

ARTÍCULO ESPECIAL

Prevalencia de defectos del tubo neural, estado del folato y fortificación con folato de los productos con cereales enriquecidos en Estados Unidos

Jeanne I. Rader, PhD^a, y Barbara O. Schneeman, PhD^b

En su informe reciente, Williams et al¹ examinaron los datos de 21 sistemas de seguimiento de defectos al nacimiento de base poblacional buscando tendencias en la prevalencia de espina bífida y anencefalia en grupos raciales/étnicos específicos en 1995-2002. Los datos se estratificaron en intervalos de fortificación previa, opcional y obligatoria, coincidiendo con la autorización en Estados Unidos por la Food and Drug Administration (FDA) en 1996 de la fortificación con folato de los productos con cereales enriquecidos. Williams et al¹ encontraron valores de prevalencia por 10.000 nacimientos de espina bífida en mujeres hispanas, blancas no hispanas y negras no hispanas de 4,18, 3,37 y 2,90, respectivamente, en el intervalo de fortificación obligatoria frente a valores correspondientes a los mismos grupos de 6,49, 5,13 y 3,57, respectivamente, en el intervalo previo a la fortificación. Estos resultados sugieren que la fortificación con folato dio lugar a disminuciones significativas de la prevalencia de espina bífida entre los nacimientos de blancos no hispanos e hispanos (reducciones del 34% y del 36%, respectivamente). El descenso del 19% en la prevalencia de espina bífida entre los nacimientos negros no hispanos estuvo en límite de la significación estadística¹. El hecho de no encontrar un descenso estadísticamente significativo entre los nacimientos negros no hispanos puede haberse debido a las muestras más pequeñas examinadas (es decir, los casos totales fueron 515 nacimientos negros no hispanos, 2.672 nacimientos blancos no hispanos y 1.281 nacimientos hispanos).

En su editorial sobre el artículo de Williams et al¹, Brent y Oakley² argumentan que el grado de fortificación en Estados Unidos es demasiado bajo. Han generalizado de forma inapropiada los datos de Williams et al¹ y han hecho una crítica amplia del programa actual de

fortificación con ácido fólico y una llamada para una mayor fortificación. Esto requiere nuestra respuesta. La consideración de si está indicado o no el aumento de la fortificación depende de una serie de cuestiones complejas. Por ejemplo, ¿los defectos del tubo neural (DTN) que quedan en todos los grupos raciales/étnicos son sensibles al folato? Si es así, ¿el aumento de la cantidad de ácido fólico en los productos de cereales enriquecidos es eficaz para reducir los DTN que quedan? ¿Se puede conseguir la fortificación aumentada, si está indicada, sin aumentar indebidamente el riesgo para las personas de la población que no es diana? A continuación, se comentan estas cuestiones.

FORTIFICACIÓN CON FOLATO

La fortificación obligatoria con folato de los productos de cereales enriquecidos se hizo efectiva en Estados Unidos el 1 de enero de 1998. Este programa de fortificación fue llevado a cabo para ayudar a las mujeres en edad fértil a aumentar su ingesta de folato y reducir su riesgo de tener un embarazo afectado por un DTN. Los productos de cereales son consumidos de forma diaria por más del 90% de las mujeres en edad fértil³. Por lo tanto, el programa de fortificación actualmente en marcha tiene la posibilidad de llegar a la mayoría de estas mujeres. La prevalencia de espina bífida y de anencefalia, los dos tipos más frecuentes de DTN, varía según la raza/etnia, y las tasas más elevadas se encuentran en las mujeres hispanas y las más bajas en las mujeres negras y asiáticas. Debido a las tasas más altas de embarazos afectados por DTN observadas en mujeres hispanas, es importante determinar si se están consiguiendo los beneficios de la fortificación con folato en este grupo.

NUEVOS DATOS SOBRE LA PREVALENCIA DEL DTN

Williams et al¹ observan los descensos estadísticamente significativos durante el período de fortificación obligatoria de la prevalencia de espina bífida y anencefalia entre los nacimientos hispanos y blancos no hispanos, pero no entre los nacimientos negros no hispanos. Los motivos de la disparidad en las tasas de DTN por raza/etnia son desconocidos, como los motivos por la disparidad en la disminución de la prevalencia de DTN debida a la fortificación con ácido fólico. Las cuestiones

^aDivision of Research & Applied Technology y ^bOffice of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, College Park, Maryland, Estados Unidos.

