

Mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina. Análisis espacial y temporal (1998-2007)

Anencephaly related infant mortality in Argentina. Spatial and temporal analysis (1998-2007)

Dr. Rubén Bronberg^a, Dra. Emma Alfaro^b, Lic. Estela Chaves^b, Dr. Alberto Andrade^b, Lic. Juan Gilí^c, Dr. Jorge López Camelo^c y Dr. José Dipierri^b

RESUMEN

Objetivo. Analizar la distribución espacial y temporal de la mortalidad infantil por anencefalia en la Argentina en relación a las fases del proceso de fortificación con ácido fólico.

Población y métodos. Los datos provinieron de los certificados de recién nacidos vivos y de defunción de menores de 1 año, período 1998-2007 (Ministerio de Salud). Se calculó: a) la tasa de mortalidad infantil por anencefalia para la Argentina, regiones geográficas, provincias y departamentos de acuerdo a las distintas fases de fortificación obligatoria con ácido fólico; b) la tendencia secular de la tasa de mortalidad infantil por anencefalia y el riesgo de mortalidad por anencefalia; c) la distribución espacial por análisis de agrupamiento y de su correlación con la latitud y la longitud geográficas.

Resultados. Se observó a nivel nacional una reducción del riesgo de mortalidad por anencefalia del 53%. A nivel regional el mayor descenso se observó en Cuyo (69%) y el menor en el Noreste argentino (35%). Se constató una gran heterogeneidad a nivel departamental y, en menor medida, en el provincial. Se identificó un agrupamiento integrado por 29 partidos del noreste de Buenos Aires con una tasa de mortalidad infantil por anencefalia de 5,15/10 000 nacidos vivos, significativamente mayor a la nacional, de 3,10/10 000 nacidos vivos.

Conclusiones. Se observó una tendencia secular negativa estadísticamente significativa de la tasa de mortalidad infantil por anencefalia, pero persisten disparidades espaciales. La distribución geográfica de anencefalia permitiría orientar la búsqueda de factores de riesgo ambientales/genéticos y reforzar estrategias de prevención primaria, por medio de la fortificación obligatoria, el consumo de folatos y la suplementación con ácido fólico.

Palabras clave: mortalidad infantil, anencefalia, ácido fólico, Argentina.

SUMMARY

Objective. Analyze the spatial and temporal distribution of infant mortality by anencephaly in Argentina in relation with folic acid fortification phases.

Population and methods. Data came from certificates of live births and deaths in children under 1 year, for the 1998-2007 period (Argentine Ministry of Health). The infant mortality rate attributable to anencephaly for Argentina, geographical regions, provinces and departments

were estimated according to the different phases of mandatory fortification with folic acid. Secular trend of infant mortality rate attributable to anencephaly and death risk due to anencephaly, spatial distribution by infant mortality rate attributable to anencephaly cluster and its correlation to latitude and longitude were also analyzed.

Results. Reduced risk of mortality due to anencephaly (53%) was observed at national level. The greatest decline occurred in Cuyo (69%) and lowest in the Northeast (35%) at regional level. Considerable infant mortality rate attributable to anencephaly heterogeneity was found at departmental level and less at provincial level. A cluster of 5.15/10 000 infant mortality rate attributable to anencephaly was identified in the northeast of Buenos Aires province, consisting of 29 departments, significantly different from the rest of the country.

Conclusions. While there was a statistically significant negative secular trend of infant mortality rate attributable to anencephaly, spatial disparities persist. The geographical distribution of anencephaly would guide the search for environmental/genetic risk factors and strengthen primary prevention strategies, through mandatory fortification, folate intake and folic acid supplementation.

Key words: anencephaly, infant mortality, folic acid, Argentina.

INTRODUCCIÓN

La anencefalia es una malformación letal caracterizada por la ausencia del cráneo y ambos hemisferios cerebrales producida por falta de cierre del tubo neural rostral entre los 23 y 25 días de gestación. En la Argentina, el 99% de los nacidos con anencefalia fallecen en el primer mes de vida.¹ Por su letalidad y porque el fenotipo es bien identificado, incluso por no especialistas, constituye una malformación marcadora cuyo comportamiento epidemiológico puede ser analizado con bastante certeza.

