

Artículo Original/ Original Article

Conocimiento del consumo de ácido fólico y su relación con los defectos del tubo neural en mujeres puérperas

Miguel Ruoti Cosp^I, Monica Ruoti^{II}, Graciela Rojas de Torres^I, Mónica Ontano^I, Stella Rodríguez^{II}, Marta Ascurra^{II}

I Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción.

II Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud. Universidad Nacional de Asunción.

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:

Ruoti Cosp M, Ruoti M, Rojas G, Ontano M, Rodríguez S, Ascurra M. Conocimiento del consumo de ácido fólico y su relación con los defectos del tubo neural en mujeres puérperas. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2016;14(1):57-63.

RESUMEN

Los defectos del tubo neural (DTN) incluyen un amplio espectro de malformaciones congénitas. La más frecuente es la espina bífida abierta que cursa con grados variables de parálisis de las extremidades inferiores y alteraciones vesicales e intestinales. Actualmente se pueden reducir los DTN mediante el ácido fólico (AF). El objetivo principal de este estudio fue determinar el conocimiento periconcepcional de AF. Se realizó un cuestionario a 800 mujeres puérperas, internadas en la Cátedra de Ginecología y Obstetricia - Facultad de Ciencias Médicas, Cruz Roja Paraguaya y Hospital San Pablo (ambos MSP y BS), desde el 1 de febrero al 31 de noviembre de 2003. La mayoría tenía entre 20 y 24 años (29,8%); cursaron el bachillerato 54,3%. El embarazo fue planificado en 21,8%. A la pregunta "ha oído hablar del AF" 66 (8,2%) de las 800 puérperas respondieron afirmativamente. De éstas, 50 (75,6% de este subgrupo) sabían que es una vitamina, 39 (59,1%) que el AF es útil para prevenir los DTN y 26 (39,4%) que se debe consumir desde antes de comenzar el embarazo. Este estudio mostró bajo nivel de conocimientos de las puérperas sobre lo que es y los beneficios del AF en la prevención primaria de los DTN, lo que evidencia la importancia de insistir en programas de información y educación sanitaria, a toda mujer en edad fértil aunque no planea su embarazo, sobre esta medida de prevención primaria de los DTN.

Palabras clave: ácido fólico, conocimiento, Paraguay, defectos del tubo neural, planificación del embarazo.

Knowledge of folic acid and its relationship with neural tube defects in postpartum women

ABSTRACT

Neural tube defects (NTDs) include a wide spectrum of congenital malformations. The most common is the open spina bifida that occurs with varying degrees of paralysis of the lower extremities and bladder and bowel disorders. Currently it is possible to reduce NTDs by folic acid (FA). The main objective of this study was to determine periconceptual knowledge of FA. We applied a questionnaire to 800 postpartum women, hospitalized in 3 different hospitals of Asunción-Paraguay, Hospital de Clínicas (Department of Gynecology and Obstetrics), Paraguayan Red Cross and Hospital San Pablo (MSP y BS), from February 1 to November 31, 2003. Most were between 20 and 24 years (29,8%), 54.3% had a

Fecha de recepción: noviembre 2015. Fecha de aceptación: febrero 2016

Autor correspondiente: **Mónica Ruoti**. Instituto de Investigaciones en Ciencias de la Salud, Universidad Nacional de Asunción.

Email: monicaruoti@gmail.com

bachelor degree. The pregnancy was planned in 21.8%. To the question "did you hear about FA" 66 (8.2%) of the 800 postpartum women responded affirmatively. Of these, 50 (75.6% of this subgroup) knew it is a vitamin, 39 (59.1%) know that FA is useful to prevent NTDs and 26 (39.4%) that should be consumed before the beginning of the pregnancy. In this study, unprecedented in Paraguay, postpartum women had very little knowledge about what is and the benefits of FA in the primary prevention of NTDs, which shows the importance of insisting on programs and health education information to all women of reproductive age.

Keywords: folic acid consumption, Paraguay, neural tube defects, pregnancy planning.

