

PORCENTAJE DE LA RECURRENCIA DE LOS DEFECTOS DEL TUBO NEURAL (DTN) Y SUS FRECUENCIAS EN ESPAÑA: EVOLUCIÓN TEMPORAL DE LAS MISMAS Y SU POSIBLES CAUSAS

M. L. Martínez-Frías^{1,2}, E. Bermejo¹, E. Rodríguez-Pinilla¹, A. Sanchis³

¹ ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), del Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

² Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Madrid.

³ Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Dr. Peset, Valencia.

Summary

Title: Percentage of the recurrence of neural tube defects (NTD) and its frequencies in Spain: Evolution along the time, and their possible causes

We analysed the birth prevalence of the different types of neural tube defects (NTD) in Spain in four periods of time, as well as their recurrence in our population and their variation along the time and causes. We have used data from the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC), with a total population of 1,703,322 births surveyed since 1980 till June 2001. After excluding those cases with syndromes of any etiology, and those with two different types of NTD, or the presence of discordant NTD in different sibs, a total of 937 infants with NTD were available for the present study.

Birth prevalence of all forms of NTD show diminishing trends since 1985, when the law allowing voluntary interruption of gestations (VIG) with congenital defects was passed in Spain (Table 1, and Graph 1). The tendency is more marked for anencephaly and encephalocele than for spina bifida (Table 2).

The recurrence (measured as pre-occurrence) has also decreased with time, being 3.33% for NTD (Table 3) in the basal period (1980–1985), and 3.14% for anencephaly, 5.71% for encephalocele, and 2.31% for spina bifida. However, since the year 1985, the recurrence of anencephaly and encephalocele was zero, while for spina bifida (Table 4) decreases in 99.77% in the following period (1986–1992), and 100% in the other two consecutive studied periods.

We also analysed the proportion of mothers of cases and controls who received folic acid supplementation at least during the first trimester of pregnancy. Although we started asking for pre-conceptional intake of folic acid since 1998, the question was included in the questionnaires in the year 2001. Based on those data, only 2 mothers of cases and 3 of controls, used the folic acid before the current pregnancy.

It is difficult to determine whether the decreases of the birth prevalence and recurrence figures are due to the impact of VIG or, in some degree, due to the periconceptional supplementation with folic acid. However, we consider that the group of mothers who have had a previous affected pregnancy, should constitute the group of population with a more adequate ingestion of folic acid. Nevertheless, the dramatic decrease of the recurrence in our population must be in part due to a secondary prevention produced by the VIG (which does not avoid the alteration of prenatal development) and, in part, to the primary prevention (which prevents the alteration of prenatal development) produced by the folic acid supplementation. In fact, the frequency of spina bifida, decreases “only” in a 56.95% in the last study period of time (Table 2), while its recurrence decreased in a 100%.

We consider that there is no reason for not prescribing the adequate doses of folic acid to all women planning pregnancy, or not informing women at childbearing age about the convenience of starting supplementation before getting pregnant. However, to be sure that the prevention reach to the whole population, including marginal groups, and those 50 and older, the Health Authorities of our country, should consider, as soon as possible, the necessity to fortify a generally used food like the flour. To paraphrase Oakley [2002], the opportunity to implement inexpensive passive population intervention to prevent severe human diseases come rarely, and fortification of flour is one of those rare opportunities.

Introducción

Los DTN constituyen un grupo de malformaciones que en cerca del 90% de los casos se presentan en forma aislada; es decir, en niños que no tienen otros defectos congé-

tos [Bermejo y Martínez-Frías, 2001; Sanchis y Martínez-Frías, 2001]. Los DTN muestran una gran variabilidad en sus cifras de frecuencia en las diferentes poblaciones, y aunque tradicionalmente las mayores cifras se identificaban en el Reino Unido, hoy se conoce que México y una provin-

cia China tienen frecuencias similares si no superiores [ICBDMS, 1991; Moore y cols., 1997; Mutchinick y cols., 1999; Berry y cols., 1999]. Estas cifras han ido variando a lo largo del tiempo, sobre todo en los lugares de alta prevalencia [ICBDMS, 2001], debido a diferentes causas, siendo una de ellas las interrupciones voluntarias de embarazos (IVEs) afectados.