La anencefalia es prevenible mediante la administración periconcep-

- Área de Genética Médica y Poblacional, Servicio de Neonatología, Hospital General de Agudos Dr. José María Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires.
- Instituto de Biología de la Altura, San Salvador de Jujuy.
- Laboratorio de Epidemiología Genética, Centro de Estudios Médicos (CEMIC), Ciudad de Buenos Aires.

Correspondencia:
Dr. Rubén Bronberg:
rabronberg@intramed.net

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-10-10
Aceptado: 22-12-10

cional de ácido fólico que, según las poblaciones, reduce su prevalencia entre un 50-70%.^{2,3} En la Argentina, el enriquecimiento obligatorio de la harina de trigo con ácido fólico se estableció por la Ley N° 25 630, reglamentada a partir del año 2003. De acuerdo con Calvo y Biglieri⁴ (2008), la mayoría de los nacidos en el 2005 habrían estado ya expuestos a la fortificación alimentaria obligatoria con ácido fólico.

Los antecedentes epidemiológicos de anencefalia en la Argentina son escasos. Dipierri y Ocampo⁵ (1985) determinan, en Jujuy, una prevalencia de anencefalia entre 1976-1982 de 2,7/10 000 recién nacidos vivos (RNV) y de 0,87/100 mortinatos. Bronberg et al.,¹ (2009) estiman entre 2002-2006 una Tasa de Mortalidad Infantil por Anencefalia (TMIA) de 2,16/10 000 RNV (IC: 1,21-3,11), y esta malformación representa el 6,4% (IC: 4,0-8,8) de las muertes por malformaciones congénitas en el país. En el mismo período y a partir de la misma fuente de datos, Calvo y Biglieri⁴ (2008) estiman un descenso de la TMIA, por la fortificación obligatoria, del 56% a nivel nacional.

Se desconocen la variación espacial de la TMIA y su comportamiento en relación a la fortificación con ácido fólico en la Argentina. Dada la heterogeneidad genética, socioeconómica, geográfica, ecológica y cultural del país se estima que pueden presentarse variaciones espaciales y temporales de la TMIA. Sobre la base de datos poblacionales de nacimientos y defunciones infantiles sucedidos entre 1998 y 2007, el objetivo de este trabajo fue analizar la distribución espacio-temporal de la TMIA en la Argentina en relación con las distintas fases del proceso de fortificación con ácido fólico.

POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos de este estudio epidemiológico descriptivo retrospectivo procedieron de los datos consolidados brindados por la Dirección de Estadística e Información de Salud del Ministerio de Salud, correspondientes a los certificados de recién nacidos vivos y de defunción (menores de 1 año) del período 1998-2007. Los datos se analizaron con referencia al lugar de residencia materna. Las variables utilizadas fueron: a) número de defunciones; b) número de nacidos vivos; c) número de defunciones por anencefalia codificadas con la Clasificación Internacional de Enfermedades, décima revisión⁶ (CIE-X, Código Q000).

Se calculó, independientemente del sexo, la TMIA como el número de muertes por anencefalia/10 000 nacidos vivos para toda la Argentina, 5 regiones geográficas (NOA, NEA, Centro, Cuyo y Patagonia), 24 provincias y 511 departamentos de acuerdo con la siguiente periodización: a) para todo el período (1998-2007); b) para los períodos de acuerdo al proceso de la fortificación con ácido fólico, prefortificación (1998-2002) (PF), fortificación parcial (2003-2004) (FP) y fortificación total (2005-2007) (FT). Se calculó el cociente FT/PF de la TMIA y la diferencia PF-FT de la TMIA. Estos dos últimos indicadores son de utilidad para evaluar la magnitud de la reducción de la TMIA.

Se evaluó, a nivel nacional y regional, la tendencia secular y el riesgo de mortalidad por anencefalia mediante un modelo de regresión de Poisson para todo el período y para los períodos PF y FT, con el período de PF como referencia. La magnitud del descenso a nivel regional y provincial luego del inicio de la fortificación se evaluó mediante un

TABLA 1. *Números de muertos por anencefalia, porcentaje sobre el total de malformaciones congénitas y de muertos y tasa de mortalidad infantil por anencefalia por años y todo el período*

