

Estimación de la prevalencia de defectos del desarrollo embrionario en Venezuela: Resultados del primer estudio multicéntrico en el país (junio 2013 – junio 2014)

Dr. Rafael Apitz Castro

Miembro Nacional Correspondiente Puesto 41

e-mail: rapitz@gmail.com

RESUMEN

Objetivo: Evidencia experimental publicada indica que en Venezuela existe importante deficiencia de folatos a nivel poblacional. El objetivo del presente trabajo es obtener un estimado de la prevalencia de anomalías congénitas en Venezuela y promover la creación de un Registro Nacional de Anomalías Congénitas (RNAC). **Métodos:** Análisis estadístico descriptivo de los registros de nueve centros hospitalarios localizados en zonas geográficas de alta densidad poblacional. Se realizó bajo la modalidad de registro activo en el período neonatal temprano y tardío (27 días). Período de colección de un año comprendido entre junio 2013 y julio 2014. **Resultados:** Para el total de anomalías congénitas registradas, se evidencia una prevalencia de 100,6 x 10 000 nacidos vivos, mientras que para aquellas anomalías congénitas asociadas a deficiencia preconcepcional de folatos la prevalencia es de 49,2 x 10 000 nacidos vivos. La prevalencia de defectos del tubo neural (DTN) corresponde a 20,3 x 10 000 nacidos vivos. La edad de las madres de recién nacidos afectados fue de 25,6 ± 7,2 años (rango = 12 a 45 años), 30 % de ellas menores de 20 años de edad. **Conclusión:** Se evidencia una alta prevalencia de anomalías congénitas en general. La prevalencia de anomalías asociadas a defectos del tubo neural es aproximadamente cuatro veces mayor que la mayoría de los países de la región. Esta alta prevalencia, en ambos casos se considera asociada a: a) deficiencias nutricionales en general (alto contenido calórico y baja calidad nutricional) y b) deficiencia seria de los niveles plasmáticos de folatos (12-19). Se considera una situación grave en materia de salud pública.

Palabras clave: Anomalías congénitas. Salud Pública. Folatos. Nutrición

*Dr. Ciencias Médicas, PhD.

SUMMARY

Objective: Published experimental evidence indicates the existence that in Venezuela of an important folate deficiency at the population level. Our present objective was to obtain an estimate of the prevalence of congenital anomalies in Venezuela and promote the creation of a National Registry of Congenital Anomalies (RNAC). **Methods:** Descriptive statistical analysis of records from nine hospitals located in geographic areas with high population density. It was conducted in the form of active record in the early and late neonatal period (27 days). Collection period was between June 2013 and July 2014. **Results:** For the total of congenital anomalies registered, a prevalence of 100.6 x 10 000 live births is observed; while for those congenital anomalies associated with preconception folate deficiency prevalence are 49.2 x 10 000 live births. The prevalence of neural tube defects (NTDs) corresponds to 20.3 x 10 000 live births. The age of the mothers of affected infants was 25.6 ± 7.2 years (range 12-45 years), 30 % of them under 20 years of age. **Conclusions:** A high prevalence of congenital anomalies is evident. The prevalence of abnormalities associated with neural tube defects is approximately four times that of most countries of the region. This high prevalence, are both considered associated with: a) nutritional deficiencies in general (high in calories, but of low nutritional quality) and b) serious deficiency of plasma folate levels (12-19). It must be considered as a serious situation in terms of public health.

Key words: Congenital abnormalities. Public Health. Folate. Nutrition

Conflicto de Interés: Ningún conflicto de interés por parte del autor.

INTRODUCCIÓN

Los defectos del desarrollo embrionario, más apropiadamente llamados anomalías congénitas, se definen como “defectos estructurales y/o funcionales del organismo, presentes al momento del nacimiento y que son de origen prenatal” (1). Si bien, por razones prácticas, son las anomalías estructurales de considerables consecuencias médicas, sociales o estéticas, las que reciben mayor atención, es importante resaltar que las anomalías funcionales, sean estas por defectos metabólicos y/o defectos de tipo cognitivo, generalmente diagnosticadas meses o años después del nacimiento, constituyen también un serio problema de salud pública, lamentablemente subestimado en las estadísticas concernientes a las anomalías congénitas. Las anomalías congénitas están codificadas en el capítulo XII de la CIO-10 (Malformaciones congénitas, deformidades y anomalías cromosómicas Q00 – Q99) [2]. Estas patologías constituyen la segunda causa de muerte en el período neonatal y en los infantes menores de 5 años en la Américas, causando a nivel mundial, más de 3 millones de discapacidades al año y representan el 10 % de las principales causas de muerte en el período neonatal (3,4). Para el año 1989 se estimó que al menos un 25 % de las anomalías congénitas estaban asociadas a causas genéticas (5). Sin embargo, esta proporción ha ido aumentando gracias a los avances en genética molecular desarrollados en la última década. En la actualidad, a pesar de los avances en ingeniería genética, para la mayoría de las anomalías específicamente asociadas a defectos monogénicos o alteraciones cromosómicas no existen procedimientos que permitan su prevención, sin embargo, algunas de estas son susceptibles de tratamientos médico/quirúrgicos, de elevado costo en países desarrollados y prácticamente imposibles en países de bajo poder adquisitivo.