En nuestro país, según los datos del ECEMC [Bermejo y Martínez-Frías, 2001] durante el período comprendido entre 1980 y 1985, cuando no existía posibilidad legal de interrupción de la gestación, la frecuencia de DTN era de 1,06 por 1000 recién nacidos, que es nuestra frecuencia poblacional. Sin embargo, también de acuerdo con los datos del ECEMC, venimos constatando un descenso progresivo de la frecuencia de estos defectos al nacimiento a lo largo de los años [Martínez-Frías y Bermejo, 1995; Martínez-Frías y Sanchis, 1996; Bermejo y Martínez-Frías, 2001].

En cuanto a las causas, los DTN aislados se consideran multifactoriales, lo que supone que se producen por el efecto interactivo de múltiples genes (que confieren la susceptibilidad genética) en presencia de diferentes factores ambientales (denominados factores de riesgo). Debido a la susceptibilidad genética, las parejas que ya han tenido un embarazo afectado tienen más riesgo (estimado entre un 2 y un 5%) de tener otro embarazo también afectado (recurrencia), que las parejas que no han tenido ninguno (cuyo riesgo en nuestra población es cercano al 0,1%). Las cifras empíricas de recurrencia suelen variar también entre las distintas poblaciones. Sin embargo, desde que en Junio de 1991 se publicaran los resultados del "MRC Vitamin Study Research Group", se considera que la eficacia del ácido fólico para prevenir la recurrencia de DTN ha sido probada en forma concluyente [Oakley, 2002].

En este trabajo analizamos la magnitud de la recurrencia y de la frecuencia de DTN en nuestra población, así como si esa magnitud ha experimentado alguna variación a lo largo del tiempo y sus posibles causas.

Material y Métodos

Hemos utilizado los datos del ECEMC correspondientes al período comprendido entre Enero de 1980 y Junio de 2001. Durante este período se controlaron un total de 1.847.301 recién nacidos. De ellos, 31.604 presentaron uno o más defectos congénitos identificados durante los tres primeros días de vida. Del total de niños con DTN, hemos excluido los síndromes, y también aquellos casos en que el mismo niño presentaba dos defectos del tubo neural distintos. Estos fueron: seis casos de niños con anencefalia y espina bífida, y ocho casos de niños con encefalocele y espina bífida. Así mismo, excluimos un caso con anencefalia pe-

ro que tenía un hermano con espina bífida, ya que no podemos descartar que pudiera tratarse de alguno de los síndromes que presentan DTN [Martínez-Frías y cols., 1993; Martínez-Frías y cols., 1996]. Por tanto, quedaron para este estudio, un total de 937 niños con DTN no sindrómicos.

Con objeto de analizar la evolución temporal de las frecuencias, separamos los datos en cuatro períodos de tiempo. El primero corresponde a los años comprendidos entre 1980 y 1985. Este período tiene la característica de que en esos años no existía la posibilidad legal de la interrupción de la gestación en España, y aún no se había confirmado el efecto preventivo del ácido fólico. Por tanto, ese período es el que muestra las frecuencias poblacionales (basales) al nacimiento de los distintos defectos congénitos en nuestro país. La posibilidad de conocer esas frecuencias, permite medir el impacto de distintas acciones (como el del diagnóstico prenatal seguido de la IVE en una proporción de gestaciones de fetos afectados), en los períodos subsiguientes al de la aprobación de la ley en 1985. Por consiguiente, el resto del período de tiempo lo separamos en los siguientes grupos de años: 1986-1992; 1993-1997 y 1998-junio de 2001, en los que el total de nacimientos controlados no es muy diferente entre ellos.

Utilizando la frecuencia basal, calculamos cuál debería haber sido el número de casos con DTN que deberían haber nacido en cada período, si se hubiera mantenido la frecuencia del período basal. Este será el número esperado (E) para cada período. Dividiendo el número observado (O) en cada período, por su número esperado (E), obtenemos la magnitud de la reducción que se produjo en cada período.