Correspondencia: Jeanne I. Rader, PhD, Director, Division of Research & Applied Technology, Office of Nutritional Products, Labeling and Dietary Supplements, Center for Food Safety and Applied Nutrition, Food and Drug Administration, 5100 Paint Branch Parkway, College Park, Md. 20740. Estados Unidos.

Correo electrónico: Jeanne.Rader@cfsan.fda.gov

importantes que surgen del análisis de Williams et al¹ son si las tasas mayores de DTN en mujeres hispanas y la aparente falta de respuesta al folato de las tasas de DTN en mujeres negras no hispanas se deben a una inadecuación en el programa de fortificación actual o a otros factores. Brent y Oakley² argumentan que la FDA debería exigir al menos un aumento doble de la cantidad de ácido fólico añadido a los productos de cereales enriquecidos y que debería exigir también que se añadiera vitamina B₁₂ a la harina para conseguir un consumo diario promedio de al menos 2,4 µg de vitamina B₁₂.

CAMBIOS IMPORTANTES EN EL ESTADO DEL FOLATO EN LA POBLACIÓN DE EE.UU. DESPUÉS DE LA FORTIFICACIÓN

Se dispone de datos recientes sobre el estado de la vitamina B en la población de EE.UU. y son esenciales para comprender la situación actual. Pfeiffer et al⁴ han publicado recientemente la mayor documentación sobre el estado del folato desde que se inició la fortificación con ácido fólico obligatoria de los productos de cereales enriquecidos en 1998. Estos nuevos datos ofrecen una valoración bioquímica exhaustiva del estado del folato en una muestra representativa de la población americana en la National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Pfeiffer et al⁴ comparan además los datos de la NHANES III (1988-1994) con los datos más nuevos de la NHANES 1999-2000.

Las concentraciones medias geométricas de folato sérico (nmol/l) en mexicanos americanos, negros no hispanos y blancos no hispanos en la NHANES 1999-2000 fueron el 265%, el 44% y el 251%, respectivamente, de los valores determinados en la NHANES III. Las concentraciones medias geométricas de folato en los hematíes (nmol/l) en mexicanos americanos, negros no hispanos y blancos no hispanos en la NHANES 1999-2000 fueron el 161%, el 164% y el 161%, respectivamente, de los valores determinados en la NHANES III. La prevalencia de concentraciones bajas de folato sérico (es decir, < 6,8 nmol/l) en mujeres en edad fértil (12-49 años) disminuyeron desde el 20% en la NHANES III hasta el 0,8% en la NHANES 1999-2000, y la prevalencia de concentraciones bajas de folato en hematíes (es decir, < 317 nmol/l) en mujeres en edad fértil disminuyó desde el 38% en la NHANES III hasta el 5% en la NHANES 1999-2000⁴. Por lo tanto, los datos disponibles actualmente sobre el estado del folato no proporcionan pruebas de que el grado de fortificación sea demasiado bajo.

Aunque la prevalencia global de concentraciones bajas de folato en hematíes disminuyó significativamente después de la introducción de la fortificación con folato, persisten diferencias étnicas pronunciadas en el estado del folato: el 2% de las mujeres mexicanas americanas, el 4% de las mujeres blancas no hispanas y el 11% de las mujeres negras no hispanas en edad fértil tienen concentraciones de folato en hematíes < 317 nmol/l⁴. Los datos de la NHANES 1999-2000 indican que se produjeron mejorías significativas en el estado del folato en todos los grupos de población desde que empezó la fortificación obligatoria. Sin embargo, los datos de dosis-respuesta que relacionan el estado del folato con la apa-

rición de DTN no están disponibles, por lo que no es posible determinar si estos valores son suficientemente altos para proteger a todas las mujeres con riesgo.

