (23)	2013	SCIELO	CL	Po	620481 RN	X	X		X	X				X	
Barboza <i>et al.</i> (24)	2015	PUBMED	CR	Pr	1170	X	X					X			
Rosenthal <i>et al.</i> (18)	2015	PUBMED	GT	Pi	1473 RN	X		X			X				

Pr Estudio de prevalencia

Tr Transversal

ODR Observacional, Descriptivo y Retrospectivo

Po Estudio Prospectivo

Pi Estudio de probabilidad

AR Argentina

CL Chile

CO Colombia

PE Perú

CR Costa Rica

GT Guatemala

VE Venezuela

* Unidades expresadas en CI 95%

6.3. Calidad de los estudios

En principio, luego de aplicar la Checklist de CASP para estudios cualitativos, se pudo descartar el artículo de Zabala et al. (20), ya que obtuvo un valor menor a 75%, provocando que sea catalogado como un Riesgo de Sesgo crítico. Aunque el resto de los artículos se encuentran en riesgo de sesgo bajo, que continúan en nuestra investigación (ver Tabla 4).

Tabla 4. Riesgo de Sesgo Estudios Cualitativos (CASP)

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Dra. Elvira B. Calvo (16,17)	Y	Y	Y	Y	Y	CT	CT	Y	Y	Y
Mariela Montilva (10)	Y	Y	Y	Y	Y	CT	Y	Y	Y	Y
Lic. Mg. María E. Zapata (7)	Y	Y	Y	Y	Y	N	CT	Y	Y	Y
Dr. Rubén Zabala (20)	Y	Y	Y	Y	N	CT	N	N	Y	Y
Henry Ostos (21)	Y	Y	Y	CT	Y	N	Y	Y	Y	Y
Hernán A. Sanabria Rojas (23)	Y	Y	Y	Y	Y	CT	Y	Y	Y	Y

Y: Yes N: No CT: No lo menciona

Posteriormente, se implementa la Checklist de CASP en Estudio de Cohorte donde con cada ítem evaluado, según el porcentaje obtenido del 78%, obteniendo como resultado un riesgo de sesgo moderado (ver Tabla 5).

Tabla 5. Riesgo de Sesgo Estudio Cohorte (CASP)

Autor	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Jorge Rosenthal(18,25)	Y	Y	Y	Y	N	N	N	Y	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Y: Yes N: No CT: No lo menciona

Por último, se aplica la Checklist de STROBE para estudio observacional, donde se descarto el artículo de Cortés et al. (22), por demostrar un riesgo de sesgo alto para nuestra investigación al no cumplir con los ítems correspondientes. Mientras que los otros 4 artículos analizados, poseen un riesgo de sesgo bajo.

Tabla 6. Riesgo de Sesgos Estudio observacional (STROBE)

Autor	Título y resumen #1	Introducción #2 - 3	Método #4 - 12	Resultados #13 - 17	Discusión #18 - 21	Otra información
Julio Nazer H. (8)	Y	Y	Y	Y	Y	N

María de la Paz Barboza Argüello (19)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Cortés	N	Y	CT	CT	N	N
María de la Paz Barboza-Argüello (24)	Y	Y	Y	Y	Y	Y
Jorge Rosenthal (18)	Y	Y	Y	Y	Y	Y

Y: Yes N: No CT: No lo menciona

6.3.1. Evaluación del Nivel de Certeza de la Evidencia.

La escala GRADE, debido a la impresión en los resultados encontrados y al considerarse un estudio no aleatorizado, y gracias a la escasa y reciente información en Latinoamérica respecto a las intervenciones de administración de ácido fólico, siendo un factor que añade certeza al estudio. Sustentado lo anterior, entre los 6 autores se llegó a la conclusión que está clasificado como certeza baja.

6.4.Resultados de los estudios incluidos

6.4.1. Estrategias de administración de ácido fólico.

En cuanto a las estrategias de administración de ácido fólico, principalmente se utiliza la promoción de un estilo de vida saludable en la mujer en edad reproductiva, con el mejoramiento en su nutrición mediante recomendaciones internacionales, sugiriendo que toda mujer en edad fértil sin factores de riesgo tenga un consumo diario de 400 mg de ácido fólico al día, para reducir el riesgo de DTN, considerándose un pilar del consejo preconcepcional en nuestros días. Dado que en la mayoría de los países de Latinoamérica existe poco control preconcepcional del embarazo, principalmente en sectores de menos recursos. Por esta razón se hace necesario implementar una medida de prevención que logre suplementar incluso a aquellas mujeres que no planifican su embarazo o inician su control tardíamente.

Por esto en Chile, desde el año 2000 (8) se incorporó ácido fólico a la harina de trigo, con la intención de reducir los defectos del tubo neural. Es de vital importancia, definir que el ácido fólico no previene la totalidad de los DTN, pero si los previene en 50 a 70% de los casos. Análisis de las fuentes alimentarias en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina (16), explica un estudio en el cual 5369 individuos fueron evaluados, prácticamente, la totalidad obtenía hierro y ácido fólico de contenido natural (el 58 % y el 29 % del consumo, respectivamente). Más del 90 % consumía harina de trigo enriquecida, que aporta el 28 % del hierro y el 54 % del ácido fólico. Los alimentos fortificados mostraron un consumo y aporte muy variable. La leche del Plan Materno Infantil mostró muy baja participación, inclusive en grupos específicos. El aporte de suplementos fue bajo, excepto en < 2 años (el 30 % consumía suplementos de hierro, que aportan el 38% de este).

6.4.2. Nivel Socioeconómico

En el artículo de Montilva et al. (10) el 66,3% procedía del medio rural, el 81,1% se encontraba en condición de pobreza y 51,55% en pobreza extrema según el método NBI; 82,6% de las mujeres se ubicaron en los estratos sociales IV y V (obrero y marginal) según el método Graffar - Mendez Castellano (26). Al distribuir la muestra según niveles de FS se apreció que el 64,5% presentó déficit, de los cuales el 53,7% valores bajos y 10,8% deficientes. En tanto que 87% de las mujeres presentó déficit en la prueba de FE, 5,9% deficiencia moderada y la gran mayoría deficiencia severa.

Por otro lado, en Guatemala, en la investigación de Rosenthal *et al.* (18), , las estimaciones de prevalencia nacional de la deficiencia de folato basadas en las concentraciones de SF y RBCF fueron de 5,1% (IC del 95%, 3,8, 6,4) y 8,9% (IC del 95%, 6,7, 11,7), respectivamente. La prevalencia de la deficiencia de folato basada en SF varió por área, etnia, edad, nivel educativo e índice de riqueza. Se encontró una

prevalencia general más alta en las áreas rurales que en las áreas urbanas (8.0% vs. 2.0%), y la PRR ajustada alcanzó significación. Además, las mujeres en el índice de riqueza bajo tenían una mayor prevalencia de deficiencia de folato sérico que las mujeres en los índices de riqueza media y alta (9,7% frente a 5,4% y 0,8%, respectivamente).

6.4.3. Malformaciones del Tubo Neural

Durante la embriogénesis temprana en el primer mes de embarazo se producen defectos del tubo neural en sus diferentes formas, como son la anencefalia, espina bífida y el encefalocele, por el no cierre del tubo neural. La espina bífida es el defecto que se produce en 50% de los casos de DTN, la anencefalia en 40% y el encefalocele en 10% (3). Son diversos los factores involucrados y que interactúan con los ambientales, nutricionales, genéticos, étnicos y también se reconoce factores causales desconocidos. Está reconocido que la anencefalia es el DTN más severo e incompatible con la vida, en tanto que el bebé con encefalocele, en la mayoría de casos no sobrevive o es muy retardado. Por otra parte, la espina bífida se presenta como oculta, meningocele o mielomeningocele, y puede no ser fatal, pero involucra un grado alto de discapacidad en las personas que sobreviven (23).

6.4.4. Edad

En la mayoría de estudios realizados se consideró que la mayoría de las madres en edad gestacional tenían conocimientos adecuados sobre el papel del ácido fólico en la prevención de defectos del tubo neural. Donde las principales diferencias se encuentran entre las pacientes atendidas en el sector privado respecto del público y aquellas con mayor escolaridad.

