

I Reunión del comité Técnico.

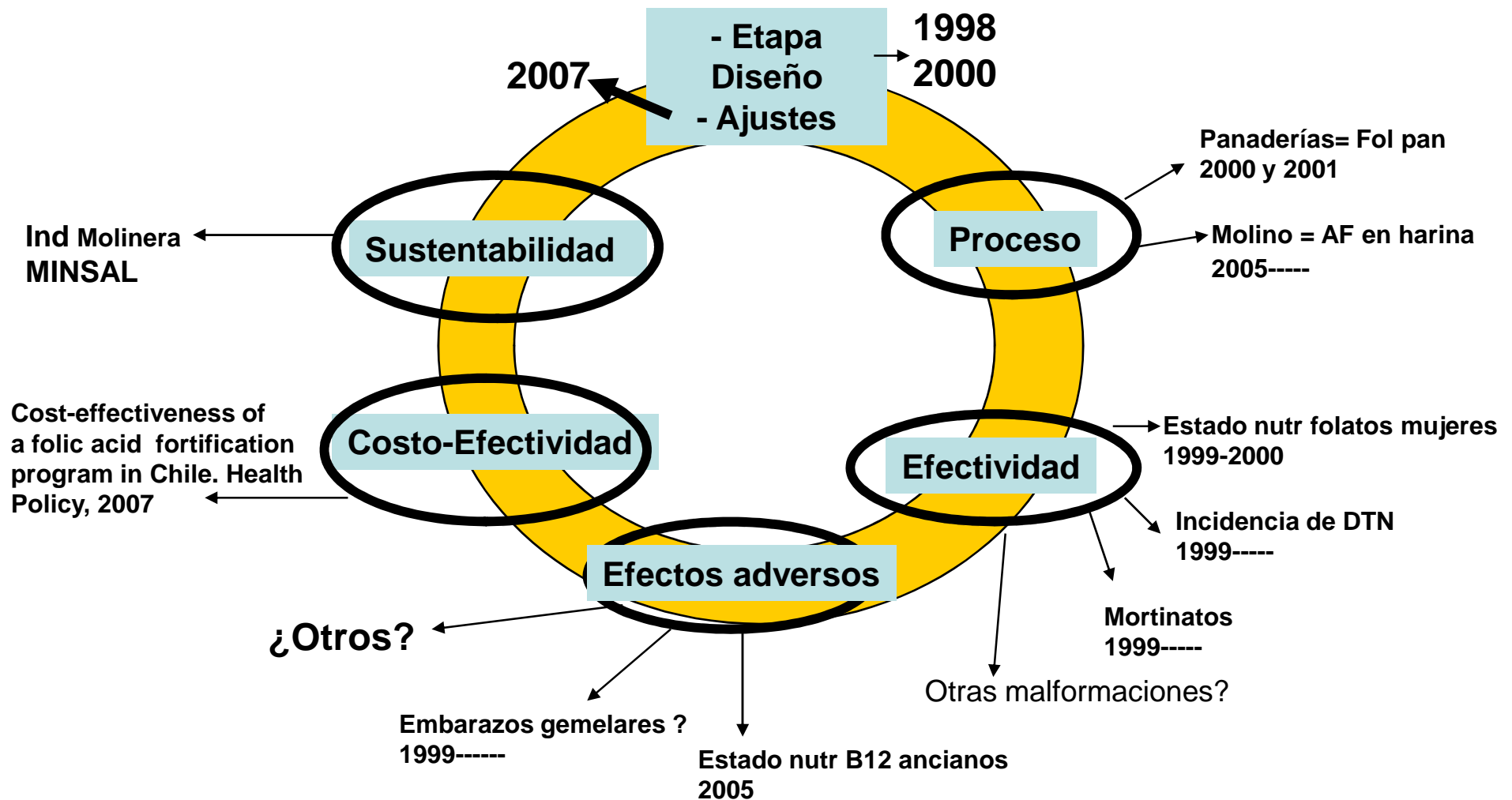
Miércoles 11-08-07

AJUSTES EN PROGRAMA DE FORTIFICACIÓN DE LA HARINA DE TRIGO CON ÁCIDO FÓLICO

En base a la evaluación del programa.

Eva Hertrampf, Fanny Cortés y Andrea Pardo. INTA-U de Chile
Emilia Raymond, ISP.

Ciclo de evaluación fortificación harina con AF



Fortificación de la harina con AF

Objetivo.

- Prevenir los nacimientos con defectos del tubo neural.

Fundamento.

Estudios Randomizados y Controlados (RCT) que demuestran asociación causal entre aumento de la ingesta de AF y disminución del riesgo de embarazo afectado por defectos del tubo neural.

Europa (MRC) *Lancet* 1991;**338**:131

Hungría: Czeizel and Dudás *N Engl J Med* 1992;**327**:1832.

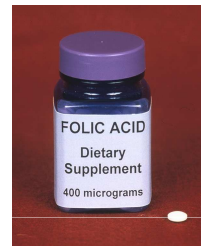
China: Berry et al. *N Engl J Med* 1999;**341**:1485.

Recomendación

Institute of Medicine (1998), FAO-OMS (2000)

Todas las mujeres susceptibles de embarazarse deben recibir
400 µg de ácido fólico /día, ya sea como:

-- Suplementos Vitamínicos



-- Alimentos fortificados



4 mg/día en caso de hijo afectado

-Folatos naturales a partir de dieta variada

Fortificación de la harina de trigo en Chile

(mg/kg)

Desde 1955

Hierro (sulfato ferroso)	30.0
Tiamina	6.3
Riboflavina	1.3
Niacina	13.0

Desde Ene. 2000

ACIDO FOLICO	2.2 (220ug)
Rango aceptable	2.0-2.4

= consumo de $\approx 400 \mu\text{g}/\text{día}$

Contenido de folato en el pan de panaderías de Stgo.

Hertrampf et al., J Nutr 2003; 133:3166-69.

