

M. J. Gibert¹
N. Juncosa¹
I. Martín²

Prevención primaria de los defectos del tubo neural en la población atendida en un hospital de referencia

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología
² Servicio de Análisis Clínicos
Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares

Correspondencia:

Dra. María José Gibert Castañer
Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Son Dureta
Andrea Doria, 55
07014 Palma de Mallorca
Correo electrónico: es01843@ono.es

Primary prevention of neural tube defect in the population served by a reference hospital

Fecha de recepción: 25/8/99
Aceptado para publicación: 29/10/99

Gibert MJ, Juncosa N, Martín I. Prevención primaria de los defectos del tubo neural en la población atendida en un hospital de referencia. Prog Obstet Ginecol 2000;43:13-20.

RESUMEN

Objetivo: Estudiar la situación de la prevención primaria de los defectos del tubo neural en nuestro medio.

Sujetos y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo. 651 puérperas atendidas en el hospital durante el segundo trimestre de 1998.

Resultados: La suplementación con folatos fue seguida por 381 gestantes (58,5 por 100). Sólo el 4,5 por 100 de las prevenciones prescritas fueron adecuadas, siendo más frecuentes en el ejercicio médico privado (12 por 100) que en el público (3,4 por 100) ($p = 0,036$). El 85,2 por 100 de las matronas y el 45,7 por 100 de los ginecólogos recomendaron la profilaxis en la primera visita o con anterioridad ($p < 0,001$).

Conclusiones: La intención de prevención de las malformaciones del tubo neural no se acompaña de una adecuación cronológica aceptable. Los

prescriptores más precoces son los de fácil acceso: el ginecólogo en el sector privado y la comadrona en el público. Es necesario que médicos, matronas e instituciones aúnen esfuerzos para simplificar el acceso al consejo preconcepcional.

PALABRAS CLAVE

Defectos del tubo neural; Ácido fólico.

SUMMARY

Objective: To study the situation of primary prevention of neural tube defects in our setting.

Methods: Retrospective descriptive study. 651 mothers attended in our hospital for the second trimester of 1998.

Results: Folate supplementation was used by 381 pregnant women (58.5%). Only 4.5 por 100 of the

- 14 *prescribed preventions were sufficient and they were more frequent in private medicine (12%) than in public one (3.4%) ($p = 0.036$). Eighty-five point two per cent of midwives and 45.7% of gynaecologists recommended prophylaxis when the mother first attended the antenatal clinic or before ($p < 0.001$).*

Conclusions: *Intended prevention of neural tube doesn't match an acceptable chronological adequacy. Earlier prescriptors are the easiest to contact: private gynaecologists and midwives. Physicians, midwives and public institutions should join efforts in order to simplify the access to preconceptional counselling.*

KEY WORDS

Neural tube defects; Folic acid.

INTRODUCCIÓN

En la década de los cincuenta se vincularon las anomalías del cierre del tubo neural a los tratamientos maternos con antagonistas del ácido fólico. Dicha asociación también se pudo apreciar en experimentación animal^(1,2). Como consecuencia de estos hallazgos a partir de la década de los ochenta se lle-

varon a cabo diversas investigaciones acerca del efecto de la suplementación vitamínica periconcepcional sobre la incidencia de los defectos del tubo neural (DTNs) (tabla 1).

A raíz de los resultados favorables de estos estudios, los CDC (Centers for Disease Control) publicaron diversas recomendaciones. Éstas se concretaban en la ingesta de 4 mg de ácido fólico diario para las mujeres con antecedente de hijo afectado⁽¹¹⁾ y de 0,4 mg para las mujeres de bajo riesgo⁽¹²⁾. Para incrementar el consumo poblacional de folatos, los Estados Unidos iniciaron una política de fortificación de cereales que alcanzó su aplicación plena en enero de 1998. En el estudio Framingham se evaluó el resultado de dicha medida y se objetivó una mejora sustancial de los niveles poblacionales de folato sérico y de homocisteína total plasmática (metabolito indicativo de déficit de folato)⁽¹³⁾. Sin embargo, no se cuantificaron las concentraciones de folato eritrocitario, los estimadores más exactos de las reservas de folatos. Parece ser que sólo las dosificaciones de folato de los hematíes superiores a los 400 µg/L se asocian a una disminución de riesgo de DTNs⁽¹⁴⁾. El modo más sencillo y rápido de obtener los mencionados niveles protectores es la suplementación farmacológica de esta vitamina^(15,16).