El análisis de la recurrencia de hermanos afectados con DTN en nuestro medio, la realizamos considerando cuántos de los recién nacidos con DTN del ECEMC que estamos analizando, tenían un hermano anterior afectado con el mismo DTN. Es decir, lo que se llama cifra de preoccurrencia, que no se considera diferente de la recurrencia. Si dos hermanos afectados se encuentran registrados en el ECEMC, se consideró sólo el último registrado como propósito y el anterior como hermano afectado.

Resultados

En la Gráfica 1, se observa la frecuencia basal de los DTN (período 1980-1985), y el comportamiento de la cifra de frecuencia al nacimiento a lo largo del tiempo a partir de 1985, mostrando una tendencia decreciente que en el último período se cuantifica en una reducción del 77%.

En la Tabla 1, se muestran los números correspondientes a la Gráfica 1 con la frecuencia de DTN que hemos ob-

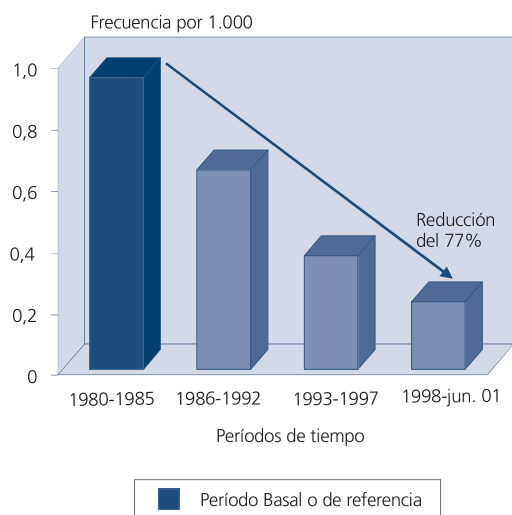
TABLA 1

FRECUENCIA DE DTN AL NACIMIENTO: EVOLUCIÓN TEMPORAL Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN ENTRE LOS RECIÉN NACIDOS

Períodos de Tiempo estudiados	Total de Recién Nacidos controlados	Total de recién nacidos Con DTN(*)		Número Esperado (E)	Observado/Esperado (O/E)	% Reducción
		Número	por 1.000			
1980 – 1985	409.555	390	0,95	–	–	–
1986 – 1992	484.722	301	0,62	460	0,65	35
1993 – 1997	450.525	168	0,37	428	0,39	61
1998 – junio 01	358.520	78	0,22	341	0,23	77

(*) Cuando dos hermanos afectados estaban incluidos en la base de datos del ECEMC, se excluyó el anterior para este cálculo total.
E= Número esperado; O= Número observado; O/E= Número observado partido por número esperado.

GRÁFICA 1
FRECUENCIA DE DTN EN CUATRO PERÍODOS DE TIEMPO



servado en cada uno de los cuatro períodos de tiempo estudiados. En la parte derecha de la tabla, mostramos cuál debería haber sido el número esperado (E) de casos con DTN que habrían nacido en cada período de tiempo si se hubiera mantenido la frecuencia basal. Con la relación entre el número obtenido y el esperado se calcula el porcentaje de reducción en cada período, cuyos valores se indican en la tabla.

En la Tabla 2, se presentan los números observados y los esperados en cada uno de los períodos de tiempo y para los tres tipos de DTN más frecuentes. En esta tabla se observa claramente que la anencefalia es el defecto del tubo neural que más drásticamente disminuye, seguida del encefalocele, que en el último período estudiado muestran reduccio-

nes del 94,16% y del 87,10% respectivamente. Sin embargo, la espina bífida presenta un descenso mucho menor, ya que en el último período la magnitud de la reducción de su frecuencia entre los recién nacidos es del 57,62%.

La Tabla 3, indica la frecuencia de la recurrencia de hermanos afectados con DTN en nuestro medio, medida como cifra de preocurrencia. La frecuencia de la recurrencia de DTN en nuestro país, que es la observada en el período basal, se cuantifica en un 3,33%. Sin embargo, ésta muestra una reducción de un 90% en el siguiente período de tiempo y del 100% en los otros dos períodos siguientes.

