

Triunfo y/o tragedia: el programa actual de la Food and Drug Administration de enriquecimiento de los granos de cereales con ácido fólico

En este número de *Pediatrics*, Bol et al¹ informan sobre la supervivencia y la gravedad en los defectos del tubo neural (DTN) durante el período en que la Food and Drug Administration obligó al enriquecimiento de los granos de cereales con ácido fólico. Estos autores llevaron a cabo un estudio retrospectivo en 2.841 lactantes con espina bífida y 638 con anencefalia, que nacieron entre 1995 y 2001. Los investigadores señalaron que la supervivencia a los 5 años del 92,1% de los niños con espina bífida había mejorado significativamente, en comparación con el 90,3% de supervivencia de los niños que nacieron antes del enriquecimiento con ácido fólico. La importancia desde el punto de vista clínico de estos datos es que la mortalidad a los 5 años en los niños con espina bífida disminuyó desde 93 hasta 79 por 1.000 nacimientos con espina bífida. Estos datos indican que un niño nacido con espina bífida en Estados Unidos tiene unas probabilidades 10 veces mayores de fallecer en los 5 primeros años que un niño normal. La supervivencia de los niños nacidos con anencefalia fue también mayor durante el período de enriquecimiento, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores concluyen que el enriquecimiento con ácido fólico “puede desempeñar un papel para reducir la gravedad de los DTN”, lo que se suma a las publicaciones anteriores indicativas de que el ácido fólico previene la aparición de los DTN.

El estudio estuvo bien planificado y realizado. Las conclusiones de los investigadores son biológicamente plausibles. Los autores indican que pueden existir factores que motiven confusión e influyan en los datos, a saber: la variabilidad en la frecuencia y en las decisiones para interrumpir el embarazo por la presencia de un DTN; el uso de controles históricos; la mejoría en la asistencia médica y quirúrgica, y el posible efecto de las diferencias en el parto sobre la mortalidad de los niños con DTN. Los autores no creen que las intervenciones quirúrgicas *in utero* hayan ejercido una influencia significativa sobre sus datos. Después de considerar todos estos factores que pueden ser motivo de confusión, los autores mantienen que sus conclusiones son válidas; es decir, que la mortalidad de los niños con DTN había disminuido, y que la gravedad de estos defectos era menor durante el período postenriquecimiento. Estas conclusiones, basadas en los datos, son razonables.

Los investigadores también concluyeron: “Al mismo tiempo, al mejorar la supervivencia de los niños afectos de DTN, deben incrementarse la asistencia sanitaria, la

educación y el apoyo a las familias de estos niños para subvenir a sus necesidades”. La última frase de las conclusiones es la que motiva el título de este comentario: “Triunfo o tragedia”. Aunque la reducción de la morbilidad es buena, es también insuficiente si se compara con la prevención total. ¿No es una tragedia que no podamos prevenir todos los casos de espina bífida, lo que permite el estado actual de nuestros conocimientos? Hemos fracasado en cuanto a crear en un solo estado, y mucho más en todo el país, la voluntad política, la fuerza y el entusiasmo necesarios para prevenir la aparición de espina bífida y anencefalia, evitables con ácido fólico.

En 2000, Brent et al² publicaron un comentario en *Pediatrics* sobre el programa de la FDA³ destinado a enriquecer los granos de cereales con ácido fólico para prevenir los DTN evitables. El comentario sugería que la cantidad de ácido fólico impuesta por la FDA era demasiado baja. El comentario era una respuesta al artículo de Stevenson et al⁴, publicado en el mismo número de *Pediatrics*⁵, donde se apoyaba claramente el concepto de que el ácido fólico podía evitar los DTN. Sin embargo, el estudio de Stevenson demostraba que si el programa no era global, nacerían muchos niños con DTN que podrían haberse evitado.

La evidencia del efecto protector del ácido fólico era una vieja noticia. En 1991, Wald et al⁵ hallaron por primera vez pruebas inequívocas de que el ácido fólico sintético en píldoras podía evitar el desarrollo de espina bífida y anencefalia. Desde 1991, los pediatras han forjado la voluntad política y llevado a cabo programas de vacunación que han eliminado la meningitis y la epiglotitis por *Haemophilus influenzae* tipo B y han preventido la mayor parte de los casos de SIDA pediátrico en el país. Sin embargo, hemos fracasado en cuanto a comunicar la trágica historia de los niños que siguen naciendo con una enfermedad evitable. Con el enriquecimiento suficiente en ácido fólico de los alimentos que toman las mujeres en edad reproductiva se prevendrían casi todos los casos evitables de espina bífida y anencefalia. Berry et al⁶ demostraron que un aporte suficiente de ácido fólico redujo espectacularmente la incidencia de DTN en China en 1999⁶.