En este contexto de prevención primaria periconcepcional situamos nuestro artículo, que intenta

Tabla 1 Estudios sobre suplementación vitamínica y riesgo de DTNs

Estudio	Diseño	Ubicación	Antecedentes de hijo con DTN	Suplementación	Reducción de riesgo
Laurence et al. (1981) ⁽³⁾	Experimental.	Gales.	(+)	4 mg de ácido fólico.	60%
MRC (1991) ⁽⁴⁾	Experimental.	Gran Bretaña y Hungría.	(+)	4 mg de ácido fólico.	72%
Smithells et al. (1983) ⁽⁵⁾	Cuasi-experimental.	Gran Bretaña.	(+)	0,36 mg de ácido fólico y polivitamínico.	86%
Vergel et al. (1990) ⁽⁶⁾	Cuasi-experimental.	Cuba.	(+)	5 mg de ácido fólico.	100%
Mulinare et al. (1988) ⁽⁷⁾	Casos y controles.	Atlanta.	(—)	0-0,8 mg de ácido fólico.	60%
Bower & Stanley. (1989) ⁽⁸⁾	Casos y controles.	Australia Occidental.	(—)	Folato de dieta y suplementos polivitamínicos.	75%
Mills et al. (1989) ⁽⁹⁾	Casos y controles.	California e Illinois.	(—)	Suplemento polivitamínico y hasta 0,8 mg de ácido fólico.	0%
Milunsky et al. (1989) ⁽¹⁰⁾	Cohortes.	Nueva Inglaterra.	(—)	Suplemento polivitamínico y hasta 0,8 mg de ácido fólico.	72%

* Todas las suplementaciones abarcaron desde el mes anterior a la concepción hasta los tres primeros meses de gestación.

ofrecer una visión objetiva de la suplementación con folatos en nuestro medio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Presentamos un estudio descriptivo retrospectivo que incluye las puérperas atendidas en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Son Dureta de Palma de Mallorca durante el segundo trimestre de 1998. En el transcurso del período mencionado se atendieron 651 partos de fetos con pesos superiores a los 500 g. Esta cifra supone el 23 por 100 de los partos atendidos en el transcurso del año completo.

Las edades de las madres en el momento del parto oscilaban entre 15 y 45 años, con una mediana de 29 años. La edad gestacional tenía una mediana de 39 semanas de amenorrea (rango: 25-42). En cuanto a los pesos de los neonatos, la mediana era de 3.230 g (rango: 580-4.600). En la tabla 2 se representan los valores absolutos y los porcentajes de las principales variables registradas en nuestro Servicio con relación al trimestre del estudio y al resto del año, apreciándose la similitud de los porcentajes, dado el elevado tamaño de la población de estudio.

Se pudo recabar información completa acerca del uso de folatos en 639 mujeres y parcial en otras diez, sólo en dos casos no se pudo obtener ningún dato al respecto. Los datos se obtuvieron a partir de una encuesta realizada en el puerperio precoz.

Se registraron los valores de las variables que siguen: edad de la madre, semanas de gestación, peso

neonatal, incidencias durante el embarazo, antecedentes familiares y presencia de factores de riesgo de DTNs, prescriptor de los folatos, inicio de la profilaxis, duración de la misma, marca del preparado, posología recomendada, motivo de recomendación percibido por la paciente, olvido de la medicación, e inclusión de alimentos ricos en folatos en la dieta habitual.

Hemos clasificado la profilaxis con ácido fólico en tres categorías, siguiendo los criterios expresados en la tabla 3. Las definiciones se fundamentan en que el cierre del tubo neural concluye a los 27 días postconcepcionales, aproximadamente⁽¹⁷⁾.