Cuando analizamos la recurrencia por tipo de DTN, encontramos que la anencefalia tiene una cifra basal de 3,41%, y el encefalocele de 5,71% pero, a partir de 1985, la bajada de la recurrencia es del 100% en ambos defectos. La Tabla 4 muestra que la repetición de espina bífida en los hermanos anteriores al propósito, es de 2,31% en el período de referencia, y que en el período de tiempo inmediatamente posterior se reduce en un 99,77% y en el 100% en los otros dos períodos siguientes (Gráfica 2).

La Tabla 5, muestra cómo ha sido el consumo de ácido fólico durante el primer trimestre de la gestación, tanto en las madres de los niños con espina bífida, como en las de sus controles a lo largo de los períodos de tiempo estudiados. Sin embargo, no sabemos cuántas de las madres utilizaron el ácido fólico pre-concepcional, ya que sólo en el año 2001 se incluyó esa pregunta en los protocolos de recogida de datos del ECEMC, aunque veníamos intentando obtener esta información desde 1998. No obstante, en la tabla se observa que las madres que lo tomaron desde antes del embarazo en el último período son muy pocas. Las diferencias entre la proporción de madres de los casos y las de los controles que tomaron ácido fólico durante el primer trimestre del embarazo, no son estadísticamente significativas.

TABLA 2

FRECUENCIA DE ANENCEFALIA, ESPINA BÍFIDA Y ENCEFALOCELE AL NACIMIENTO: EVOLUCIÓN TEMPORAL Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN ENTRE LOS RECIÉN NACIDOS (*)

Períodos de Tiempo estudiados	Anencefalia				Espina Bífida				Encefalocele			
	Nº		%		Nº		%		Nº		%	
	O	E	O/E	reducción	O	E	O/E	reducción	O	E	O/E	reducción
1980 – 1985	176	–	–	–	173	–	–	–	35	–	–	–
1986 – 1992	81	208	0,39	61,06	190	204	0,93	6,86	30	41	0,73	26,83
1993 – 1997	35	194	0,18	81,96	113	198	0,57	42,93	19	38	0,50	50.–
1998 – junio 01	9	154	0,06	94,16	64	151	0,42	57,62	4	31	0,13	87,10

O = Observado; E = Número esperado; O/E = Número observado partido por el esperado.
 (*) En los casos incluidos en esta tabla, se han excluido los niños con dos tipos de DTN en el mismo niño, y los que tenían hermanos discordantes en el tipo de DTN.

TABLA 3

RECURRENCIA DE DTN AL NACIMIENTO: EVOLUCIÓN TEMPORAL Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN ENTRE LOS RECIÉN NACIDOS

Períodos de Tiempo estudiados	Total de niños con DTN	Total de casos con DTN que tienen hermanos afectados		Número Esperado (E)	O/E	% de reducción
		Número	%			
1980 – 1985	390	13	3,33	–	–	–
1986 – 1992	301	1	0,33	10.–	0,1	90
1993 – 1997	168	0	–	5,6	–	100
1998 – junio 01	78	0	–	2,6	–	100

O = Observado; E = Número esperado; O/E = Número observado partido por el esperado.

Discusión

En este trabajo hemos podido constatar que desde que en nuestro país se aprobó la ley que permite la interrupción voluntaria del embarazo en tres supuestos, siendo uno de ellos por defectos congénitos en el feto, se ha producido un descenso progresivo y continuo de la frecuencia de DTN entre los recién nacidos. Así, en el último período de tiempo analizado, que comprende desde el año 1998 hasta junio del año 2001, el porcentaje de la reducción de DTN al nacimiento es del 77%. Sin embargo, esta reducción no es la misma en todos los tipos de DTN. De hecho, como se muestra en este trabajo, la anencefalia y el encefalocele se han reducido en un 94,16%, y un 87,10%, respectivamente, mientras que la espina bífida lo ha hecho sólo en un 56,95%. La tendencia de disminución de recién nacidos con DTN a lo largo del tiempo, ya la hemos mostrado en trabajos previos [Martínez-Frías y Bermejo, 1995; Martínez-Frías y Sanchis, 1996; Martínez-Frías y cols., 2000; Bermejo y Martínez-Frías, 2001], así como que las tendencias para anencefalia y encefalocele, eran más pronunciadas que la de la espina bífida, pero no habíamos cuantificado la magnitud de esos descensos. En esos trabajos previos considerábamos que la mayor facilidad de detección prenatal