Aun cuando más del 50 % de las anomalías congénitas no puede asociarse a una causa específica, se estima que una serie de factores ambientales tendrían un papel importante en no menos del 10 % de ciertas anomalías congénitas, consideradas como multifactoriales (6). Estos factores incluyen: factores socioeconómicos y demográficos (estado nutricional de la madre, diabetes, alcoholismo, tabaquismo), la exposición

a sustancias químicas teratogénicas e infecciones maternas, entre otras. Las anomalías del desarrollo del tubo neural (DTN), del sistema cardiovascular, el síndrome de Down y el labio y/o paladar hendido representan la mayor proporción de los defectos congénitos. Estas anomalías, clasificadas como multifactoriales, han sido asociadas a deficiencia preconcepcional de folatos, combinada, especialmente en países del tercer mundo, a deficiencia nutricional general (7-9). Es de notar, que aun en países donde la población general dispone de una alimentación adecuada, se evidencia deficiencia de folatos en la misma (10). El programa de salud pública que ha demostrado una excelente relación coste/beneficio ha sido la implementación obligatoria de la fortificación de los alimentos de consumo masivo con ácido fólico. Este programa ha sido adoptado en forma obligatoria por 81 países (11).

En Venezuela, resultados de varios estudios poblacionales evidencian una importante deficiencia en los niveles plasmáticos de folato, para el período 2000 – 2002 (12-16). Estos datos, aunados a la deficiente calidad de la dieta, quizás abundante en calorías pero de pobre calidad nutricional (17-19), conforman, de acuerdo a lo expresado en párrafos anteriores, un cuadro de alto riesgo en materia de salud pública. Al respecto, Venezuela es en la actualidad el único país de la región que no ha adoptado la fortificación con ácido fólico de alimentos de consumo masivo. Es de hacer notar que los resultados de los estudios poblacionales, así como las posibles soluciones, fueron reportados en 2003 a los responsables de la toma de decisiones tanto en materia de salud pública como alimentaria (CODEX Alimentario, Comisión de Salud y Comisión de Ciencia y Tecnología de la Asamblea Nacional). Hasta el presente, no habiéndose implementado medidas tendientes a mejorar esa situación lamentable en materia de salud pública, creemos que en el mejor de los casos la situación descrita para 2004 no se ha modificado. Dada la posibilidad de que en un futuro no lejano se implemente el programa de fortificación obligatoria con ácido fólico, de alimentos de consumo masivo, es urgente iniciar estudios poblacionales que sirvan de referencia para establecer una línea basal que permita evaluar y eventualmente hacer las modificaciones a que hubiese lugar en dicho programa. En este sentido, el establecimiento de un Registro Nacional de

Anomalías Congénitas (RNAC) sería un paso altamente deseable.

Bajo el auspicio de la Academia Nacional de Medicina, iniciamos en 2013 un estudio piloto, en el cual tratamos de incluir el mayor número de centros asistenciales localizados en zonas de alta densidad poblacional. Este estudio piloto, el primero de carácter multicéntrico que trata de registrar todas las anomalías en forma global, en Venezuela, se diseñó con tres objetivos: a) establecer un estimado de la incidencia nacional de anomalías congénitas; b) estimular la implementación de un RNAC y c) Como en todo estudio piloto, un objetivo práctico, que ayude a evaluar las dificultades que encontraría la eventual implementación a escala nacional de dicho registro.

MÉTODOS

Diseño y colección de los datos: Optamos por el registro ACTIVO de casos, a nivel hospitalario, cuyo diagnóstico hubiese sido hecho en el período neonatal, incluyendo el neonatal temprano y el tardío, es decir hasta los 27 días (1). Solo se tomaron en cuenta los nacidos en el hospital respectivo, lo cual evitó registrar casos nacidos en otra localidad pero que fueran ingresados posteriormente, para tratamiento a fin de evitar una eventual duplicación de registro. Al efecto diseñamos un formulario simple para la colección de datos, que como verán, se hizo con miras a simplificar la tarea del colector. El formulario no solicitaba datos personales de ningún tipo, no violando por tanto ninguna normativa ética. Procedimos a contactar el mayor número posible de centros de salud públicos, que contaran con servicio/departamento de obstetricia y/o neonatología. El análisis estadístico descriptivo se realizó en Excel.