El análisis estadístico se efectuó con la ayuda del programa SPSS. El test del χ^2 se utilizó para comparar las distintas proporciones entre sí. La corrección de Yates se utilizó para ajustar el resultado de las tablas de 2 x 2. El nivel de significación estadística aplicado fue del 5 por 100 ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La quimioprevención con folatos fue seguida por 381 gestantes (58,5 por 100) del total de participantes. La mediana de semanas de amenorrea al inicio de la suplementación fue de diez, mientras que el rango estuvo entre cero (preconcepcional) y 36 semanas. La duración de la suplementación fluctuaba entre cero y 40 semanas, con una mediana de 11 semanas y una moda de cuatro. Las suplementaciones se prolongaron hasta el término en 86 de 376 mujeres (22,9 por 100), siendo la moda del número de semanas de gestación al finalizar el tratamiento de 40 y la mediana de 21.

Tabla 2 Características de las poblaciones obstétricas del trimestre de estudio y del año 1998 atendidas en el Hospital Son Dureta

	Trimestre estudio	1998
Partos totales	651	2.825
Partos eutócicos	495 (76%)	2.125 (75,2%)
Cesáreas	84 (12,9%)	381 (13,5%)
Instrumentación	72 (11,1%)	319 (11,3%)
Presentación podálica	23 (3,5%)	104 (3,7%)
Gemelares	15 (2,3%)	57 (2%)
Trillizos	0 (0%)	5 (0,2%)
Prematuros	70 (10,7%)	301 (10,6%)
Relación varones/mujeres	1,17	1,10

Tabla 3 Clasificación de las suplementaciones con folatos

Denominación de la suplementación	Definición
Completa	Profilaxis de inicio preconcepcional.
Parcial	Profilaxis que se inicia después de la fecha de última regla y antes de las ocho semanas de amenorrea.
Insuficiente	Profilaxis que empieza a partir de las ocho semanas de amenorrea.

En 41 mujeres (10,9 por 100), la profilaxis se inició antes que el seguimiento del embarazo; en 162 (43 por 100), en el día de la primera visita de control gestacional, mientras que en 174 (46,2 por 100) empezó más tarde.

El origen de la prescripción de los folatos fue diverso: ginecólogo (71,2 por 100), comadrona (23,3 por 100), amigos (2,1 por 100), médico de familia (1,9 por 100), especialista no ginecólogo (0,5 por 100), medios de comunicación (0,3 por 100) y desconocido en el 0,8 por 100 de los casos. Aunque el tocólogo es el que recomienda los folatos con mayor frecuencia, hemos podido objetivar que 75 de 88 comadronas (85,2 por 100) recomendaron el uso de folatos en el transcurso de la primera visita o con anterioridad, mientras que 145 de 267 tocólogos (54,3 por 100) lo hicieron durante las visitas sucesivas ($\chi^2 = 40,29$ con corrección de Yates, $p < 0,001$).

Las razones de la suplementación percibida por las pacientes fueron las que siguen: 40,3 por 100 prevención de DTNs, 30 por 100 ignoraron el motivo de la prescripción, 26,3 por 100 profilaxis de malformaciones que no supieron concretar y en el 3,4 por 100 el origen de la prescripción radicaba en otros motivos (retraso de crecimiento intrauterino, anemia, profilaxis de la prematuridad, etc.).

Sólo 111 tratamientos (29,4 por 100) se iniciaron antes de las ocho semanas de amenorrea. En la tabla 4 viene representado el número de profilaxis según su idoneidad y ámbito profesional del ginecólogo que atendió a las pacientes. Si comparamos los facultativos con ejercicios exclusivamente privado y público entre sí, constatamos que el 12 por 100 de los primeros y el 3,4 por 100 de los últimos recomendaron una prevención completa, esta diferencia de proporciones fue estadísticamente significativa según el test del χ^2 con corrección de Yates (4,39, $p = 0,036$).