	Folate (ug/100g bread)		
	Abr-2000*	Ag 2000*	Ag 2001**
Panaderías muestreadas (n)	50	50	47
Promedio	226.9	178.3	211.5
Mediana	208.5	182.1	194.7
Rango	30.8- 416.2	22.3 - 348.5	25.6- 481.6
Muestras < límite mínimo	11/50	17/50	16/46
Muestras no fortificadas	2/50	7/50	2/46

Peso unidad pan	= 80 g
Contenido harina/pan	= 70 g
Prom Fol	= 161,6ug

AF pan :	202,6 ug Fol/100g
AF harina:	253 ug Fol/100g

* Microbiological technique, University of Florida

** HPLC-mass-spectrometry, Beltsville, USDA

Consumo de pan en mujeres en edad fértil N=607, 1 hijo, Consultorios area sur y SO

Hertrampf et al. J Nutr 2003; 133:3166-69

Mediana de consumo/día = 235 g de pan

p 95 400 g pan ~ 808ug/día (UL AF=1000ug/día)

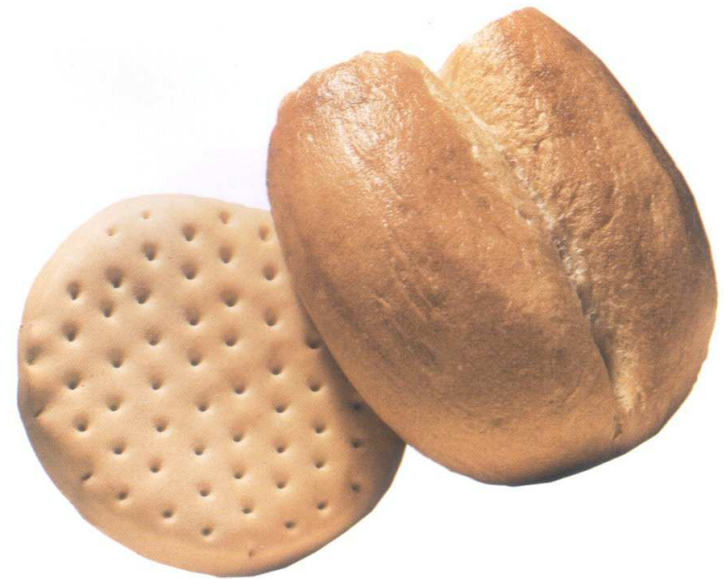
p 5 80 g pan ~ 162ug/día

98% de la mujeres consumen pan diariamente

89% consumen mas de 180 g de pan/día

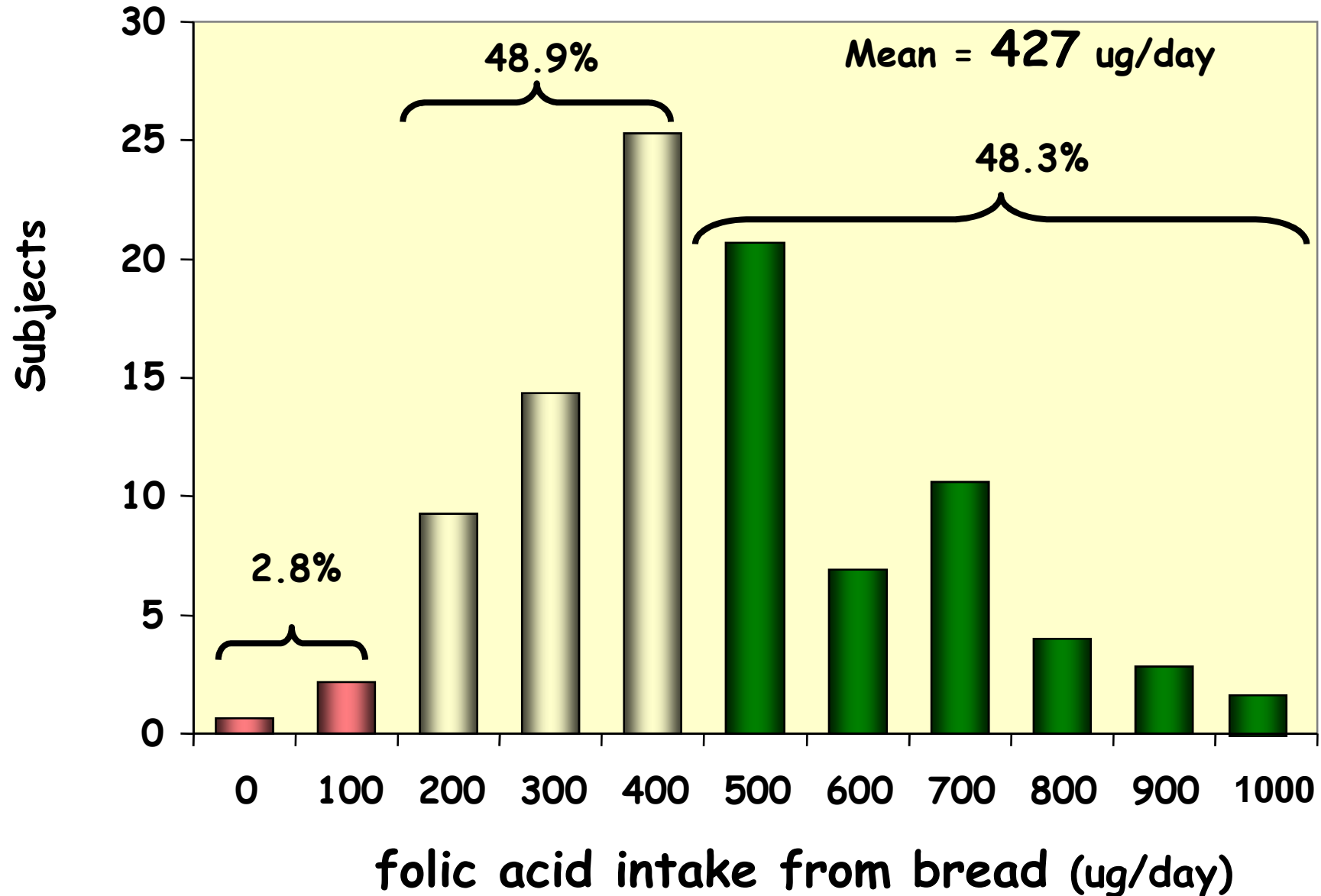
(2 unidades ~360 ug de AF)