Año	Número muertos anencefalia	Número muertos MC	Muertos totales	Número RNV	% MC	% Muertos totales	TMIA (IC95%)
1998	199	2494	13 082	683 301	7,9	1,5	2,91 (2,30-3,42)
1999	194	2451	12 120	686 748	7,9	1,6	2,82 (2,20-3,12)
2000	206	2471	11 649	701 878	8,3	1,8	2,93 (2,17-3,57)
2001	238	2463	11 111	683 495	9,7	2,1	3,48 (2,42-4,58)
2002	233	2479	11 703	694 684	9,5	2,0	3,35 (2,56-4,00)
2003	174	2423	11 494	697 952	7,2	1,5	2,49 (1,31-3,48)
2004	167	2410	10 576	736 261	6,9	1,6	2,27 (1,27-3,11)
2005	99	2206	9507	712 220	4,5	1,1	1,39 (0,51-2,13)
2006	105	2253	8986	696 451	4,7	1,2	1,51 (1,04-1,87)
2007	103	2096	9300	700 792	4,9	1,1	1,47 (0,85-1,98)

MC: Malformaciones congénitas, TMIA: Tasa de mortalidad infantil por anencefalia.

IC95%: intervalo de confianza del 95%.

RNV: recién nacidos vivos.

modelo de regresión lineal entre las TMIA PF y la diferencia PF-FT observada y calculada.

A fin de detectar zonas con TMIA significativamente diferentes de la TMIA nacional se realizó un análisis de agrupamiento a nivel departamental mediante el modelo de Poisson utilizando el Software SaTScan v5.1, que permite la identificación de agrupamientos y verificar si son estadísticamente significativos.⁷

Se correlacionó, mediante el coeficiente de Pearson, la TMIA con la latitud y la longitud geográficas correspondiente a la localidad cabecera de cada uno de los 511 departamentos.

RESULTADOS

En el período analizado fallecieron 1718 niños con anencefalia, que representan el 7,2% de los fallecidos por malformaciones congénitas y el 1,6% del total de fallecidos. La TMIA nacional pa-

ra todo el período fue del 2,46/10 000 RNV (Tabla 1). Se observó una clara y constante disminución de la TMIA entre el inicio y el final del período, más abrupta entre el 2002 y 2005. Paralelamente, se registró una disminución del porcentaje de anencefalia sobre el total de las malformaciones congénitas y, en menor medida, sobre el total de muertos por todas las causas (Tabla 1).

En la Argentina el riesgo de muerte por anencefalia descendió un 53%. A nivel regional el mayor descenso se observó en Cuyo (69%) y el menor en el NEA (35%) (Tablas 2 y 3). La relación FT/PF de la TMIA fue mayor, con respecto al país, en el NOA, NEA y CABA, y la región de Cuyo presentó el valor más bajo (Tabla 2). Solamente las regiones Centro y Cuyo presentaron valores de la diferencia PF-FT superiores al del país, observándose la menor diferencia en el NEA (Tabla 2).

TABLA 2. Tasa de mortalidad infantil por anencefalia de acuerdo al período de fortificación (prefortificación, fortificación parcial y fortificación total), relación entre fortificación total/prefortificación y diferencia prefortificación - fortificación total para el país, regiones y agrupamiento

Región/País	PF (IC95%)	FP (IC95%)	FT (IC95%)	FT/PF (IC95%)	PF-FT
País	3,10 (2,73-3,47)	2,38 (0,98-3,78)	1,46 (1,30-1,61)	0,47 (0,27-0,62)	1,64
Noroeste	2,24 (1,45-3,03)	2,47 (0,75-4,18)	1,45 (0,43-2,46)	0,65 (0,14-1,25)	0,79
Noreste	2,52 (1,66-3,38)	1,91 (1,07-2,75)	1,78 (0,91-2,65)	0,71 (0,27-1,20)	0,74
Centro	3,35 (2,40-4,29)	2,03 (1,21-2,84)	1,22 (0,50-1,94)	0,36 (0,16-0,59)	2,13
Cuyo	2,94 (1,21-4,67)	2,39 (0,81-3,97)	0,69 (0,00-2,21)	0,23 (0,00-0,71)	2,25
Patagonia	2,80 (1,91-3,69)	2,82 (0,80-4,83)	1,18 (0,05-2,35)	0,42 (0,00-0,97)	1,62
CABA	2,65 (1,87-3,43)	1,27 (0,00-6,03)	1,30 (0,97-1,64)	0,49 (0,30-0,71)	1,35
Agrupamiento	5,15 (3,80-6,81)	2,40 (1,12-3,68)	1,18 (0,36-3,45)	0,23 (0,08-0,37)	3,97

PF: prefortificación; FP: fortificación parcial; FT: fortificación total.