Aun con todo, la recomendación de suplementación no es suficiente, dado que hemos objetivado que algunas profilaxis iniciadas en el primer trimestre eran suspendidas por las pacientes antes de la culminación de la organogénesis (12 semanas de amenorrea). Así, el 12,5 por 100 de las gestantes que desconocían la razón de la suplementación abandonaron el tratamiento; el 10,1 por 100 de las que no supieron concretar el tipo de malformación prevenida, y el 7,9 por 100 de las que recordaron que los folatos eran útiles para prevenir la espina bífida. Como se puede apreciar, las proporciones de abandonos son inversamente proporcionales a la información asimilada acerca del motivo de la prescripción. No obstante, el test de χ^2 no alcanzó un resultado estadísticamente significativo (1,53, $p = 0,463$).

Con respecto a los antecedentes familiares de DTNs, 645 (99,1 por 100) carecían de ellos. Se contabilizaron dos casos con antecedentes de hijo previo afectado y ambos tomaron folatos, aunque sólo uno lo hizo preconcepcionalmente y el otro a partir de las nueve semanas de gestación.

Otros antecedentes maternos presentes antes de la concepción y asociados a un mayor riesgo de DTNs vienen representados en la tabla 5.

El cumplimiento del tratamiento con folatos se estudió de forma individualizada en los siguientes grupos de riesgo:

- Anticoncepción oral: 60,5 por 100 de las usuarias tomaron folatos en contraposición al 53,7 por 100 de no usuarias (prueba del χ^2 con corrección de Yates = 2,16, $p > 0,10$). Se definió como usuaria de contraceptivos orales a la mujer que los había utilizado en el transcurso de los seis meses previos a la fecha de última regla.
- Diabetes pregestacional: la totalidad de ellas fue suplementada con folatos durante la gesta-

Tabla 4 Idoneidad de los tratamientos según el sector sanitario del tocólogo adscrito

Sector sanitario del ginecólogo adscrito	Profilaxis completas	Profilaxis parciales	Profilaxis insuficientes	Total
Público	7 (3,4%)	46 (22,7%)	150 (73,9%)	203 (100%)
Privado	6 (12%)	16 (32%)	28 (56%)	50 (100%)
Ambos	4 (3,2%)	32 (25,8%)	88 (71%)	124 (100%)
Totales	17 (4,5%)	94 (24,9%)	266 (70,6%)	377 (100%)

Tabla 5 Antecedentes maternos

<i>Antecedente materno</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Ninguno	491	75,8
Anticoncepción oral pregestacional (≤ 6 meses)	147	22,7
Diabetes pregestacional	3	0,5
Epilepsia y tratamiento anticonvulsivo	2	0,3
Abortos recurrentes	2	0,3
Hábitos tóxicos	3	0,5
Totales	648*	100

* Se han excluido a tres participantes del total por desconocerse sus antecedentes.

ción, aunque en sólo dos de ellas la suplementación fue total o parcial.

- Epilepsia y tratamiento anticonvulsivo: ninguna de las dos tomó folatos.
- Abortos recurrentes: la suplementación fue insuficiente en ambos casos.
- Drogadicción: ausencia de profilaxis en dos casos y prevención insuficiente en el restante.

Se pudieron averiguar las preparaciones prescritas en 375 de 381 casos, según se puede comprobar a continuación: 302 casos (79,3 por 100) fueron suplementados con ácido fólico 5 mg, 45 (11,8 por 100) tomaron ácido levofolínico 5 mg, 20 (5,2 por 100) utilizaron folinato cálcico 8,1 mg, seis (1,6 por 100) marca desconocida o extranjera, siete (1,8 por 100) folinato cálcico 15 mg y uno (0,3 por 100) folinato cálcico 1.080 µg.

Las posologías recomendadas fueron diversas, según se puede apreciar en la tabla 6, predominando

la dosificación recomendada por el fabricante. Asimismo, la mayoría de mujeres que tomaron preparados con folínico (exceptuando el folinato cálcico 1.080 µg) no solían recordar haber efectuado el tratamiento con interrupciones bimestrales, y en una proporción siempre superior al 25 por 100 para cada uno de estos preparados recordaron haberlo tomado sin los mencionados descansos.