Tipo de pan.	%
"marraqueta" (french type)	50
"hallulla" (con manteca)	20
Ambos	27
Hecho en casa	2
Otros	1



Sin consumo de otros alimentos fortificados con AF
Sin consumo de suplementos de Acido fólico

Ingesta estimada de AF del pan



Efecto en folatos en sangre

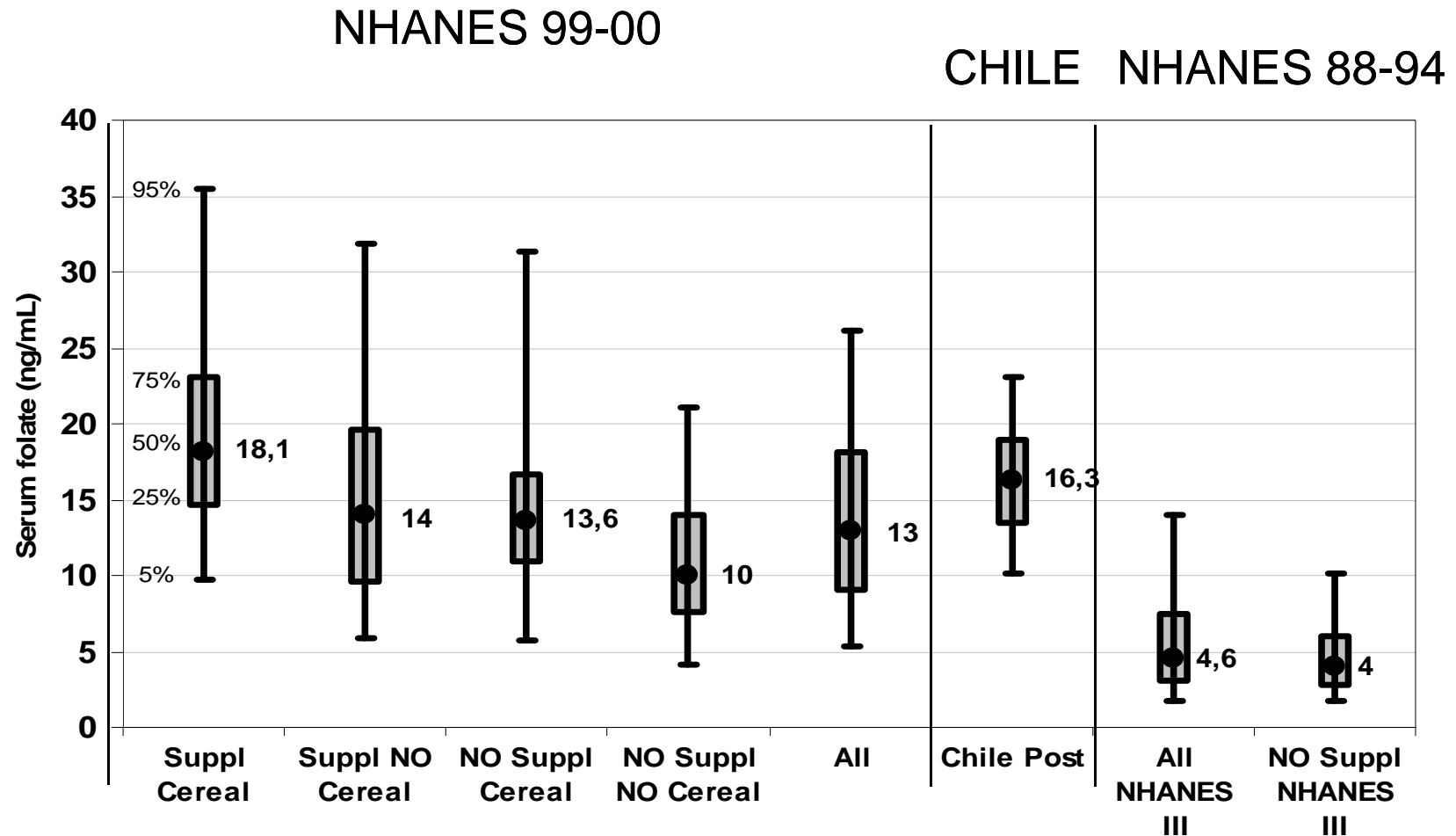
Folatos séricos (nmol/l) en mujeres chilenas y Norteamericanas

Hertrampf et al. J Nutr 2003; 133:3166-69

**NHANES 99-2000, AJCN 2005; 82; 412

	Pre- fortificación	Post- fortificación
CHILE * (1999-2000) N=607, Mujeres en edad fértil con 1 hijo, beneficiarias, Area S y SO	X 9,5	37.9
	P5 4	23
	P50 6	37
	P95 17	52
USA ** (99-2000) Muestra rep de mujeres en edad fértil, de USA.	X 10,3	30.4
	P5 4	12
	P50 9	22
	P95 23	65

Folatos sérico en mujeres en edad fértil en Chile y USA



Riesgo de deficiencia de folatos en un grupo de mujeres en edad fértil chilenas antes de la fortificación. Hertrampf et al. J Nutr 2003; 133:3166-69

<p>Folato sérico (% bajo rango ref.)</p>	<p>IOM < 7 nmol/L pre post 30 3</p>
<p>Folato en GR (% bajo rango ref)</p>	<p>IOM < 305 nmol/l* pre post 65.0 1</p>

75% de las mujeres tenían concentraciones <340 nmol/l. Valores asociados a un alto riesgo de DTN. (Daly et al 1995, UK)

Cambios en los defectos del tubo neural

- Frecuencia de DTN en Chile:

17,03 por 10.000 RN

- ECLAMC Nazer et al. Rev Méd Chile 2001, 129:531-539
 - » Norte de la China = 48,0/10.000 RN
 - » Sur de la China = 12,0/10.000 RN

- Aproximadamente 425 niños nacían con DTN por año en Chile antes del año 2001.