INTRODUCCIÓN

El ácido fólico (AF) es el folato sintético más utilizado en los preparados farmacológicos y en la fortificación de los alimentos por su estabilidad. En los alimentos de origen animal o vegetal y en el organismo humano se encuentra en cantidades escasas (1,2).

Los Defectos del Tubo Neural (DTN) son un amplio espectro de malformaciones congénitas que ocurren cuando el tubo neural no se cierre durante la embriogénesis, e incluyen: anencefalia, espina bífida (oculta y abierta o quística), meningocele, mielomeningocele, mielosquisis, craneorraquisquisis y cefalocele (3). Los nacidos con anencefalia, el más grave de los DTN, no sobreviven. Los nacidos con espina bífida abierta, el más frecuente de los DTN, tienen grados variables de parálisis de las extremidades inferiores y alteraciones de las funciones vesical e intestinal.

Paraguay carece de un registro nacional de malformaciones congénitas para conocer la prevalencia de esta patología. Sin embargo, los estudios aislados de los diversos hospitales públicos revelan que se asemeja a la media de lo reportado por la literatura (4).

Numerosos estudios han creado evidencia de que el consumo de folatos en el período periconcepcional reduce la ocurrencia y recurrencia de los DTN (5-7). Existe un descenso casi lineal del riesgo relativo para los DTN cuando la ingesta aumenta desde 100 a 400 $\mu\text{g}/\text{día}$ (8,9). Los niveles de folatos en sangre de las madres de nacidos con DTN son más bajos que en aquellas con nacidos sin la anomalía (10-12).

Para mejorar el estado de los folatos en la mujer en edad reproductiva se pueden utilizar tres estrategias: a) consejo y educación sobre la alimentación, b) fortificación de los alimentos con AF, y c) consumo de preparados farmacológicos con derivados de los folatos. Todas son potencialmente eficaces y no son excluyentes (13,14).

Esta recomendación está dirigida a todas las mujeres capaces de iniciar un embarazo por dos razones: 1) El cierre del tubo neural ocurre en etapas muy precoces de la gestación antes de que muchas mujeres sepan que están embarazadas, en el curso de las dos semanas siguientes a la ausencia de la menstruación, y 2) La mayoría de las mujeres no planifican su embarazo. Recomendaciones con respecto al consumo del ácido fólico fueron realizadas por diversas instituciones y organismos sanitarios (15-18).

La suplementación con AF con el objetivo de reducir el riesgo de tener un hijo con un DTN debe ser diaria a lo largo de todo el período periconcepcional, desde al menos un mes antes del comienzo del embarazo y durante el primer trimestre de la gestación. En los ensayos clínicos, la dosis de 4 $\text{mg}/\text{día}$ de AF disminuyó la recurrencia y la de 0,4 $\text{mg}/\text{día}$ la ocurrencia de los DTN hasta en el 70 % (16,17,19).

En el Paraguay, la fortificación de los alimentos con AF es obligatoria, mediante el Decreto No. 20930 del Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social del 24 de abril de 1998: "Obligatorio el enriquecimiento de la harina de trigo con Hierro y Vitaminas (tiamina, riboflavina, niacina y AF)", que para el Ácido fólico es de 3.0 $\text{mg}/1000$ grs.

Tanto el consumo como los conocimientos sobre el AF en la prevención de los DTN han arrojado resultados muy dispares en los estudios realizados en los diferentes países. En el Paraguay no existen trabajos que aborden este aspecto de la prevención.

El objetivo general del trabajo fue determinar el conocimiento periconcepcional de AF en la prevención de los defectos congénitos del tubo neural en tres instituciones públicas del Paraguay y conocer las fuentes de información que disponen con más frecuencia.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo con componente analítico. Se llevaron a cabo entrevistas personales realizadas por profesionales de la salud. Se elaboró un cuestionario con preguntas cerradas conteniendo todas las variables a estudiar, el cual fue sometido a prueba de verificación. Además, se preparó un instructivo para su correcto llenado.