LA VALORACIÓN DE LA EFICACIA DE LA FORTIFICACIÓN ESTÁ INFLUIDA POR EL CUMPLIMIENTO DEL HALLAZGO DE CASOS DE DTN

Una cuestión importante para determinar el éxito de la fortificación con respecto a su objetivo de ayudar a las mujeres a reducir su riesgo de DTN al aumentar su ingesta de folato es la identificación de todos los DTN que se producen. Esto requiere la identificación de DTN diagnosticados prenatalmente. Mills y Signore⁵ revisaron estudios de EE.UU. y Canadá que comparaban las tasas de DTN antes y después de que empezaran los programas de fortificación en ambos países. La Health Canada exigió la adición de 150 µg de ácido fólico/100 g de productos de cereales específicos el 1 de noviembre de 1998. Por lo tanto, el programa de fortificación canadiense es bastante similar al programa de EE.UU. Mills y Signore⁵ encontraron una fuerte correlación entre el cumplimiento del hallazgo de casos y el porcentaje de descenso de las tasas de DTN. Los estudios que tenían un hallazgo de casos más completo demostraban que la fortificación con ácido fólico estaba previniendo aproximadamente el 50% de los DTN frente a disminuciones más pequeñas del 19% al 26% en los estudios con un hallazgo de casos parcial (véase una revisión en Mills y Signore)⁵. Por lo tanto, con el grado actual de fortificación en EE.UU. y en Canadá, podemos estar cerca de conseguir el nivel máximo estimado de protección frente a los DTN.

Williams et al¹ también tienen en cuenta esta cuestión y observan que sólo 9 de sus 21 sistemas de detección de defectos de nacimiento participantes fueron capaces de detectar los casos diagnosticados prenatalmente. Cuando analizaron los datos sólo en los programas que llevaban a cabo seguimiento prenatal, encontraron que la prevalencia de los DTN entre los nacimientos hispanos era sólo un 10% más alta que la prevalencia de DTN entre los nacimientos blancos no hispanos; este valor tenía una significación estadística en el límite. Sin embargo, la aparente diferencia de la prevalencia entre los nacimientos hispanos y blancos no hispanos fue del 42% en los programas que no llevaban a cabo un seguimiento prenatal. Esto sugiere que, en este estudio, algunas de las diferencias observadas en las tasas entre los grupos raciales/étnicos podrían ser atribuibles a las diferencias en el acceso o el uso de los servicios de diagnóstico prenatal. Por lo tanto, los datos de Williams et al¹ están de acuerdo con los hallazgos de Mills y Signore⁵ sobre la importancia del hallazgo de casos.

¿EL AUMENTO DE LA FORTIFICACIÓN PODRÍA SER EFICAZ PARA REDUCIR LOS CASOS RESTANTES DE DTN SENSIBLES AL FOLATO?

Fallo en la selección de alimentos o suplementos dietéticos

Al analizar las estrategias para reducir más el riesgo de embarazo afectado por DTN, es importante diferen-

ciar entre el riesgo aumentado por fallo en el consumo de alimentos fortificados o suplementos dietéticos que contienen folato y el riesgo aumentado derivado de la presencia de cantidades inadecuadas de folato en estos productos.

Brent y Oakley² observan que no todos los productos están fortificados (por ejemplo, tortillas de maíz). Los miembros de diferentes grupos étnicos pueden preferir productos no enriquecidos o no tienen acceso a ellos. Una acción de la FDA para aumentar la fortificación no tendría efecto sobre estos individuos. En cambio, si esto es un problema, entonces una mayor educación para las mujeres acerca de la importancia de elegir productos fortificados o suplementos dietéticos, y campañas de la comunidad de salud pública para estimular a los fabricantes a fortificar los productos de cereales podrían ayudar a resolver esta cuestión.

Otros factores que afectan a la prevalencia de DTN

Williams et al¹ revisaron la literatura sobre una serie de otros factores que pueden afectar a las tasas más elevadas de DTN entre las mujeres hispanas y consideran factores como los hábitos alimentarios y empleo de suplementos multivitamínicos como causas improbables de la tasa observada más alta de embarazos afectados por DTN en mujeres hispanas y de las tasas más bajas en mujeres negras no hispanas o mujeres blancas. Williams et al¹ observan que los hallazgos de la NHANES III demostraron que las mujeres negras tenían ingestas dietéticas de folato más bajas que las mujeres de los otros dos grupos. Como se ha comentado antes, si estas ingestas más bajas son el resultado de un fallo de las mujeres al elegir los alimentos fortificados, incrementar el grado de fortificación de los alimentos no afectará a las tasas de DTN.