FT/PF: relación entre fortificación total/prefortificación; PF-FT: diferencia prefortificación - fortificación total.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

TABLA 3. Riesgo de mortalidad por anencefalia en los períodos de fortificación parcial y fortificación total, porcentaje de la reducción del riesgo en el período de fortificación total y tendencia secular de la tasa de mortalidad infantil por anencefalia para el total del país y regiones

Región/País	FP (IC95%)	<i>p</i>	FT (IC95%)	<i>p</i>	% Reducción	Tendencia secular	<i>p</i>
País	0,76 (0,70-0,83)	*	0,47 (0,43-0,51)	*	53	0,92	*
Noroeste	0,88 (0,62-1,25)	ns	0,51 (0,35-0,74)	*	49	0,93	*
Noreste	0,74 (0,50-1,10)	ns	0,65 (0,44-0,94)	**	35	0,03	ns
Centro	0,74 (0,63-0,87)	*	0,46 (0,39-0,54)	*	54	0,01	*
Cuyo	0,89 (0,57-1,37)	ns	0,31 (0,18-0,53)	*	69	0,89	*
Patagonia	0,89 (0,53-1,51)	ns	0,41 (0,23-0,74)	**	59	0,92	**
CABA	0,48 (0,25-0,91)	**	0,49 (0,29-0,85)	**	51	0,89	*

PF: prefortificación; FP: fortificación parcial; FT: fortificación total.

IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

* $p \leq 0,001$; ** $p \leq 0,05$; ns= no significativa.

CABA: Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El análisis secular indica una tendencia temporal negativa significativa de la TMIA, tanto a nivel nacional como regional, excepto en el NEA (Tabla 3). El análisis de regresión mostró una relación lineal significativa a nivel provincial y regional entre las TMIA PF y la diferencia absoluta entre PF y FT (Figura 1). A nivel regional este análisis explica casi un 78% de la variabilidad de la TMIA.

La TMIA departamental presentó una gran variación, con departamentos: a) sin muertes por anencefalia en todo el período, b) con descenso de las tasas y c) con TMIA elevadas en PF que persisten en FT. Comparativamente las TMIA en FT a nivel provincial fueron más homogéneas que en PF e inferiores a 3 (Figura 2). La TMIA no se correlacionó con la latitud y longitud geográficas en los diferentes períodos de fortificación.

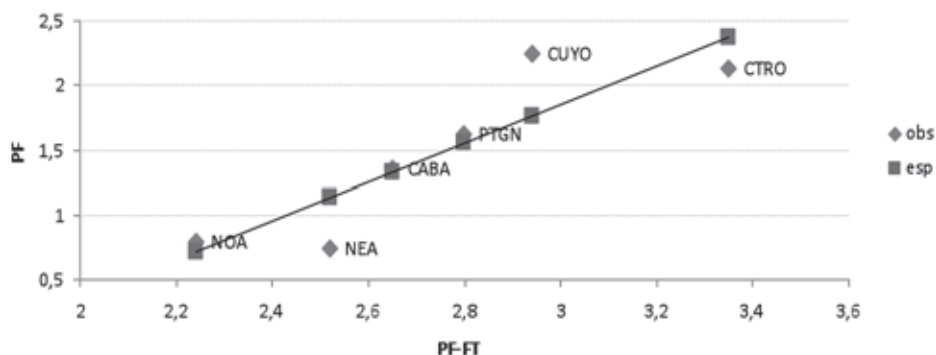
Se identificó un agrupamiento con una TMIA de 5,15/10 000 RNV, significativamente mayor a la TMIA nacional de 3,10/10 000 RNV. Este agrupamiento comprende 29 partidos del noreste de Buenos Aires (Capitán Sarmiento, Carmen de Areco, Arrecifes, San Antonio de Areco, Salto, San Andrés de Giles, Baradero, San Pedro, Suipacha, Mercedes, Zárate, Exaltación de la Cruz, Campana, Pergamino, Ramallo, Luján, Chacabuco, Rojas, Chivilcoy, General Rodríguez, José C. Paz, Escobar, Pilar, Malvinas Argentinas, Navarro, Moreno, San Nicolás, San Miguel) y un (1) departamento del sur de Entre Ríos (Isla de Ibicuy). En este agrupamiento se observaron 101 casos de anencefalia, 60 casos más de los esperados (observado/esperado = 1,7), un descenso de la TMIA del 67% y mantenimiento de una TMIA elevada en FT.