Los criterios de inclusión fueron: mujeres en su 2º o 3º día del puerperio, internadas en tres instituciones de Asunción Paraguay (Cátedra de Ginecología y Obstetricia de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Asunción, Hospital Reina Sofía – Cruz Roja Paraguaya, MSP y BS y Hospital San Pablo, MSP y BS) que aceptaron participar del estudio en el periodo comprendido desde el 1 de febrero al 31 de diciembre del 2003. Fue criterio de exclusión: mujeres internadas por aborto.

El muestreo fue por casos consecutivos. El procesamiento de datos incluyó: supervisión o revisión manual de los cuestionarios, crítica de los cuestionarios, codificación, elaboración del programa de entrada de datos por medio de Microsoft Access 2000, carga de datos, control y verificación: doble carga y análisis de consistencia y la elaboración de distribución de frecuencias, cruzamientos y tablas.

El análisis de datos se realizó por medio de *Computer Program for Epidemiologists: Pepi* Versión 4.0 utilizando primero estadística descriptiva obteniéndose tablas de distribución de frecuencias y cálculo de los porcentajes con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

El tamaño de la muestra se estimó en base a los hallazgos del ECLAMC que estimaron que un 7,8% de las mujeres incluidas en el estudio habían consumido algún tipo de vitaminas en el embarazo¹⁸ utilizando el *Computer Program for Epidemiologists: Pepi* Versión 4.0, donde $\alpha = 5$ y $\beta = 10$. El tamaño se estimó en 111 agregando un 10% de perdidas finalmente el número mínimo de mujeres por cada servicio fue de 122.

Se realizó una detallada descripción de los motivos del estudio, del anonimato del cuestionario y de la confidencialidad de las respuestas antes de iniciar el estudio con cada una de las mujeres que reunieron los criterios de inclusión. Se solicitó el consentimiento de las mismas. Los encuestadores realizaron a la vez la labor de educadores, respondiendo a las interrogantes que pudieron surgir, una vez finalizada la entrevista.

RESULTADOS

Se incluyeron 800 mujeres en el estudio. La de menor edad tenía 13 años y la mayor 44. La franja etaria más entrevistada incluyó a las mujeres entre 20 y 24 años que representaron el 29,8% (n=238; intervalo de confianza al 95% [IC95%] 26,8-33,1), seguidas de la franja etaria de 25 a 29 años (172; 21,5% IC 18,6-24,5). En relación al estado civil 43,5% (348; IC 40,1-46,9) concubinas. El 1,1% (9; IC 0,6-2,1) eran analfabetas, 35,1% (281; IC 31,9-38,5) habían cursado hasta la escuela primaria al menos, 54,2% (434; IC 50,8-57,7) la secundaria y el 9,5% (76; IC 7,6 -11,7) llegaron al nivel universitario.

Con respecto a los datos reproductivos, en relación al número de hijos, 37,2% (298; IC 33,9-40,6) manifestó que fue su primer embarazo, 24,7% (198; IC 21,8-27,8) el segundo, 17,2% (138; IC 14,7-19,9) el tercero, 8,8% (70; IC 7,1-10,9) el cuarto, en tanto 7,4% (59; IC 5,7-9,3) quinto o sexto y finalmente 4,5% (37; IC 3,2-6,1) fue el séptimo o más.

En cuanto a los antecedentes de malos resultados perinatales el 0,4% (3; IC 0,1-1,1) tuvo DTN previamente, 1,4% (10; 0,7-2,4) otros defectos congénitos, similares hallazgos para el aborto habitual y 2,3% (18; IC 1,4-3,4) muerte perinatal. Las púerperas encuestadas manifestaron que el embarazo fue planificado en 21,8% (174; IC 18,9-24,7), en tanto que el porcentaje restante lo negó. Se interrogó también sobre la realización de alguna consulta preconcepcional manifestando el 7,3% (58; IC 5,6-9,2) que lo había hecho.

Ante la pregunta si escucho hablar del AF 66 personas (8,3%: IC 6,5-10,3) respondieron en forma afirmativa y 732 personas (91,5%: IC 89,4-93,3) no escucharon hablar de los folatos

A la pregunta "Sabe que es el Acido Fólico", del total que afirmaron conocerlo, 75,6% (50; IC 64,4-84,9) sabía que es una vitamina, el 59,1% (39; IC 46,9-70,4) que el AF es

útil para prevenir los DTN y 39,4% (26; IC 28,2-51,5) que se debe consumir desde antes de comenzar el embarazo.