En la Tabla 7 se describen los resultados más relevantes en los 13 artículos seleccionados.

Tabla 7. Descripción de los artículos identificados.

	Autor	Año	Tipo de estudio	Tamaño del estudio	Nivel socio - económico	Incidencia DTN	Estrategias de admón. de ácido fólico	País	Niveles de ácido fólico en sangre
1	Calvo & Biglieri (16)	2010	De	5.322 mujeres edad reproductiva - 1.321 embarazadas	X	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	Fortificación con ácido fólico de alimentos de consumo habitual "generalmente harinas" como medida principal de prevención, en Brasil, Canadá, Costa Rica, Chile, El Salvador, EE. UU., Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Panamá y Perú. En Argentina	AR	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 ± 102 a 707 ± 179 nmol/l
2	Montilva <i>et al.</i> (10)	2010	De	Valores más elevados de FE se detectaron en las mujeres adultas y en las mujeres sin condición de pobreza. Estas diferencias son estadísticamente significativas (p=0,001 y p=0,011 respectivamente)	X	En Venezuela no existe el programa de fortificación de alimentos con ácido fólico.		VE	en muestra de sangre se determinó Hemoglobina y Folato Eritrocitario (FE); en suero se determinó Ferritina, y Folato Sérico (FS). 53,53% de la muestra presentó valores bajos de FS, y el 10,78% valores deficientes. 80,7% presentó deficiencia severa

									según FE y 5,9% deficiencia moderada.
3	Calvo (17)	2013	OA	2457 artículos	Esta variable dentro de LATAM, puede afectar directamente mostrando grandes deficiencias. Esto dado a situaciones de pobreza extrema	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% de DTN	Varios países como Canadá, Chile, Costa Rica y Estados Unidos incrementaron la ingesta de ácido fólico a través de la fortificación obligatoria de ácido fólico en alimentos básicos como la harina de trigo	CO, CL, CR, AR, VE	X
4	Rosenthal <i>et al.</i> (18)	2020	Dp	5369 individuos	la pobreza y la desnutrición en mujeres embarazadas es lo que impide la adquisición completa para evitar defectos del tubo neural	X	En 2002, con el objetivo de prevenir la anemia y las malformaciones del tubo neural, se dispuso el enriquecimiento de la harina de trigo con hierro y ácido fólico, y la restitución de tiamina, riboflavina y niacina, que se perdían en la molienda del trigo (Ley 25630)	AR	X
5	Zapata <i>et al.</i> (7)	2013	Pr	291996 RN	En Chile el plan de fortificación en la harina ha disminuido la prevalencia de DTN, en lo socio-económico logró un mayor bienestar	Podemos observar una reducción significativa del Total de DTN de 17,03 a 9,58 (= 63,55), lo que representa una disminución de 43,71%.	En Chile la harina está siendo fortificada con 220 ug de ácido fólico por cada 100 g de harina, asegurando un aporte de alrededor de 400 ug per cápita	CL	X
6	Nazer & Cifuentes (8)	2011	Pr	1269 casos de DTN	X	La TMI general disminuyó de 14,2/1 000 nacidos en 1997 a 8,84/1 000 en 2009 (P < 0,05). El descenso en la TMI por DTN contribuyó a una caída de 8,8% en la	fortificar con ácido fólico la harina de maíz, a dosis de 1,3 mg/kg, en 2001 también la leche de vaca a dosis de 40 µg/250ml y, en 2002, el arroz a dosis de 1,8 mg/kg. Se estima que en conjunto estos	CR	X

Estrategias de administración de ácido fólico en Latinoamérica para la prevención de defectos del tubo neural en el embarazadas de 15 – a 35 años

N. A. Correa; D. F. Durán; D. F. López; M. Sánchez; A. C. Silva & C. M. Soto

						TMI general entre 1997 y 2009	alimentos proveen 437 µg/día, es decir 109% de la recomendación diaria establecida.		
7	Barboza & Umaña (19)	2008	De	327 Madres Encuestadas	X	X	X	VE	X
8	Zabala <i>et al.</i> (20)	2000	De	23312 Casos	X	la diferencia entre 1998 y 1997 es significativa ($\chi^2=1,78$; $p=0,0$) y también lo es comparada con la de 1996 ($\chi^2=70,6$; $p=0,0$), pero, con relación a la razón del período de 1990 a 1994, la diferencia no es significativa ($\chi^2=1,64$; $p=0,2$).	En 1998, gracias a una resolución de la gobernación departamental, se hizo efectiva la norma sobre la fortificación de harinas con ácido fólico.	CO	X
9	Ostos <i>et al.</i> (21)	2013	OD	8823 RN	No hay datos acertados de la fortificación, pero se recomienda adaptar la fortificación a los alimentos de mayor consumo en el Perú que no se adaptan a las recomendaciones internacionales	El promedio de la tasa global de incidencia (TIG) de DTN fue 8,7 por 10 000 RN (IC 95%: 6,9 a 10,9). La incidencia del primer año de estudio 2006 fue 15,6 por 10 000 RN (IC 95%: 10,2 a 22,9); en el último año de evaluación 2010 fue 7,6 por 10 000 RN (IC 95%: 4,1 a 13,0). La tendencia de la TIG para los 5 años de estudio después de iniciada la fortificación tuvo significancia estadística	En Perú se fortifica la harina de trigo con 1,2 mg/ kg de ácido fólico	PE	X

10	Sanabria (22)	2013	Pr	620481 RN	X	Durante el período pre-fortificación (1999-2000) la tasa de DTN fue 17,1/10.000 nacimientos en un total de 120.566 recién nacidos. Durante el período post-fortificación (2001-2009) la tasa de DTN disminuyó a 8,5/10.000 nacimientos, en un total de 489.915 recién nacidos, lo que se traduce en una tasa de reducción de 50% (RR: 0,5; IC95%: 0,42-0,59) para todos los DTN	En Chile, desde el año 2000 se incorporó ácido fólico a la harina de trigo.	CL	X
11	Cortés <i>et al.</i> (23)	2015	Pr	1170	Áreas remotas presentan deficiencias de AF y porcentajes mayores en DTN, no hay datos. A nivel general el gobierno ha logrado cubrir las necesidades	Presentó una disminución de la incidencia de defectos del tubo neural	Desde 1997 y en 1998, 1999, 2001 y 2002 varios decretos ejecutivos se expidieron con el fin de fortificar la harina de trigo (1.8 mg/kg), la harina de maíz (1.3 mg/kg), todos los productos lácteos (40 ug/250ml) y el arroz (1.8mg/kg) con ácido fólico	CR	X
12	Barboza <i>et al.</i> (24)	2015	Pr	1473 RN	Las mujeres en el índice de riqueza bajo tenían una mayor prevalencia de folato sérico deficiencia que las mujeres en los índices de riqueza media y alta (9,7% frente a 5,4% y 0,8%,			CL	Las estimaciones de prevalencia nacional de la deficiencia de folato basadas en las concentraciones de SF y RBCF fueron del 5,1% (IC del 95%, 3,8, 6,4) y 8,9% (IC del 95%,

Estrategias de administración de ácido fólico en Latinoamérica para la prevención de defectos del tubo neural en el embarazadas de 15 – a 35 años

N. A. Correa; D. F. Durán; D. F. López; M. Sánchez; A. C. Silva & C. M. Soto

				respectivamente). las mujeres en el índice de riqueza bajo tenían una mayor prevalencia de folato sérico deficiencia que las mujeres en los índices de riqueza media y alta (9,7% frente a 5,4% y 0,8%, respectivamente).				6,7, 11,7), respectivamente. La prevalencia de la deficiencia de folato basada en SF varió por área, etnia, edad, nivel educativo e índice de riqueza). Encontramos una prevalencia general más alta en áreas rurales que en áreas urbanas (8.0% vs 2.0%), y la PRR ajustada alcanzó significación (2.4 [IC 95%, 1.1, 4.1])
	Rosenthal <i>et al.</i> (18)	Descriptiva	AR Argentina	CR Costa Rica				
	OA	Observacional, descriptivo	CL Chile	PE Perú				
	Dp	Descriptivo prevalencia	CO Colombia					
	Pr	Prevalencia	VE Venezuela					

6.5. Síntesis de Resultados

6.5.1. Nivel Socioeconómico.

De los 12 estudios seleccionados Montilva *et al.* (10) reportó valores más elevados de FE se detectaron en las adultas y en las mujeres sin condición de pobreza. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p=0,001$ y $p=0,011$ respectivamente), mientras que Jorge Rosenthal *et al.* (25) obtuvo que las condiciones de pobreza sí afectaron la incidencia de DTN y el acceso a la fortificación, y Zapata *et al.* (7) que los planes de alimentación en Argentina completan los requerimientos de AF, pero la pobreza y la desnutrición en mujeres embarazadas es lo que impide la adquisición completa para evitar defectos del tubo neural. No obstante, Nazer *et al.* (8) afirma que en Chile el plan de fortificación en la harina ha disminuido la prevalencia de DTN, en lo socioeconómico logró un mayor bienestar.