DISCUSIÓN

Los resultados alcanzados proporcionan información epidemiológica básica sobre la prevalencia de anencefalia en la Argentina entre 1998-2007, período crítico de transición en el proceso de fortificación obligatoria con ácido fólico. La validez de los certificados de defunción por deficiencias en la capacidad y calidad de los diagnósticos se cuestiona pero se trata de la única información disponible a nivel poblacional sobre el comportamiento epidemiológico de esta malformación letal. No obstante esta crítica, para la anencefalia, los certificados de defunción tienen un valor predictivo del 100%⁸ y una sensibilidad del 86%.⁹ Esta fuente no incluye las anencefalias interrumpidas por terminación selectiva de los embarazos,¹⁰ porque el aborto por esta causa es ilegal en la Argentina y son muy pocos los pedidos de interrupción prenatal por anencefalia que se plantean judicialmente.

Alrededor de 10 países sudamericanos, en la mayoría de los cuales el aborto por malformaciones congénitas es ilegal, realizan prevención primaria de la anencefalia con fortificación obligatoria con ácido fólico.¹¹ Sólo Chile¹² y la Argentina¹³ han evaluado a nivel nacional la eficacia de estos programas de prevención. Los resultados de este trabajo son representativos del comportamiento epidemiológico de la anencefalia, antes de la fortificación y después de ella, en un país socioeconómicamente heterogéneo, con bajos ingresos y altos porcentajes de la población con necesidades básicas insatisfechas (NBI) y donde los factores de confusión (suplementación vitamínica, terminación selectiva de los embarazos, diagnósti-

FIGURA 1: Relación lineal entre la tasa de mortalidad por anencefalia del período de prefortificación y la diferencia de los períodos de prefortificación y fortificación total por regiones



PF: prefortificación; PF-FT: diferencia de los períodos de prefortificación y fortificación total.

NOA: Noroeste argentino; NEA: Noreste argentino; CABA: Ciudad de Buenos Aires; PTGN: Patagonia; CTRO: Centro.

Obs: observado; Esp: esperado.

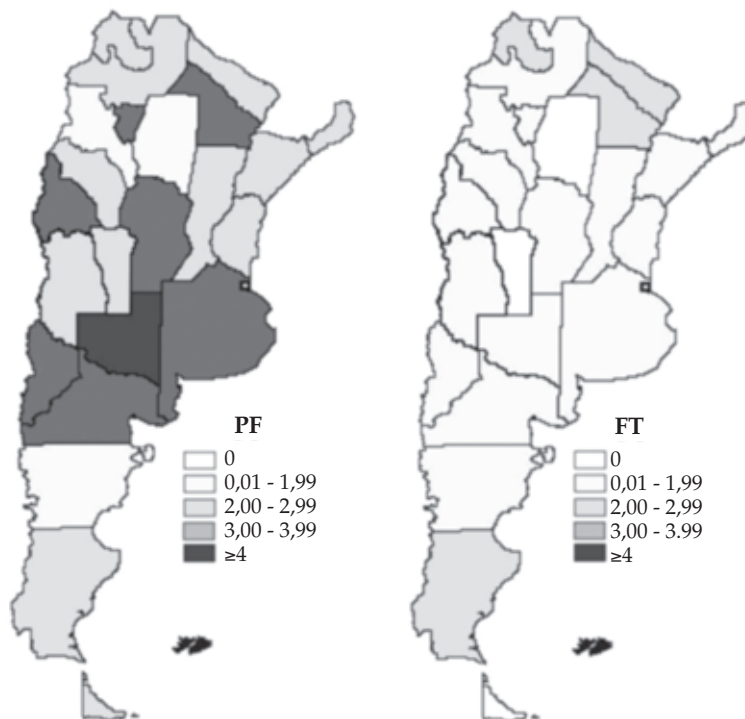
co prenatal, etc.) tienen una importancia relativa, especialmente en el interior del país.¹⁴