GRÁFICA 2
 FRECUENCIA DE HERMANOS AFECTADOS CON ESPINA BÍFIDA Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN DE LA RECURRENCIA POR PERÍODOS DE TIEMPO

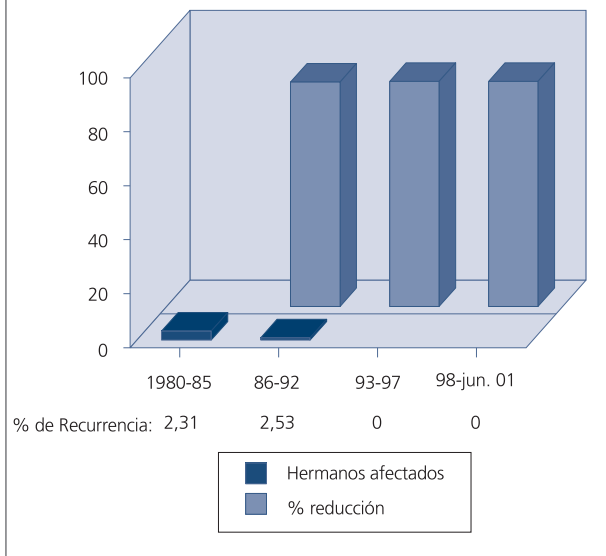


TABLA 4
RECURRENCIA DE ESPINA BÍFIDA AL NACIMIENTO: EVOLUCIÓN TEMPORAL Y PORCENTAJE DE REDUCCIÓN ENTRE LOS RECIÉN NACIDOS

Periodos de Tiempo estudiados	Total de Niños Espina bífida	Total de casos con espina bífida que tienen hermanos afectados		Número Esperado (E)	O/E	% de reducción
		Número	%			
1980 – 1985	173	4	2,31	–	–	–
1986 – 1992	190	1	0,53	4,4	0,23	99,77
1993 – 1997	113	0	–	2,6	–	100.–
1998 – junio 01	64	0	–	1,5	–	100.–

O = Observado; E = Número esperado; O/E = Número observado partido por el esperado.

TABLA 5
PORCENTAJE DE MADRES DE LOS NIÑOS CON ESPINA BÍFIDA Y DE MADRES DE LOS CONTROLES, QUE TOMARON ÁCIDO FÓLICO DURANTE, AL MENOS, EL 1^{ER} TRIMESTRE DEL EMBARAZO: EVOLUCIÓN DE ESA CIFRA A LO LARGO DEL TIEMPO

Periodos de Tiempo estudiados	Niños con ESPINA BÍFIDA			CONTROLES		
	Número	Ácido Fólico 1 ^{er} trimestre		Número	Ácido Fólico 1 ^{er} trimestre	
		Nº	%		Nº	%
1980 – 1985	173	0	–	157	0	–
1986 – 1992	190	4	2,11	175	3	1,71
1993 – 1997	113	15	13,27	97	18	18,56
1998 – junio 01	64	32	50.– (a)	56	33	58,93 (b)

(a) Sólo 2 (6,25%) madres de los casos tomaron el AF pregestacional sobre datos del año 2001.
(b) Sólo 3 (9,09%) madres de controles tomaron el AF pregestacional sobre datos del año 2001.

de la anencefalia y el hecho de que fuera una malformación congénita incompatible con la vida, eran las causas de que este defecto mostrara un mayor impacto del diagnóstico prenatal a lo largo del tiempo. Y aunque era posible que una parte de la disminución de recién nacidos con DTN a partir de 1991, fuera debida a la prevención primaria producida por la ingestión de ácido fólico, creíamos que ese efecto debía ser extremadamente pequeño. Esta creencia se basaba, sobre todo, en nuestra experiencia tanto con el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), como con el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE). En estos servicios constatamos que aunque cada vez son más las mujeres que toman ácido fólico, son aún muy pocas las que lo utilizan desde antes de la concepción y de una forma adecuada. La razón que se ha esgrimido por ciertos autores [Fabre y cols., 2001], es que la mayoría de las mujeres no planifican sus embarazos y, cuando llegan al médico, ya están embarazadas. Y aunque esto es cierto, no son tan pocas las que lo planifican. En los datos del ECEMC, que incluyen la pregunta de si el embarazo fue planificado, el 61% de las madres de los controles nacidos en el periodo 1986–1992, reconocieron haber pla-

nificado el embarazo. Durante el último periodo, 1998–junio de 2001, el porcentaje es ya del 82%.