Por otro lado, según Barboza *et al.* (24), las áreas remotas presentan deficiencias de AF y porcentajes mayores en DTN, aunque a nivel general el gobierno ha logrado cubrir las necesidades. En el caso de Rosenthal *et al.* (18), las mujeres en el índice de riqueza bajo tenían una mayor prevalencia de folato sérico deficiencia que las mujeres en los índices de riqueza media y alta (9,7% frente a 5,4% y 0,8%, respectivamente). Los PRR ajustados para mujeres en los índices de riqueza baja y media fueron significativamente más alto que el de las mujeres en el índice de riqueza alto (5.4 [IC 95% 1.7, 16.6]

6.5.2. Incidencia DTN.

De los 12 artículos seleccionados, Montilva *et al.* (10) reportó 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. 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%, Nazer H, Julio; *et al.* reportó una reducción significativa

del total de DTN de 17,03 a 9,58 , lo que representa una disminución de 43,71%. Si desglosamos por diagnósticos vemos que la anencefalia cayó de 7,15 por 10.000 a 3,66 por 10.000 , lo que representa una disminución del 48,81%. Espina bífida, por su parte, bajó de 8,60 por 10.000 a 4,48 por 10.000 lo que representa una disminución de 47,9%. Cefalocele disminuyó 20,10%, pero no alcanzó significancia ($= 1,57, p < 0,05$).

En cambio, Barboza Argüello & Umaña (19) reportó una tasa para 2009 de 5,1/10 000 nacidos (3,3-6,5). La TMI por DTN en 1997 fue de 0,64/ 1000 nacimientos (46-0,82) y en 2009 de 0,19/1 000 (0,09-0,3). La TMI por DTN y su prevalencia disminuyó en forma significativa, 71% y 58% respectivamente ($P < 0,05$).

La TMI general disminuyó de 14,2/1 000 nacidos en 1997 a 8,84/1 000 en 2009 ($P < 0,05$). El descenso en la TMI por DTN contribuyó a una caída de 8,8% en la TMI general entre 1997 y 2009, Sanabria et al. (23) obtuvo una tasa global de incidencia (TIG) de DTN fue 8,7 por 10 000 RN (IC 95%: 6,9 a 10,9). La incidencia del primer año de estudio 2006 fue 15,6 por 10 000 RN (IC 95%: 10,2 a 22,9); en el último año de evaluación 2010 fue 7,6 por 10 000 RN (IC 95%: 4,1 a 13,0). La tendencia de la TIG para los 5 años de estudio después de iniciada la fortificación tuvo significación estadística.

Cortés *et al.* (22), durante el período pre-fortificación (1999-2000), obtuvo una tasa de DTN de 17,1/10.000 nacimientos en un total de 120.566 recién nacidos. Durante el período post-fortificación (2001-2009) la tasa de DTN disminuyó a 8,5/10.000 nacimientos, en un total de 489.915 recién nacidos, lo que se traduce en una tasa de reducción de 50% (RR: 0,5; IC95%: 0,42-0,59) para todos los DTN. La tasa de reducción por tipo de DTN estudiado fue: 50% en anencefalia (RR: 0,5; IC95%: 0,38-0,67), 42% en encefalocele (RR: 0,58; IC95%: 0,37-0,89) y 52% en espina bífida (RR: 0,48; IC95%: 0,38-0,6). Las

tasas muestran una significativa reducción en mortinatos y en nacidos vivos: 510,3 a 183,6/10.000 (RR=0,36; IC95%: 0,25-0,53) y 13,3 a 7,5/10.000 (RR=0,56; IC95%: 0,47-0,68) respectivamente.

6.5.3. Estrategias para la administración ácido fólico

Entre las estrategias con mejores resultados, se encuentra Calvo & Biglieri (16) en Argentina, donde la fortificación con la harina de trigo fue establecida de forma obligatoria por la Ley N° 25.630 del 2002. En el caso de Montilva *et al.* (10), en Venezuela, no existe el programa de fortificación de alimentos con ácido fólico, aunque recientemente se reinició el suministro de tabletas de ácido fólico en la consulta prenatal. Jorge Rosenthal *et al.* (25) propuso, como en Canadá, Chile, Costa Rica y Estados Unidos, incrementar la ingesta de ácido fólico a través de la fortificación obligatoria de ácido fólico en alimentos básicos como la harina de trigo. También Zapata *et al.* (7), para prevenir la anemia y las malformaciones del tubo neural, se dispuso el enriquecimiento de la harina de trigo con hierro y ácido fólico, y la restitución de tiamina, riboflavina y niacina, que se perdían en la molienda del trigo (Ley 25630).

Nazer & Cifuentes (8) encontró que en Chile la harina está siendo fortificada con AF, desde enero del año 2000, por disposición del Ministerio de Salud, con 220 ug de ácido fólico por cada 100 g de harina, asegurando un aporte de alrededor de 400 ug per cápita. En costa Rica, según Barboza Argüello *et al.* (24) se decretó la fortificación de harina de trigo con una dosis inicial de ácido fólico de 1,5 mg/kg (14-16). En 2002, sin embargo, dicha dosis se elevó a 1,8 mg/kg (17). En 1999 se decidió fortificar con ácido fólico la harina de maíz, a dosis de 1,3 mg/kg (18), en 2001 también la leche de vaca a dosis de 40 µg/250ml (19) y, en 2002, el arroz a dosis de 1,8 mg/kg. Se estima que en conjunto estos alimentos proveen 437 µg/día, es decir 109% de la recomendación diaria establecida a comparación de Chile, desde el año 2000 se incorporó ácido fólico a la harina de trigo. Zabala *et al.* (20) reportó que en Perú se fortifica

la harina de trigo con 1,2 mg/ kg de ácido fólico (menos de la mitad de las recomendaciones de la OMS para niveles de fortificación).

6.5.4. Niveles ácido fólico en sangre

De los 12 artículos seleccionados, Elvira Calvo (17) obtuvo que 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 ± 102 a 707 ± 179 nmol/l en muestra de sangre se determinó Hemoglobina y Folato Eritrocitario (FE); en suero se determinó Ferritina, y Folato Sérico (FS). 53,53% de la muestra presentó valores bajos de FS, y el 10,78% valores deficientes. 80,7% presentó deficiencia severa según FE y 5,9% deficiencia moderada.

En el caso de Montilva *et al.* (10), en una muestra de sangre se determinó Hemoglobina y Folato Eritrocitario (FE); en suero se determinó Ferritina, y Folato Sérico (FS). 53,53% de la muestra presentó valores bajos de FS, y el 10,78% valores deficientes. 80,7% presentó deficiencia severa según FE y 5,9% deficiencia moderada. En la investigación de Jorge Rosenthal *et al.* (25), las estimaciones de prevalencia nacional de la deficiencia de folato basadas en las concentraciones de SF y RBCF fueron del 5,1% (IC del 95%, 3,8, 6,4) y 8,9% (IC del 95%, 6,7, 11,7), respectivamente. La prevalencia de la deficiencia de folato basada en SF varió por área, etnia, edad, nivel educativo e índice de riqueza . Encontramos una prevalencia general más alta en áreas rurales que en áreas urbanas (8.0% vs 2.0%), y la PRR ajustada alcanzó significación (2.4 [IC 95%, 1.1, 4.1]).

