

La administración de hierro, Folatos y vitamina B12 :

La nueva carga para la gestante sana



ENRIQUETA BARRANCO CASTILLO
Médica ginecóloga.
Hospital Universitario
San Cecilio de Granada.



ENCARNACIÓN VEGA AGREDANO
Médica de Familia.

Introducción

Los puntos clave de la medicina reproductiva actual son, entre otros, el conseguir el bienestar materno durante el curso de la gestación y la obtención de un recién nacido sano tras el parto. Para alcanzar estas metas, en los últimos veinte años han proliferado multitud de actuaciones encaminadas a modificar ciertas variaciones fisiológicas, que espontáneamente tienen lugar en la gestante sana. Entre ellas cabe destacar, por su relevancia y costo económico, la prescripción rutinaria de hierro y folatos. No se ha debatido con suficiente amplitud la administración de preparados férricos y de folatos durante el embarazo, con la finalidad de modificar los valores hematológicos de la gestante y tratar de mantenerlos idénticos a los de la mujer

no embarazada. La industria presiona en diversos ámbitos, por ejemplo a través de la prensa, para que una carga más de responsabilidad pese sobre las mujeres, a pesar de que probablemente priven más los intereses económicos que el bienestar de las mismas.

Bajo nuestro punto de vista, la cuestión clave radica en saber si el restablecimiento de estos valores hacia “la normalidad” o, en su caso, la permanencia de los mismos en límites inferiores, son aspectos cruciales para el curso satisfactorio del embarazo, o si por el contrario, las reducciones fisiológicas de las cifras relacionadas con la serie roja juegan algún papel en el desenlace del mismo.

En esta exposición trataremos de consignar algunos de los estudios clínicos controlados que han tratado de demostrar que la administración de suplementos induce algún cambio diferencial en el curso sobre la futura madre y el bebé.

El concepto de que la mujer embarazada sana ni está pletórica ni anémica es bastante racional, pero no ha gozado del interés científico, porque priva al clínico de la oportunidad de “hacer algo” y a la industria farmacéutica de tener asegurado el consumo de sus productos, recurriendo para ello a la coacción si fuese preciso. Hace unos cien años que se pensaba que había que sangrar a las gestantes porque “lessobrasangre” y ahora, con la misma base científica se les trata de atiborrar con productos farmacéuticos porque, cuando menos, están anémicas. Basándonos en la

revisión de la bibliografía trataremos de demostrar la escasa evidencia científica que apoya estas prescripciones. La idea de que el embarazo no es una situación carencial, no es nueva. Considerar a las mujeres embarazadas como personas sanas es algo que no debería discutirse, pero todavía muchos obstetras, e incluso hematólogos, continúan insistiendo en que administración rutinaria de hierro, folatos y vitaminas es imprescindible ¿para qué?.

Lo que sabemos y lo que no sabemos

Los cambios fisiológicos del embarazo, responsables de la confusión reinante en la actualidad, fueron y apestos de manifiesto en 1971 por Hytten y Leitch. Realmente, los niveles de hierro y de folato, como todos los nutrientes solubles en el agua descienden en el embarazo; la concentración de transferrina se eleva en respuesta al incremento de los niveles de estrógenos, emulando a los estados de deficiencia de hierro; y la protoporfirina libre en las células rojas, que también se incrementa en la anemia ferropénica, se eleva en el embarazo normal por razones que no han sido explicadas. A pesar de todos estos argumentos, persiste la idea de que la caída en la concentración de hemoglobina puede ser, al menos en parte, debida a déficit de hierro y que ésta solo puede revertirse con tratamiento. Cuando se definió el concepto de anemia gravídica para aplicarlo a la práctica, se buscaron índices fáciles de determinar, y la variable seleccionada resultó ser la de la

concentración de hemoglobina, aunque pudo ser una pobre opción, porque la concentración individual de hemoglobina depende de circunstancias que nadatiene que ver con la deficiencia de nutrientes. Según Mahomed y Hytten después de debatir el problema, la OMS (1979) adoptó la práctica general de los médicos deentar unos valores normales de la concentración de hemoglobina para las mujeres embarazadas, en este caso 11 g/dl, por debajo de los cuales “debería considerarse que existiera anemia o deficiencia”. Otros autores han escogido líneas divisorias arbitrarias: la más populares de 10,5 y 10 g/dl. El uso de los niveles de ferritina sérica, como medio de screening, podría ser más útil porque, según la evidencia científica, en una situación de ferropenia el cuadro hemático cambia sólo cuando las reservas de hierro están seriamente mermaidas, pero todavía no se han establecido los valores límite para la mujer y la gestante. A pesar de todo, todavía no se conoce la verdadera prevalencia de la anemia gravídica y, la cuestión clave es que tanto si conseguimos, como si no, la normalización del cuadro hemático, con nuestra actuación ¿beneficiaremos o perjudicaremos a la mujer y a su neonato?

