

La frecuencia de nacimiento de gemelos aumentó en un hospital chileno coincidiendo con el consumo periconcepcional de harina fortificada con ácido fólico

Julio Nazer H¹, Alfredo Aguila R¹, Lucía Cifuentes O².

The frequency of twin pregnancies increased in a Chilean hospital associated with periconceptional flour folic acid supplementation

Background: A significant increase in the frequency of twins has been described in the literature as a secondary effect of perinatal supplementation with folic acid. **Aim:** To verify if the frequency of twins increased in a Chilean hospital, after the start of flour folic acid supplementation. **Material and methods:** The frequency of twins was compared in the University of Chile Clinical Hospital, before and after the start of flour fortification with folic acid. **Results:** There was a 34% increase in the frequency of twins during the post fortification period (2001-2004) as compared with the previous period (1998-2000). A decrease in the frequency of male twins, when compared with single newborns, was also observed in the post fortification period. There was a higher frequency of stillborns among twins, when compared with single newborns. **Conclusions:** The frequency of twin pregnancies increased after flour folic acid supplementation in sample of Chilean population (Rev Méd Chile 2006; 134: 48-52). **(Key words:** Dietary supplements; Flour; Folic acid; Pregnancy, multiple; Twins)

Recibido el 15 de abril, 2005. Aceptado el 12 de julio, 2005.

¹Unidad de Neonatología, Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

²Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Es un hecho conocido y demostrado que la suplementación periconcepcional con ácido fólico disminuye la prevalencia al nacimiento de los defectos de cierre del tubo neural¹⁻³. Se ha

publicado, además, que el ácido fólico tendría también acciones preventivas sobre otros defectos congénitos, como por ejemplo, labio leporino y otras fisuras orales⁴. También se ha observado y ha sido comunicado un aumento de la frecuencia de nacimientos de gemelos⁵⁻¹⁰.

Czeizel en 1994² en una carta al Editor del, *The New England Journal of Medicine*, presentó los resultados adicionales de su investigación sobre prevención de defectos del tubo neural (DTN)

Correspondencia a: Dr. Julio Nazer H. Unidad de Neonatología, Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Santos Dumont 999. Santiago de Chile. E-mail: julionazer@mi-mail.cl

con multivitamínicos periconcepcionales, entre los que estaba el ácido fólico en dosis de 0,8 mg. Además de demostrar el efecto significativamente preventivo sobre los defectos de tubo neural, encontró que entre las mujeres que recibieron suplementación había un aumento absoluto de 1,1 por ciento de nacimientos de gemelos (2,7% en las mujeres que no recibieron vitaminas y 3,8% en el grupo de mujeres que recibieron suplementación periconcepcional). Czeizel advirtió que a pesar de que el diseño del trabajo era para detectar reducción de DTN, el resultado del aumento de gemelos, aun siendo significativo, podía ser debido, también, a otras causas, como uso de inductores de ovulación y otros. Para ello reestudió su material y comprobó que en el grupo de mujeres que tuvieron embarazos gemelares y que recibieron suplementación, no había diferencias significativas entre las que fueron tratadas con clomifeno y las que no recibieron la droga.

La publicación de estos hallazgos motivó a Werler et al⁵ (1997) a examinar la relación entre multivitaminas y nacimientos múltiples, usando cinco sets de datos separados, de tres estudios de defectos congénitos: *Atlanta Birth Defects Case Control Study*, con malformados y controles sanos nacidos entre 1968 y 1980; *California Birth Defects Monitoring Program*, con malformados y no malformados nacidos entre 1987 y 1989 y *Boston University Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study*, con niños malformados nacidos entre 1987 y 1994. Para el uso periconcepcional de multivitamínicos, cuatro de los cinco sets retrospectivos de datos, mostraron un aumento entre 30 y 60% de frecuencia de suplementación en las madres de nacimientos múltiples, en concordancia con lo encontrado por Czeizel en el estudio prospectivo húngaro (1994). Por el contrario, en aquellas madres que recibieron suplementación en el primer o segundo mes del embarazo, por lo general no hubo incremento de gemelaridad, apoyando la hipótesis que la suplementación con múltiples vitaminas puede afectar más la ocurrencia que la viabilidad de los embriones o fetos gemelares.