El período de colección fue de un año, en nuestro caso iniciando en junio de 2013 y finalizando en junio de 2014.

En un diseño de este tipo, de participación voluntaria, hay que prever ciertas limitaciones. Las más importantes, aunque no las únicas serían: a) Una cobertura poblacional restringida por el número y la localización de los eventuales centros participantes; b) La dificultad logística para obtener los datos (exceso de trabajo de

parte del personal médico), que representa un serio impedimento para análisis comparativos entre poblaciones afectadas y no afectadas, y c) Ignora la mayoría de los defectos congénitos de manifestación tardía, como son los metabólicos y cognitivos.

De catorce centros potenciales contactados, solo nueve participaron activamente (Los centros hospitalarios participantes, así como el personal médico responsable de coleccionar los datos se indica al final del artículo, bajo el subtítulo “Participantes”).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La muestra analizada consistió de casi 40 000 nacidos, de los cuales el 98,7 % nacieron vivos. El Cuadro 1 muestra la contribución proporcional de cada centro a la muestra total. Las cifras reportadas por el Hospital General del Oeste (JGH) en Caracas y el Hospital Chiquinquirá en Maracaibo, Edo. Zulia, claramente más bajas que el resto, corresponden a un período de solo seis y ocho meses de colección, respectivamente. La prevalencia de anomalías congénitas totales, en la muestra analizada (N=39478), es de 100,6 x 10 000 nacidos vivos, mientras que la prevalencia de anomalías consideradas como asociadas a deficiencia preconcepcional materna de folatos, es de 49,2 x 10 000 nacidos vivos (Cuadro 2). Estas últimas incluyen aquellas anomalías para las cuales existe razonable evidencia de esta asociación (defectos del tubo neural, corazón y grandes vasos, labio y/o paladar hendidos y síndrome de Down (7,8).

La Figura 1, muestra la distribución porcentual de las anomalías asociadas a deficiencia de folatos, en la muestra estudiada. El 41 % corresponden a patologías que afectan el sistema nervioso, 37 % a cardiopatías, y 12 % y 10 % a paladar hendido y S. de Down respectivamente. La prevalencia de defectos neurales corresponde a 20,3 x 10 000 nacidos vivos, mientras que la de defectos cardiovasculares es de 18,2 x 10 000 nacidos vivos.

El Cuadro 3 muestra la prevalencia de defectos por centro participante. Se observa que los valores para la prevalencia de anomalías totales es bastante uniforme, excepto para la Maternidad “Concepción Palacios”, el Hospital Universitario

Cuadro 1

Defectos del desarrollo embrionario, distribución de la muestra y centros participantes

Centro hospitalario	NAC	VIVOS	% T
Hospital General del Oeste (JGH), CCS*	871	852	2,55
Maternidad “Concepción Palacios”, CCS	7 650	7 583	22,38
Hospital Domingo Luciani, CCS	5 197	5 61	15,21
Hospital Universitario de Caracas, CCS	3 173	3 091	9,28
Hospital Adolfo Prince Lara, Edo. Carabobo*	1 116	1 095	3,27
Hospital Univ. A. Patricio de Alcalá, Edo. Sucre	5 706	5 682	16,70
Hospital Univ. Los Andes, Edo. Mérida	7 905	7 760	23,13
Hospital de la Chiquinquirá, Edo. Zulia	2 558	2 554	7,48
Hospital Univ. Dr. Alfredo Van Grieken, Edo. Falcón	5 789	5 703	14,48
Total de nacimientos reportados		39 965	
Nacidos vivos		39 478	

* Solo reportaron 6 y 8 meses respectivamente.

Cuadro 2

Defectos del desarrollo embrionario, prevalencia (P) de las anomalías totales registradas en la muestra, así como de aquellas tradicionalmente asociadas a deficiencia preconcepcional de folatos (N = 39 478). La prevalencia se expresa x 10 000 nacidos vivos, de acuerdo a la normativa de la OMS (1)

Totales (N = 397) P = 100,6	Asociados a folato (N = 194) P = 49.2
--------------------------------	--