La información sobre otros factores que se asocian con riesgo de DTN (por ejemplo, diabetes materna, obesidad, ingesta de otros nutrientes) no estaba disponible en el estudio de Williams et al¹. Estos autores revisaron la literatura reciente y concluyeron que la variación en estos factores no explica la prevalencia de DTN por raza/etnia¹. Por ejemplo, los valores de vitamina B₁₂ varían en los grupos raciales y étnicos y varios estudios han sugerido que cifras bajas de vitamina B₁₂ se pueden asociar con un riesgo aumentado de DTN¹. Los datos más recientes de la vitamina B₁₂ sérica en mexicanos americanos, negros no hispanos y blancos no hispanos muestran valores (pmol/l) de 385, 400 y 327, respectivamente, en los participantes en la NHANES 1999-2000⁴. La variación de este posible factor de riesgo no parece explicar la prevalencia de DTN por raza/etnia.

El estudio de Williams et al¹ carece de la potencia para controlar factores de confusión, como los polimorfismos asociados con el metabolismo del folato, otros factores de riesgo conocidos y el estado del folato de las mujeres con o sin embarazos afectados por DTN. Hasta que los datos sobre el estado del folato de las mujeres que han tenido embarazos afectados por DTN se correlacionen con sus ingestas de alimentos y suplementos dietéticos que contienen folato, no será posible determinar si el aumento del grado de fortificación de los productos de cereales enriquecidos tendrá realmente un impacto sobre los DTN que todavía se producen en

EE.UU. Estos datos retrospectivos no están disponibles todavía; serían muy valiosos para determinar si cantidades mayores de fortificación podrían tener un impacto sobre los DTN que quedan en las mujeres de EE.UU. Es posible que los embarazos afectados por DTN que quedan en las mujeres negras no sean sensibles al ácido fólico o que se requieran consumos de cantidades mayores de ácido fólico para evitar los casos de DTN en esta población. Los datos disponibles actualmente no ofrecen información que pueda resolver esta incertidumbre.

SEGURIDAD DE LA FORTIFICACIÓN AUMENTADA

La fortificación es inespecífica: afecta tanto al grupo diana (es decir, mujeres en edad reproductiva) como a todos los grupos que no son diana (es decir, todos los otros grupos de edad/sexo). Por este motivo, la fortificación debe ser segura para todos los grupos, especialmente para aquellos en los que no es probable que se produzca un efecto beneficioso.

El programa actual de fortificación en EE.UU. ha conllevado una rápida y amplia mejoría en la población del estado del folato en un tiempo relativamente corto. No es posible en este momento determinar qué proporción de los DTN de EE.UU. responden al folato y, debido a la falta de esta información, es prematuro pedir una fortificación mayor.

Las discusiones que precedieron a la fortificación trataron de muchas cuestiones, incluyendo las de la ingesta actual de folato de todos los orígenes, la biodisponibilidad, la dosis eficaz mínima para reducir los DTN, el riesgo de la ingesta excesiva de folato, las interacciones con los nutrientes, los posibles beneficios para otras enfermedades del aumento de la ingesta de folato, otros factores que afectan el riesgo de DTN, los problemas de seguridad y la necesidad de monitorización. Algunas de estas cuestiones han sido tratadas en la literatura reciente, mientras que otras representan áreas en las que se necesita más investigación.

Riesgo de enfermedad cardiovascular

Un beneficio adicional propuesto de la fortificación fue una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, debida posiblemente a una reducción mediada por el folato de las cifras de homocisteína sérica. Datos recientes muestran claramente que esta reducción se ha producido en la población⁴. Además, están en marcha una serie de ensayos clínicos diseñados para determinar si el empleo de un complejo multivitamínico (por ejemplo, ácido fólico, piridoxina y vitamina B12) para reducir las cifras totales de homocisteína podría reducir la incidencia de infarto cerebral recurrente y cardiopatía coronaria. Una revisión de la extensa literatura en esta área está fuera del alcance de este comentario. Sin embargo, al menos un ensayo mayor de intervención clínica no ha encontrado efecto sobre los resultados vasculares durante dos años de seguimiento⁶. El amplio ensayo NORVIT tampoco encontró una relación causal entre la cifras de homocisteína y enfermedad vascular y concluyó que el empleo de vitaminas del grupo B no puede recomendarse actualmente en pacientes tras un infarto de miocardio⁷. De forma similar, Liem et al⁸ han descrito