Interrogadas sobre cuáles son los beneficios del consumo de AF, el 59,1% (39; IC 46,9-70,4) manifestó conocerlos en el 59,1% en tanto que el 40,9% (27; IC 29,6-53,0) respondió negativamente.

Preguntadas "sabe de qué forma se puede tomar más AF", el 74,2% (49; IC 62,7-83,7) respondió que tomando comprimidos, un 39,4% (26; IC 28,2-51,5) consumiendo alimentos ricos en AF y 10,6% (7; IC 4,8-19,8) tomando alimentos enriquecidos con AF.

A la interrogante "sabe cuando debe tomarlos", el 39,3% (26; IC 28,2-51,5) respondió que sabía cuando deben consumir el AF para obtener sus beneficios, en cambio el 60,7% (40; IC 48,5-71,8) lo desconocía.

A la pregunta sobre los alimentos ricos en AF, las respuestas obtenidas se detallan en la Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la identificación de los alimentos ricos en folatos.

Alimentos	Si N; % (IC 95%)	No N; % (IC 95%)	Ns / Nc N; % (IC 95%)
Carne vacuna	15; 22,8% (IC 13,9-33,9)	7; 34,8% (IC 24,1-46,9)	44; 42,4% (IC 30,9-54,5)
Pescado	22; 33,3% (IC 22,8-45,3)	19; 28,8% (IC 18,8-40,5)	25; 37,9% (IC 26,8-49,9)
Frutas	26; 39,4% (IC 28,2-51,5)	20; 30,3% (IC 20,1-42,1)	20; 30,3% (IC 20,1-42,1)
Leche	13; 19,7% (IC 11,4-30,6)	26; 39,4% (IC 28,1-51,5)	27; 40,9% (IC 29,6-53,0)
Cereales	16; 24,2% (IC 15,1-35,6)	25; 37,9% (IC 26,8-49,9)	25; 37,9% (IC 26,8-49,9)
Verduras	30; 45,5% (IC 33,8-57,5)	20; 30,3% (IC 20,1-42,1)	16; 24,2% (IC 15,1-35,6)
Huevos	3; 4,5% (IC 1,2-11,9)	26; 39,4% (IC 28,1-51,5)	37; 56,1% (IC 43,9-67,7)

Indagadas sobre quien les dio la información, describimos en la figura 1 las respuestas obtenidas.

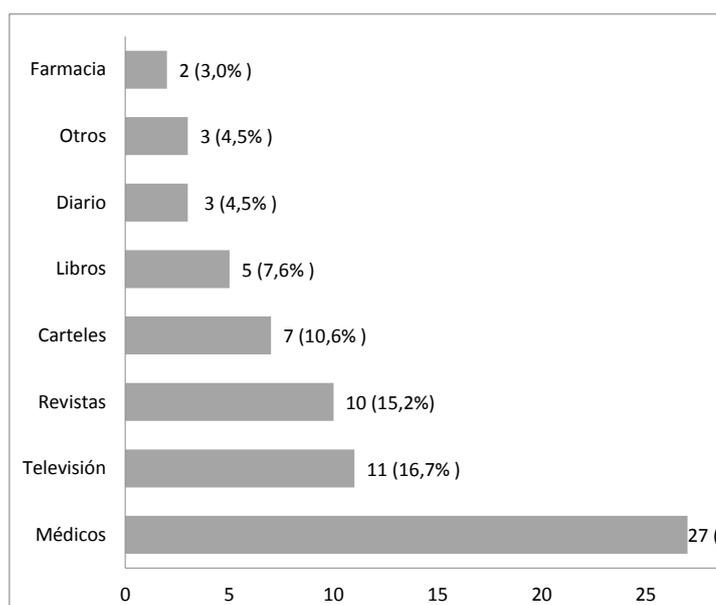


Figura 1. Distribución obtenida de la pregunta "¿Dónde obtuvo la información?"