Administración de suplementos de hierro: los estudios

Veamos lo que se ha deducido de algunas investigaciones seleccionadas:

Zittoun y cols, realizaron un ensayo clínico randomizado con el que pretendían ver si administrando suplementos de hierro y folatos durante el embarazo, se modificaban los niveles de deambos en las madres y en los recién nacidos. Observaron que la ingesta de suplementos férricos inducía un aumento de los niveles de hemoglobina y de ferritina sérica, pero no encontraron diferencias significativas en los niveles de ferritina sérica de los recién nacidos del grupo tratado y los del grupo control.

Wallenburg y cols trataron de comprobar los cambios inducidos por el embarazo en los recuentos hematológicos y en los depósitos. Obtuvieron los siguientes resultados: La suplementación con hierro parecía prevenir el descenso fisiológico de las concentraciones séricas de hemoglobina y de la sideremia, pero esto tenía una escasa influencia sobre la elevación de los niveles de transferrina.

Los niveles de ferritina sérica materna no se correlacionaban con los que presentaban los neonatos en el cordón umbilical, y aunque los depósitos de hierro continuaron bajos en el grupo que no recibió suplementos, no se evidenció ningún efecto clínico sobre la salud materna.

Dawson y McGanita realizaron un estudio longitudinal prospectivo en cuarenta y dos mujeres jóvenes sanas, sin anemia, y concluyeron que los depósitos de hierro maternos, durante el embarazo y en el puerperio, no podían mantenerse con los patrones dietéticos predominantes y que, por consiguiente, era esencial la suplementación férrica. Pero, en este caso, no se habló de efectos clínicos sino de la respuesta de los niveles de hemoglobina a la suplementación. Scott y cols observaron que la incidencia en la aparición de niveles de hemoglobina inferiores a 10 g/dl descendió desde un 14% en el período comprendido entre 1946-47, hasta el 1% en 1968-72. La explicación a este fenómeno se encontró en la mejora de la nutrición y en la administración rutinaria de hierro. En contrapartida, durante el período estudiado, el diagnóstico de anemia megaloblástica durante el embarazo se incrementó desde un 1% hasta el 12%, presuntamente como resultado del cambio en los métodos de laboratorio empleados para hacer los análisis, automatizados en la mayoría de los casos en la actualidad.

Gibson, en un estudio que comprendía mujeres con antecedentes de fallos reproductivos y a las que no se le administraron suplementos férricos, encontró una relación positiva entre el incremento del volumen plasmático y el peso al nacer, y una correlación negativa entre las bajas concentraciones de hemoglobina y el peso de los recién nacidos.

Fernández y cols compararon 48 mujeres embarazadas, de clase media, a las que se les suministró un placebo durante la gestación, frente a 88 mujeres de las mismas condiciones que recibieron sólo preparados de hierro o de hierro y ácido fólico. De las 23 mujeres consideradas anémicas, apareció preeclampsia en diez, y en ellas los niveles de transferrina eran inferiores a los del resto del grupo. Tras este estudio se sugirió que la deficiencia de hierro podría ser un factor etiológico en la toxemia gravídica. Sin embargo, Taylor y Lind 8 concluyeron que el volumen corpuscular

mediopodría incrementarse como resultado de la administración de hierro y que estos eritrocitos serían menos flexibles, lo que tendría como resultado final un incremento en la resistencia circulatoria útero-placentaria, lo que podría desencadenar alteraciones en la nutrición fetal. Kohler señaló que las mujeres cuyos niños morían intraútero tenían niveles especialmente elevados de hemoglobina. En un estudio posterior se apuntó la asociación entre unos niveles elevados de hemoglobina sérica y la aparición de preeclampsia. Cuando Garn y cols. realizaron un estudio entre 60.000 embarazadas norteamericanas, como parte del National Collaborative Perinatal Project, encontraron que las tasas más altas de partos pretérmino, bajo peso al nacer y muertes fetales se asociaban con niveles de hemoglobina entre 13 y 14 g/dl.