No obstante, planificar el embarazo no implica automáticamente la ingestión de ácido fólico desde antes de la gestación, como ha sido también observado en otros países y tras importantes campañas de información y educación de la población [Raats y cols., 1998; de Walle y de Jong–van den Berg, 2002]. Sin embargo, en nuestro medio, esa situación no se debe siempre a que las mujeres no acudan al médico antes de estar embarazadas o a su falta de información. Aún hay médicos que no sólo no están recomendando la ingestión de ácido fólico en mujeres que están planificando el embarazo, sino que no aceptan que esa medicación suponga una medida preventiva, o lo hacen siguiendo pautas erróneas; incluso, contradictorias para la población [Fabre y cols., 2001].

En un trabajo publicado este mismo año por Oakley (en el que considera que el estudio del "MRC Vitamin Study Research Group" publicado en The Lancet en 1991, es merecedor del Premio Nobel), hace una revisión de la situación

en el mundo, en la que critica la inercia en la utilización del ácido fólico y la no fortificación de las harinas, sobre todo en Europa. Su crítica se debe no sólo por el potencial efecto preventivo del ácido fólico para DTN y otros defectos congénitos, sino por el efecto preventivo para la enfermedad cardiovascular y, muy posiblemente, para el cáncer de colon. Este autor pregunta ¿cómo podrá alguien justificar éticamente los casos de espina bífida y las muertes de las personas mayores de 50 años que ocurran cuando podrían haberse prevenido? Finaliza el trabajo considerando que *“los gobernantes que no han hecho nada para estar seguros de que en todos los centros en los que se realiza el procesamiento del grano, lo fortifiquen con suficiente ácido fólico, están actuando irresponsablemente. Ellos están realizando una mala práctica para la Salud Pública”*.

En nuestro país, es aún necesario insistir en que, en la actualidad, las pautas aceptadas por toda la comunidad científica internacional para la suplementación con ácido fólico, son: ingerir diariamente 0,4 mg de ácido fólico si no se tienen antecedentes de DTN en otros embarazos, y 4 mg si ya se tuvo un embarazo afectado, desde que se decide abandonar el método anticonceptivo (pero antes de abandonarlo), o desde un mes antes de iniciar las relaciones sexuales. Y aunque recientemente se ha sugerido que con más dosis de ácido fólico se reduciría más la ocurrencia [Wald y cols., 2001], esto no deja de ser una sugerencia basada en un modelo matemático que no ha sido confirmada empíricamente.

Una consideración que podemos hacer con relación a la situación de nuestro país, es que si hay un grupo de mujeres que puede estar tomando ácido fólico adecuadamente, ése debe ser el de aquéllas que ya han tenido un hijo afectado. Por ello, hemos analizado la evolución de la recurrencia en este grupo de mujeres. Así, las cifras empíricas de la recurrencia en nuestro país para los tres tipos de DTN (2,31% para espina bífida, 3,41% para anencefalia y 5,71% para encefalocele), son porcentajes que están dentro de las cifras generales de recurrencia para defectos multifactoriales. No es de extrañar que el encefalocele muestre una recurrencia más alta, porque es el DTN que más se presenta asociado a otros defectos congénitos y más se relaciona con variables que apoyan un origen genético [Sanchis y Martínez-Frías, en prensa]. Al cuantificar cuál ha sido la reducción de la recurrencia global de DTN, ésta fue de un 90% en el período inmediatamente siguiente al de la aprobación de la ley que permite el aborto por malformaciones. No obstante, y como hemos mostrado en las tablas, en los tres tipos de DTN se ha producido un descenso del 100% a partir del período que incluye el año 1991, en que se publicó el trabajo del “estudio del MRC”. Sin embargo, estos resultados no permiten concluir que el efecto se deba al ácido fólico, porque este grupo de madres, también puede estar sometido a un mayor control para efectuar un diagnóstico prenatal. De