Metodología

- Sistema de vigilancia de la frecuencia de DTN especialmente diseñado.
- Diseño de tipo prospectivo con base hospitalaria
 - Todos los nacimientos vivos o mortinatos con un peso de nacimiento $\geq 500\text{g}$ en los 9 hospitales públicos del Sistema de Salud en Santiago, Chile.
 - Número de nacimientos corresponden a aprox. 60,000 por año; 25% del total de nacimientos en Chile.
 - 1999-2000 período de prefortificación
 - 2001 a la actualidad período de postfortificación
 - Tipo de defectos del tubo neural : Anencefalia, encefalocele, y espina bífida.

Registro de DTN, vigente .

HOSPITALES en Santiago

- 1 *
—
- 2 *
—
- 3 *
—
- 4 *
—
- 5 *
—
- 6 *
—
- 7 *
□
- 8 *
—
- 9 *
—

* Registro mensual es obtenido por un PROFESIONAL DE CONTACTO (MD or EU) quien revisa los registros de partos diarios, registra y examina todos los nacimientos afectados con DTN

Revisión mensual por el mismo <genetista Clínico en base a las sig fuentes:

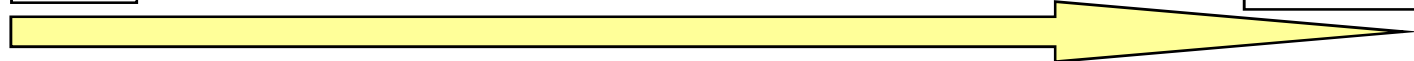
- Registro de RN malformados
- Registro de RN hospitalizados
- Informe de altas
- Registro de mortinatos
- Auditoria de muertes fetales
- Libro de partos
- Protocolo de autopsias
- Fichas clínicas-

Registro final

Quality assurance: equipo valida registro a través de revisión cada 3 meses

1999

vigente



Cambio en la prevalencia de DTN

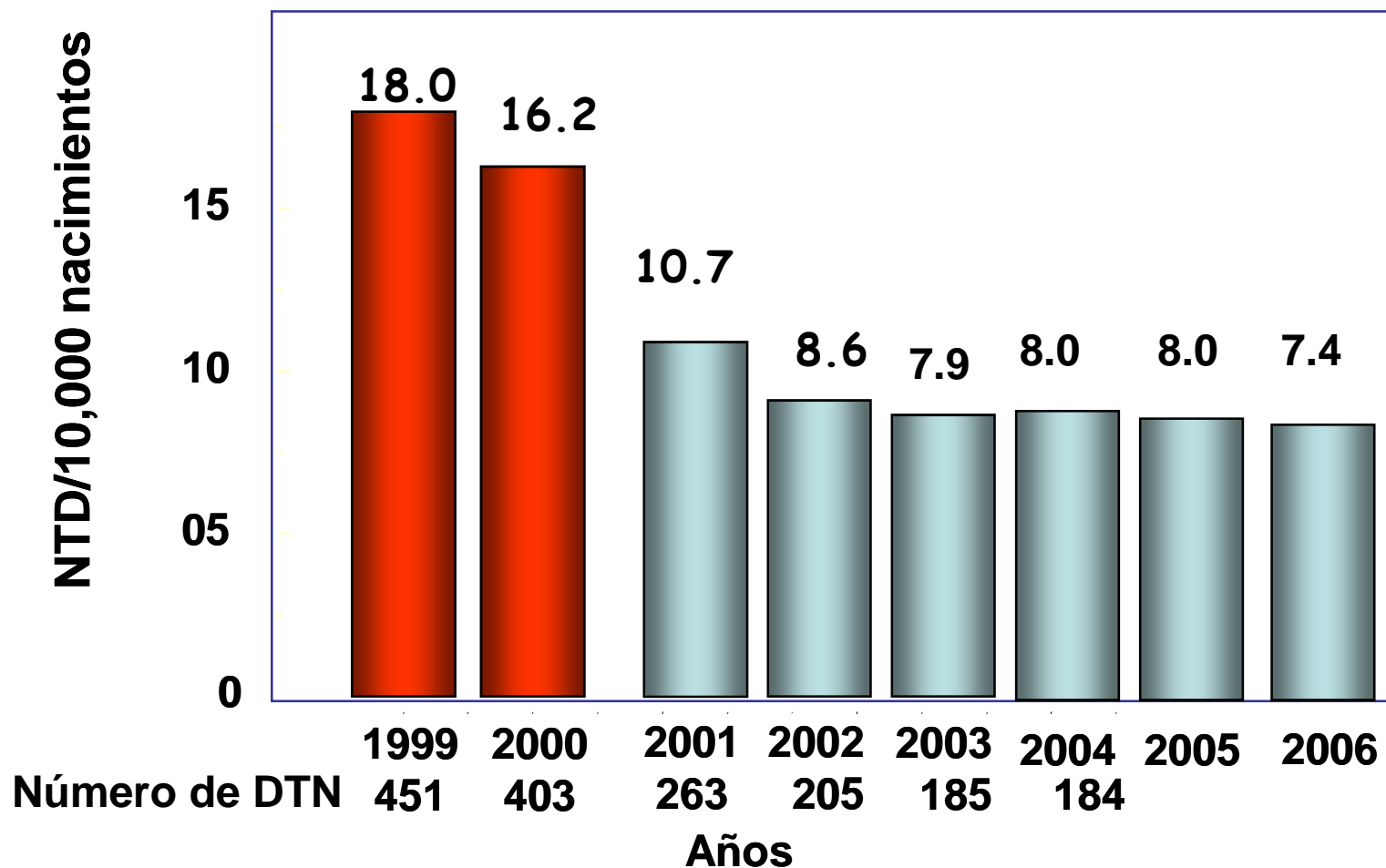
Antes N=120,566 births (1999-2000)

Después N=117,704 births (2001-2002)

	Antes Fort*	Después Fort*	RR (95% IC)	% reducción
Anencefalia	6.0	3.3	0.55 (0.38-0.82)	44.6
Encefalocele	2.1	1.8	0.74 (0.42-1.30)	26.1
Espina Bífida	8.7	4.6	0.53 (0.38-0.73)	47.3
Total NTD	17.1	9.7	0.57 (0.45-0.71)	43.3

* Prevalence per 10,000 total births

Surveillance de los DTN en Chile.