En Chile se comenzó a fortificar la harina con ácido fólico, en una concentración de 200 µg por cada 100 g de harina, desde enero de 2000. Sin embargo, lo más probable es que en los primeros tres a seis meses de 2000, aún se estuvo consu-

miendo pan hecho con los remanentes de harina sin fortificar que existía en los molinos y panaderías y se ha supuesto que los primeros niños concebidos bajo el efecto de esta fortificación han empezado a nacer en el año 2001¹.

Objetivos. El objetivo de este trabajo es verificar si en la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile se ha visto un aumento de la frecuencia de nacimientos de gemelos en madres consumidoras de alimentos a base de harina, especialmente pan, fortificados con ácido fólico.

PACIENTES Y MÉTODO

Para los efectos de comparar las frecuencias de gemelos encontradas en el período estudiado, se tomó como línea de base las frecuencias de gemelos obtenidas antes de 2001, considerando al año 2000 como un período intermedio entre el momento en que se empezó a fortificar la harina con ácido fólico, enero de 2000 y en el que llegó efectivamente a ser consumida por las mujeres en edad fértil. Se demostró que durante los primeros meses de 2000 se consumió harina sin fortificar de la almacenada en los molinos y de las panaderías; que los primeros embarazos concebidos con harina fortificada, se produjeron después de abril o mayo y que los niños productos de esos embarazos, comenzaron a nacer desde enero de 2001 en adelante^{1,11,12}. Se usó la base de datos de la maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y la del ECLAMC (Estudio Colaborativo Latino Americano de Malformaciones Congénitas) que funciona desde 1969 en la misma maternidad y los datos obtenidos por nosotros en dos revisiones anteriores: período 1983-1997 con 49.566 nacimientos y período 1998-2000 con 7.433 nacimientos.

Las comparaciones estadísticas se hicieron con prueba de χ^2 .

RESULTADOS

Durante el período en estudio, nacieron 7.320 niños (RN), de los que 7.253 fueron nacidos vivos (NV) y 67 mortinatos, lo que representa una mortinatalidad de 0,91%.

Tabla 1. Comparación de las tasas de prevalencia de nacimiento de gemelos en los tres períodos: 1983-1997, 1998-2000 y 2001-2004. Maternidad del Hospital Clínico de la Universidad de Chile.

Período	Total Nac.	Gemelos	Tasa %	Gemelos NV	Tasa %	Gemelos MN	Tasa %
1983-1997	49.566	903	1,8	886	1,78	17	1,88
1998-2000	7.433	146	1,9	144	98,60	3	2,5
2001-2004	7.320	193	2,6*	187	96,80	6	3,1*

NV: Nacidos vivos. MN: Mortinatos. *: p <0,05.

En este período se produjeron 92 partos gemelares y 3 partos triples, con el nacimiento de 193 gemelos: la frecuencia de gemelos encontradas fue de 2,63 por cien nacimientos, lo que representa un aumento de 34,2% con respecto al período anterior (1998-2000), que fue de 1,96%, diferencia que es estadísticamente significativa (p=0,006).

Al comparar la frecuencia de gemelos en los tres períodos, ésta es significativamente diferente entre ellos ($X^2=22,41$; p=0,00014), debido a que la frecuencia del período 2001-2004 difiere de los dos períodos precedentes, no habiendo diferencias significativas entre la frecuencia de gemelos en los períodos 83-97 y 98-2000.

Del total de gemelos, 187 RN fueron gemelos nacidos vivos (96,9%) y 6 mortinatos, es decir hubo una mortinatalidad en gemelos de 3,1%, muy superior a la mortinatalidad general del períodos que fue de 0,91% (p=0,012).

De estos 193 RN gemelos, 184 fueron pares (95,3%) y 9 triples (4,7%). Se distribuyeron en 42 pares F/F; 31 M/M y 19 F/M y tres tríos: 2 F/F/M y 1 M/M/M. No hubo nacimientos cuádruples, quíntuples ni séxtuples. (Tabla 2). La frecuencia de nacimientos triples (0,1%) no se diferencia de la del período 1983-1997, que fue también de 0,1%.

Hubo 107 RN de sexo femenino y 86 de sexo masculino. Proporción de sexos al nacer: 44,6% de sexo masculino, lo que difiere significativamente de la distribución de sexos de los recién nacidos únicos, 50,54% de masculinos (p=0,049). (Tabla 3).

La frecuencia de gemelos mortinatos ha ido aumentando desde 1,9%, en el período 1983-1997, a 2,5%, en el período 1998-2000, y a 3,1% entre 2001 y 2004. Sin embargo, estas diferencias no tienen significancia estadística entre los tres períodos (p=0,55) (Tabla 1).