7. Discusión

La situación en países latinoamericanos ha cambiado con la fortificación de ácido fólico, en la revisión de los artículos se observó que en países como Argentina, Chile y Costa Rica, se evidencia una marcada disminución de la incidencia de los DTN, al compararse con los periodos pre fortificación de ácido fólico en diferentes países de Latinoamérica en mujeres entre 15 a 35 años. En la mayoría de países esta suplementación se hace a través de la fortificación de la harina de trigo, presente en múltiples alimentos consumidos por un gran porcentaje de la población.

Respecto al objetivo general planteado en nuestra investigación, sobre la situación actual respecto a la suplementación de ácido fólico y su repercusión directa en la incidencia de malformaciones del tubo neural, se describieron casos de regiones apartadas de cascos urbanos o civilización que, al consumir alimentos previamente fortificados, no logran recibir el aporte necesario para la prevención de los DTN.

Al recolectar información respecto a cuáles eran las estrategias para suministrar ácido fólico, la estrategia mayormente utilizada en varios países de Latinoamérica, es la de suministrar el ácido fólico a través de la fortificación con diferentes macronutrientes, entre los cuales se encuentra el ácido fólico. Para lograrlo, se busca como fin fortificar alimentos de consumo frecuente, económicos y de fácil acceso como lo es la harina de trigo, harina de maíz, leche en polvo y arroz. Aunque en gran parte de Latinoamérica la harina es principal fuente de alimento en sectores de bajo nivel económico, dentro de esta revisión se concluye que aún así hay sectores en varios países que la harina fortificada no se consume, ya que las madres no alcanzan a ser beneficiarias de los planes de fortificación al vivir en zonas apartadas, y son dependientes de sus propios cultivos.

Considerando los artículos entre 2000- 2020, permitió acceder a datos del antes y después de la fortificación de ácido fólico en Latinoamérica, siendo una fortaleza la pregunta de investigación, como los objetivos planteados fueron resueltos y soportados por datos encontrados en la revisión que realizamos.

Por otra parte, en todos los países de América Latina tienen la fortificación obligatoria con ácido fólico de la harina de trigo, excepto Venezuela. Esto ha ocasionado que los niveles de fortificación oscilen entre 0,35 mg/kg y 3,3 mg/kg. Si bien la mayoría de los países comenzaron la fortificación a fines de la década de 1990, Argentina, Brasil, Perú y Uruguay introdujeron una regulación de fortificación en 2002, 2002, 2004 y 2006, respectivamente. Además, México también fortifica la harina de maíz, al igual que Costa Rica, quien también fortifica la el arroz y la leche (6).

Rosenthal *et al.* (27) recoge la información obtenida en los artículos que fueron utilizados para este estudio. En Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, Puerto Rico y México fueron los únicos países en los que se dispuso de información para realizar una comparación significativa de los cambios en la prevalencia de los DTN antes y después de la fortificación. Comparando directamente la prevalencia de los DTN entre estos períodos calculando la prevalencia de los DTN, durante años combinados antes y después de la fortificación, y resumiendo los efectos como una razón de prevalencia con límites de confianza del 95%, se encuentra cambios posteriores a la fortificación en la prevalencia de DTN y su correspondiente PRR e IC del 95% para Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, Cuba, México (RYVEMCE) y Puerto Rico.

Además, todos los sitios mostraron disminuciones significativas en la prevalencia de defectos del tubo neural que oscilan entre el 33% y el 59%. En el caso de Costa Rica, gracias a un modelo más complejo,

que incluía un término de interacción para evaluar si la tendencia secular de las DTN cambió después de la fortificación, produjo un término de interacción estadísticamente significativo ($P < 0.03$) que sugiere que la prevalencia de DTN cambió, de manera considerable, después de la fortificación. La prevalencia previa a la fortificación se estimó en una disminución del 1% (IC del 95%: 24%, 13%) por año, y la tendencia posterior a la fortificación se estimó en una disminución del 6% (IC del 95%, 210,2%, 2,1%) por año (6).

Asimismo elabora las comparaciones entre la prevalencia de defectos del tubo neural antes y después de la fortificación mostraron que los esfuerzos de fortificación fueron efectivos para reducir la prevalencia de DTN en Argentina, Bogotá (Colombia), Chile, Costa Rica, Ciudad de Guatemala (Guatemala), México (RYVEMCE) y Puerto Rico. Esto confirma la reducción de la prevalencia de los defectos del tubo neural, notificada en otros lugares, después de la fortificación con ácido fólico y las disminuciones previas en la prevalencia de los defectos del tubo neural, notificadas en la región (6)

Una tendencia secular decreciente que comenzó antes de la implementación de los programas de fortificación, puede oscurecer la evaluación del efecto de prevención de las DTN de estos programas. Publicaciones anteriores han informado sobre técnicas que incluyen enfoques metodológicos para evaluar los efectos potenciales, atribuibles a la fortificación cuando se ha identificado una tendencia descendente previa. Intentaron determinar las pendientes antes y después de la fortificación, presentando resúmenes de la prevalencia anual de DTN antes y después de la implementación de la fortificación (6).

Nazer & Cifuentes (8), con el programa de prevención primaria de los DTN en Chile, que consistía en la fortificación de la harina de trigo con AF, ha logrado en 10 años rebajar la tasa de prevalencia de ellos de 17,02 por 10.000 nacimientos a 9,58 por 10.000 nacimientos, reduciendo esta variables en un 43,71%.

La tasa de anencefalia se redujo de 7,15/10.000 a 3,66/10.000, una reducción de 48,81%. Espina bífida cayó de 8,60/10.000 a 4,48/10.000, 47,91% de reducción. Cefalocele disminuyó 20,10%, no significativo. Esto significa haber evitado que 185 niños al año nacieran con alguna de estas anomalías (6).

Por último, en el artículo Barboza & Umaña Solís (19), tomando en cuenta todo en conjunto, queda claro que desde el punto de vista económico y de efectividad sanitaria, la fortificación de alimentos es útil para prevenir los defectos del tubo neural, especialmente espina bífida y anencefalia- y, en el caso particular de Costa Rica, ha demostrado no solo una disminución estadísticamente significativa en la prevalencia de DTN, sino también en la mortalidad infantil por esta causa. Hasta el momento solo unos pocos países han evaluado esta medida en función de la mortalidad infantil, cuya reducción en Costa Rica (73%) fue inclusive mayor que la de su prevalencia (58%).

Dado que los DTN tienen una de las tasas de incidencia más elevadas de todas las malformaciones congénitas, el enfoque preventivo con ácido fólico en las gestantes es de carácter normativo. En este sentido, se sugiere que la suplementación con ácido fólico se efectúe antes del embarazo, porque si la mujer tiene suficiente ácido fólico en el cuerpo antes del embarazo, podrá prevenir los DTN. Solo de esta manera la suplementación periconcepcional con ácido fólico reducirá en 72% la incidencia de DTN, con lo que quedará una vez más demostrado su impacto. Sumado a esto, una revisión de la Biblioteca Cochrane (34) encontró en 4 estudios aleatorizados un riesgo relativo de 0,28 (IC 85%: 0,13 a 0,58) protector del ácido fólico en relación a los DTN.

De todos los artículos analizados, el artículo de Zapata *et al.* (7), recoge las estrategias utilizadas en Latinoamérica sobre la suplementación de ácido fólico. Los resultados muestran la importante

contribución al consumo de hierro y ácido fólico de los alimentos enriquecidos y fortificados, especialmente, el ácido fólico de la harina de trigo, que duplica el aporte natural de los alimentos, y el hierro de fórmulas y alimentos infantiles fortificados, que contribuye, en gran medida, a la ingesta en los niños. El aporte de los suplementos es significativo en grupos específicos, como el hierro en los menores de 2 años, para los cuales existen directrices que así lo indican. Por las características de la dieta argentina, el hierro natural de los alimentos, que contribuye con más de la mitad del consumo, mayormente, proviene de carnes, es considerado como una mayor biodisponibilidad (11), en relación con el proveniente de otros alimentos que lo contienen en forma natural, como vegetales y legumbres, y del incorporado mediante la fortificación o el enriquecimiento. La harina de trigo es enriquecida con sulfato ferroso, que es un compuesto de buena biodisponibilidad.