Fuente: Nac en 9 hospitales AM = 25% de nac en Chile

Cambios en la prevalencia de mortinatos y embarazos múltiples.*

Antes N=120,636 nac (1999-2000)

Después N=117,704 nac (2001- 2002)

	Antes Fort*	Después Fort*	RR (95% IC)	% reducción
Mortinatos	76.4	61.8	0.81 (0.73-0.89)	19.6
Emb. multiples	83.6	88.2	1.06 (0.97-0.71)	-5.5

* Prevalencia per 10,000 nac totales

Folatos y B12 en ancianos

<p>Chile N= 493, Est CENEX 2005 Edad prom 70 años</p>	<p>FS nmol/l Prom 39.4 P5 27 P50 40 P95 52</p>	<p>B-12 Prom 560 <148pmol/l 6.2% <74 pmol/l 2.1%</p>															
<p>USA NHANES 99-2000 60 años y más</p>	<table border="0"> <thead> <tr> <th></th> <th>H</th> <th>M</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Prom</td> <td>40.6</td> <td>50.1</td> </tr> <tr> <td>P5</td> <td>14</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>P50</td> <td>35</td> <td>43</td> </tr> <tr> <td>P95</td> <td>82</td> <td>101</td> </tr> </tbody> </table>		H	M	Prom	40.6	50.1	P5	14	17	P50	35	43	P95	82	101	<p>Prom 445 <170 p5 170</p>
	H	M															
Prom	40.6	50.1															
P5	14	17															
P50	35	43															
P95	82	101															

Proceso. Monitorización regulatoria

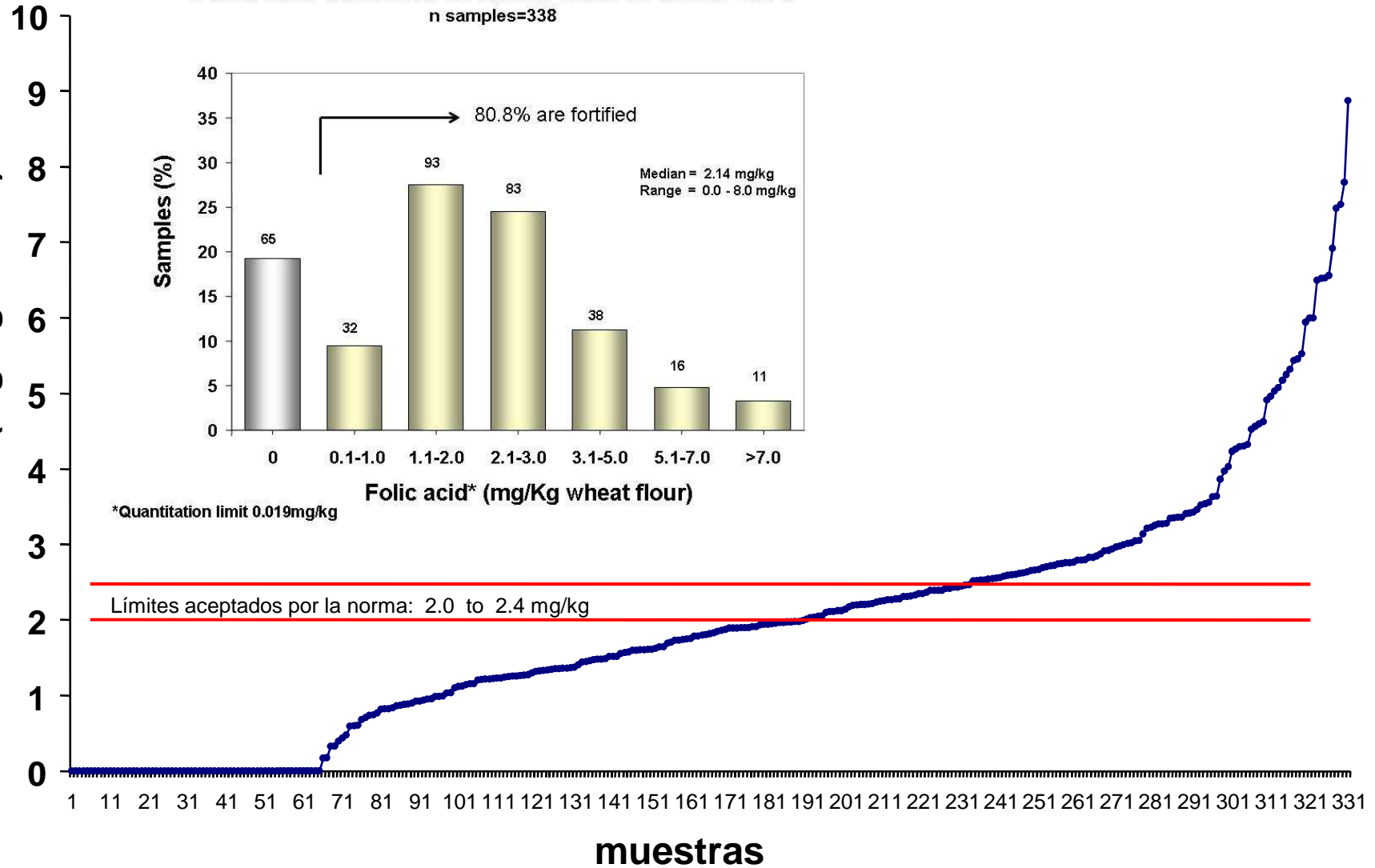
- Monitorización regulatoria a cargo del Ministerio de Salud
- **Monitorización externa** a nivel del molino (92 molinos) y sitios de ingreso al país.
- Inspectores del Departamento de Salud del Ambiente en cada Región obtienen las muestras a partir de la harina de trigo lista para la venta en bolsas de 50 kg, cada 2 meses en cada molino.
- Se obtienen muestras de 100 g a partir de 10 bolsas en cada visita.
- Se procesan en el Laboratorio de Alimentos del Instituto de Salud Pública
- Se les determina hierro, tiamina, riboflavina y desde el año 2005 se determina el ácido fólico.
- Rango aceptable de ácido fólico: 2.0 a 2.4 mg/kg
- Los resultados retornan al nivel regional, donde las autoridades aplicarán las sanciones que correspondan