Tabla 2. Distribución por sexos de gemelos del período 2001-2004

Total de gemelos	193
Gemelos masculinos	86
Gemelos femeninos	107
Dobles	184
Masculino/Masculino	62
Femenino/Femenino	84
Masculino/Femenino	38
triples	3
Fem/Fem/Masc	2
Masc/Masc/Masc	1

Tabla 3. Distribución por sexo de los recién nacidos gemelos y únicos Período 2001-2004

	Gemelos	%	Unicos	%
Total	193	03,1	7.127	
Masculino	86	44,6*	3.786	53,1
Femenino	107	55,4	3.532	49,5
Ambiguo	0	00,0	2	0,02

*p=0,049.

DISCUSIÓN

La fortificación de la harina con ácido fólico ha permitido disminuir la prevalencia al nacimiento de alrededor de 40% los defectos de cierre del tubo neural, especialmente la espina bifida¹, pero al mismo tiempo, se ha visto que podría estar relacionado con otros eventos reproductivos, como prematuridad, bajo peso de nacimiento, otros defectos congénitos y en provocar un aumento de los embarazos gemelares, lo que ya

ha sido comunicado por varios autores⁵⁻¹⁰. En nuestro medio hemos tenido un incremento de nacimientos de gemelos. Si bien es cierto que en los períodos anteriores al 2001 había una tendencia al aumento de la frecuencia de gemelos, como se demuestra en la Tabla 1, este aumento no era significativo. Sin embargo, es a partir de esa fecha, que este incremento de nacimientos de gemelos es mucho mayor y estadísticamente significativo ($X^2=21,66$; $p < 0,000198$). La comparación la consideramos válida, ya que el período anterior, 1998-2000, la pesquisa fue efectuada en el mismo hospital, en iguales condiciones de captación y por el mismo personal calificado. Este aumento de 34,2% está de acuerdo a lo comunicado por Czeizel³, que estima en 40% el aumento de la frecuencia de embarazos gemelares.

Se podría pensar que hay otros factores que podrían estar influenciando el hecho de haber aumentado la frecuencia de gemelos, como los métodos modernos de fertilización asistida y de inductores de la ovulación, que también han provocado el mismo efecto. Sin embargo, estos métodos muestran mayor cantidad de embarazos múltiples y en nuestra muestra el número de embarazos triples fue menor que en otros períodos y no hubo nacimientos de cuatrillizos ni de quintillizos.

Por ser nuestro hospital un centro de referencia, se podría pensar que por ello la frecuencia de gemelos es más alta, sin embargo, antes de 2001 ya era un hospital de referencia para embarazos de alto riesgo obstétrico y perinatal.

La diferencia de esta muestra con la de la mayoría de otros autores, es que en Chile se fortificó la harina y se tomó como muestra el total de las mujeres que se embarazaron en el período en estudio y cuyos hijos nacieron en la maternidad del HCUCH, mientras que en los casos de otros autores, se suplementó con ácido fólico en tabletas dadas en el período periconcepcional.

Se ha tratado de dar una explicación a este fenómeno y se ha encontrado dos posibles mecanismos: que el ácido fólico tenga una acción directa sobre la embriogénesis, provocando el embarazo múltiple; la otra explicación sería que el ácido fólico protegería de alguna manera la supervivencia de los embriones gemelos, ya que es sabido que la mortalidad de los embriones de embarazos gemelares es mayor que la de embara-

zos únicos⁵. En revisiones de los estudios con suplementación periconcepcional, Czeizel⁹ encontró un aumento entre 30 y 60% de nacimientos de gemelos, pero que en aquellas mujeres a las que se dio el ácido fólico en el segundo o tercer mes del embarazo, no se modificaba la frecuencia. Esto estaría a favor de la teoría que el ácido fólico afectaría más a la ocurrencia del fenómeno que a la vitalidad del embrión. Si la suplementación con multivitamínicos estuviera relacionada con la causalidad, uno debería esperar que el efecto fuera diferente de acuerdo a la cigocidad. Sobre ello, Czeizel¹⁰ comunicó que las tasas de monocigotos y dicigotos tenían incrementos similares entre los casos de suplementación periconcepcional. En nuestro material no se hizo estudio de cigocidad en todos los casos, por lo que no podemos pronunciarnos al respecto.

