



Artículo Valorado Críticamente

## **Una de cada tres hendiduras labiales podría prevenirse con la administración profiláctica de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo**

María Aparicio Rodrigo, CS Entrevías, Área 1, Madrid (España).

Correo electrónico: [maparicio.gapm01@salud.madrid.org](mailto:maparicio.gapm01@salud.madrid.org)

Albert Balaguer Santamaría. Unidad de Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili, Reus-Tarragona (España).

Correo electrónico: [albert.balaguer@urv.net](mailto:albert.balaguer@urv.net)

Términos clave en inglés: folic acid; cleft lip; cleft palate; infant, newborn; vitamins, pregnancy

Términos clave en español: ácido fólico; labio leporino; paladar hendido, recién nacido; vitaminas, embarazo

Fecha de recepción: 1 de mayo de 2007

Fecha de aceptación: 6 de mayo de 2007

Fecha de publicación: 1 de junio de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 39      doi: [vol3/2007\\_numero\\_2/2007\\_vol3\\_numero2.10.htm](https://doi.org/10.1016/S1136-3646(07)70020-1)

### Cómo citar este artículo

Aparicio Rodrigo M, Balaguer Santamaría A. Una de cada tres hendiduras labiales podría prevenirse con la administración profiláctica de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo. Evid Pediatr. 2007; 3:39.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007\\_numero\\_2/2007\\_vol3\\_numero2.10.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol3/2007_numero_2/2007_vol3_numero2.10.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

## Una de cada tres hendiduras labiales podría prevenirse con la administración profiláctica de ácido fólico durante el primer trimestre de embarazo

María Aparicio Rodrigo, CS Entrevías, Área 1, Madrid (España).

Correo electrónico: maparicio.gapm01@salud.madrid.org

Albert Balaguer Santamaría. Unidad de Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili, Reus-Tarragona (España). Correo electrónico: albert.balaguer@urv.net

**Referencia bibliográfica:** Wilcox AJ, Lie RT, Solvoll K, Taylor J, McConaughy DR, Abyholm F, et al. Folic acid supplements and risk of facial clefts: national population based case-control study. *BMJ* 2007;334:464

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** estudiar el papel del ácido fólico (AF) administrado en forma de suplementos específicos, multivitamínicos o con la dieta en la prevención del labio leporino (LL) acompañado o no de hendidura palatina (HP).

**Diseño:** estudio retrospectivo de casos y controles, con selección aleatoria de controles, para valorar la utilidad de un tratamiento preventivo.

**Emplazamiento:** dos hospitales públicos terciarios con servicio de cirugía plástica situados en Oslo y Bremen (Noruega).

**Población de estudio:** compuesta por 377 niños nacidos entre 1996 - 2001 remitidos a los servicios de cirugía plástica de los hospitales citados, para la corrección quirúrgica de LL asociada o no a HP. Se seleccionaron 763 controles, de forma aleatoria, de entre todos los recién nacidos (RN) vivos en Noruega.

**Intervención:** se calculó la ingesta de AF en el mes anterior y los dos posteriores a la concepción mediante dos encuestas remitidas por correo electrónico. La primera encuesta se envió entre la 13-17 semana postparto.

**Medición del resultado:** se restringió el cálculo de la ingesta de AF a un periodo de tres meses (un mes antes de la última menstruación y dos meses después) para ajustarse a los parámetros de estudios previos. Se consideraron expuestas al factor protector las madres que tomaron AF al menos durante un mes en el periodo indicado. Para la ingesta selectiva de suplementos de AF se establecieron tres grupos en función de la dosis: 0 microgramos ( $\mu\text{g}$ ), menos de 400  $\mu\text{g}$  y más de 400  $\mu\text{g}$ . Se calculó que con la ingesta de multivitamínicos las mujeres recibieron 100 microgramos de AF por toma. En relación con la dieta se dividió a las madres en cuatro grupos, según el total de AF recibido a partir de ellas: 0-179  $\mu\text{g}$ ; 179-214  $\mu\text{g}$ ; 215-264  $\mu\text{g}$  y más de 264  $\mu\text{g}$ .

**Resultados principales:** se estudiaron 573 de 600 casos de RN con hendiduras faciales y 763 de los 1022 RN preseleccionados como controles. Se excluyeron 24 y 16 pacientes en cada grupo respectivamente por lengua materna distinta al noruego o fallecimiento del RN, y el resto no dio su consentimiento para participar en el estudio. No hubo diferencias significativas en las características generales de las madres. La odds ratio (OR) para una ingesta de AF superior a 400  $\mu\text{g}$  fue de 0,66 (intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,47 - 0,95)

para LL con o sin HP y de 0,81 (IC 95% 0,53 - 1,26) para HP aislada. Los resultados se ajustaron para posibles variables de confusión (dieta y multivitamínicos, educación y edad materna, empleo durante el inicio del embarazo y consumo de tabaco y alcohol) lo que modificó escasamente la cuantificación de su efecto sobre el grupo LL pero descartó su efecto sobre HP aislada. No se encontró asociación cruda ni ajustada entre la ingesta de AF a dosis menores de 400  $\mu\text{g}$  con LL con o sin HP (OR cruda: 0,98 [IC 95%: 0,73 - 1,33]; OR ajustada: 1,17 [IC 95%: 0,75 - 1,84]) ni con HP aislada (OR bruta: 1,06 [IC 95%: 0,72 - 1,56], OR ajustada: 0,98 [IC 95% 0,51 - 1,90]). Se encontró una asociación ( $p = 0,03$ ) hacia una menor incidencia de LL con o sin HP en los grupos con mayor ingesta de AF con la dieta, que desapareció ( $p = 0,21$ ) con el ajuste por otras covariables. La ingesta de multivitamínicos en el periodo periconcepcional presentó una débil reducción del riesgo de LL con o sin HP (OR cruda: 0,77 [IC 95%: 0,57 - 1,03]), sin apenas variación tras el ajuste para otras variables. La asociación de la toma de preparados de AF con más de 400  $\mu\text{g}$  con multivitamínicos y con una dieta rica en folatos fue la que redujo más la incidencia de LL asociado o no con HP (OR 0,36 [IC 95%: 0,17 - 0,77]).