hecho, la pregunta sobre si la ingestión de ácido fólico se hizo desde antes del embarazo se introdujo en los protocolos del ECEMC en el año 2001 y, aunque desde 1998 se trataba de obtener este dato, no se había normalizado su obtención. Como se muestra en la tabla 5, nos consta que en el último período de tiempo, sólo dos madres de los casos con espina bífida y tres de los controles, tomaron el ácido fólico desde antes del embarazo. Es de destacar también, que entre las madres de los niños con espina bífida, planificaron el embarazo un 71% en el período 1986–1992, y un 63% en el último período, que es un porcentaje menor del que antes comentamos para las madres de los controles.

A pesar de todas las dificultades para medir el impacto preventivo del ácido fólico independientemente del de las IVEs, podemos aceptar que es muy posible que las madres que ya han tenido un embarazo/niño afectado, tomen el ácido fólico en una forma más adecuada que las que no tienen esos antecedentes. Por tanto, sería de esperar que el efecto preventivo del ácido fólico sea más importante en este colectivo de madres. De hecho, la espina bífida se redujo “sólo” un 56,95% en el último período (Tabla 2), mientras que la recurrencia lo hace en el 100% de los casos.

En conclusión, creemos que no se deberían escatimar esfuerzos en difundir en forma adecuada una medida tan sencilla que tiene un efecto tan importante, no sólo porque es muy rentable económicamente, sino porque evita el sufrimiento. No podemos conformarnos con el hecho de que hoy tenemos la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal y la subsiguiente IVE. Aunque el diagnóstico prenatal es un derecho de la población a la que se le debe ofrecer, la decisión de interrumpir o no la gestación (que corresponde exclusivamente a la pareja) es muy difícil y dolorosa, y la prevención que la IVE produce es una prevención secundaria, ya que no se evita que el defecto se produzca en el embrión. Por el contrario, la suplementación con bajas dosis de ácido fólico, debería ser considerada como una medida de Salud Pública de primer orden, porque cumple todas las características para serlo: evita que se produzca el defecto en un alto porcentaje de niños (prevención primaria), evita el sufrimiento, aumenta la calidad de vida de los individuos, el producto a utilizar es muy barato y, por su efecto, es altamente rentable desde el punto de vista económico. Eso sin considerar otros potenciales efectos beneficiosos para la salud de la población, como expone Oakley [2002] en su artículo. Por tanto, no existe justificación alguna, no ya para no prescribir las dosis hoy día aceptadas de ácido fólico a toda mujer que planifica un embarazo, sino para no informar a las mujeres en edad reproductiva que deben ingerirlo desde antes de estar embarazadas. Esto, sin entrar a discutir la necesidad de que la Administración Sanitaria del Estado junto con las Administraciones Sanitarias de las Comunidades Autónomas, deberían estudiar urgentemente la posibilidad de suplementar la harina con dosis adecuadas de áci-

do fólico, para reducir los niveles plasmáticos de homocisteína de la población, como está siendo sugerido por diferentes comités incluso europeos [Graham *et al.*, 1997; Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition (COMA), 2000; Oakley, 2002]. Parafraseando a Oakley [2002], esta es una de esas pocas ocasiones que se presentan en las que una medida tan sencilla y poco costosa, tendría un efecto tan beneficioso sobre la salud de la población. No hacerlo, implica una mala práctica de Salud Pública.