Un hallazgo interesante se refiere a frecuencia de gemelos masculinos, que es menor que la de gemelos femeninos, diferencia que es estadísticamente significativa, al compararla con la frecuencia de los recién nacidos únicos del mismo período ($p=0,049$), para lo que no tenemos explicación.

El nacimiento de gemelos es mayor en los abortos que en los nacidos vivos¹³, pero se sabe poco sobre la epidemiología de las gestaciones múltiples y estudios recientes sugieren que la embriología podría ser más compleja de lo que hasta ahora se ha pensado, especialmente en los gemelos monocigóticos^{13,14}.

Con estos nuevos conocimientos se hace perentorio que se investigue más, tanto en la embriología y en la epidemiología de los embarazos múltiples, como en la relación de los folatos con las gestaciones múltiples. En Chile, específicamente, se debe estudiar a nivel nacional este incremento de gemelos.

El problema que se presenta, como consecuencia, es evaluar el impacto que sobre la mortalidad y morbilidad perinatal y neonatal pueda tener el aumento de nacimientos de gemelos de bajo peso.

CONCLUSIÓN

En conclusión al igual que lo comunicado por otros autores que estudiaron lo ocurrido como

efecto secundario de la suplementación perinatal con ácido fólico, hemos encontrado un aumento significativo de la frecuencia de nacimientos de gemelos en nuestro material con mujeres sometidas a consumo de alimentos fortificados con ácido fólico, comparados con períodos anteriores a la fortificación ($p=0,006$).

También una mayor mortinatalidad en gemelos comparada con la mortinatalidad de los recién nacidos únicos en la maternidad ($p=0,012$).

Como efecto secundario, se encontró una frecuencia significativamente menor de gemelos varones, comparados con la frecuencia de varones entre los nacidos únicos ($p=0,049$).

REFERENCIAS

1. CASTILLA E, ORIOLI I, LÓPEZ-CAMELO J, GRACA DUTRA M, NAZER J. Preliminary data on changes in Neural Tubes prevalence rates after folic acid fortification in South America. *Am J Med Genets* 2003; 123 A: 123-28.
2. CZEIZEL AE, MÉTNEKI J, DUDÁS I. Carta al Editor. *N Engl J Med* 1994; 330: 1687.
3. CZEIZEL AE, MÉTNEKI J, DUDÁS I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327: 1832-5.
4. PARAZZINI F, CHATENOU D, BETTONI G, TOZZI L, TURCO S, SURACE M ET ALS. Selected food intake and risk of multiple pregnancies. *Hum Reprod* 2001; 16: 370-3.
5. WERLER M, CRAGGAN J, WASSERMAN C, SHAW G, ERICKSON JD, MITCHELL A. Multivitamin supplementation and multiple births. *Am J Med Genets* 1997; 71: 93-6.
6. ERICKSON A, KALLEN B, ABERG A. Use of multivitamins and folic acid in early pregnancy and multiple births in Sweden. *Twin Res* 2001; 4: 63-6.
7. LUMLEY J, WATSON L, WATSON M, BOWER C. Modeling the potential impact of population-wide periconceptional folate/multivitamin supplementation on multiple births. *BJ Obstet Gynecol* 2001; 108: 937-42.
8. MATHEWS F, MURPHY M, WALD NJ, HACKSHAW A. Twinning and folic acid use. *Lancet* 1999; 353: 291-2.
9. METNEKI J, DUDÁS I, CZEIZEL E. Peri-conceptional multivitamin administration may result in higher frequency of twin pregnancies. *Orv Hetil* 1996; 137: 2401-5.
10. CZEIZEL AE, METNEKI, DUDAS I. The higher rate of multiple births after periconceptional multivitamin supplementation: an analysis of causes. *Acta Genet Med Gemellot (Roma)* 1994; 43: 175-84.
11. HERTRAMPF E, CORTÉS F, ERICKSON JD, CAYAZAS M, FREIRE W, BAYLEY LB ET AL. Consumption of folic acid fortified bread improves folate status in woman of reproductive age in Chile. *J Nutr* 2003; 133: 3166-9.
12. HERTRAMPF E, CORTÉS F. Folic acid fortification of wheat flour: Chile. *Nutr Rev* 2004; 62: 44-8.
13. HALL JG. Twins and Twinning (Editorial Comment). *Am J Med Genet* 1966; 61: 202-4.
14. BENIRSCHKE K. The biology of the twinning process: How Placentation influences outcome. *Seminars in Perinatology* 1995; 19: 342-50.