El enriquecimiento de harina de trigo con hierro es una norma en 84 países y, con ácido fólico, en 80 países y la evidencia ha demostrado que el enriquecimiento de la harina de trigo con hierro reduce la anemia por deficiencia de hierro y, con ácido fólico, disminuye los defectos del tubo neural, deficiencia de folato y anemia por deficiencia de folato (4). El consumo de ácido fólico a partir de harina de trigo y alimentos elaborados con ella es la principal fuente en la dieta en todos los grupos etarios, a excepción de los niños de 7 a 23 meses.

Basándonos en todos los artículos analizados para este estudio, tenemos información suficiente para crear una guía de suplementación a nivel de Colombia que se puede llegar a realizar en un segundo estudio, ya que la información a nivel de Latinoamérica es clara en que se debe iniciar una suplementación antes y durante el embarazo con el fin de disminuir la incidencia de DTN. Por otro lado,

Estrategias de administración de ácido fólico en Latinoamérica para la prevención de defectos del tubo neural en el embarazadas de 15 – a 35 años

N. A. Correa; D. F. Durán; D. F. López; M. Sánchez; A. C. Silva & C. M. Soto

no existe actualmente una guía que recoja la adecuada suplementación y es por ello que sería de gran utilidad. (33)

Financiación del Estudio.

La entidad responsabilizada y que brindará asesoría y recursos es la Facultad de Medicina de la Universidad El Bosque, localizada en Bogotá - Colombia.

[https://www.unbosque.edu.co/medicina/carrera/medicina.](https://www.unbosque.edu.co/medicina/carrera/medicina)

8. Limitaciones

No fue posible una ampliación en la obtención de datos en grupos etarios de difícil acceso, como lo son comunidades apartadas, grupos indígenas, mujeres en edad de embarazo con bajo nivel educativo, entre otros grupos no contemplados por su situación socioeconómica. Esta evidencia podría mejorar las estrategias para Latinoamérica ya que se observan diferentes valores respecto a la cantidad de ácido fólico administrada, consideramos que teniendo en cuenta la evidencia científica se estandarice un valor de ácido fólico para las gestantes.

En el trabajo de investigación se utilizaron las bases de datos PubMed, LILACS y SciELO para la búsqueda de los artículos que se incluyeron en la revisión. Aunque estas bases de datos aportaron la información necesaria y pertinente para el trabajo de investigación, no se utilizaron más bases de datos como, SCOPUS y EMBASE para una posible búsqueda de información adicional que pueda aportar al objetivo del trabajo de investigación. Además de esto, no se consideran artículos en inglés, debido al enfoque de la región latinoamericana.

Por otra parte, sólo se estudiaron detalladamente 13 artículos, los cuales redujeron un alcance más amplio y específico, ni tampoco más actualizada y objetiva sobre cómo se está utilizando el ácido fólico en Latinoamérica hoy por hoy. Se espera como grupo de interés, que se siga estudiando el tema a futuro, ya que el ácido fólico es importante como suplementación, tanto en el periodo pre como en el gestacional, por lo que se sugiere realizar estudios de ensayos clínicos que pongan en evidencia cómo están establecidas las estrategias de administración del ácido fólico.

9. Conclusiones

En base a lo anterior descrito, se puede inferir que por medio del desarrollo de este trabajo, se pudo lograr dilucidar la situación actual en Latinoamérica en cuanto a la suplementación de ácido fólico en mujeres gestantes en un rango de edad de 15 a 35 años. La incidencia que se ha generado a causa de los defectos del tubo neural, logrando recolectar información sobre la suplementación de ácido fólico en algunos países en Latinoamérica, y a partir de ellos, determinar la incidencia de malformaciones del tubo neural asociada a la deficiencia de este suplemento.

Gracias a la información recolectada en los artículos utilizados, se determina que la fortificación con ácido fólico en alimentos de bajo costo le permite a las poblaciones de bajos recursos el acceso a este nutriente fundamental, y así es posible disminuir de manera significativa la incidencia de defectos del tubo neural en recién nacidos, de mujeres embarazadas de 15 a 35 años en Latinoamérica.

Esto se debe a que la realización de evaluaciones previas y posteriores a la fortificación de harinas con ácido fólico en América Latina y el Caribe, se comprobó una reducción significativa en la deficiencia de ácido fólico. A su vez, varios estudios demostraron que en Argentina, Brasil, Chile, Costa Rica, México y Puerto Rico esta medida de salud pública redujo a la mitad el número de recién nacidos con algún defecto de tubo neural.

10. Glosario de Términos

Folic acid deficiency: definido por una disminución de ácido fólico sobre el nivel normal (2.7 a 17.0 ng/nL).

Congenital defects: La OMS lo define como anomalías estructurales o funcionales de órganos, sistemas o partes del cuerpo durante la vida uterina.

Ácido fólico: también conocido como vitamina b9, es una vitamina hidrosoluble, el ser humano no lo produce por lo que se debe suministrar en la dieta ya que ayuda a la formación de glóbulos rojos.

Beneficio: implica un resultado positivo que favorece a satisfacer una necesidad.

Defectos del tubo neural: son malformaciones congénitas y dentro de este grupo se encuentra: espina bífida, anencefalia, encefalocele.

Anencefalia: ausencia de hemisferios cerebrales y de la estructura ósea del cráneo por falta de cierre del tubo neural.

Malformaciones del sistema nervioso central: se relaciona con malformaciones del tubo neural.

11. Bibliografía

1. Mamani Alvaro J, Flores Henry Diego P. Deficiencia del ácido fólico y sus repercusiones en la formación del tubo neural Folic acid deficiency and its impact on neural tube formation. Revista SCientífica [Internet]. 2013 [cited 2021 May 23]; Available from: <http://www.revistasbolivianas.org.bo/pdf/rsscem/v11n1/v11n1a04.pdf>
2. Organización Mundial de la Salud. Defectos congénitos [Internet]. 2010 Apr [cited 2021 May 23]. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf
3. Méndez AV, Centenaro Moraes JC, Calisto da Silva PM, Vera Licea AE. Deficiencia de ácido fólico como posible causa principal de anencefalia y malformaciones múltiples en un caso específico. Revista Científica de Salud UNITEPC. 2016;2(1):32–43.
4. Carrillo-Gómez CS, Molina-Noyola LD, Torres-Bugarín O. Ácido fólico: económico modulador de la estabilidad genómica, epigenética y el cáncer; deficiencias, fuentes, efectos adversos por exceso y recomendaciones gubernamentales. El Residente [Internet]. 2017 [cited 2021 May 23];12(3):89–103. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2017/rr173c.pdf>
5. González González AI, García Carballo MM. Ácido fólico y defectos del tubo neural en Atención Primaria Folic acid and neural tube defects in Primary Health Care. MEDIFAM [Internet]. 2003 [cited 2021 May 23];13:305–10. Available from: <https://scielo.isciii.es/pdf/medif/v13n4/hablemos.pdf>
6. Cavero-Carbonell C, Gimeno-Martos S, Páramo-Rodríguez L, Rabanaque-Hernández MJ, Martos-Jiménez C, Zurriaga Ó. Consumo de medicamentos en el embarazo y riesgo de anomalías congénitas en la Comunitat Valenciana. Analesdepediatría [Internet]. 2017 [cited 2021 May 23];87(3):135–42.

Available from:

<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1695403316302491?token=D5952B1EEC550230BD4B9364BC2331B9FDA767536C46CCC0E7B97EBB15382C688855C0F99C0D040ED13B31D5F3731E1A&originRegion=us-east-1&originCreation=20210524205608>

7. Zapata ME, Rovirosa A, Carmuega E. Hierro y ácido fólico: natural, enriquecido, fortificado y suplementos. Análisis de las fuentes alimentarias en la Ciudad de Buenos Aires. Archivos Argentinos de Pediatría [Internet]. 2020 [cited 2021 May 25];118(3):160–5. Available from: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n3a04.pdf>
8. Nazer J, Cifuentes L. Resultados del Programa de Prevención de Defectos de Tubo Neural en Chile mediante la fortificación de la harina con ácido fólico. Período 2001-2010. Revista Medica de Chile. 2013;141(6):751–7.
9. Castaño E, Piñuñuri R, Hirsch S, Ronco AM. Folatos y Embarazo, conceptos actuales. ¿Es necesaria una suplementación con Ácido Fólico? Folate and Pregnancy, current concepts. It is required folic acid supplementation? Rev Chilena Pediatría [Internet]. 2017 [cited 2021 May 23];88(2):199–206. Available from: <https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v88n2/art01.pdf>
10. Montilva M, Jham P, Nieves GCM, Yelitz B, Yudith O, Lourdes D. Folatos y hierro en mujeres en edad fértil de una comunidad en Venezuela afectada por la incidencia de defectos del tubo neural. Archivos Latinoamericanos de Nutricion [Internet]. 2010;60(2):133–40. Available from: <https://www.alanrevista.org/ediciones/2010/2/art-4/#>
11. PAHO. Boletín informativo.: Malformaciones congénitas. 2015.