Inicio medición de AF en harina, Ene a Jun año 2005

- 338 muestras de harina de trigo de 88 molinos (total de 92 en el país) y de 3 puntos de importación fueron recibidas en el ISP.
- Acido fólico. Osseyi et al modified: chemical extraction of FA and its quantitation using HPLC with UV detection (Journal of Chromatography A, 826 (1998) 235-240).

Folic acid contents of wheat flour in Chile-2005

n samples=338



Contenido de ácido fólico en la harina

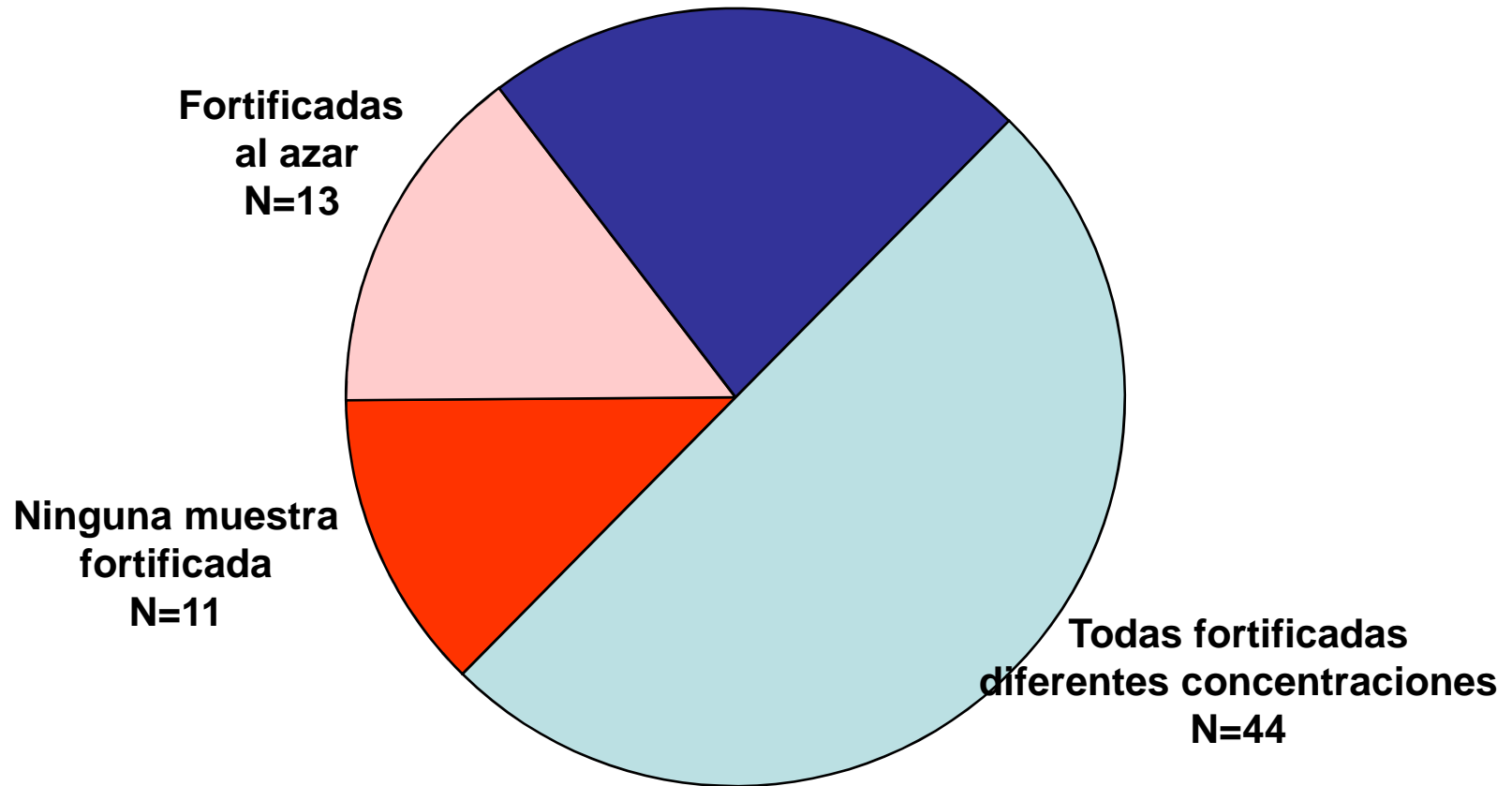
	Enero-Junio 2005
Muestras (n)	88 molinos
Promedio (mg/kg)	2.9
Mediana (mg/kg)	2.1
Rango	0.2 - 8.3
% < limite	52.3
% non-fortificado	12.5

HPLC. Institute of Public Health, Chile

Cumplimiento con la regulación (n=88 molinos)

Valores >2,0 mg/kg

Todas las muestras
bien fortificadas N=20



Análisis aplicando modelo OMS.

(WHO guidelines of Food Fortification with micronutrients, 2006)

Contenido de fortificación de AF (mg/kg)	Ingesta de ácido fólico en mujer en Chile ($\mu\text{g/day}$)		
	P ₅ (80 g/day) ^[1]	Promedio (235 g/day)	P ₉₅ (400 g/day)
2.2 (2.5) (a partir del pan 2000)	162	427	808
2.9 Contenido real harina 2005	194	580	1.160

[1] P₅ and P₉₅ niveles de consumo estimados en población de mujeres chilenas.