Como describen Williams et al⁷ en el número de *Pediatrics* de septiembre de 2005, en los Centres for Disease Control and Prevention (CDC) y en las organizaciones sanitarias estatales han controlado la aparición de casos de espina bífida y anencefalia antes y después del “enriquecimiento” de los granos de cereales con ácido

fólico⁷. Aunque su estudio demostraba definitivamente que la incidencia de los DTN disminuía después del enriquecimiento, también indicaba que los DTN evitables llenaban todavía las salas de los hospitales y las sillas de ruedas. Es un trágico fracaso de la política de salud pública, tanto en Estados Unidos como en el resto del mundo, que ocurra un solo caso de espina bífida o anencefalia evitable con ácido fólico. En 2005 publicamos un segundo comentario⁸ en el mismo número que contenía el artículo de Williams et al. Como antes mencionamos, hemos presentado este urgente problema a la atención de la FDA y de la comunidad médica mundial en un comentario publicado en *Pediatrics* en 2000², que ha sido ignorado. El título del comentario era “La innecesaria epidemia de espina bífida y anencefalia, evitables con ácido fólico”². Lamentablemente, no se trata de unos pocos casos esparcidos aquí y allá. Los CDC estiman que cada año siguen ocurriendo en Estados Unidos 2.000 casos de espina bífida y anencefalia evitables con ácido fólico⁹. En todo el mundo nacen anualmente unos 200.000 niños con estos defectos evitables. Debemos hacer más por los niños en todos los lugares.

El artículo de Bol et al¹ es un duro recordatorio de que, aunque la gravedad de la espina bífida puede haber disminuido con el enriquecimiento, demasiados niños siguen desarrollando este proceso debido a que nuestros granos enriquecidos no contienen una cantidad suficiente de ácido fólico. Si aumentáramos al doble, de 140 a 280 microgramos de ácido fólico por 100 gramos de granos de cereales, estaríamos en el nivel recomendado en el Reino Unido por un comité de expertos, y en el nivel permitido en Australia y Nueva Zelanda. Sería ligeramente menos que la concentración utilizada en Chile, pero las mujeres chilenas consumen más trigo. El doblar la concentración sería inocuo y evitaría una mayor proporción de casos evitables de espina bífida. Con este logro mejoraría la vida de los niños y de las familias y se reduciría el número de mujeres que han de afrontar la difícil decisión resultante de un diagnóstico prenatal de espina bífida o anencefalia. En el futuro es posible que debamos hacer algo más que doblar la concentración de ácido fólico en los granos de cereales como objetivo final. El aumento de la concentración de ácido fólico sintético en las harinas puede conseguirse actualmente y es un paso inicial esencial y urgente para mejorar la salud infantil en Estados Unidos.

Como hecho de interés, en las dos publicaciones epidemiológicas de 2005 sobre los DTN^{1,7}, para las que hemos elaborado los dos comentarios en *Pediatrics*, no se solicita un aumento en las concentraciones de ácido fólico. De hecho, en ninguna de las dos se suscita el tema de la concentración insuficiente de ácido fólico en los granos de cereales enriquecidos. Es importante recordar que cuando vemos a un niño con espina bífida, la causa más probable es que la madre no haya consumido harina suficientemente enriquecida con ácido fólico. Al ver a un niño con un DTN deberíamos quedar tan impresionados y sorprendidos como ante la vista de un niño con poliomielitis en nuestro hospital.

Cuando la labor de investigación aporta los conocimientos que permiten a la sociedad prevenir enfermedades graves, deberíamos emprender de modo generalizando unos programas preventivos eficaces. Si no lo hacemos así, ¿por qué investigamos? Los descubrimien-

tos que evitan enfermedades no sólo salvan las vidas de los niños, sino que también ahorran dólares para la asistencia médica. ¿Nuestra tarea debe ser aplicar la preventión “a la cabecera del enfermo” lo más rápidamente posible? Lo hemos hecho mejor que en Europa para prevenir los casos de espina bífida evitables con ácido fólico, pero es necesario que emprendamos programas para prevenir todos los casos de espina bífida y anencefalia evitables con ácido fólico. Nosotros instamos a nuestros colegas pediátricos y obstétricos, que conocen el impacto que ejerce la espina bífida y la anencefalia sobre el niño y la familia, y también a organizaciones como American Academy of Pediatrics (AAP), American Medical Association (AMA), APS, March of Dimes y Spina Bifida Association of America, a que soliciten a la FDA que incremente la concentración de ácido fólico requerida en todos los granos de cereales “enriquecidos”. Teniendo en cuenta que la Institute of Medicine’s Food and Nutrition Board ha recomendado que todas las personas mayores de 50 años deben consumir 2,4 microgramos de vitamina B₁₂ sintética, alentamos a AMA y AAP a que soliciten a la FDA que se incluya también la vitamina B₁₂ en las harinas.