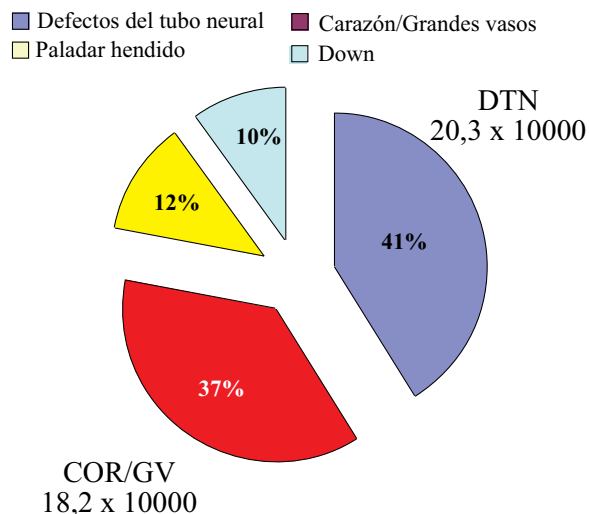


Figura 1. Defectos del desarrollo embrionario, contribución porcentual de las diferentes anomalías congénitas asociadas a deficiencia preconcepcional de folatos. DTN = Defectos del tubo neural.

de Caracas y el Hospital Universitario Van Grieken. Estas diferencias se mantienen para la prevalencia de defectos asociados a deficiencia de folatos. Consideramos que las diferencias se podrían explicarse, en parte, debido a que estos centros hospitalarios son centros de referencia, a los que acuden embarazadas a las cuales ya se les ha diagnosticado algún tipo de problema gestacional. Vale mencionar un estudio liderado por la Dra. Pineda del Villar, publicado en 1993 (20), realizado en el Hospital Pedro García Clara de Ciudad Ojeda, Edo. Zulia, abarcando el período 1982 a 1988. La prevalencia de defectos del sistema nervioso fue de 22,7 x 10 000, mientras que la prevalencia de defectos totales fue de 60,5 x 10 000. No se presentaron datos sobre malformaciones cardíacas. Estas cifras son muy parecidas a las del presente estudio. En relación con los valores de prevalencia obtenidos en la Maternidad “Concepción Palacios” en Caracas, es de notar que la Dra. Adelaida Struck realizó una detallada revisión de las anomalías congénitas diagnosticadas en este centro hospitalario, cubriendo las cinco décadas, desde su inauguración en 1939 hasta 1988, para un total muestral de 1 276 798 nacidos totales (21). La prevalencia de anomalías totales fue de 110 x 10 000 nacidos, un poco más elevada que la reportada en el presente estudio, sin embargo, las anomalías totales asociadas a deficiencia de folato tuvieron una prevalencia de 33,4 x 10 000, 30 % menor que la actual, y las anomalías por defecto del desarrollo del tubo neural y las cardiopatías

ESTIMACIÓN DE LA PREVALENCIA DE DEFECTOS DEL DESARROLLO EMBRIONARIO

Cuadro 3

Defectos del desarrollo embrionario, prevalencia de anomalías por centro participante. Se expresa por 10 000 nacidos vivos, el total de anomalías reportadas (T) y las anomalías asociadas a deficiencia preconcepcional de folatos (AF)

Centro hospitalario	T/10 000 NV	AF/10 000 NV
Hospital General del Oeste (JGH), CCS	58,7	58,7
Maternidad "Concepción Palacios", CCS*	81,8	40,9
Hospital Domingo Luciani, CCS	58,1	14,9
Hospital Adolfo Prince Lara, Edo. Carabobo	36,5	18,3
Hospital Univ. A. Patricio de Alcalá, Edo. Sucre	45,8	26,4
Hospital Univ. Los Andes, Edo. Mérida	56,7	21,9
Hospital de la Chiquinquirá, Edo. Zulia	47,0	15,6
Hospital Universitario de Caracas, CCS	239,4	158,5
Hospital Univ. Dr. Alfredo Van Grieken, Edo. Falcón	241,8	55,3

tuvieron una prevalencia de solo 12,5 y 8,1 x 10 000, respectivamente.

Para el período reportado por Struck (21), datos del Dr. Miguel Layrisse (13,22), sobre niveles de folato, indicaban que apenas el 6 % de la población estudiada presentaba una deficiencia franca. Por el contrario, nuestros datos de 2002 a 2004, así como los de la Dra. García-Casal, revelan una deficiencia importante de este nutriente, en mujeres de edad fértil. Cerca del 80 % solo alcanza 50 % del nivel mínimo recomendado por la OMS (12-16). En el presente estudio, solo una de las madres de recién nacidos afectados reportó ingestión preconcepcional de folatos, y trece de ellas reportó suplementación en los primeros tres meses de gestación. Montilva y col. demostraron en 2010 (15) deficiencia de folatos en mujeres en edad fértil, en un estudio transversal realizado en el Municipio Jiménez, Edo. Lara. Llama la atención, que según datos de Epidemiología Municipal de Jiménez, referido en el trabajo, la prevalencia de DTN fue de 25,7 x 10 000 nacidos vivos, reportados para 2005. Valor coincidente con la media obtenida en el presente trabajo.