recientemente que un ensayo con 0,5 mg de ácido fólico cada día en los pacientes con arteriopatía coronaria no demostró beneficios con respecto a una variedad de problemas vasculares durante 42 meses de seguimiento. Por lo tanto, todavía existe una incertidumbre considerable en esta área de propuesta de beneficios relacionados con la fortificación.

Ingestas elevadas de ácido fólico en subgrupos específicos de la población

El U.S. Institute of Medicine⁹ (IOM) ha expresado su preocupación sobre los posibles efectos adversos de dosis altas de ácido fólico en subgrupos específicos en la población (por ejemplo, individuos tratados con anti-convulsivos y tratamientos antifolato como el metotrexate). Además, no existen datos sobre los efectos de la exposición a largo plazo de, por ejemplo, niños pequeños a varias veces su ingesta diaria recomendada de ácido fólico. Esto tiene mucha importancia porque la ingesta diaria recomendada en niños es de 200 a 300 µg y el IOM ha establecido un límite superior tolerable de ingesta de ácido fólico de 300 µg/día para los niños entre 1 y 3 años de edad y de 400 µg/día para los de 4 a 8 años de edad⁹. Las estimaciones de la ingesta de ácido fólico en varios grupos de población de EE.UU. sugieren que algunas personas pueden estar consumiendo ya cantidades que se acercan o superan el límite superior del IOM para el ácido fólico⁹. En su análisis de los datos más recientes de la NHANES 1999-2000 sobre el estado de las vitaminas del grupo B, Pfeiffer et al⁴ definieron las concentraciones elevadas de folato sérico como $\geq 45,4$ nmol/l, que refleja el extremo superior del intervalo de calibración de la prueba Bio-Rad Quantaphase II. Por encima de esta concentración, las muestras deben diluirse y se tienen que volver a analizar para obtener un resultado válido⁴. Empleando este valor, la prevalencia de concentraciones séricas elevadas de folato aumentó desde el 7% en la NHANES III hasta el 43% en la NHANES 1999-2000 en niños de edades ≤ 5 años y desde el 7% en la NHANES III hasta el 38% en la NHANES 1999-2000 para las personas ancianas.

Cofortificación con vitamina B₁₂

Brent y Oakley² argumentan que la FDA debería exigir que se añadiera vitamina B₁₂ a la harina de forma que cada persona consumiera en promedio al menos 24 microgramos cada día. La cuestión de la cofortificación con vitamina B₁₂ surgió pronto en las discusiones de la FDA respecto a la fortificación con ácido fólico. Había interés en aumentar la cifra propuesta de fortificación con folato de 140 µg/100 g de producto de cereales enriquecido hasta cifras de 350 µg/100 g o 700 µg/100 g, por lo que quienes proponían cifras mayores de fortificación sugirieron que una fortificación con folato considerablemente más alta podría implementarse con seguridad si también se exigía una fortificación simultánea con 1 mg de vitamina B₁₂. Estas sugerencias se basaron en la asunción de que el mayor potencial de efectos adversos con ingestas elevadas de folato (que podría ocurrir frecuentemente con cantidades mayores de fortificación) es su enmascaramiento de la anemia por deficiencia de vitamina B₁₂, con progresión continuada del

daño neurológico, y que la provisión de vitamina B₁₂ oral obviaría este problema.

En sus reglas propuestas en 1993 para la fortificación con ácido fólico¹⁰, la agencia solicitó comentarios, específicamente datos, sobre la adecuación, la posible eficacia y la seguridad del empleo de la fortificación simultánea con cantidades elevadas de vitamina B₁₂ con el propósito de minimizar los efectos adversos de la ingesta elevada de ácido fólico. La agencia no recibió ningún dato sobre la cuestión de la cofortificación con vitamina B₁₂. Aunque varios comentarios recomendaron la exigencia de añadir vitamina B₁₂ en una proporción uno a uno con el ácido fólico, no ofrecieron ningún dato sobre la posible efectividad de esta propuesta. Por lo tanto, la agencia no tuvo nada en qué basarse para determinar si las propuestas de cofortificación eran apropiadas. Además, las propuestas para fortificar con vitamina B₁₂ los productos de cereales enriquecidos no consiguieron identificar la posibilidad de otros efectos adversos del incremento de la ingesta de folato en grupos de población como mujeres embarazadas, niños, los pacientes con medicamentos antiepilépticos o con medicamentos antifolato.