12. Corral E, Sepúlveda W. Defecto del tubo neural: Estado actual. *Revista Médica de Chile* [Internet]. 2008;19(3):202–10. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-pdf-X0716864008321720>
13. González de Dios J, Buñuel Álvarez J, Aparicio Rodrigo M. Listas guía de comprobación de revisiones sistemáticas y metaanálisis: declaración PRISMA. *Evidencias en Pediatría*. España; 2011.
14. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Estadísticas Vitales (EEVV): Nacimientos y defunciones IV Trimestre 2020 por [Internet]. Bogotá; 2021 [cited 2021 May 23]. Available from: https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/bt_estadisticasvitales_IVtrim_2020pr.pdf
15. Urrutia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [Internet]. Vol. 135, *Medicina Clínica*. 2010. p. 507–11. Available from: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/PRISMA_Spanish.pdf
16. Calvo EB, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría* [Internet]. 2010 [cited 2021 May 25];49(1):40–7. Available from: <http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v49n1/a12.pdf>
17. Calvo EB. Fortificación con ácido fólico y defectos del tubo neural. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2008;106(4):291–2.
18. Rosenthal J, Lopez-Pazos E, Dowling NF, Pfeiffer CM, Mulinare J, Vellozzi C, et al. Folate and Vitamin B12 Deficiency Among Non-pregnant Women of Childbearing-Age in Guatemala 2009–2010:

- Prevalence and Identification of Vulnerable Populations. *Maternal and Child Health Journal* [Internet]. 2015;19(10):2272–85. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10995-015-1746-6>
19. Barboza Argüello M de la P, Umaña Solís LM. Impacto de la fortificación de alimentos con ácido fólico en los defectos del tubo neural en Costa Rica. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health* [Internet]. 2011;30(1):1–6. Available from: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2011.v30n1/1-6/es>
20. 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. *Archivos Argentinos de Pediatría* [Internet]. 2008;106(4):295–301. Available from: <https://scielosp.org/pdf/rpsp/2011.v30n1/1-6/es>
21. Ostos H, Astaiza G, Garcia F, Bautista M, Rojas F. Disminución de la incidencia de defectos de cierre del tubo neural en el Hospital Universitario de Neiva: posible efecto de la promoción del consumo de ácido fólico. *Biomédica* [Internet]. 2000;20(1):18. Available from: <https://www.redalyc.org/pdf/843/84320105.pdf>
22. Cortés F, Mellado C, Pardo R, Villarroel L, Hertrampf E. Fortificación de la harina de trigo con ácido fólico: cambios en la tasa de defectos del tubo neural en Chile (1). *Revista chilena de obstetricia y ginecología*. 2013;78(2):154–6.
23. Sanabria Rojas H, Tarqui-Mamani C, Pachas JA, Figueroa N. Impacto de la fortificación de la harina de trigo con ácido fólico en los defectos del tubo neural, en Lima, Perú. *Anales de Facultad de*

Medicina [Internet]. 2013;74(3):175–80. Available from:

<http://www.scielo.org.pe/revistas/afm/eaboutj.htm>

24. Barboza Argüello M de la P, Umaña-Solís LM, Azofeifa A, Valencia D, Flores AL, Rodríguez-Aguilar S, et al. Neural Tube Defects in Costa Rica, 1987–2012: Origins and Development of Birth Defect Surveillance and Folic Acid Fortification. *Maternal and Child Health Journal*. 2015;19(3):583–90.
25. Rosenthal J, Mulinare J, Vellozzi C, Zhang M, Lavoie DJ, Molina R. Folate and Vitamin B12 Deficiency Among Nonpregnant Women of Childbearing Age in Guatemala 2009–2010: Prevalence and Identification of Vulnerable Populations. *Maternal and Child Health Journal*. 2016;19(10):2272–85.
26. Méndez Castellano H. *Sociedad y estratificación: método Graffar-Méndez Castellano - Hernán Méndez Castellano* - Google Libros. Fundacredesa; 1994. 1–206.
27. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutrition* [Internet]. 2014 [cited 2021 May 27];17(3):537–50. Available from:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479156/pdf/nihms699432.pdf>
28. Bidondo MP, Groisman B, Barbero P, Liascovich R. Public health approach to birth defects: the Argentine experience. *Journal of Community Genet* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 27];6(1):147–56. Available from:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356676/pdf/12687_2014_Article_209.pdf

29. Canún-Serrano S, Reyes-Pablo AE, Sánchez-Sánchez M, Jaime-Gómez L, De F, Centeno-Morones J, et al. Uso periconcepcional de ácido fólico en centros de salud de la Jurisdicción Sanitaria de la Delegación Tlalpan. *Gaceta médica de México* [Internet]. 2009 [cited 2021 May 27];146(2):115–20. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2009/gm092g.pdf>
30. Corral S E, Moreno S R, Pérez G G, Ojeda B ME, Valenzuela G H, Reascos M M, et al. Defectos congénitos cráneo-encefálicos: Variedades y respuesta a la fortificación de la harina con ácido fólico. *Revista Médica de Chile* [Internet]. 2006 [cited 2021 May 27];134(9):1129–34. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000900007&lng=es&nrm=iso&tlng=es
31. Jara C, Soto R, Tello C, Martínez B. Impacto del Ácido Fólico en la Incidencia de Fisuras Labiopalatinas de la Población Occidente de la Región Metropolitana, Chile. *International journal of odontostomatology* [Internet]. 2018 Sep [cited 2021 May 27];12(3):228–32. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2018000300228&lng=pt&nrm=iso&tlng=es
32. Sanfélix-Gimeno G, Bernal-Delgado E. Dispensación personalizada de medicamentos en las oficinas de farmacia: ¿una medida basada en la evidencia? *Gaceta Sanitaria* [Internet]. 2011 [cited 2021 May 27];25(2):176–7. Available from: <https://www.scielosp.org/pdf/ga/2011.v25n2/176-177/es>
33. Pardo V RA, Lay-Son R G, Aranda Ch W, Dib M M, Espina M P, Muñoz K MJ, et al. Conocimiento sobre el ácido fólico en la prevención de defectos de cierre del tubo neural: una encuesta a mujeres que viven en Santiago de Chile. *Revista médica de Chile*. 2007;135(12):1551–7.

34. Ruoti Cosp M, Ruoti M, Rojas de Torres G, Ontano M, Rodríguez S, Ascurra M. Knowledge of folic acid and its relationship with neural tube defects in postpartum women. *Memorias del Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud* [Internet]. 2016;14(1):57–63. Available from: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v14n1/v14n1a09.pdf>
35. Zavaleta N, Caulfield LE, Figueroa A, Chen P. Patterns of compliance with prenatal iron supplementation among Peruvian women. *Maternal and Child Nutrition*. 2014;10(2):198–205.
36. Barnabé A, Cláudia A, Aléssio M, Fernando Bittar L, de Moraes Mazetto B, Bicudo AM, et al. Folate, Vitamin B12 and Homocysteine status in the post-folic acid fortification era in different subgroups of the Brazilian population attended to at a public health care center. *Nutrition Journal* [Internet]. 2015 [cited 2021 May 27];1(1):14–9. Available from: <https://nutritionj.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12937-015-0006-3.pdf>
37. Poletta FA, Rittler M, Saleme C, Campaña H, Gili JA, Pawluk MS, et al. Neural tube defects: Sex ratio changes after fortification with folic acid. *Plos One* [Internet]. 2018 [cited 2021 May 27];1(1):1–12. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5851584/pdf/pone.0193127.pdf>

12. Anexos

12.1. Anexo I: Declaración PRISMA (13)

TITULO Y RESUMEN

1. Título.

Identificar la publicación como RS, MA o ambas. Si se especifica que se trata de una revisión sobre ensayos clínicos ayudará a priorizar frente a otras revisiones.