La Figura 2 muestra las anomalías más frecuentes en la muestra analizada. Como se puede observar, las anomalías asociadas a deficiencia de folatos conforman el grupo más representado. Microcefalia (actualmente muy de moda), representa menos del 1 % de los defectos registrados en la muestra estudiada,

correspondiendo a una prevalencia de 0,8 x 10 000 nacidos vivos. Dos casos en el Van Grieken (Coro) y uno en el Patricio de Alcalá (Cumaná).

La edad promedio de las madres de recién nacidos afectados fue de 25,6 ± 7,2 años (Rango = 12 a 45 años). En esa muestra, el 30 % de los nacimientos provinieron de mujeres menores de 20 años de edad. No disponemos de datos relativos a la edad de las parturientas con niños sin defectos aparentes.

Hasta aquí, los resultados que a partir del ensayo piloto descrito, permiten una estimación estadísticamente aceptable, de la magnitud de un serio problema de salud pública al que, lamentablemente, no se le ha dado la importancia que amerita.

Entre las causas probables, determinantes de la elevada prevalencia observada en esta muestra poblacional, debemos anotar, en primer lugar, obviamente el factor o factores genéticos, sean estos debido a mutaciones cromosómicas o monogénicas. Sin embargo, como hemos mencionado, las más frecuentes anomalías congénitas, las clasificadas como "multifactoriales", están asociadas a factores que en general se agrupan como "ambientales" entre los cuales, a nivel poblacional, sobresalen las deficiencias nutricionales en general y la deficiencia específica de folatos, ambas, evidenciadas claramente en nuestro país (12-19).

El esquema presentado en la Figura 3, muestra

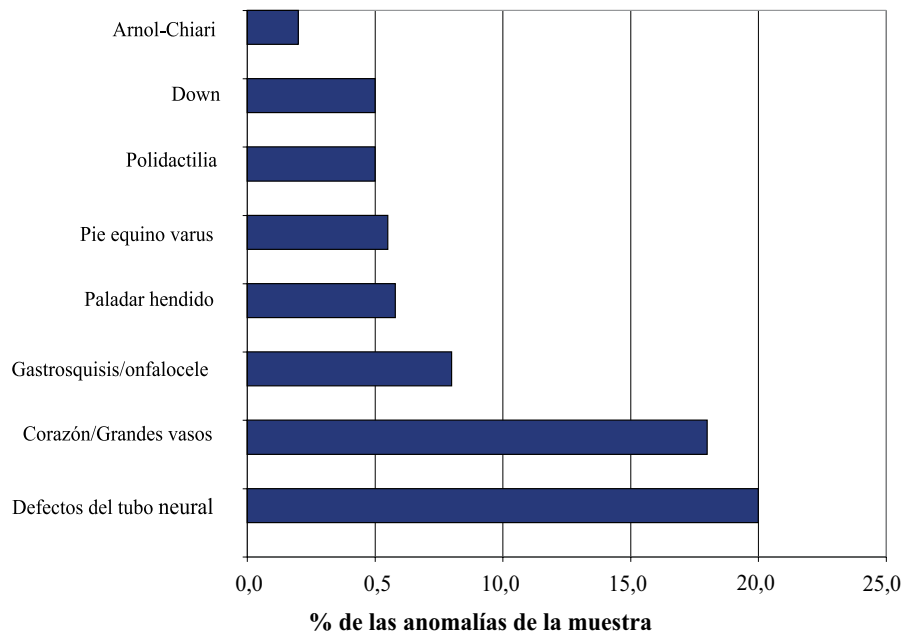


Figura 2. Defectos del desarrollo embrionario, las anomalías congénitas más frecuentes registradas en la muestra analizada, expresadas como porcentaje de las anomalías totales registradas.