Quizá la mayor preocupación respecto a las sugerencias de cofortificación con vitamina B₁₂ tiene que ver con lo poco que se sabe sobre cómo se podría conseguir realmente. Las cuestiones técnicas acerca de las fortificaciones propuestas son de la mayor importancia, pero raramente se tienen en cuenta. Al contrario que las vitaminas del grupo B que actualmente se añaden a los productos de cereales enriquecidos, la vitamina B₁₂ no se encuentra de forma natural en los productos de cereales. Por lo tanto, las extensas pruebas de disponibilidad y de estabilidad del vehículo que se llevaron a cabo para las vitaminas del grupo B que se añaden a los productos de cereales enriquecidos no se realizaron para la vitamina B₁₂. Como resultado, prácticamente no existe información disponible acerca de las cifras recomendadas, los vehículos apropiados y la estabilidad y la biodisponibilidad de esta vitamina cuando se añade a los productos de cereales.

Exposición crónica al ácido fólico no metabolizado en plasma

Datos recientes muestran que ha habido una mejoría importante en el estado del folato en la población de EE.UU. durante un corto período de tiempo. Informes recientes indican que el programa está ofreciendo aproximadamente dos veces el ácido fólico que se estimó originalmente^{11,12}. Por lo tanto, el argumento de Brent y Oakley de que las cantidades originales de fortificación se deberían doblar² puede haberse conseguido ya.

La cuestión de las ingestas significativamente aumentadas de ácido fólico tiene algunas consecuencias porque estas ingestas pueden superar la capacidad metabólica del organismo y dar lugar a la aparición de ácido fólico no metabolizado en plasma¹³. Las consecuencias de la presencia crónica de ácido fólico no metabolizado en plasma son desconocidas y sus efectos sobre los mecanismos homeostáticos normales (por ejemplo, los que regulan la retención celular y la función metabólica del folato) todavía no se han determinado¹⁴.

Otras cuestiones de seguridad

La primera conclusión de la FDA de que era improbable que la fortificación con ácido fólico afectara a los pacientes con tratamientos antifolato o de otro tipo se basaba en los limitados datos disponibles en ese momento y en estimaciones de que el programa de fortificación proporcionaría un suplemento de 100 µg de ácido fólico al día. Puede que sea necesario reevaluar la primera conclusión a la luz de ingestas actuales estimadas mayores y de nuevos datos sobre las interacciones entre el ácido fólico, los fármacos antifolato y estados patológicos específicos^{13,15-17}. Por ejemplo, un estudio reciente sobre el empleo de metotrexate¹⁷ parece ser la primera evidencia de que cifras séricas elevadas de folato pueden bloquear la acción de los fármacos antifolato. Los fármacos antifolato se emplean para tratar diversas enfermedades, por lo que esta interacción requiere una atención continuada.

CONCLUSIONES

Existe una falta de estudios sistemáticos sobre la seguridad de dosis altas de ácido fólico. Es axiomático que la falta de datos no equivale a la existencia de seguridad. Rosenberg¹⁸ ha observado que, en el momento en que se tomó la decisión de obligar a añadir ácido fólico a los productos de cereales enriquecidos, no existía un plan coherente para monitorizar los efectos sobre los nacimientos con XDTN o sobre los cambios reales en el estado del folato o para valorar la posible aparición de efectos futuros en la población. Actualmente, ninguna agencia tiene asignada la responsabilidad de monitorizar la seguridad a largo plazo o global del programa de fortificación. A pesar de los efectos positivos iniciales sobre el estado del folato y la reducción de los DTN, persiste la posibilidad de que algunos segmentos de la población puedan beneficiarse menos y puedan experimentar incluso más efectos adversos del incremento de las ingestas de ácido fólico, que se ha convertido incluso en más de lo que se diseñó originalmente¹⁸. La falta de estudios sistemáticos de seguridad significa que no conocemos qué resultados son los predictores más sensibles de riesgo, aunque se asume que todos los nutrientes, incluso los hidrosolubles, presentan riesgos cuando se ingieren en gran cantidad. Se necesitan evaluaciones críticas de los datos nuevos antes de considerar el aumento del grado de fortificación. Además, es necesario documentar que las cantidades actuales de fortificación son inadecuadas y que aumentar el grado de fortificación tendría un impacto en mujeres con riesgo de DTN sensibles al folato.