Referencias

- Barry RJ, Li Z, Erickson JD, Moore CA, Wang H, Mulinare J, Zhao P, Wong L-YC, Gindler J, Hong S-X, Correa A (1999): Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-US collaborative project for neural tube defect prevention. *N Eng J Med* 341: 1485-1490.
- Bermejo Sánchez E, Martínez-Frías ML (2001): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España en los últimos 21 años (período 1980-2000). *Bol ECEMC, Rev Dismorf Epidemiol* IV, 6: 47-120.
- Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition (COMA) Policy (2000): Folic acid and the prevention of disease. Report of the Committee on Medical Aspects of Food and Nutrition Policy Reports on Health and Social Subjects. 50. London: The Stationery Office. Págs. 1-101.
- De Walle HEK, de Jong-van den Berg LTW (2002): Insufficient folic acid intake in the Netherlands: GAT about the future? *Teratology* 66: 40-43.
- Fabre E, Gallo M, Lou AC, Juste G, Romero MS, Blasco C, *et al.* (2001): Efecto del ácido levofolínico sobre las concentraciones de homocisteína plasmática en la mujer joven y sana en la consulta pregestacional. *Med Clin (Barc)* 117: 211-215.
- Graham IM, Daly LE, Refsum HM, Robinson K, Brattström Le, Ueland PM, Palma-Reis RJ, Boers GHJ, Sheahan RG, Israelsson B, Ulterwaal CS, Meleady R, McMaster D, Verhoef P, Witterman J, Rubba P, Bellet H, Wautrecht JC, de Valk Hw, Luis ACS, Parrot-Roulaud FM, Tan KS, Higgins I, Garcon D, Medrano MJ Candito M, Evans AE, Andria G (1997): Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concert Action Project. *JAMA* 277:1775-1781.
- ICBDMS (1991): Congenital Malformations Worldwide. A report from the International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. Ed Elsevier. Amsterdam.
- International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems (2001): Annual Report 2001. International Center for Birth Defects, Rome.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E, Urioste M, Egüés J, López Soler JA (1993): Short rib-polydactyly syndrome (SRPS) with anencephaly and other central nervous system anomalies: A new type of SRPS or a more severe expression of a known SRPS entity? *Am J Med Genet* 47: 782-787.
- Martínez-Frías ML, Bermejo E (1995): Impacto del diagnóstico prenatal sobre la frecuencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en España. *Prog Diag Pren* 7: 397-406.
- Martínez-Frías ML, Félix Rodríguez V, Hernández Ramón F, Martín Bermejo M, López Soler JA, Ayala Garcés A, Bermejo Sánchez E, Rodríguez-Pinilla E (1996): Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 45: 276-280.
- Martínez-Frías ML, Sanchis A (1996): Teoría de los múltiples puntos de cierre del tubo neural. Tipos y análisis de las frecuencias de los defectos de los diferentes puntos de cierre. *Prog Diag Pren* 8: 161-172.
- Martínez-Frías ML, Gómez-Ullate J, Valdor C, Bermejo E (2000): Significado de las cifras de frecuencia de defectos del tubo neural y de síndrome de Down en recién nacidos, corregidas y no corregidas por las interrupciones de la gestación tras el diagnóstico prenatal de esos defectos congénitos. *Prog Obstet Ginecol* 43: 403-409.
- MRC Vitamin Study Research Group (1991): Prevention of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 338: 131-137.
- Moore CA, Li S, Li Z, Hong SX, Gu HQ, Berry RJ, Mulinare J, Erickson JD (1997): Elevated rates of severe neural tube defects in a high-prevalence area in northern China. *Am J Med Genet* 73: 113-118.
- Mutchinick OM, López MA, Luna L, Waxman J, Babinsky VE (1999): High prevalence of the thermolabile methylenetetrahydrofolate reductase variant in México: a country with a very high prevalence of neural tube defects. *Mol Genet Metabol* 68: 461-467.
- Oakley PG (2002): Commentary on de Walle and de Jong-van den Berg. Inertia on folic acid fortification: Public Health malpractice. *Teratology* 66: 44-54.
- Raats M, Thorpe L, Hurren C, Elliott K (1998): Changing preconception: The HEA folic acid campaign, 1995-1998. London: Health Education Authority 2. (Citado por Oakley, 2002)
- Sanchis Calvo A, Martínez-Frías ML (2001): Estudio clínico epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *An Esp Pediatr* 54: 165-173.
- Sanchis Calvo A, Martínez-Frías ML (aceptado para publicar): Estudio epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *An Esp Pediatr*.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS (2001): Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 358: 2069-2073.