Mientras tanto, debemos persuadir a todas las mujeres en edad reproductiva a que consuman diariamente 400 microgramos de ácido fólico, ampliamente disponible en suplementos multivitamínicos y en muchos cereales para el desayuno. Los datos publicados, al redactar este comentario, demuestran que hemos hecho escasos o nulos progresos en cuanto a incrementar el consumo de multivitamínicos en Estados Unidos. Sólo cerca del 30% de las mujeres en edad reproductiva consume ácido fólico voluntariamente¹⁰. Estos datos, tomados de la encuesta de March of Dimes y publicados por los CDC en el *Morbidity and Mortality Weekly Report*, son, sin embargo, otro recordatorio actual de que puede lograrse la prevención total de los defectos congénitos evitables con ácido fólico. Debemos aumentar de inmediato la concentración de ácido fólico en los granos de cereales “enriquecidos”, dado que casi todas las mujeres en edad reproductiva consumen estos productos.

La prevención de la espina bífida y la anencefalia, que se ha producido a consecuencia del enriquecimiento con ácido fólico, ha ahorrado al país cerca de 250 millones de dólares al año en gastos médicos. Hasta el momento, este dinero ahorrado no se ha reinvertido en el presupuesto de los CDC para los defectos congénitos. Nosotros instamos al Congreso a que aumente en 200 millones de dólares dicho presupuesto, con el fin de que los CDC dispongan de los recursos necesarios para liderar la campaña destinada a la eliminación de la espina bífida y la anencefalia evitables con ácido fólico, no sólo en Estados Unidos, sino también en todo el mundo. El liderazgo eficaz que han mostrado los CDC en el programa global para la eliminación de la polio sugiere que con recursos similares a los empleados para eliminar la polio los CDC pueden ser eficaces para la prevención total de los defectos congénitos evitables con ácido fólico. La prevención con éxito de todos estos defectos mejorará la vida de los niños y, al mismo tiempo, ahorrará más dinero y recursos.

Declaración de intereses económicos: el Dr. Brent no posee acciones en compañías que elaboren o distribuyan ácido fólico, o que vendan o distribuyan granos

de cereales. Algunas de sus investigaciones subvencionadas por el NIH han sido sobre el uso del ácido fólico para prevenir los defectos del tubo neural, así como sobre el metabolismo del ácido fólico y la metionina. El Dr. Oakley es coinventor (al hallarse en los CDC, cualquier compensación, de existir alguna, se ajustará a las normas de CDC) de una patente sobre la adición de ácido fólico a las píldoras anticonceptivas y ha sido consultor de Ortho McNeil en este tema.

ROBERT L. BRENT, MD, PhD^a, Y GODFREY P. OAKLEY, JR., MD, MSPM^b

^aDistinguished Professor of Pediatrics, Radiology, and Pathology. Thomas Jefferson University. Alfred I. duPont Hospital for Children. Box 269. Wilmington, DE 19899, Estados Unidos.

^bResearch Professor of Epidemiology. Rollins School of Public Health of Emory University. 1518 Clifton Rd NE. Atlanta, GA 30322. Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bol KA, Collins JS, Kirby RS. Survival of infants with neural tube defects in the presence of folic acid supplementation. *Pediatrics*. 2006;117:803-13.
2. Brent RL, Oakley GP Jr, Mattison DR. The unnecessary epidemic of folic acid – preventable spina bifida and anencephaly [comentario]. *Pediatrics*. 2000;106:825-7.
3. US Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration. Food standards: amendment of the standards of identify for enriched grain products to require addition of folic acid. *Fed Regist*. 1996;61:8781-8707.
4. Stevenson RE, Allen WP, Pai GS, et al. Decline in prevalence of neural tube defects in a high-risk region of the United States. *Pediatrics*. 2000;106:677-83.
5. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. MRC Vitamin Study Research Group. *Lancet*. 1991;338:131-7.
6. Berry RJ, Li Z, Erickson JD, et al. Prevention of neural tube defects with folic acid in China. *N Engl J Med*. 1999; 341:1485-90.
7. Williams LJ, Rasmussen SA, Flores A, Kirby RS, Edmonds LD. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002. *Pediatrics*. 2005;116: 580-6.
8. Brent RL, Oakley GP Jr. The Food and Drug Administration must require the addition of more folic acid in “enriched” flour and other grains [comentario]. *Pediatrics*. 2005; 116:753-5.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for the use of folic acid to reduce the number of cases of spina bifida and other neural tube defects. *MMWR Recomm Rep*. 1992;41(RR-14):1-7.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Use of dietary supplements containing folic acid among women of childbearing age – United States, 2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2005;54:955-8.