**Conclusión:** la ingesta de suplementos de AF de 400  $\mu\text{g}$  o más durante el mes anterior a la concepción y los dos meses siguientes parece reducir en un 30% la incidencia de LL con o sin HP. La asociación de estos suplementos con multivitamínicos o una dieta rica en folatos puede potenciar dicho efecto.

**Conflicto de intereses:** no declarado.

**Fuente de financiación:** Programa de Investigación Intramural del NIH; Instituto Nacional de las Ciencias de Salud Ambiental (NIEHS); La Fundación Johan Throne Holst para la Investigación Nutricional y el Área de Nutrición Perinatal de la Facultad de Medicina de Oslo.

### Comentario crítico:

**Justificación:** la asociación de la ingesta de ácido fólico con alteraciones del tubo neural está sobradamente demostrada<sup>1</sup>, no así su asociación con la incidencia de hendiduras faciales como LL o HP. Un metanálisis reciente<sup>2</sup>, que incluyó cinco estudios prospectivos y doce retrospectivos casos-control, evidenció una tendencia de efecto protector no significativo para hendiduras faciales. En estos momentos y dado la clara relación del AF con la prevención de las malformaciones del tubo neural,

no sería ética la realización de estudios experimentales para evaluar el posible efecto protector del AF sobre la incidencia de LL - HP. En este sentido, el presente estudio es interesante ya que, a pesar de su carácter retrospectivo, incluye una muestra muy numerosa y permite el análisis estadístico para controlar diversas variables de confusión, características de las que carecían los estudios incluidos en el metanálisis citado<sup>2</sup>, para valorar el posible papel del AF en la prevención del LL o HP.

**Validez o rigor científico:** aunque participa de las limitaciones de todo estudio de casos y controles, su diseño y manejo de datos le confiere una importante fiabilidad. Destacaremos a continuación algunos puntos interesantes: se estudió una amplia población de pacientes. De la muestra inicial no aceptaron participar un 12 % de los casos (72/652) y un 24% de los controles (243/1006), por motivos que no se refieren, aunque el sesgo que podrían introducir estos porcentajes probablemente no alteraría de forma significativa los resultados. Dado la naturaleza del estudio, únicamente fue aleatoria la selección de la población de control. No existieron diferencias aparentes entre las madres de los casos y de los controles, salvo un menor grado de formación de las madres de niños con LL con o sin HP. En cualquier caso las diferencias que hubiera se contemplan en los resultados ajustados, que presentaron una variación mínima en relación a los no ajustados.

Los autores consideraron expuestas al factor protector a las madres con una ingesta de AF de al menos un mes dentro del periodo ventana, aunque indican que el 81% de las madres expuestas tomaron AF durante dos meses. Este dato podría haber hecho más difícil demostrar la relación entre el AF y la prevención de LL con o sin HP, pero dado que aun así se pudo demostrar el efecto protector de AF, sugieren que probablemente no sea necesario un periodo de administración tan prolongado. El cálculo de la dosis de AF ingerida fue bastante preciso, teniendo en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo. Para minimizar el sesgo de memoria, los investigadores iniciaron la recogida de información a los 15 días del parto y se siguió un protocolo de confirmación que incluyó la comprobación de la etiqueta o nombre del preparado comercial lo que se consiguió en el 99% de los casos y el cálculo de dosis según asunciones bien fundadas. Se utilizaron cuestionarios nutricionales validados para adultos noruegos y las cantidades se calcularon según las tablas oficiales de composición de alimentos del país.

**Interés o pertinencia clínica:** este estudio confirma la hipótesis de trabajos previos sobre el papel protector del AF administrado durante el inicio del embarazo en la incidencia de LL con o sin HP<sup>2</sup>. Esto plantea el reto de cómo conseguir una mayor ingesta de AF por parte de las madres embarazadas. A este respecto el estudio aporta una información interesante al analizar de forma

separada y conjunta las distintas fuentes de AF. Así parece que el aporte de AF es acumulativo, y aunque de forma individual lo más eficaz es aportar suplementos de AF, si se añade una dieta rica en folatos o la ingesta de multivitamínicos que lo contengan, se obtiene un efecto aditivo que podría compensar un menor aporte de AF por otras vías. Aun así y dado la dificultad de algunas madres para seguir un tratamiento regular con AF o el porcentaje importante de embarazos no planeados, se deberían contemplar otras opciones como enriquecer determinados alimentos de consumo habitual con AF, como se hace en otros países<sup>3</sup>.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** los beneficios de la dieta rica en AF y su suplementación para la prevención de defectos de tubo neural se ve ahora reforzada con nuevas pruebas de su potencial beneficio en la prevención de hendiduras faciales. Para este propósito, los suplementos aconsejables serían superiores a 400 µg.

#### **Bibliografía:**

- 1.- Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-US collaborative project for neural tube defect prevention. *N Engl J Med.* 1999;341:1485-90.
- 2.- Badovinac RL, Werler MM, Williams PL, Kelsey KT, Hayes C. Folic acid containing supplement consumption during pregnancy and risk for oral clefts: a meta-analysis. *Birth Defects Research. (A).* 2007;79:8-15.
- 3.- Bille C, Murray JC, Olsena SF. Folic acid and birth malformations. *BMJ.* 2007;334:433-434.