Hay que tener en cuenta muchas cuestiones y posibles resultados cuando se evalúan los efectos de un programa de fortificación alimentario a nivel nacional. En el caso del programa de fortificación con folato, la rapidez con que se identificó el cambio en el estado del folato y los resultados publicados destacan la importancia de sistemas bien diseñados y de seguimiento como la NHANES. La seguridad y la efectividad del programa de fortificación deben seguir siendo monitorizadas en el tiempo para determinar que el programa está funcionando como se esperaba y no tiene consecuencias imprevistas.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Elizabeth A. Yetley, OD/NIH, y al Dr. James Mills, NICHD/NIH, la revisión y las sugerencias útiles que han ofrecido sobre este comentario.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Brent RL, Oakley GP. The Food and Drug Administration must require the addition of more folic acid in "enriched" flour and other grains. *Pediatrics*. 2005;116:753-5.
3. Nationwide Food Consumption Survey, Continuing Survey of Food Intakes by Individuals: women 19-50 years old and their children 1-5 years, 1 day, 1985. Hyattsville, MD: US Department of Agriculture; 1985. NFCS, CSFII, Informe 85-1.
4. Pfeiffer CM, Caudill SP, Gunter EW, Osterloh J, Sampson EJ. Biochemical indicators of B vitamin status in the US population after folic acid fortification: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2000. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:442-50.
5. Mills JL, Signore C. Neural tube defect rates before and after food fortification with folic acid. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2004;70:844-5.
6. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2004;291:565-75.
7. NORVIT Trial: high dose B vitamins do not lower stroke or MI risk; 2005 [consultado 13/10/2005]. Disponible en: www.rxpnews.com/research/cardiology/myocardialinfarction/article_2298.shtml
8. Liem A, Reynierse-Buitenwerf GH, Zwinderman AH, Jukema JW, Van Veldhuisen DJ. Secondary prevention with folic acid: results of the Goes extension study. *Heart*. 2005;91:1213-4.
9. Institute of Medicine, National Academy of Sciences. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin and choline. Washington, DC: National Academy Press; 1998.
10. Food and Drug Administration, USA. *Fed Reg*. 1993;58:53254-95.
11. Lewis CJ, Crane NT, Wilson DB, Yetley EA. Estimated folate intakes: data updated to reflect food fortification, increased bioavailability, and dietary supplement use. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:198-207.
12. Choumenkovitch SF, Selhub J, Wilson PF, Rader JI, Rosenberg IH, Jacques F. Folic acid intake from fortification in the United States exceeds predictions. *J Nutr*. 2002;132:2792-8.
13. Quinlivan EP, Gregory JF III. Effect of food fortification on folic acid intake in the United States. *Am J Clin Nutr*. 2003;77:221-5.
14. Yetley EA, Rader JI. Modeling the level of fortification and post-fortification assessments: U.S. experience. *Nutr Rev*. 2004;62:S50-9.
15. Lange H, Suryapranata H, DeLuca G, et al. Folate therapy and in-stent restenosis after coronary stenting. *N Engl J Med*. 2004;350:2673-81.
16. Schnyder G, Roffi M, Pin R, et al. Decreased rate of coronary restenosis after lowering of plasma homocysteine levels. *N Engl J Med*. 2001;345:1593-600.
17. Takacs P, Rodriguez L. High folic acid levels and failure of single-dose methotrexate in ectopic pregnancy. *Int J Gynecol Obstet*. 2005;89:301-2.
18. Rosenberg IH. Science-based nutrient fortification: which nutrients, how much, and how to know? *Am J Clin Nutr*. 2005;82:279-80.