No se registraron olvidos en las tomas del tratamiento en el 74,9 por 100 de las pacientes; sin embargo, las restantes lo incumplieron en una proporción variable, destacando la omisión de una toma cada diez días.

Tras excluir los motivos de prescripción de folatos distintos a la prevención de DTNs, calculamos el gasto innecesario a partir del número de semanas que se utilizaron las suplementaciones insuficientes (tabla 7).

Además, si consideramos que la profilaxis no tiene que exceder las 12 semanas de gestación (culminación de la organogénesis), es evidente que se ha sobretratado a aquellas gestantes que han tomado folatos más allá de las 14 semanas de gestación. El análisis de datos en el subgrupo de suplementaciones completas y parciales que se prolongaban tras la finalización de la organogénesis vienen representados en la tabla 8.

Si sumamos las diferentes cuantías correspondientes al gasto evitable, obtenemos 594.898 pesetas para el trimestre en el que se recogieron los datos. Si extrapolamos la mencionada suma a todo el año, podemos estimar el gasto evitable anual en 2.379.592 pesetas, sólo para las gestantes atendidas en el Hospital Son Dureta.

Tabla 6 Posologías de folatos según las distintas marcas utilizadas

<i>Marca</i>	<i>Posología recomendada</i>					<i>Totales</i>
	<i>Desconocida</i>	<i>1/2 dosis¹ diaria</i>	<i>1 dosis¹ diaria</i>	<i>2 dosis¹ diarias</i>	<i>3 dosis¹ diarias</i>	
Ácido fólico, comps. de 5 mg	4 (1,3%)	2 (0,7%)	237 (78,5%)	55 (18,2%)	4 (1,3%)	302 (100%)
Folinato cálcico, viales de 1.080 µg	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
Folinato cálcico, comps. de 15 mg ²	0 (0%)	1 (14,3%)	5 (71,4%)	1 (14,3%)	0 (0%)	7 (100%)
Folinato cálcico, comps. de 8,1 mg ³	0 (0%)	0 (0%)	20 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	20 (100%)
Ácido levofolínico, comps. de 5 mg ⁴	0 (0%)	3 (6,7%)	39 (86,7%)	3 (6,7%)	0 (0%)	45 (100%)

¹ El vocablo dosis se refiere a la dosis diaria recomendada por el fabricante.

² Una de cuatro mujeres recordaron tomarlo sin interrupción.

³ Cuatro de 10 pacientes refirieron tomarlo sin interrupción.

⁴ 13 de 30 lo tomaron sin interrupciones.

Tabla 7 Suplementaciones insuficientes con folatos

<i>Marca</i>	<i>Semanas innecesarias</i>	<i>Coste evitable (ptas.)</i>
Ácido fólico, comps. de 5 mg	2.900	211.700
Folinato cálcico, viales de 1.080 µg	4	781
Folinato cálcico, comps. de 15 mg	60	36.960*
Folinato cálcico, comps. de 8,1 mg	61	49.044*
Ácido levofolínico, comps. de 5 mg	410	211.701*
Totales	3.435	510.186

* Estimaciones del coste, aplicando el porcentaje de pacientes que tomaron el tratamiento sin interrupciones.

El resultado del cómputo total de las semanas de tratamiento fue de 5.098; por lo tanto, si consideramos como profilaxis óptima a aquella que dura 20 semanas (ocho semanas antes de la concepción y las 12 primeras de amenorrea), con este número de semanas podríamos suplementar a 255 mujeres. Si se utilizara únicamente la especialidad farmacéutica más económica y, sin embargo, suficiente, con el mismo importe se podría financiar la suplementación óptima para 496 mujeres (76,2 por 100 del total de participantes), lo cual contrasta con las 17 mujeres del estudio que han realizado una suplementación completa y las 94 en las que ha sido parcial.

Por último, se preguntó a las encuestadas sobre el consumo de alimentos ricos en folatos en su dieta habitual. El 69,6 por 100 de las mujeres manifestaron tomar vegetales de hoja verde durante tres o más días a la semana, mientras que en el resto la

frecuencia de la ingesta fue inferior. Asimismo, las encuestadas refirieron someter a cocción los mencionados vegetales la mayoría de las veces. Todas las participantes negaron la ingesta habitual de cereales, que habitualmente contienen 100 µg de ácido fólico por ración.