Finalmente, ante la pregunta "Ha sido suficiente la información recibida", el 98,4% (65; IC 97,9-99,9) de las mujeres cree que la información que le brindaron fue insuficiente.

DISCUSIÓN

Consideramos que la muestra de este estudio, inédito en Paraguay, fue suficientemente representativa y de los estratos sociales mayoritarios ya que se realizó tomando como base tres instituciones de gran concentración de nacimientos en nuestro país.

La edad de las participantes, el nivel educativo y estado civil no difieren de los reportados por otros investigadores nacionales en esta etapa reproductiva (20-22). Siete de cada diez mujeres tenían una pareja estable. Un poco más de la mitad cursó al menos hasta estudios secundarios. El nivel de analfabetismo fue mínimo.

El antecedente de un hijo con un DTN o bien un resultado perinatal adverso inesperado en nuestra población no fue mayor a otros estudios nacionales a pesar de que las instituciones participantes son centros de referencia nacional para remisión de pacientes.

Llama la atención el muy bajo conocimiento que tienen las mujeres en relación a los folatos. Las que escucharon hablar sobre el mismo no llegan a un décimo del total, pero aun, a pesar de que escucharon hablar de él, no podían manifestar correctamente los beneficios que tenía su consumo salvo que lo asociaban a una vitamina.

Elkin C.(24) *et al.* compararon un grupo de mujeres sin los antecedentes obstétricos mencionados con otro en quienes estaba presente, hallando que el 28% del primer grupo y el 51% del segundo, lo habían consumido antes y durante el primer trimestre de la gestación. De igual manera el conocimiento que tenían las mujeres sobre la importancia del consumo periconcepcional del AF era mayor en este último grupo. Sin embargo, no podemos pretender esperar que la mujer experimente un resultado perinatal adverso inesperado para lograr aumentar tantos sus conocimientos como el consumo de folatos.

La planificación del embarazo en nuestro estudio fue muy baja y aun más fueron las que planificando realizaron alguna consulta preconcepcional. Este sería el momento ideal para que la mujer inicie el consumo de AF o bien dar las pautas de conocimientos para que se cumpla con la prevención (25).

Bandenburg H. *et al.* (26) vieron en 1148 mujeres que completaron un cuestionario, luego de proporcionarles información cuando acudían a la consulta, que el porcentaje de ellas con información adecuada aumentó del 41% al 91% y el uso de AF del 29% al 41%.

Un estudio similar al nuestro, realizado en Chile a 342 mujeres, encontró que un 47% de estas había oído hablar del ácido fólico, 9,6 % sabía que previene defectos congénitos y sólo una recibió adecuada suplementación durante el embarazo (27).

En nuestro estudio, la suplementación farmacológica ha sido la respuesta más recibida en relación a maneras de aumentar el consumo de AF, 2/5 de las mujeres manifestaron también que podría ser consumiendo alimentos ricos en folatos y finalmente solo una décima de ellas reconoció la fortificación de los alimentos como una estrategia. De todas ellas, la primera ha demostrado ser la más efectiva (28).

Un estudio de cohortes retrospectivo internacional, que incluyó 13 registros de defectos congénitos de 11 países europeos, encontró que la incidencia y tendencias de tasas de DTN no variaron antes y después de 1992 (el año de la primera recomendación de consumo de AF), concluyendo que las recomendaciones por si solas no parecen influir tendencias en los DTN y se debería integrar rápidamente una estrategia de fortificación de alimentos y recomendación de suplementos (29).

Fortificar la harina con ácido fólico ha dado muy buenos resultados en países cercanos al nuestro como Chile, en donde entre 1996 y 2004, de 109.176 nacidos vivos, la tasa de defectos congénitos craneoencefálicos fue 8,86 por 10.000 nacidos vivos antes de la fortificación y 3,03 por 10.000 nacidos vivos después de la fortificación (30).

Entre las fuentes de información sobre los folatos y DTN, aparecen en primer lugar los médicos como era de esperar, pero debemos destacar también el papel de los medios de comunicación que sumados casi alcanzan a los profesionales de la salud juntando las revistas, televisión, carteles, etc. Estos datos también fueron confirmados por otros estudios (31).