[2] FFL= Nivel factible de fortificación para evitar sobrepasar **UL = 1000ug/día**

Comportamiento de los molinos en la realidad en Chile 2005.

Niveles legales teóricos (mg/Kg)	2.2	(2.0 - 2.4)	(CV 5%)
Niveles reales (mg/Kg)	2.9	(0.2 – 8.3)	(CV 43%)
Nivel estimado CV 43%		(0.4 - 5.4)	

Propuesta a discutir

Nivel 2.0 (0.8 - 3.3) (CV 25%)

Requiere:

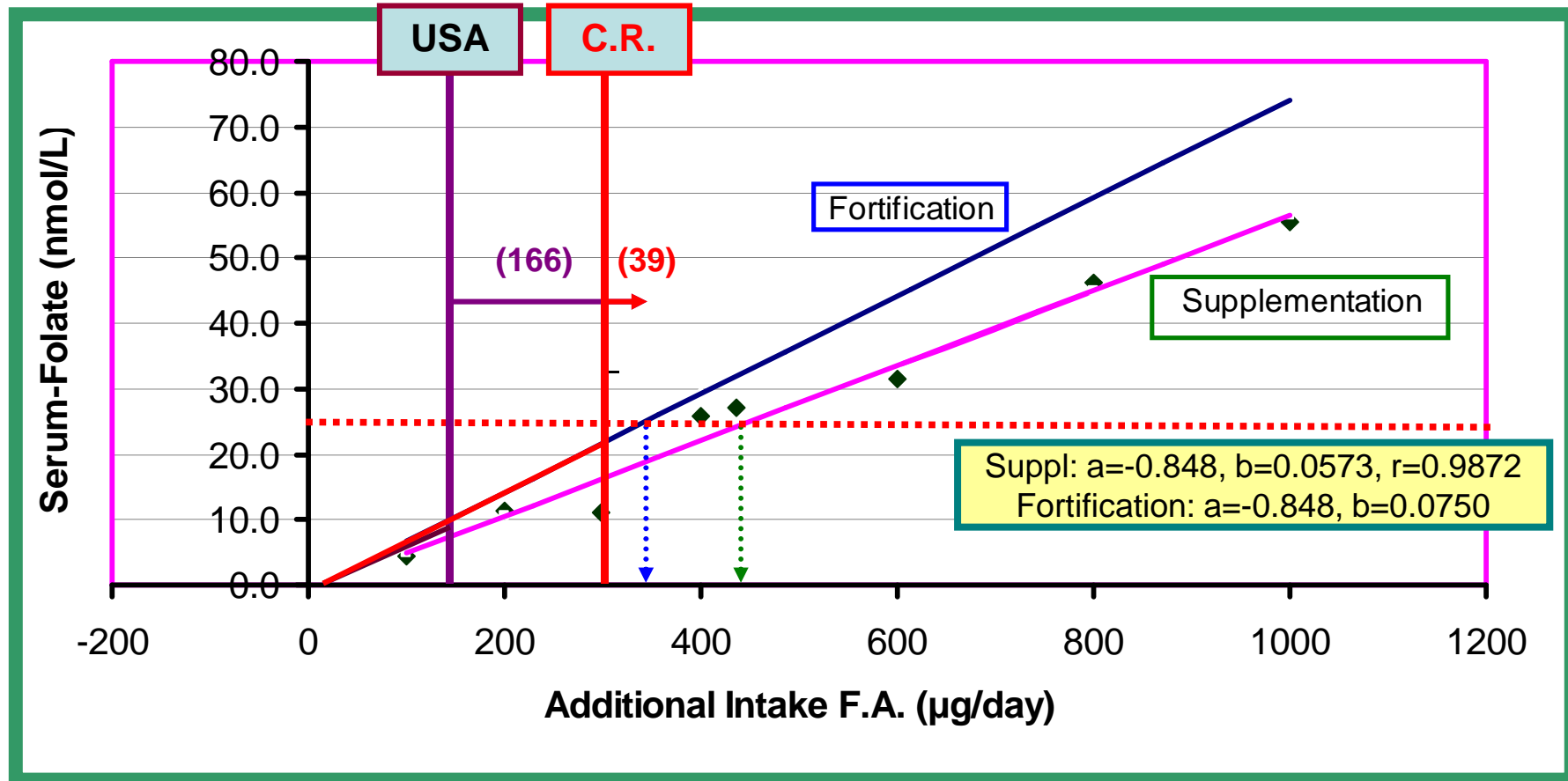
- Controlar las premezclas (6 empresas)
- Controlar consumo de premezcla en molino

Sugerencias

- Invitar a un consultor a través de la OPS. Dr Omar Dary, experto mundial.
- Realizar los análisis propuestos con los datos del ISP 2005-2006.
- Usar el cv en los molinos como indicador de buena práctica. (25%)
- Revisar términos del RSA en relación a la fortificación de hierro, tiamina, riboflavina y niacina, aprovechando las determinaciones de hierro, B1 y B2.
- Tratar el tema de la vitamina B-12
- OPS desea realizar una reunión en Octubre en Chile para el cono sur. Oportunidad para programar reunión internacional para tratar el caso chileno.
- Revisar el aporte de AF de alimentos del PNAC y PACAM. Eliminar?
- Faltan datos sobre folatos en la dieta de los chilenos
- Uso de suplementos?

Gracias!!!

Folato sérico como biomarcador de ingesta de AF.



Supplementation curve based on data from Quinlivan and Gregory, *Am J Clin Nutr* 2003;77:221-25. Collection of several studies.