DISCUSIÓN

Aunque el beneficio de los folatos periconcepcionales es indudable, parece que nuestra población diana se acoge únicamente en un 58,5 por 100 a estas medidas preventivas. Desgraciadamente, sólo 17 suplementaciones (2,6 por 100 de las participantes) fueron iniciadas antes de la concepción. La razón de estas cifras habría que buscarla en los prescriptores más frecuentes: el ginecólogo (71,2 por 100) y la matrona (23,3 por 100).

Aunque el obstetra es el que más folatos receta, se retrasa significativamente con respecto a la comadrona en el momento de la recomendación de la suplementación. Ello tiene su explicación en que 382 de las 651 púerperas incluidas en este estudio (58,7 por 100) han sido atendidas únicamente en el ámbito de la sanidad pública, donde la primera visita de seguimiento gestacional está a cargo de la comadrona. También hemos observado que los especialistas que prescriben mejor los folatos son los que ejercen sólo la medicina privada. Por consiguiente, los prescriptores más precoces son los de acceso más fácil: el ginecólogo privado y la comadrona en el contexto de la medicina pública. Esta constatación apunta hacia el hecho de que las gestantes de nivel socioeconómico medio-alto son las mejor suplementadas, cuando es el grupo donde la prevención sea probablemente menos efectiva^(9,18). Además, la tendencia, aunque no significativa, al seguimiento del tratamiento en las pacientes mejor informadas nos sugiere la necesidad adicional de una política poblacional de prevención, con un uso extenso de los medios de comunicación (TV, radio, vallas publicitarias, etc.)^(19,20). Tampoco hay que olvidar la responsabilidad del ginecólogo y de la matrona con respecto al consejo preconcepcional, especialmente en las gestantes con antecedente de hijo previo afectado.

La elevada proporción de prevenciones insuficientes y parciales (95,5 por 100) podría atribuirse a la difusión del estudio de casos y controles del Es-

Tabla 8 Prolongaciones innecesarias¹ de las suplementaciones completas y parciales

<i>Marca</i>	<i>Semanas innecesarias</i>	<i>Coste evitable (ptas.)</i>
Ácido fólico, comps. de 5 mg	451	32.923
Folinato cálcico, viales de 1.080 µg	0	0
Folinato cálcico, comps. de 15 mg	0	0
Folinato cálcico, comps. de 8,1 mg	47	34.742 ²
Ácido levofolínico, comps. de 5 mg	33	17.047 ²
Totales	531	84.712

¹ Semanas de tratamiento a partir de 14 semanas de amenorrea.

² Estimaciones del coste, considerando el porcentaje de pacientes que tomaron el tratamiento sin interrupciones.

tudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)⁽²¹⁾. Éste compara casos de DTNs con controles con otras anomalías congénitas, y concluye que el inicio de la suplementación después de la concepción también es beneficioso. No obstante, varios estudios retrospectivos realizados en el extranjero no apoyan la eficacia postconcepcional^(7,9,22). Otra explicación se basaría en la tentativa de prevención de otros defectos diferentes de los DTNs, cuya organogénesis se extiende más allá de las siete semanas de gestación. De hecho, el Hungarian Randomised Controlled Trial of Periconceptional Multivitamin Supplementation detectó un efecto protector de los polivitamínicos frente a las malformaciones congénitas mayores en general, detectándose una mayor disminución de las anomalías obstructivas del tracto urinario y de las cardiopatías septales⁽²³⁾.

Asimismo, la prolongación de la profilaxis hasta el término en el 22,9 por 100 de las participantes se puede explicar por la posible utilidad del ácido fólico frente a otras patologías del período fetal, tal es el caso de la preeclampsia, *abruptio placentae*, prematuridad o retraso de crecimiento intrauterino⁽²⁴⁻²⁷⁾.