El descenso a nivel nacional estadísticamente significativo de la TMIA superior al 50%, indica que las acciones preventivas previstas por la Ley N° 25630 fueron eficaces y que se evitó el nacimiento de 910 niños con anencefalia (Tabla 1). Antes de la caída abrupta de la TMIA en los períodos FP y FT se presentó un aumento de dicha tasa hasta el 2002, de forma similar a lo observado en Chile antes de la fortificación obligatoria con ácido fólico en ese país en el 2000.¹⁵ Luego de esa caída, la TMIA alcanza una cierta estabilidad y durante los 3 últimos años se mantiene en alrededor de 1,4/10 000 RNV. Este valor probablemente corresponda a la TMIA basal en el período FT u obligatorio, más allá de la cual no podría lograrse mayor reducción de la prevalencia de anencefalia a nivel nacional, a menos que se profundicen las acciones de prevención primaria en todos sus aspectos (ingesta, suplementación y fortificación). En Cuyo, sólo el 52,9% de las mujeres en edad fértil manifiestan conocer el valor del ácido fólico para la prevención de los defectos de cierre del tubo neural, pero este porcentaje de-

crece significativamente con la disminución de la escolaridad.¹⁶ En la Argentina, en el programa Remediar se detecta una subprescripción de ácido fólico en mujeres en edad fértil.¹⁷

El descenso de la TMIA en la Argentina es mayor que el registrado en Chile (45%) según un estudio que utiliza la misma fuente de información.¹² En países desarrollados el descenso es menor, del 38% en Canadá¹⁸ y del 19% en Estados Unidos,¹⁹ pero en estos casos se detectan factores de confusión (prevención secundaria, suplementación, etc.) que pueden disminuir la prevalencia de anencefalia y enmascarar el impacto de la fortificación. De acuerdo con Blencowe et al³ (2010), en países con bajos ingresos, como la Argentina, un 29% de las muertes neonatales relacionadas con malformaciones congénitas se atribuyen a defectos de cierre del tubo neural. Dichos autores estiman que, en estos países, la fortificación con ácido fólico podría prevenir el 13% de las muertes neonatales por malformaciones congénitas. Si bien en este trabajo no se consideraron el meningocole y la espina bífida, por no ser forzosamente letales en el primer año de vida, las estimaciones

FIGURA 2: Distribución provincial de la tasa de mortalidad infantil por anencefalia en los períodos prefortificación y fortificación total



PF: prefortificación; FT: fortificación total.

de Blencowe et al.,³ realizadas para el conjunto de los defectos de cierre del tubo neural, son mucho más altas que las halladas en este trabajo (Tabla 1).

A nivel regional la mayor reducción de la TMIA se presentó en las regiones con altas prevalencias iniciales de anencefalia. Así, por ejemplo en Cuyo, donde la diferencia PF-FT fue de 2,25, se observó el mayor descenso (69%), lo contrario sucedió en el NEA (Tablas 2 y 3). Estos resultados son compatibles con los encontrados en Canadá¹⁸ y China,²⁰ en donde se observó un efecto más pronunciado de la suplementación con ácido fólico en regiones con altas prevalencias de anencefalia. Llamativamente, los descensos menos importantes de la TMIA se presentaron en las regiones más empobrecidas del país.

Dado que la anencefalia es una malformación de etiología multifactorial, las diferencias espaciales de la TMIA en la Argentina podrían explicarse por las variaciones genético-ambientales de sus poblaciones y de los factores de riesgo. Entre los factores genéticos relacionados con la anencefalia se ha observado su asociación con una forma termolábil de la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), determinada por una mutación (677C>T) en el gen MTHFR.²¹ Los individuos con este polimorfismo exhiben un incremento plasmático de homocisteína reducible mediante la suplementación con ácido fólico. No existen antecedentes sobre la frecuencia del genotipo TT en la población argentina.²²

Son pocos los antecedentes nacionales sobre el consumo de ácido fólico, niveles de folato sérico y suplemento medicamentoso en los períodos PF y FT.^{3,16,23-25} Los existentes son dispares, varían en su alcance, geográficamente y al estratificar la población de mujeres según NBI, línea de pobreza o indigencia y educación. La ingesta deficiente de folatos revelada en la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (ENNyS) es mayor en los hogares con NBI (24,3%) que en los sin NBI²⁶ (19,3%). En la ENNyS, el porcentaje más alto de mujeres con deficiencia de folatos se presentó en la región pampeana (13,6%), seguido por el NOA (5,7%), NEA (5,4%), Cuyo (4,3%), Patagonia (3,3%) y Gran Buenos Aires²⁵ (3%). Esta distribución guarda relación con las TMIA regionales en el período FT (Tabla 2). En Cuyo se presentan variaciones según sector de atención (público contra privado) del porcentaje de conocimientos correctos (28,3% contra 71,8%) y suplementación adecuada (11,3% contra 38,3%). Estos porcentajes también varían según escolaridad y son significativamente más altos en mujeres con secundario completo.¹⁶