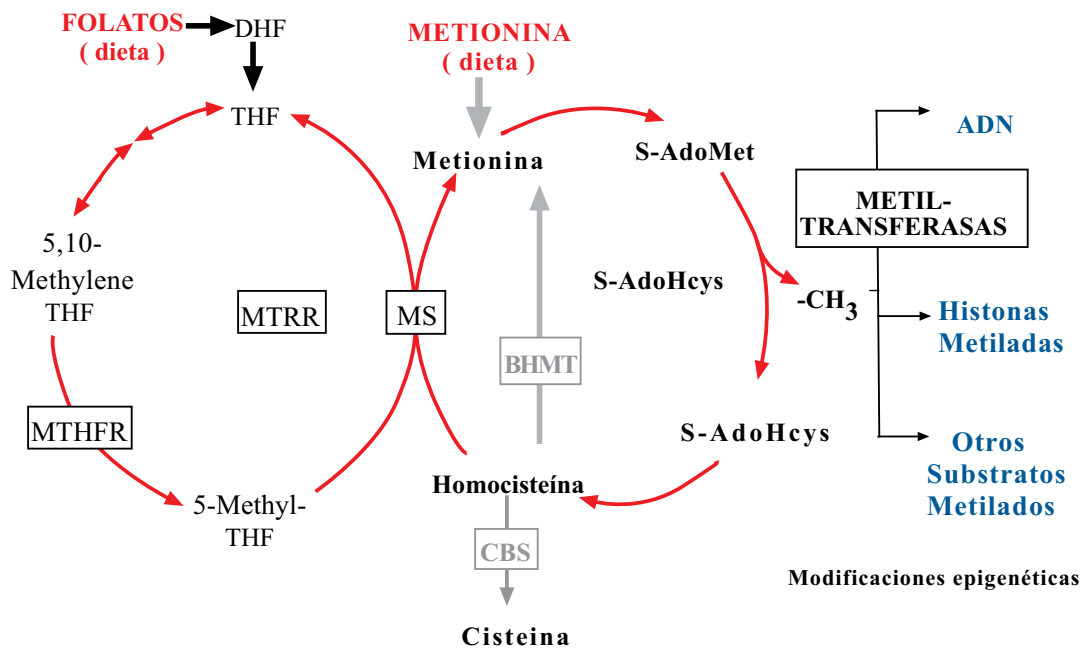


Figura 3. Defectos del desarrollo embrionario, esquema metabólico de los procesos de metilación y la íntima relación con los niveles de folatos y metionina que se adquieren por la dieta.

que el déficit nutricional general, y la deficiencia específica de folatos están metabólicamente muy relacionados a través del aminoácido Metionina, un integrante básico para el buen funcionamiento del ciclo de metilación, aminoácido esencial que solo se adquiere a través de la dieta (23,24). A esto, debemos agregar los malos hábitos dietéticos que conducen a obesidad, síndrome metabólico o diabetes en el período del embarazo (25,26). Para agravar el problema, en los últimos tres años han aparecido una serie de publicaciones que evidencian que las modificaciones epigenéticas inducidas por defectos en el ciclo de metilación son capaces de ser transmitidas a la progenie hasta por tres generaciones (27). También, se evidencia que no solo la deficiencia materna de folatos juega un papel importante en el desarrollo embrionario (28,29).

CONCLUSIONES

El estudio presentado es la primera estimación de la prevalencia de anomalías congénitas, de carácter multicéntrico, que trata de incorporar la totalidad de anomalías registradas durante el período comprendido entre junio de 2013 y julio de 2014 en Venezuela. Este estudio abarca la casuística obtenida de nueve centros hospitalarios localizados en áreas de alta densidad poblacional del país. Aun con las limitaciones ya mencionadas (Materiales y Métodos), el análisis estadístico permite realizar una estimación válida de la prevalencia de anomalías congénitas en el país. Sin embargo, es razonable que la prevalencia obtenida se considere como “el mejor escenario posible”.

Los resultados obtenidos, permiten derivar varias conclusiones de carácter general, a saber:

La prevalencia de anomalías congénitas totales, de 100 x 10 000 nacidos vivos, así como la prevalencia de 49 x 10 000 nacidos vivos para las anomalías asociadas a deficiencia de folatos, especialmente las relacionadas con defectos del tubo neural, es alarmante. Comparada con otros países de la región, es aproximadamente cuatro veces más elevada, así, Chile, Costa Rica o Canadá, países que han implementado programas de fortificación obligatoria de los alimentos de consumo masivo desde el año 2000, reportan prevalencias de 7, 5 y 8 x 10 000 nacidos vivos, respectivamente (30).

Esta situación, aunada a la baja calidad nutricional también claramente evidenciada en el país, debe ser considerada como un serio problema de salud pública, que representa un alto riesgo para el cabal desarrollo de las generaciones futuras. Es además, altamente preocupante la elevada proporción de embarazos afectados, en mujeres adolescentes, probablemente relacionada en parte a la severa deficiencia de folatos demostrada en mujeres de edad fértil.

Es de señalar que hasta el momento de analizar los resultados presentados más arriba (Enero 2016), no hay ninguna señal de que se piense implementar algún programa de fortificación obligatoria con ácido fólico, de alimentos de consumo masivo, en el futuro cercano. Por otra parte, dada la situación de crisis económica por la que atraviesa el país, no se prevé una solución fácil para el problema nutricional general, sin embargo, afortunadamente existen en el país organizaciones no gubernamentales con amplia experiencia en el área, tales como la Fundación Bengoa y CANIA (17-19), que han formulado importantes propuestas al respecto.