En cuanto al uso de folatos en la epilepsia, los CDC⁽¹¹⁾ excluyeron de sus recomendaciones a las gestantes potenciales que tomaban valproato. Aun con todo, pensamos que la suplementación es necesaria incluso en este supuesto, dentro de un contexto de prevención general. Por una parte, merece un comentario la supuesta asociación de la ingesta de anticonvulsivos y la propensión al déficit de folatos⁽²⁸⁻³⁰⁾. Por la otra, destacamos que los estudios publicados sobre la disminución del umbral convulsivo, en caso de ingesta de ácido fólico, se basaban en dosificaciones claramente supraterapéuticas de los antiepilépticos administrados^(31, 32). Por último, un estudio prospectivo que incluye 60 gestantes epilép-

ticas no ha objetivado ningún efecto deletéreo asociado a suplementación con ácido fólico a dosis inferiores a 1 mg⁽³³⁾.

Los fármacos con folatos disponibles en el mercado español aportan dosis que superan incluso los requerimientos estipulados para las gestantes de alto riesgo⁽¹¹⁾. Desconocemos la razón exacta de estas políticas de laboratorio, principalmente si tenemos en cuenta los temores expresados por los CDC⁽¹²⁾ hacia las dosis diarias de ácido fólico superiores a 1 mg, dadas las posibilidades de enmascaramiento hematimétrico y de precipitación de sintomatología neuropsiquiátrica en casos de déficit concomitante de vitamina B₁₂. No obstante, se ha constatado que la administración de ácido fólico a dosis entre 5 y 500 mg diarios no suele mantener la respuesta hematológica observada inicialmente en los casos de hipovitaminosis B₁₂⁽³⁴⁾.

Por último, queremos comentar la comercialización de un amplio abanico de productos con ácido fólico, cuya única justificación de uso se basa en la dificultad del organismo para la absorción y transformación del ácido fólico en formiltetrahidrofolato, circunstancia que es excepcional en la práctica clínica diaria.

Con los datos de este estudio hemos pretendido aproximarnos a la situación actual de la profilaxis con ácido fólico en nuestro medio. Nos ha sorprendido la escasísima aportación de los ginecólogos españoles sobre este particular a nuestras revistas científicas. Opinamos que el cariz preventivo que ha ido tomando nuestra profesión merece la consideración de estas medidas. Las tasas de DTNs nuestro país, similares a las de los Estados Unidos pero muy inferiores a las de Irlanda o del Reino Unido, no nos eximen del aprovechamiento de esta oportunidad preventiva única.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Hibbard ED, Smithells RW. Folic acid metabolism and human embryopathy. *Lancet* 1965;i:1254.
- 2 Campbell LR, Dayton DH, Sohal GS. Neural tube defects: a review of human and animal studies in the etiology of neural tube defects. *Teratology* 1986;34:171-87.
- 3 Laurence KM, James N, Miller MH, Tennant GB, Campbell H. Double-blind randomised controlled trial of folate treatment before conception to prevent recurrence of neural tube defects. *Br J Med (Clin Res Ed)* 1981;282:1509-11.
- 4 MRC Vitamin Study Group. Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
- 5 Smithells RW, Nevin NC, Seller MJ, Sheppard S, Harris R, Read AP, et al. Further experience of vitamin supplementation for