A pesar de las cifras alarmantes sobre los conocimientos de las mujeres acerca de los beneficios de los folatos, una luz de esperanza se abre cuando observamos que casi todas

las mujeres manifestaron que la información que recibieron fue insuficiente a su criterio, lo que nos abre las puertas para suponer la avidez de las mismas a conocer más sobre este tema y nos obliga a todos redoblar esfuerzos por hacerlo conocer.

Podemos concluir que el desarrollo del presente trabajo de investigación puntualizó el bajo conocimiento que tienen las mujeres paraguayas en edad reproductiva sobre la importancia del AF en la prevención primaria de los DTN.

Estos datos nos proporcionan herramientas de trabajo en el ámbito de la salud pública a fin de intentar aumentar el consumo de folatos para disminuir la alta tasa de niños que nacen en nuestro país con este tipo de defectos congénitos.

Finalmente es bueno recordar el contenido de un comentario editorial publicado en JAMA en 1993 (32): "Uno de los hallazgos médicos más excitantes de la última parte del siglo XX es que el AF, una vitamina hidrosoluble, ampliamente disponible, puede prevenir la espina bífida y la anencefalia. Desde hace 30 años en que comenzó a utilizarse la vacunación frente a la rubéola no ha existido otra oportunidad comparable de realizar una prevención primaria de uno de los defectos más frecuente y graves del recién nacido".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Herbert V. Folic acid. In: Shils ME, Ilson JA, Shike M, Ross AC (eds). *Modern nutrition in health and diseases*. 9th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. 1999. p.433-46.
- Kelly GS. Foliates: supplemental forms and therapeutic applications. *Alter Med Rev* 1998; 3:208-20.
- O'Rahilly R, Müller F (eds). *Embriología y teratología humanas*. Colección de Medicina Materno-Fetal. Barcelona: Masson. 1998.
- Sánchez S, Ruoti Cosp M, Airaldi L, Calabrese E, Centurión S, Ruiz O *et al*. Prenatal diagnosis of central nervous system malformations. En: XI International Congress of the Society The Fetus as a Patient 2005: Controversies in Perinatal Medicine; 2005 april 27-30; Buenos Aires: Society The Fetus as a Patient; 2005. CD de Resúmenes de Comunicaciones Libres y Pósters.
- De-Regil LM, Fernández-Gaxiola AC, Dowswell T, Peña-Rosas JP. Effects and safety of periconceptual folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 6(10):CD007950.
- Wolff T, Witkop CT, Miller T, Syed SB; U.S. Preventive Services Task Force. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: an update of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 2009 May 5; 150(9):632-9.
- Goh YI, Koren G. Folic acid in pregnancy and fetal outcomes. *J Obstet Gynaecol*. 2008; 28(1): 3-13.
- Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptual folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. *JAMA*. 1993; 269(10):1257-61.
- Shaw GM, Schaffer D, Velie EM, Morland K, Harris JA. Periconceptual vitamin use, dietary folate, and the occurrence of neural tube defects. *Epidemiology*. 1995; 6(3):219-26.
- Kirke PN, Molloy AM, Daly LE, Burke H, Weir DG, Scott JM. Maternal plasma folate and vitamin B12 are independent risk factors for neural tube defects. *Q J Med*. 1993; 86(11):703-8.
- van der Put NM, Thomas CM, Eskes TK, Trijbels FJ, Steeghers-Theunissen RP, Mariman EC *et al*. Altered folate and vitamin B12 metabolism in families with spina bifida offspring. *QJM*. 1997; 90(8):505-10.
- Bower C, Stanley FJ. Periconceptual vitamin supplementation and neural tube defects; evidence from a case-control study in Western Australia and a review of recent publications. *J Epidemiol Community Health*. 1992; 46(2):157-61.
- Liu S, West R, Randell E, Longerich L, O'connor KS, Scott H *et al*. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2004; 4:20
- Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, Allen V, Gagnon A, Langlois S *et al*. Pre-conceptual vitamin/folic acid supplementation 2007: the use of folic acid in combination with a multivitamin supplement for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. *J Obstet Gynaecol Can*. 2007; 29(12):1003-26. Erratum in: *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(3):193.
- Department of Health. Report from an Expert Advisory Group of folic acid and the prevention of neural tube defects. London: Department of Health; Scottish Office Home and Health Department; Welsh Office; Department Health and Social Services, Northern Ireland. 1992.