Entre los factores de riesgo ambientales asociados con la anencefalia se destacan las condiciones socioeconómicas locales²⁶ (vecindario, educación, pobreza, nivel ocupacional y hacinamiento). Este riesgo aumenta porque las poblaciones más desfavorecidas tienden a localizarse cerca de sitios potencialmente peligrosos.²⁷ Castilla et al.,²⁸ al examinar la asociación entre actividad industrial y malformaciones en 22 localidades argentinas encontraron una asociación significativa entre anencefalia e industria textil. Baldo et al.²⁹ (1998), con el fin de evaluar el riesgo de anencefalia por exposición ambiental a solventes orgánicos liberados por las industrias textiles, analizaron la relación entre residencia materna cercana a industrias textiles y anencefalia en cinco municipios en la Argentina. Aunque no se observó una tendencia lineal, el riesgo aumentó levemente para las madres que viven a menos de 2 km de distancia de las industrias. Sin embargo, el riesgo estimado es bajo y estadísticamente no significativo.

Estos antecedentes deberían tenerse en cuenta para comprender la TMIA elevada observada en el agrupamiento. Parte de la superficie de la provincia de Buenos Aires que comprende este grupo ofrece una alta atractividad territorial para la localización de parques o agrupamientos industriales, tal como el de Pilar.³⁰ Por otra parte los partidos que conforman la zona noroeste de la Región Metropolitana de Buenos Aires, algunos de los cuales integran el agrupamiento (San Miguel, Malvinas Argentinas y José C. Paz) han sido tradicionalmente un territorio de fuerte presencia manufacturera y alta concentración de PyMEs y representan, según el indicador que se tome, aproximadamente el 15% de la actividad industrial de la región y el 7% a nivel nacional.^{30,31} Sin embargo, son necesarias más investigaciones para profundizar el conocimiento respecto de la relación causa-efecto entre exposición ambiental a solventes orgánicos u otros agentes industriales potencialmente teratógenos y la ocurrencia de anencefalia.