Aplicación de equivalentes de folatos dietarios

- 100 μg folatos alimentos (e.g. espinaca)
= 100 μg DFE



- 100 μg ácido fólico (e.g. Alimento fortificado) = 170 μg DFE

Conversión de ácido fólico a la cantidad equivalente a folatos de alimentos



Hypothesis

A Temporal Association between Folic Acid Fortification and an Increase in Colorectal Cancer Rates May Be Illuminating Important Biological Principles: A Hypothesis

Joel B. Mason,^{1,2} Aaron Dickstein,² Paul F. Jacques,¹ Paul Haggarty,³ Jacob Selhub,¹ Gerard Dallal,¹ and Irwin H. Rosenberg^{1,2}

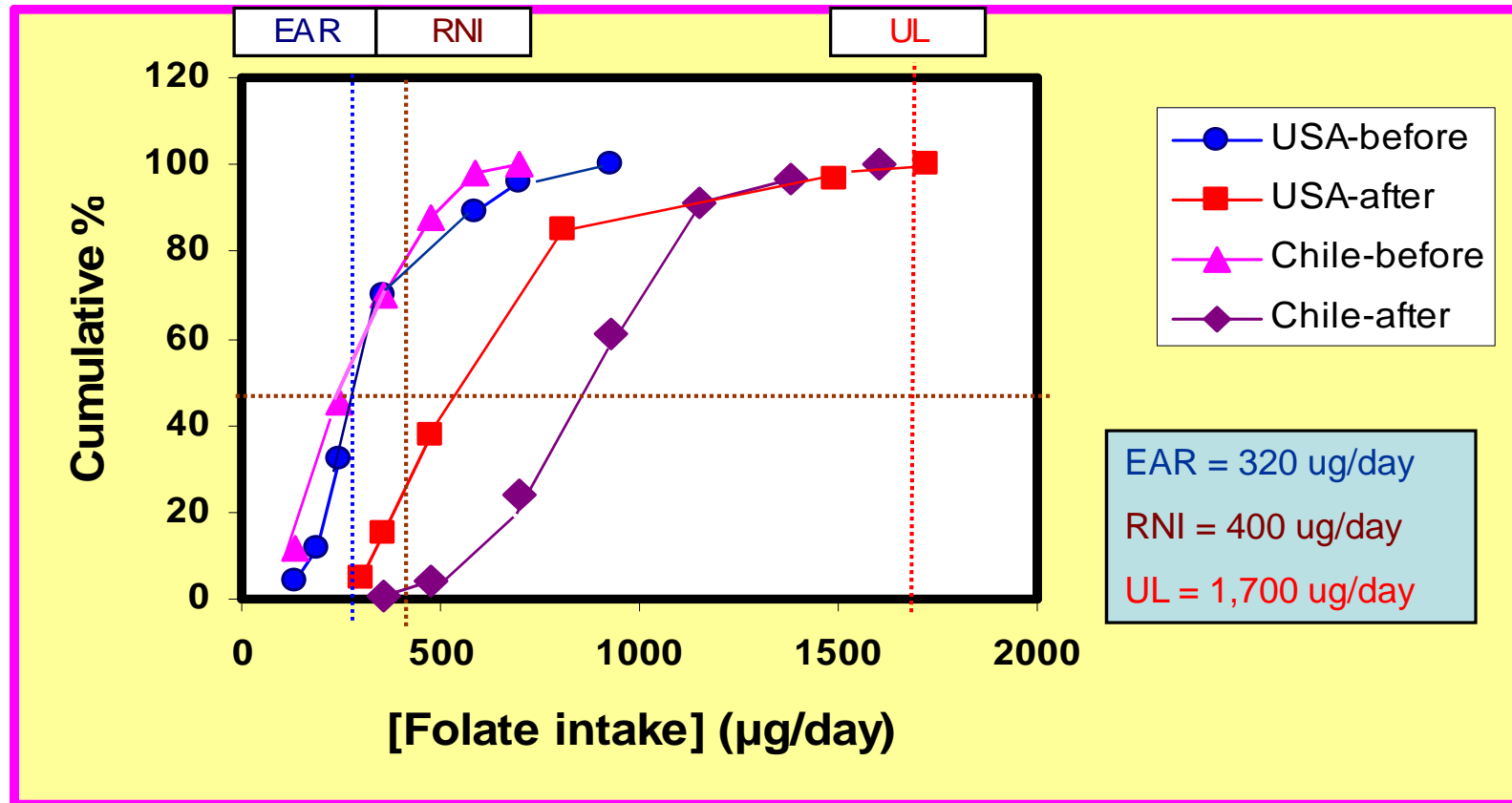
¹Jean Mayer U.S. Department of Agriculture Human Nutrition Research Center on Aging at Tufts University; ²Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts; and ³Rowett Research Institute, University of Aberdeen, Aberdeen, United Kingdom

Abstract

Nationwide fortification of enriched uncooked cereal grains with folic acid began in the United States and Canada in 1996 and 1997, respectively, and became mandatory in 1998. The rationale was to reduce the number of births complicated by neural tube defects. Concurrently, the United States and Canada experienced abrupt reversals of the downward trend in colorectal cancer (CRC) incidence that the two countries had enjoyed in the preceding decade: absolute rates of CRC began to increase in 1996 (United States) and 1998 (Canada), peaked in 1998 (United States) and 2000 (Canada), and have continued to exceed the pre-1996/1997 trends by 4 to 6 additional cases per 100,000 individuals. In each country, the increase in CRC incidence from the prefortification trend falls significantly outside of the downward linear fit based on nonparametric 95% confidence intervals. The statistically

significant increase in rates is also evident when the data for each country are analyzed separately for men and women. Changes in the rate of colorectal endoscopic procedures do not seem to account for this increase in CRC incidence. These observations alone do not prove causality but are consistent with the known effects of folate on existing neoplasms, as shown in both preclinical and clinical studies. We therefore hypothesize that the institution of folic acid fortification may have been wholly or partly responsible for the observed increase in CRC rates in the mid-1990s. Further work is needed to definitively establish the nature of this relationship. In the meantime, deliberations about the institution or enhancement of fortification programs should be undertaken with these considerations in mind. (*Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(7):1325–9)

Cambio de la ingesta de folatos (a partir de los FS) en USA y Chile después de la fortificación universal



Data from Pfeiffer et al., *Am J Clin Nutr* 2005; 82:442-50; and Hertrampf et al., *J Nutr* 2003; 133:3166-69.