16. Folic acid for the prevention of recurrent neural tube defects. ACOG Committee Opinion: Committee on Obstetrics: maternal and fetal medicine number 120—March 1993. *Int J Gynaecol Obstet.* 1993; 42(1):75-7.
17. SOGC Genetics Committee. Recommendations on the use of folic acid for the prevention of neural tube defects. *J Soc Obstet Gynaecol Can.* 1993; 15(suppl):41-6.
18. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics. Folic acid for the prevention of neural tube defects. *Pediatrics.* 1999; 104(2 Pt 1):325-7.
19. Green NS. Folic acid supplementation and prevention of birth defect. *J. Nutr.* 2002; 132: (8 Suppl):2356S–60S.
20. Centro Paraguayo de Estudios de Población (CEPEP), United States Agency for International Development (USAID), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Encuesta nacional de salud materno infantil 1998. Asunción: CEPEP; 1997.
21. Centro Paraguayo de Estudios de Población (CEPEP), United States Agency for International Development (USAID), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Encuesta nacional de demografía y salud 1990. Asunción: CEPEP; 1991.
22. Centro Paraguayo de Estudios de Población (CEPEP), United States Agency for International Development (USAID), Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Encuesta nacional de demografía y salud reproductiva 1995-1996. Asunción: CEPEP; 1997.
23. Sánchez S, Ruoti Cosp, Calabrese E, Cueto R, Díaz C, Ascurra M. Diagnóstico prenatal de las malformaciones del sistema nervioso central. *Ginecología y Obstetricia.* 2005. CD de Resúmenes de Comunicaciones Libres y Pósters
24. Elkin A, Higham J. Folic acid supplements are more effective than increased dietary folate intake in elevating serum folate levels. *BJOG.* 2000;107(2):285-9.
25. Fabre González E, González de Agüero R, Ruoti Cosp M. Consulta preconcepcional En: Cabero Roura L, director. *Tratado de ginecología, obstetricia y medicina de la reproducción (T.1).* Madrid: Editorial Panamericana; 2003. p.278-92.
26. Brandenburg H, Traas MA, Laudy J, Ursem N, Westerveld AM, Wladimiroff JW. Periconceptional use of folic acid amongst women of advanced maternal age. *Prenat Diagn.* 1999;19(2):132-5.
27. Pardo R, Lay-Son G, Aranda W, Dib M, Espina P, Muñoz M *et al.* Conocimiento sobre el ácido fólico en la prevención de defectos de cierre del tubo neural: una encuesta a mujeres que viven en Santiago de Chile. *Rev Méd Chile.* 2007;135:1551-7.
28. Fabre González E, Lou Mercadé AC, González de Agüero Laborda R, Gallo Vallejo M, Sobreviela Laserrada M, Ruoti Cosp M. Prevención primaria de los defectos del tubo neural. *Folia Clin Obstet Ginecol* 2002; 32:8-41.
29. Botto LD, Lisi A, Robert-Gnansia E, Erickson JD, Vollset SE, Mastroiacovo P,. International retrospective cohort study of neural tube defects in relation to folic acid recommendations: are the recommendations working? *BMJ.* 2005; 330 (7491):571.
30. Corral S E, Moreno S R, Pérez G G, Ojeda B ME, Valenzuela G H, Reascos M M, Sepúlveda L W. Defectos congénitos cráneo-encefálicos: variedades y respuesta a la fortificación de la harina con ácido fólico. *Rev Med Chil.* 2006;134(9):1129-34.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Use of folic acid-containing supplements among women of childbearing age – United States, 1997. *MMWR.* 1998;47(7):131-134.
32. Oakley GP. Folic acid-preventable spina bifida and anencephaly. *JAMA.* 1993;269:1292-3.