- prevention of neural tube defect recurrences. *Lancet* 1983;1:1027-31.
- 6 Vergel RG, Sánchez LR, Heredero BL, Rodríguez PL, Martínez AJ. Primary prevention of neural tube defects with folic acid supplementation: Cuban experience. *Prenatal Diagn* 1990;10:149-52.
- 7 Mulinare J, Cordero JF, Erickson JD, Berry RJ. Periconceptional use of multivitamins and the occurrence of neural tube defects. *JAMA* 1988;260:3141-5.
- 8 Bower C, Stanley FJ. Dietary folate as a risk factor for neural-tube defects: evidence from a case-control study in Western Australia. *Med J Aust* 1989;150:613-9.
- 9 Mills JL, Rhoads GG, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Lassman MR, et al. The absence of a relation between the periconceptional use of vitamins and neural tube defects. National Institute of Child Health and Human Development Neural Tube Defects Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:430-5.
- 10 Milunsky A, Jick H, Jick SS, Bruell CL, MacLaughlin DS, Rothman KJ, Willett W. Multivitamin/folic acid supplementation in early pregnancy reduces the prevalence of neural tube defects. *JAMA* 1989;262:2847-52.
- 11 Use of folic acid for prevention of spina bifida and other neural tube defects - 1983-1991. *MMWR* 1991;40:513-6.
- 12 Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR* 1992;41:1-7.
- 13 Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocysteine concentrations. *N Engl J Med* 1999;340:1149-54.
- 14 Daly LE, Kirke PN, Molloy A, Weir DG, Scott JM. Folate levels and neural tube defects. *JAMA* 1995;274:1698-702.
- 15 Cuskelly GJ, McNulty H, Scott JM. Effect of increasing dietary folate on red-cell folate: implications for prevention of neural tube defects. *Lancet* 1996;347:657-9.
- 16 Brown JE, Jacobs D jr., Hartman TJ, Barosso GM, Stang JS, Gross MD, Zeuske MA. Predictors of red cell folate level in women attempting pregnancy. *JAMA* 1997;277:548-52.
- 17 Langman J. Período embrionario (cuarta a octava semanas). En: *Embriología Médica*. 4.^a ed. México: Editorial Médica Panamericana; 1985. p. 63-80.
- 18 Kulier R, de Onis M, Gulmezoglu AM, Villar J. Nutritional interventions for the prevention of maternal morbidity. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;63:231-46.
- 19 CDC. Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age-United States, 1995. *MMWR* 1995;44:716-8.
- 20 CDC. Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age-United States, 1997. *MMWR* 1997;46:721-3.
- 21 Martínez-Frías ML, Rodríguez-Pinilla E. Folic acid supplementation and neural tube defects. *Lancet* 1992;340:620.
- 22 Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA* 1993;269:1257-61.
- 23 Czeizel AE. Reduction of urinary tract and cardiovascular defects by periconceptional multivitamin supplementation. *Am J Med Genet* 1996;62:179-83.
- 24 Hibbard BM. Folates and the fetus. *S Afr Med J* 1975;49:1223-6.
- 25 Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL. Dietary serum folate: their influence on the outcome of pregnancy. *Am J Clin Nutr* 1996;63:520-5.
- 26 De Vries JI, Dekker GA, Huijgens PC, Jakobs C, Blomberg BM, van Geijn HP. Hyperhomocysteinaemia and protein S deficiency in complicated pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1248-54.
- 27 Leeda M, Riyazi N, de Vries JI, Jakobss C, van Geijn HP, Dekker GA. Effects of folic acid and vitamin B₆ supplementation on women with hyperhomocysteinemia and a history of pre-eclampsia or fetal growth restriction. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:135-9.
- 28 Reynolds EH. Chronic antiepileptic toxicity: A review. *Epilepsia* 1975;16:319-52.
- 29 Robertson IG. Prescribing in pregnancy. *Epilepsy in pregnancy*. *Clin Obstet Gynaecol* 1986;13:365-84.
- 30 Ono H, Sakamoto A, Eguchi T, Fujita N, Nomura S, Ueda H, et al. Plasma total homocysteine concentrations in epileptic patients taking anticonvulsants. *Metabolism* 1997;46:959-62.
- 31 Baxter MG, Miller AA, Webster RA. Some studies on the convulsant action of folic acid. *Br J Pharmacol* 1973;48:350P-351P.
- 32 Ch'ien LT, Krumdieck CL, Scott CW Jr, Butterworth CE Jr. Harmful effect of megadoses of vitamins: electroencephalogram abnormalities and seizures induced by intravenous folate in drug-treated epileptics. *Am J Clin Nutr* 1975;28:51-8.
- 33 Eros E, Geher P, Gomor B, Czeizel AE. Epileptogenic activity of folic acid after drug induces SLE (folic acid and epilepsy). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998;80:75-8.
- 34 Rothenberg SP. Increasing the dietary intake of folate: pros and cons. *Semin Hematol* 1999;36:65-74.