La solución al déficit de folatos es, sin embargo, más sencilla y económica. La implementación de la Fortificación Obligatoria con ácido fólico sintético, de los alimentos de consumo masivo, ha demostrado ser el mecanismo más efectivo para su control, además, la relación coste/beneficio es altamente favorable, como lo evidencian estudios socio-económicos realizados en Costa Rica, Chile y África del Sur, entre otros (11,30). La recomendación a nivel global, emitida por la OMS en 2009, a efectos de la fortificación de harina de maíz con ácido fólico es de 1 a 5 partes por millón, dependiendo de la disponibilidad de otras fuentes. Esto significa de 1 a 5 gramos por tonelada métrica (1 000 kg) de harina a un coste de dos a tres dólares por tonelada (31).

Esta solución solo requiere de voluntad política por parte de los organismos oficiales responsables de las políticas de salud pública. Sin embargo, se debe concientizar a los entes responsables de salud, de que el éxito de cualquier programa de salud pública depende del seguimiento que se le dé al mismo. De allí que la pronta implementación del Registro Nacional de Anomalías Congénitas sea absolutamente prioritario. Esta tarea no puede confiarse solo al gobierno, sino que deben

involucrarse activa y seriamente el personal médico y las Sociedades relacionadas con el área, neonatólogos, obstetras, sociólogos, etc. En este sentido, considero de gran importancia el extenso estudio realizado por la Dra. A. Struck (32), la cual utiliza un enfoque de integración metodológica de la medicina y las ciencias sociales para analizar en profundidad las políticas de salud del Estado Venezolano, para el período 1984-2006, concernientes a la prevención de las anomalías congénitas en el país.

PARTICIPANTES

Centros hospitalarios del país y personal médico que prestó su colaboración desinteresada al proyecto: Hospital Domingo Luciani, Caracas, Dra. María Mercedes Pérez A.; Hospital Universitario de Caracas, Lic. Dora Cabrera (Dept. de Estadística de Salud); Maternidad "Concepción Palacios", Caracas, Dr. Carlos Cabrera; Hospital General de Oeste, Caracas, Dra. Judith Toro Merlo; Hospital Adolfo Prince Lara, Edo. Carabobo, Dra. Josmery Faneite Campos; Hospital Universitario de Los Andes, Edo. Mérida, Dra. Nazira Monsalve; Hospital Antonio Patricio de Alcalá, Edo. Sucre, Dra. Esmely Salazar; Hospital Universitario Alfredo Van Grieken, Edo. Falcón, Dr. Braulio Jattar Senior (Miembro de ECLAM); Hospital Chiquinquirá, Edo. Zulia, Dr. José Oberto Leal. A todos ellos, vaya nuestro sincero agradecimiento. Igualmente, mi profundo agradecimiento a los Académicos Dra. Ofelia Uzcategui y Dr. Saúl Kizer por sus recomendaciones y comentarios durante la ejecución del proyecto.

REFERENCIAS

1. OMS/CDC/ICBDSR. Vigilancia de anomalías congénitas: manual para gestores de programas. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2015.
2. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas de Salud Conexos, 10.a revisión. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2010.
3. OPS/OMS. Las anomalías congénitas son la segunda causa de muerte en los niños menores de 5 años. URL:(www.paho.org/hq/index.php?option=com_
4. WHO 2015. Congenital anomalies. URL: (www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/en/) Accesado el 22/12/2015
5. Nelson K, Holmes L. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med.* 1989; 320:19-23.
6. Brent R. Environmental cause of human congenital malformations: The pediatrician's role in dealing with these complex clinical problems caused by a multiplicity of environmental and genetics factors. *Pediatrics.* 2004;113:957-968.
7. Bailey L, Berry R. Folic acid supplementation and the occurrence of congenital heart defects, orofacial clefts, multiple births and miscarriage. *Am J Clin Nutr.* 2005;1213S-1217S.
8. Coppedè F. The genetics of folate metabolism and maternal risk of birth of a child with Down syndrome and associated congenital heart defects. *Frontiers in Genetic,* 2015; 6: Art 223 (doi: 10.3389/fgene.2015.00223)
9. Ganu R, Harris R, Collins K, Aagaard K. Maternal diet: A modulator for epigenomic regulation during development in nonhuman primates and humans. *Int J Obesity.* 2012;2Suppl:S14-S18.
10. Khoshnood B, Loane M, de Walle H, Arriola L, Addor M-C, Barisic I, et al. Long term trends in prevalence of neural tube defects in Europe: Population based study. *BMJ* 2015;351:h5949 (doi:10.1136/bmj.h5949).
11. Pachón H. Experiencias globales de la fortificación de la harina con ácido fólico para disminuir los defectos del tubo neural. *An Venez Nutr.* 2015;28(1):38-42.
12. Apitz-Castro R, García A, Niño C, López F, Fernandez A, Tablante A, et al. La deficiencia de ácido fólico en la población venezolana: Sugerencias para su corrección a corto plazo. *VITAE,* Abril-Junio 2004; 19.
13. García-Casal M, Osorio C, Landaeta M, Leets I, Matus P, Fazzino F, et al. High prevalence of folic acid and vitamin B12 deficiencies in infants, children, adolescents and pregnant women in Venezuela. *Eur J clin Nutr.* 2005;59: 1064-1070.
14. García A, López F, Niño C, Fernandez A, Ramos M, Valero J, et al. Prevalence of folate deficiency and hyperhomocysteinemia in a developing country: Results of a large population study