Hemminki y Rimpela analizaron los datos obtenidos tras un gran ensayo clínico aleatorio, con el que se pretendía estudiar la relación existente entre la administración profiláctica de preparados férricos, el volumen corpuscular medio y el crecimiento fetal. En la primera visita posparto, seleccionaron al azar 2.912 mujeres embarazadas y las clasificaron en dos grupos: mujeres no suplementadas y mujeres que habían recibido una dosis profiláctica rutinaria de hierro durante el embarazo. Se vio que cuánto menor había sido el volumen corpuscular medio de los hematíes más alto había sido el niño, y éste había pesado más así como su placenta. El volumen corpuscular medio disminuye de forma característica cuando hay ferropenia, y presenta un ligero incremento en casi todas las mujeres a las que se les administran suplementos férricos. Taylor y Lind demostraron que mientras las mujeres embarazadas que no habían recibido suplementos de hierro, mantenían un volumen corpuscular medio similar al de las no embarazadas, la adecuación del volumen eritrocitario (ADE) en aquellas a las que se les administró hierro mostró una desviación a la izquierda, con valores que apuntaban hacia la macrocitosis. Chanarín y cols, interpretaron estos hallazgos sugiriendo que la tendencia hacia la macrocitosis era normal, y que en el grupo no suplementado la estabilidad en el volumen corpuscular era debida a la ferropenia.

Comentarios

Universalmente se acepta que los niveles de hierro sérico descienden en las gestantes tanto si reciben como si no suplementos férricos.. A pesar de que la determinación de la sideremia se utiliza habitualmente como indicador, la interpretación de sus cambios es casi imposible. Los valores varían ampliamente de un momento a otro en el mismo individuo y en realidad guarda escasa relación con los depósitos de hierro; como comentaba Bentley, es “una mala y frecuentemente equivocada indicación del estado de los niveles de hierro en el organismo”.

Un criterio aparentemente más fiable para determinar el estado de los depósitos de hierro sería la determinación de los niveles de ferritina sérica y todas las investigaciones han demostrado que descienden durante el embarazo.

Wills y cols observaron que había una incidencia mayor de hemorragia en las mujeres que no habían recibido suplementos férricos adicionales durante el embarazo, pero Lund y Willoughby no encontraron diferencias. Mientras, Benstead y Theobald pensaban que “la única desventaja del mantenimiento del valor de los niveles de hemoglobina dentro de la normalidad, durante el embarazo, podría ser un leve incremento en el riesgo de hemorragia postparto”.

Hay que señalar, además, que gran parte de los estudios antes mencionados, hacen referencia a mujeres occidentales, en general bien alimentadas y sanas. Finalmente, queremos hacer algunas puntualizaciones sobre las investigaciones que nos han servido de base para analizar el problema de la anemia gravídica, porque pensamos que aun quedan interrogantes por despejar:

A las gestantes raramente se las califica como anémicas en razón de síntomas y quejas, sino que casi todas son sometidas a análisis rutinarios sobre cuyos resultados se hace un diagnóstico, generalmente apoyado en valores arbitrarios, que pueden o no ser anormales, y que pueden o no representar alguna patología real. Por esta razón es difícil discutir un tratamiento adecuado. Idealmente, los ensayos clínicos randomizados sobre los efectos del tratamiento deberían basarse en mujeres que presenten una anemia real. No se ha observado ningún beneficio clínico, ni sobre el embarazo ni sobre el recién