CONCLUSIONES

En la Argentina se registra una disminución importante del riesgo de mortalidad por anencefalia por efecto de la fortificación con grandes disparidades espaciales. La distribución geográfica de la TMIA permitiría, por un lado, orientar la búsqueda de factores de riesgo, ambientales o genéticos, y, por otro, definir o reforzar estrategias de prevención primaria, por medio de la fortificación obligatoria, el consumo de folatos y la suplementación con ácido fólico. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Bronberg R, Alfaro E, Chaves E, Dipierri J. Mortalidad infantil por malformaciones congénitas en Argentina: análisis del quinquenio 2002-2006. *Arch Argent Pediatr* 2009;107(3):203-11.
- Williams JL, Abelman SM, Fassett EM, Stone CE, et al. Health care provider knowledge and practices regarding folic acid, United States, 2002-2003. *Matern Child Health J* 2006;10(5 Suppl):S67-72.
- Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39(Suppl 1):110-21.
- Calvo E, Biglieri A. Impacto de la fortificación con ácido fólico sobre el estado nutricional en mujeres y la prevalencia de defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(6):492-498.
- Dipierri, JE, Ocampo, SB. Anencefalia en la Provincia de Jujuy (República Argentina). *Mendeliana* 1985;7(1):49-55.
- CIE-10. Clasificación estadística internacional de enfermedades y problemas relacionados con la salud. Décima Revisión. Publicación Científica N° 554. Washington: DC; OPS/OMS, 1995.
- Kulldorff M, Huang L, Konty K. A scan statistic for continuous data based on the normal probability model. *Int J Health Geogr* 2009;8:58.
- Lydon-Rochelle MT, Cárdenas V, Nelson JL, Tomashek KM, et al. Validity of maternal and perinatal risk factors reported on fetal death certificates. *Am J Public Health* 2005;95(11):1948-51.
- Honein MA, Paulozzi LJ, Mathews TJ, Erickson JD, Wong LY. Impact of folic acid fortification of the US food supply on the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 2001;285(23):2981-6.
- Tairou F, De Wals P, Bastide A. Validity of death and still-birth certificates and hospital discharge summaries for the identification of neural tube defects in Quebec City. *Chronic Dis Can* 2006;27(3):120-4.
- PAHO/CDC/MOD/UNICEF/INTA. Flour fortification with iron, folic acid and vitamin B₁₂. Regional Meeting Report. October 9-10, 2003. Santiago, Chile.
- López-Camelo JS, Orioli IM, Dutra M, Nazer-Herrera J, et al. Reduction of birth prevalence rates of neural tube defects after folic acid fortification in Chile. *Am J Med Genet A* 2005;135(2):120-5.
- Calvo E. Fortificación con ácido fólico y defectos del tubo neural. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):291-292.
- Castilla EE, Orioli IM, López-Camelo JS, Dutra M, et al. Preliminary data on changes in neural tube defect prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genet A* 2003;123A(2):123-8.
- Nazer H J, López-Camelo J, Castilla EL. ECLAMC: Estudio de 30 años de vigilancia epidemiológica de defectos de tubo neural en Chile y en Latinoamérica. *Rev Med Chile* 2001; 129 (5).
- 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. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):295-301.
- Bernztein R, Drake I. Subprescripción de hierro y variabilidad en el primer nivel de atención público de la Argentina. *Arch Argent Pediatr* 2008;106(4):320-7.
- De Wals P, Tairou F, Van Allen M, Lowry R, et al. Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. *N Engl J Med* 2007;357(2):135-42.
- Mathews T, Honein M, Erickson D. Spina bifida and anencephaly prevalence. United States, 1991-2001. *MMWR Recomm Rep* 2002;51(RR-13):9-11
- Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-U.S. Collaborative Project for neural tube defect prevention. *N Engl J Med* 1999;341(20):1485-90.
- van der Put N, Steegers-Theunissen R, Frosst P, Trijbels F, et al. Mutated methylenetetrahydrofolate reductase as a risk factor for spina bifida. *Lancet* 1995;346(882):1070-1.
- Amorim MR, Lima MA, Castilla EE, Orioli IM. Non-Latin European descent could be a requirement for association of NTDs and MTHFR variant 677C > T: a meta-analysis. *Am J Med Genet A* 2007;143A(15):1726-32.
- Perego M, Briozzo G, Durante C, Grandi C, et al. Estudio bioquímico-nutricional en la gestación temprana en la Maternidad Sardá de Buenos Aires. *Acta Bioquim Clin Latinoam* 2005; 39(2):187-96.
- Gaspari MJ, López LB, Cuetos J, Ortega Soler CR, et al. Folato eritrocitario en un grupo de puerperas del Gran Buenos Aires antes de la ley de enriquecimiento de las harinas. *Diaeta (B. Aires)* 2006;24(117):14-20.
- ENNyS. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Documento de resultados. Ministerio de Salud de la Nación, 2007. [Consulta: 15 sep 2010]. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/htm/Site/ennys/site>.
- Shaw G, Velie EM, Wasserman CR. Risk for neural tube defect-affected pregnancies among women of mexican descent and white women in California. *Am J Public Health* 1997;87(9):1467-1471.
- World Health Organization. Environment and health risks: a review of the influence and effects of social inequalities. Bonn: WHO, 2009.
- Castilla E, Campaña H, López Camelo J. Economic activity and congenital anomalies: an ecologic study in Argentina. ECLAMC ECOTERAT Group. *Environ Health Perspect* 2000;108(3):193-97.
- Baldo C, Campaña H, Gili J, Poletta F, López-Camelo J. Anencephaly and residence near textile industries: An epidemiological case-control study in South America. *Bag, Basic Appl Genet* [on line] 2008;19(1):9-94.
- Sica D. Industria y territorio: un análisis para la provincia de Buenos Aires. Santiago de Chile. Instituto Latinoamericano y del Caribe de Planificación Económica y Social, 2001.
- Carmona R. Instrumentos de política industrial y fomento productivo en el desarrollo económico local. Estudio de caso en los municipios de la zona noroeste de la región metropolitana de Buenos Aires. Instituto de Industria. Universidad Nacional de General Sarmiento, 2002. [Consulta: 15 sept 2010]. Disponible en: <http://www.littec.ungs.edu.ar/pdfespa%F1ol/DT%2003-2002%20Carmona.pdf>.