RESUMEN

2. Resumen estructurado.

Que incluya: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la RS.

INTRODUCCIÓN

3. Justificación.

Implica describir lo que se conoce del tema y comentar la necesidad de la RS haciendo referencia a la importancia del problema y a la controversia existente sobre las intervenciones que se desea revisar.

4. Objetivos.

Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (acrónimo PICOS).

MÉTODOS

5. Protocolo y registro.

Indicar si existe un protocolo de revisión al que se pueda acceder (por ej., dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.

6. Criterios de elegibilidad.

Especificar las características de los estudios (por ej., cada uno de los elementos del acrónimo PICOS, duración del seguimiento) y de las características de la búsqueda (por ej., años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.

7. Fuentes de información.

Describir todas las fuentes de información (por ej., bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) y la fecha de la última búsqueda realizada.

8. Búsqueda.

Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados, de tal forma que pueda ser reproducible.

9. Selección de los estudios.

Especificar el proceso de selección de los estudios, con los criterios de inclusión y exclusión. Definir la elegibilidad de los estudios incluidos en la RS y, cuando sea pertinente, en el MA.

10. Proceso de extracción de datos.

Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ej., formularios pilotados, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.

11. Lista de datos.

Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ej., PICOS, fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.

12. Riesgo de sesgo en los estudios individuales.

Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó a nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.

13. Medidas de resumen.

Especificar las principales medidas de resumen (por ej., razón de riesgos o diferencia de medias).

14. Síntesis de resultados.

Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, cuando esto es posible, incluyendo medidas de consistencia para cada MA.

15. Riesgo de sesgo entre los estudios.

Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ej., sesgo de publicación o comunicación selectiva).

16. Análisis adicionales.

Describir los métodos adicionales de análisis (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), en el caso de que se hiciera, indicar cuáles fueron pre- especificados.

RESULTADOS

17. Selección de estudios.

Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la RS, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo. El diagrama de flujo se convierte en un elemento esencial en las RS, en donde se valora el número de registros en cada etapa: identificación, cribado, elegibilidad e inclusión.

18. Características de los estudios.

Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ej., tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.

19. Riesgo de sesgo en los estudios.

Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).

20. Resultados de los estudios individuales.

Para cada resultado considerado en cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).

21. Síntesis de los resultados.

Presentar los resultados de todos los MA realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.

22. Riesgo de sesgo entre los sujetos.

Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).

23. Análisis adicionales.

Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ej., análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión (ver ítem 16).

DISCUSIÓN

24. Resumen de la evidencia.

Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ej., proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).

25. Limitaciones.

Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ej., riesgo de sesgo) y de la revisión (por ej., obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).

26. Conclusiones.

Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias, así como las implicaciones para la futura investigación. En las RS/MA es esencial los apartados finales de “implicaciones para la práctica clínica” e “implicaciones para la investigación”.

FINANCIACIÓN

27. Financiación.

Describir las fuentes de financiación de la RS y otro tipo de apoyos (por ej., aporte de los datos), así como el papel de los financiadores en la RS.

12.2. Anexo II: Extracción de datos de publicaciones

Tabla 8. Extracción de datos

Autores	Año	Revista	Base de datos	Resumen
Zapata <i>et al.</i> (7)	2020	Archivos Argentinos de Pediatría	LILACS	Describir la procedencia de la ingesta del hierro y ácido fólico a lo largo del ciclo vital de la población de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires
Bidondo <i>et al.</i> (28)	2015	Archivos Argentinos de Pediatría	LILACS	Se presenta una actualización de la reducción de las prevalencias de defectos del tubo neural post fortificación en Argentina y la estimación de los casos evitados en el período 2005-2013 como consecuencia de esta intervención
Nazer <i>et al.</i> (8)	2013	Revista médica de Chile	LILACS	El programa de prevención primaria de los DTN en Chile mediante la fortificación de la harina de trigo con AF ha logrado en 10 años rebajar la tasa de prevalencia de ellos de 17,02 por 10.000 nacimientos a 9,58 por 10.000 nacimientos, es decir, 43,71% de reducción.
Barboza <i>et al.</i> (19)	2011	Revista Panamericana de Salud Pública	LILACS	Evaluar el impacto de la fortificación de alimentos con ácido fólico en las tendencias de las prevalencias de los defectos del tubo neural (DTN) y la tasa de mortalidad infantil (TMI) por este trastorno en Costa Rica.
Montilva <i>et al.</i> (10)	2010	Arch Latinoamericanos de Nutrición	LILACS	Identificar el estado nutricional de folatos y hierro en mujeres en edad fértil del Municipio Jiménez, Estado Lara, Venezuela el cual el muestreo fue probabilístico por conglomerados del área urbana y rural, seleccionando 15 conglomerados donde se estudiaron a las mujeres entre 12 y 45 años (269 mujeres).
Calvo & Biglieri (16)	2010	Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría	LILACS	Se evaluó el efecto de la fortificación de 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 B12 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.
Canún-Serrano <i>et al.</i> (29)	2009	Gaceta médica de México	LILACS	Evaluar en embarazadas la ingesta periconcepcional de AF y el conocimiento del equipo de salud del primer nivel de atención sobre el beneficio del AF para prevención de los defectos de cierre del tubo neural.
Elvira Calvo (17)	2008	Archivos Argentinos de Pediatría	LILACS	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 B12 en los mismos grupos analizando los cambios ocurridos en las tasas de defectos del tubo neural antes de la fortificación y después de ella.
Zabala <i>et al.</i> (20)	2008	Archivos Argentinos de Pediatría	LILACS	Evaluar, en una muestra de madres, el consumo de ácido fólico de fuentes alimenticias y la ingesta medicamentosa en el período periconcepcional. Analizar los conocimientos sobre la utilidad del ácido fólico. Evaluar si existe asociación entre consumo e información inadecuados con escolaridad materna y sector de atención.
Nazer & Cifuentes (8)	2007	Revista médica de Chile	LILACS	Monitorizar las frecuencias de malformaciones congénitas con el fin de observar variaciones y alertar en el caso de presentarse un aumento brusco de alguna de ellas, tratando de descubrir las causas y poder hacer prevención primaria.
Corral <i>et al.</i> (30)	2006	Revista médica de Chile	LILACS	Nombra los defectos congénitos del polo craneoencefálico de acuerdo a un patrón fenotípico propio y característico.
Ostos <i>et al.</i> (21)	2000	Biomédica (Bogotá)	LILACS	Los defectos del tubo neural son defectos de nacimiento, del cerebro o la médula espinal, los cuales llevan a la muerte o a la discapacidad es posible que sea el resultado de la divulgación de los beneficios de una buena nutrición materna, la suplementación

				progestacional con ácido fólico, la fortificación de la harina de trigo, o una sumatoria de todas las medidas.
Sanabria <i>et al.</i> (23)	2013	Anales de la Facultad de Medicina	SCIELO	Determinar la tasa de incidencia global de defectos del tubo neural y su reducción en el periodo post fortificación (2006-2010) de la harina de trigo con ácido fólico.
Jara <i>et al.</i> (31)	2018	International journal of odontostomatology	SCIELO	Programa de fortificación de la harina con ácido fólico a fin de disminuir los defectos del tubo neural, se busca determinar el impacto que presenta la incorporación del ácido fólico en la incidencia de fisuras labiopalatinas de la población del área occidente de la Región Metropolitana.
Cortés <i>et al.</i> (22)	2013	Revista Chilena de obstetricia y ginecología	SCIELO	Evaluar el efecto de la fortificación de la harina en la prevalencia defectos del tubo neural en Chile, se diseñó un programa de vigilancia hospitalaria para monitorizar la frecuencia de DTN en todos los partos (vivos y mortinatos) con peso ≥ 500 gramos en nueve maternidades de hospitales públicos de Santiago, Chile, desde 1999 al 2009.
Sanfélix & Bernal (32)	2011	Gaceta Sanitaria	SCIELO	Explora la utilidad de la combinación de los sistemas de información sanitaria de la Agencia Valenciana de Salud (AVS) para caracterizar la suplementación de folatos en la población de embarazadas de la Comunidad Valenciana.
Pardo <i>et al.</i> (33)	2007	Revista médica de Chile	SCIELO	Se realizó una encuesta sobre conocimientos de ácido fólico y prevención de anomalías congénitas fue desarrollada basada en la revisión de encuestas validadas en publicaciones internacionales. Entrevistando 8 mujeres púerperas en el Hospital Clínico Universidad de Chile.
Sanabria <i>et al.</i> (23)	2007	Anales de la Facultad de Medicina	SCIELO	Este artículo revisa aspectos relacionados con los micronutrientes involucrados, hierro y ácido fólico, así como la información sobre sus deficiencias, como la