nacido, y el único efecto terapéutico podría ser el de restablecer los depósitos férricos maternos. Ya que el tratamiento con hierro en la anemia ferropénica y con folato en la anemia megaloblástica es totalmente exitoso, muchos de los ensayos realizados tenían como único objeto investigar las supuestas diferencias entre diversos productos. El tratamiento con compuestos de hierro raramente es necesario durante la gestación simplemente guiado por la existencia de niveles en la concentración de hemoglobina más bajos del habitual, y algunos autores se han cuestionado sus beneficios. Existe una amplia bibliografía sobre los efectos de muchos preparados de hierro, solos o en combinación con otras sustancias. Todos poseen la eficacia perseguida, pero no hay evidencia convincente que la adición de cobre, manganeso, molibdeno o ácido ascórbico aumenten ésta. Algunas sales y preparados combinados son mejor tolerados que otros. La transferrina se eleva durante el embarazo, como consecuencia de los niveles incrementados de estrógenos en el mismo, y no es un indicador de ferropenia. Si el resultado de la administración rutinaria de hierro es “mejorar” el cuadro hemático periférico, no se ha demostrado que esto tenga algún efecto sobre el embarazo. La mujer ciertamente no percibe ningún beneficio subjetivo por tener las concentraciones de hemoglobina elevadas. En las amplias series estudiadas “la gran mayoría de las mujeres, tanto si se administraban hierro como si no, se sentían bien, lo que suscita la duda de si un nivel de hemoglobina elevado, como consecuencia de la terapia férrica, es en sí mismo una ventaja.”

En resumen, podemos concluir que estos estudios ratificarían la idea de que la administración de suplementos férricos, solos o combinados, podría tener un efecto positivo sobre la elevación de determinados valores hematológicos, pero no están suficientemente establecidos los parámetros de normalidad atribuibles a las gestantes, así como tampoco están determinados los resultados perinatales de ciertas intervenciones supuestamente terapéuticas.

Administración de ácido fólico

Seguidamente comentaremos lo sucedido tras la administración de folatos:

Wald y cols, en Wolfson Institut (Londres), analizaron los datos procedentes de 13 estudios sobre la administración de ácido fólico, en un estudio amplio de cohortes para evaluar el riesgo de defectos del tubo neural de acuerdo con los niveles de folato sérico. Se pretendía medir el efecto preventivo de incrementos específicos en la ingesta de ácido fólico. Cuando publicaron sus resultados, dijeron que duplicando los niveles séricos de folato se podría reducir a la mitad el riesgo de concebir un bebé con defectos del tubo neural y concluyeron que todas las mujeres que planificaban un embarazo deberían tomar 5 mg. diarios de ácido fólico, sin especificar qué fórmula química era la recomendable.

George y cols llevaron a cabo un estudio en Suecia, tratando de relacionar el aumento del riesgo de aborto espontáneo con la deficiencia de folato sérico. Sus resultados indicaban que unos niveles bajos de folato se asociaban con un incremento en el riesgo de abortos espontáneos, pero no supieron definir el mecanismo por el que esto se podría producir.

Ronnenberg y cols realizaron un estudio en la Escuela de Salud Pública en Harvard (Boston, Massachusetts), para determinar la asociación entre los niveles preconceptionales de homocisteína y de vitamina B6 y el riesgo de abortos espontáneos en una población femenina residente en Anqing (China). Concluyeron que los niveles preconceptionales subóptimos de folato y vitamina B6, especialmente si concurren juntos, pueden incrementar el riesgo de abortos espontáneos. Sin embargo hemos de advertir que se trataba de una población muy concreta tanto por su etnia como por su localización geográfica y que por lo tanto sus resultados pueden no extrapolarse al resto de la población.

En el departamento de endocrinología química del centro médico de la Universidad de Nijmegen, se realizó un estudio para determinarse el consejo preconceptional y la planificación de la gestación, determinando el inicio o la continuación de la administración de ácido fólico, influenciando los niveles de folato en las gestantes. De Weerd y cols clasificaron a un grupo de mujeres como “usuarias” o “no usuarias” de suplementos antes del consejo preconceptional y concluyeron que el uso de ácido fólico preconceptional mejoraba los niveles del folato en las mujeres que

planificaban concebir.

Guerr y cols realizaron un estudio transversal en la universidad de Sao Paulo (Brasil), para determinar los valores de homocisteína total y los niveles de folato en mujeres embarazadas y analizar su impacto sobre el estado nutricional de los recién nacidos. Las consecuencias clínicas que extrajeron fue que las gestantes con niveles bajos de Vit. B12 no podían suministrar el aporte necesario a sus fetos, lo que ocasionaría anomalías neurológicas en sus recién nacidos. Este es el único estudio que pretendió cuantificar los efectos de una determinada actuación, pero que adolece de un sesgo, y es el de no reseñar si se trató de un trabajo libre financiado por la industria farmacéutica.