- in Venezuela. *Acta Científica Venezolana*. 2006;57(1):15-21.
15. Montilva M, Papale J, García-Casal M, Berné Y, Ontiveros Y, Duraán L, et al. Folatos y hierro en mujeres en edad fértil de una comunidad en Venezuela afectada por la incidencia de defectos del tubo neural. *Arch Latinoamericanos de Nutr*. 2010;60(2):133-140.
 16. Apitz-Castro R. Los niveles de ácido fólico en la población venezolana y su impacto en el área de salud pública. *An Venez Nutr*. 2015;28(1):21-27.
 17. Landaeta-Jimenez M, Fossi M, Cipriani M, Mendez H. El hambre y la salud integral. *Arch Ven Nutr*. 2003;16(2):105-111.
 18. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de Seguimiento al Consumo de Alimentos (ESCA). Informe semestral, segundo semestre 2012 al primer semestre 2014. INE. Caracas, 2014.
 19. Landaeta-Jiménez M, Herrera-Cuenca M. Alimentación. ENCOVI Venezuela 2014. III Foro sobre Condiciones de Vida del Venezolano. USB 22/04/2015.
 20. Pineda de Del Villar L, Navarro de Serrano G, Del Villar A. Defectos del tubo neural en el hospital Pedro García Clara, Estado Zulia, Venezuela. *Invest Clin*. 1993;34(1):41-52.
 21. Struck A. Malformaciones Congénitas en la Población Venezolana. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales, UCV. Fondo Editorial Tropikos, Caracas 2000.
 22. Apitz-Castro R. La deficiencia de ácido fólico en la población venezolana: ¿un ejemplo de mala praxis en salud pública?. *Gac Méd Caracas*. 2013;121(1):3-23.
 23. Crider K, Yang T, Berry R, Bailey L. Folate and DNA methylation: A review of molecular mechanisms and the evidence for folate's role. *Adv Nutr*. 2012;3:21-38.
 24. Padmanabhan N, Jia D, Geary-Joo C, Wu X, Ferguson-Smith A, Fung E. et al. Mutation in folate metabolism causes epigenetic instability and transgenerational effects on development. *Cell*. 2013;155:81-93.
 25. Radford E, Ito M, Shi H, Corish J, Yamazawa K, Isganaitis E, et al. In utero undernourishment perturbs the adult sperm methylome and intergenerational metabolism. *Science*. 2014;345(6198):1255903. doi: 10.1126/science.1255903.
 26. Einstein F. Multigenerational effects of maternal undernutrition. *Cell Metabolism*. 2014;19:893-894.
 27. Siklenka K, Erkek S, Godman M, Lambrot R, McGraw S, Lafleur C, et al. Disruption of histone methylation in developing sperm impairs offspring health transgenerationally. *Science*. 2015;350(6261):651.
 28. Lambrot R, Xu C, Saint-Phar S, Chountalos G, Cohen T, Paquet M, et al. Low paternal dietary folate alters the mouse sperm epigenome and is associated with negative pregnancy outcomes. *Nature Comm*. 2013; DOI: 10.1038/nccomms3889.
 29. Rodgers AB, Morgan CP, Leu NA, Bale TL. Transgenerational epigenetic programming via sperm microRNA recapitulates effects of effects of paternal stress. *Proc Nat Acad Sci US*, 2015; 112(44): 13699-13704.
 30. Food Fortification Initiative.: Disponible en URL: www.ffinetwork.org/about/stay_informed/publications/documents/FolicAcidBackground.pdf. Accesado el 20/11/2015.
 31. OMS, FAO, UNICEF, GAIN, MI, & FFI. Recomendaciones sobre el enriquecimiento de la harina de trigo y maíz. Informe de reunión: declaración de consenso provisional. Ginebra: OMS 2009. URL: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/wheat_maize_fort_es.pdf, consultado el 01 de marzo de 2016.
 32. Struck A. La salud y las anomalías congénitas: Acerca de las Políticas del Estado Venezolano 1984 -2006. 2013, Universidad Central de Venezuela, Ediciones Digitales. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales, Coordinación Académica, 288 pág. ISBN 078-980-00-2793-6.