				<p>anemia y los defectos del tubo neural, fundamentalmente. Finalmente, se da recomendaciones en mérito a la información presentada, con la intención de que las autoridades de salud y educación puedan tomar acciones orientadas a promover el consumo de alimentos fortificados con harina de trigo.</p>
Ruoti <i>et al.</i> (34)	2016	Memorias del instituto de investigaciones en ciencias de la salud	SCIELO	<p>Se basó en mostrar el bajo nivel de conocimientos de las puérperas sobre lo que es y los beneficios del ácido fólico en la prevención primaria de los defectos del tubo neural, lo que evidencia la importancia de insistir en programas de información, educación sanitaria y prevención primaria, a toda mujer en edad fértil, aunque no planea su embarazo.</p>
Zavaleta <i>et al.</i> (35)	2014	Maternal and Child Nutrition	PUBMED	<p>Este estudio demuestra que cuando los suplementos de hierro están disponibles y el entorno de atención médica promueve su consumo, la mayoría de las mujeres toman sus suplementos de forma regular durante el embarazo.</p>
Barnabé <i>et al.</i> (36)	2015	Nutrition Journal	PUBMED	<p>Se reclutó de nuestro centro de salud a un total de 719 personas entre ancianos, niños y mujeres embarazadas y lactantes, sugiriendo que la deficiencia de folato es prácticamente inexistente en la era post-fortificación con ácido fólico en los subgrupos evaluados.</p>
Barboza <i>et al.</i> (19)	2016	Maternal and Child Health Journal	PUBMED	<p>Brindan una descripción general descriptiva de cómo se implementaron los programas de vigilancia de defectos congénitos y de fortificación con ácido fólico en Costa Rica, mediante el establecimiento del Centro de Registro de Anomalías Congénitas (CREC), y los mandatos de la legislación de fortificación.</p>
Rosenthal <i>et al.</i> (25)	2016	Maternal and Child Health Journal	PUBMED	<p>En Guatemala, la deficiencia de folato fue más frecuente entre las poblaciones indígenas pobres rurales y urbanas donde los resultados sugieren la necesidad constante de monitorear los programas de</p>

				fortificación existentes, en particular con respecto a su alcance a las poblaciones vulnerables.
Poletta <i>et al.</i> (37)	2018	PLoS ONE	PUBMED	Se estudiaron 2.597 lactantes particularmente anencefalia y espina bífida cervico-torácica aislados nacidos entre 1990 y 2013 en 3 países participantes de la red Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas mostrando una mayor tasa de reducción en mujeres que en hombres.
Rosenthal <i>et al.</i> (27)	2014	Public Health Nutrition	PUBMED	Se encarga de revisar la prevalencia de los defectos del tubo neural y las tendencias temporales en los países de América Latina y compara los períodos anteriores y posteriores a la fortificación para evaluar el impacto de la fortificación con ácido fólico en estos países.

12.3. Anexo III: Listas de chequeo

12.3.1. Checklist Casp

1. ¿Hubo una declaración clara de los objetivos de la investigación?
2. ¿La metodología cualitativa es apropiada?
3. ¿Fue el diseño de la investigación apropiado para abordar los objetivos de la investigación?
4. ¿La estrategia de contratación fue adecuada a los objetivos de la investigación?
5. ¿Se recopilaron los datos de una manera que aborda el tema de la investigación?
6. ¿Se ha considerado adecuadamente la relación entre el investigador y los participantes?
7. ¿Se han tenido en cuenta las cuestiones éticas?
8. ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?
9. ¿Existe una declaración clara de los hallazgos?
10. ¿Qué valor tiene la investigación?

12.3.2. Checklist STROBE

1. ¿El estudio abordó claramente el tema enfocado?
2. ¿Se reclutó la cohorte de manera aceptada?
3. ¿Se midió la exposición con precisión para minimizar el sesgo?
4. ¿Se midió el resultado con precisión para minimizar el sesgo?
5. ¿Han identificado los autores todos los factores de confusión importantes?
6. ¿Han tenido en cuenta los factores de confusión en el diseño y/o análisis?

7. ¿Fue suficientemente completo el seguimiento de los sujetos?
8. ¿Fue el seguimiento de los sujetos lo suficientemente largo?
9. ¿Cuáles son los resultados de este estudio?
10. ¿Qué tan precisos son los resultados?
11. ¿Crees en los resultados?
12. ¿Se pueden aplicar los resultados a la población local?
13. ¿Los resultados de este estudio se ajustan a otras pruebas disponibles?
14. ¿Hay implicaciones de este estudio para la práctica?

12.4. Anexo V: Variables

Tabla 9. Variables seleccionadas

Variable	Definición Conceptual	Relación Operacional	Relación de variables	Tipo de variable	Escala de medición
Malformaciones congénitas relacionadas con la deficiencia de ácido fólico	Son condiciones presentes al momento del nacimiento. Está comprobada la relación causal entre la deficiencia de ácido fólico y las malformaciones congénitas, específicamente las relacionadas con el cierre del tubo neural.	Se tendrán en cuenta las malformaciones relacionadas con defectos del tubo neural (Espina bífida, Anencefalia, Encefalocele)	Dependiente	Cualitativo	Nominal
Dosis de ácido fólico suministrado a la gestante	La dosificación de ácido fólico que le sea suministrada a la gestante influye en los desenlaces en cuanto a malformaciones congénitas por fallos en el cierre del tubo neural	Dosis del suplemento calculado en microgramos/día	Independiente	Cuantitativa	De Razón
Tiempo en el que se suministra el ácido fólico a la gestante	El tiempo en el que la gestante recibe la suplementación de ácido fólico influye en los desenlaces del embarazo, si se hace durante el tiempo apropiado es un factor protector para los fallos del cierre del tubo neural.	Periodo de inicio del suplemento calculado en semanas	Independiente	Cuantitativa	De Razón
Edad gestacional	La edad gestacional es el término común usado durante el embarazo para describir qué tan avanzada está la gestación. Se mide en semanas desde el primer día del último ciclo menstrual de la mujer hasta la fecha de la toma de la ecografía, un embarazo normal puede ir desde 38 a 42 semanas	Edad gestacional calculada en semanas + días	Independiente	Cuantitativa	De intervalos
Edad de la gestante	La edad biológica de la gestante podría ser un factor determinante en cuanto al desenlace de un embarazo,	Edad calculada por el número de años de la gestante	Independiente	Cuantitativa	Razón

	intuitivamente la edad joven de la gestante sería un factor protector mientras que la edad avanzada sería un factor de riesgo para el desarrollo de malformaciones congénitas, relacionándolo con la suplenia o deficiencia de ácido fólico en la gestante.				
Antecedentes ginecoobstétricos de la gestante	Los antecedentes ginecológicos obstétricos de una mujer como: menarquia, FUM, información de embarazos previos, enfermedades de transmisión sexual etc... podrían influir positiva o negativamente en el desarrollo fetal de gestaciones de mujeres con deficiencia de ácido fólico, así como con suplenia de este.	Mencionar los antecedentes ginecobstetricos de las gestantes que serían de interés en este caso	Independiente	Cualitativa	Nominal
Sexo neonato	El sexo del feto podría ser un factor que influya en la incidencia de malformaciones congénitas en embarazos en cuya gestante presente deficiencias o suplementación adecuada de ácido fólico.	Calculado dado por el sexo con mayor porcentaje y número de malformaciones congénitas reportadas	Independiente	cuantitativa	Nominal - Dicotómica