Mahomed y cols, en el año 2003 realizaron un abúscudo electrónico que en el registro de la Cochrane Pregnancy and Childbirth Group. Aceptaron para su análisis ensayos controlados realizados en gestantes a las que le administraron suplementos y se las comparaba con un grupo que recibía placebo onada. Observaron que la administración de folatos se asociaba con el incremento o el mantenimiento de los niveles de folato sérico y de folato intraeritrocitario, con la disminución de incidencia en la baja de la concentración de hemoglobina al final del embarazo y con eritropoyesis megaloblástica. En cambio



apuntaron a cierta tendencia a la reducción en la incidencia de bajo peso al nacer.

La administración de folatos durante el embarazo tiene algunos efectos constatables sobre ciertas constantes hematológicas que se podrían resumir así: parece mejorar los niveles de hemoglobina y de folatos séricos e intraeritrocitarios; no hay la suficiente evidencia como para evaluar si la suplementación tiene algún efecto, beneficioso o perjudicial, sobre los resultados clínicos en la madre y en el recién nacido; la combinación de folatos y sales férricas no repercute sobre la incidencia de hipertensión proteinúrica, hemorragia ante parto, parto pretérmino y bajo peso al nacer; los folatos en sí tienen poca influencia sobre el resultado del embarazo, a pesar de las indicaciones persistentes sobre el teórico efecto beneficioso que éstos tendrían

sobre el crecimiento fetal en poblaciones desnutridas, o en gestantes adolescentes, en las que las necesidades maternas y fetales entrarían en competencia.

Comentario final

Tras el debate planteado conviene preguntarse: ¿Tiene beneficios el hierro administrado sobre los depósitos orgánicos? ¿Tienen estas gestantes menos probabilidad de tornarse anémicas al final del embarazo, o a lo largo de sus vidas? ¿Obtienen alguna ventaja, en términos generales, para su salud? ¿Tienen sus hijos más cantidad de hierro en sus depósitos? ¿Les confiere esto beneficios a largo plazo? Los niveles de hemoglobina, elevados por efecto del tratamiento ¿Demuestran que confieren algún beneficio clínicamente objetivable? ¿Son una desventaja?

Probablemente sería un buen momento para diseñar estudios randomizados multicéntricos a gran escala con los que poder determinar cualquier efecto perjudicial de la administración de suplementos, porque ahora se está propiciando el cambio, ya que hay suficientes obstetras que dudan de la sensatez de la administración rutinaria de suplementos a las gestantes sanas y muchas de ellas se plantean dudas acerca de la conveniencia de intervenir médicamente sobre su fisiología.

REFERENCIAS

- Barranco E, Vega ME. Sobre ciertas prescripciones farmacológicas en gestantes sanas. *Investig Clin* 2002; 5(3):254-255.
- Hyttén, FE, Leitch, I. *The Physiology of Human Pregnancy*, 2nd edition. Oxford: Blackwell, 1971; 5.
- Mahomed K, Hyttén F. Iron and folate supplementation in pregnancy. In: Chalmers J, cols. (Eds). *Effective care in pregnancy and childbirth*. Cochrane Database Syst. Rev 2000;(2):CD000117.
- Zittoun J, Blot J, Hill C, Zittoun R, Papiernik E, Tchernia G. Iron supplements versus placebo during pregnancy: its effect on iron and folate status on mothers and newborns. *Ann-Nutr-Metab*. 1983; 27, (4):320-7
- Wallenburg HCS, Van EHG. Effect of oral iron supplementation during pregnancy on maternal and fetal iron status. *J. Perinat. Med*. 1984; 12, (1):7-12.
- Dawson EB, Mc Garity WJ. Protection of maternal iron stores in pregnancy. *J-Reprod-Med*. 1987;32,(6) Suppl.:478-87.
- Scott PH, Berger HM, Kenward C., Scott P, Wharton BA. Effect of gestational age and intrauterine nutrition on plasma transferrin and iron in the newborn. *Arch. Dis. Child*. 1975 Oct;50(10):796-8.
- Gibson, H.G. Plasma volume and glomerular filtration rate in pregnancy and their relation to differences in fetal growth. *J Obstet Gynaecol of the British Commonwealth* 1973;80,1067-1074.
- deficiency anemia and impaired renal function in toxemia of pregnancy. *Invest Clin*. 1976;17,(4): 191-199.
- Koller O, Sandvei R, Sagen N. High hemoglobin levels during pregnancy and fetal risk. *Int J Gynaecol Obstet* 1980, 18: 53-56.
- Koller O. The clinical significance of the hemodilution during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1982;37: 649-652.
- Gran SM, Keating MT and Falkner F. Haematological status and pregnancy outcomes. *Am J Clin Nutr* 1981, 34: 115-117.
- Hemminki E, Rimpela U. Iron supplementation, maternal packed cell volume, and fetal growth. *Arch Dis Child* 1991; 66, (4 Spec): 422-5.
- Zittoun J, Blot J, Hill C, Zittoun R, Papiernik E, Tchernia G. Iron supplements versus placebo during pregnancy: its effect on iron and folate status on mothers and newborns. *Ann Nutr Metab* 1982; 27: 320-327.
- Taylor D, Lind T. Haematological changes during normal pregnancy: iron induced macrocytosis. *Br J Gynaecol* 1976; 83: 760-767.
- Chanarín I, McFadyen IR, Kyle R. The physiological macrocytosis of pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1977; 84:504-508.
- Castren O, Levanto A, Rauramo L, Ruponen S. Preventive iron and folic acid therapy in pregnancy. *Ann Chir Gynaecol Fenn* 1968; 57:382-386.
- Cantlie GSD, DeLeeuw NK, Lowenstein L. Iron and folate nutrition in a group of private obstetrical patients. *Am J Clin Nutr* 1971; 15: 11-16
- Wallenburg HCS, Van Eijk HG. Effect of oral iron supplementation during pregnancy on maternal and fetal iron status. *J Perinat Med* 1984; 12: 7-12.
- Hyttén FE, Duncan DL. Iron deficiency anaemia in the pregnant woman and its relation to normal physiological changes. *Nutrition abstracts and reviews* 1956; 26: 855-868.
- Bentley DP. Iron metabolism and anaemia in pregnancy. In: *Haematological Disorders in Pregnancy*. Letsky E A (ed). Clin Haematol 1985; 14: 613-628.
- Fenton V, Cavill I, Fisher J. Iron stores in pregnancy. *Br J Haematol* 1977; 37: 145-149.
- Van Eijk HG, Cross MJ, Hoogendoorn GA, Wallenburg HCS. Serum ferritin and iron stores during pregnancy. *Clin Chim Acta* 1978; 83: 81-91.
- Wills L., Hill G, Bingham K, Miall M, Wrigley J. Haemoglobin levels in pregnancy. The effect of the rationing scheme and routine administration of iron. *Br J Nutr* 1947; 1: 126-138.
- Lund CJ. Studies on the iron deficiency anaemia of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1951;62:947-961.
- Benstead N, Theobald GW. Iron and the "physiological" anaemia of pregnancy. *Br Med J* 1952; i: 407-410.
- Wald NJ, Law MR, Morris JK, Wald DS. Quantifying the effect of folic acid. *Lancet* 2001 Dec 15;358 (9298): 2069-73.
- George L, Jame Mills, Johansson AL, Nordmark A, Olander B, Granath F, Cnattingius S. Plasma folate levels and risk of spontaneous abortion. *JAMA* 2002 Oct 16; 288(15): 1867-73.
- Ronenberg AG, Goldman MB, Chen D, Aitken W, Willett WC, Selhub J, Xu X. Preconception folate and vitamin B6 status and clinical spontaneous abortion in Chinese women. *Obstet Gynecol* 2002 Jul; 100(1): 107-13.
- De Weerd S, Thomas CM, Cikot RJ, Steegers-Theunissen RP, de Boo TM, Steegers EA. Preconception counseling improves folate status of women planning pregnancy. *Obstet Gynecol* 2002 Jan; 99(1):45-50.
- Guerr Shinohar EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki K, Terzi CA, D-A Imeida V. Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG* 2002 Jul; 109(7): 784-91.
- Mahomed K, Mahomed K. Folate supplementation in pregnancy. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2003. Oxford: Update Software. ISBN: 1464-780X