

Avances en la fortificación de harina de trigo a nivel global

Helena Pachón¹.

Resumen: Por 90 años, alimentos han sido industrialmente fortificados (o enriquecidos) con vitaminas y minerales. Los granos básicos, específicamente la harina de trigo, la harina de maíz y el arroz, son aptos para la fortificación debido a su alta disponibilidad en la mayoría de países del mundo. El propósito de este artículo es revisar la evidencia del impacto en salud pública de la fortificación de granos básicos (con un enfoque en harina de trigo), describir los retos mundiales que enfrenta la fortificación y enlistar las herramientas que puedan ayudar con el diseño, el monitoreo y la evaluación de programas de fortificación de alimentos. Hay evidencia sólida y consistente que la fortificación con ácido fólico aumenta el folato sérico y reduce defectos del tubo neural, además de que la fortificación con hierro aumenta la ferritina sérica. Sin embargo, para la hemoglobina, los resultados son contradictorios: algunos estudios reportan un aumento, otros una disminución y otros ningún cambio en hemoglobina después de fortificar los granos básicos con diferentes nutrientes. Los dos retos principales de la fortificación mundial es que varios países se podrían beneficiar de la fortificación de granos cereales, sin embargo, no implementan esta intervención de salud pública. Además, son pocos los países que de manera consistente reportan los resultados de monitoreo y evaluación de sus programas de fortificación. Para abordar estos retos, hay varias herramientas disponibles o en desarrollo que guían el diseño, el monitoreo y la evaluación de programas de fortificación de alimentos. *An Venez Nutr 2014; 27(1): 31-39.*

Palabras clave: Fortificación, enriquecimiento, granos básicos, trigo, impacto, folato, ferritina, hemoglobina, anemia, monitoreo, evaluación.

Advances in the fortification of wheat flour

Abstract: Food has been industrially fortified (or enriched) with vitamins and minerals for 90 years. Cereal grains, specifically wheat flour, maize flour and rice, are good vehicles for fortification because they are available in large amounts in most countries around the world. The purpose of this paper is to review the evidence for the public-health impact of fortification, describe challenges to worldwide fortification, and list tools that are available to aid in the design, monitoring and evaluation of food-fortification programs. There is strong and consistent evidence that folic-acid fortification of cereal grains improves serum folate and reduces neural tube defects, and that iron-fortification increases serum ferritin levels. The results for hemoglobin are equivocal: some studies report increases, others decreases, and others no change in hemoglobin after cereal-grain fortification commenced with several nutrients. The two main challenges to worldwide fortification are that many countries that could benefit from cereal-grain fortification do not undertake this public-health intervention, and that few countries consistently report monitoring or evaluation data that suggests they are keeping track of the implementation of fortification. Finally, to overcome these challenges, many tools are available or under development to help with the design, monitoring and evaluation of food-fortification programs. *An Venez Nutr 2014; 27(1): 31-39.*

Key words: Fortification, enrichment, cereal grains, wheat, impact, folate, ferritin, hemoglobin, anemia, monitoring, evaluation.

Introducción

La fortificación (o el enriquecimiento) industrial de alimentos con vitaminas y minerales comenzó hace 90 años con la adición de yodo a la sal (1). Hoy en día los derivados comerciales de algunos granos básicos como el arroz, el maíz y el trigo (arroz, harina de maíz y harina de trigo) son objeto de la fortificación industrial, debido a su alta disponibilidad a nivel mundial.

De los 197 países del mundo, 167 tienen disponibilidad de al menos 75 gramos/persona/día de trigo, maíz o arroz (2). Esto implica que la fortificación de granos básicos en estos 167 países aportaría importantes nutrientes a la dieta.

A la fecha, 78 países requieren la fortificación industrial de algún grano básico con al menos hierro o ácido fólico (3). Específicamente, 77 requieren la fortificación de harina de trigo, 12 la fortificación de harina de maíz y 5 la fortificación del grano de arroz. De los países que requieren la fortificación de harina con al menos hierro

¹ Emory University, Atlanta EEUU.

Solicitar correspondencia a: Helena Pachón: helena.pachon@emory.edu

o ácido fólico, Australia no adiciona hierro y Nigeria, las Filipinas, el Reino Unido y Venezuela no adicionan ácido fólico.

Al describir los avances con la fortificación de harina de trigo y otros granos básicos, el objetivo es de revisar la evidencia de impacto nutricional, los retos que enfrenta esta intervención y las herramientas disponibles o en desarrollo para guiar el diseño, la implementación, el monitoreo y la evaluación de la fortificación de alimentos.

Evidencia de impacto

La evidencia frente al impacto de la fortificación se ha estudiado de dos maneras: a través de estudios altamente controlados (eficacia) y aquellos implementados en la vida real (efectividad) (4). Los estudios de eficacia demuestran que cuando un alimento fortificado se consume hay mejoría en los indicadores biológicos de los nutrientes adicionados al alimento como el hierro (5), el zinc (6) y la vitamina D (7).

Numerosos estudios de efectividad demuestran que la fortificación de granos básicos con ácido fólico aumenta la concentración de folato sérico (Cuadro 1). Entre 1,2 y 2,2 mg/kg ácido fólico se adicionó a la harina de trigo y maíz en estos estudios, que se enfocaron en; cuatro grupos poblacionales: niños de 2 a 15 años de edad, mujeres en edad fértil, adultos y la tercera edad, y una combinación de edades y géneros. Se reportaron datos de 12 países y la medición post-fortificación más temprana se tomó a los 6 meses de haber comenzado la fortificación en Chile (8). Una publicación de Fiyi (9) y tres de los EEUU (10-12) reportaron datos con representatividad nacional. Todos los sub-grupos analizados, con la excepción de uno, reportaron un aumento en los niveles de folato sérico después de iniciado la fortificación con ácido fólico. El aumento tuvo un rango de 4,5 nmol/L en mujeres iraníes de edad fértil (13) a 27,5 nmol/L en mujeres chilenas en edad fértil (14). El estudio que mostró una disminución en el folato sérico después de la fortificación fue la realizada en niños de 2-15 años de edad en Uzbekistán (15).

La mayoría de estudios de efectividad demuestran que la fortificación de granos básicos con ácido fólico disminuye la prevalencia de defectos del tubo neural (DTN). Este efecto se ha resumido en varios escritos: Blencowe et al (16), Castillo-Lancellotti et al (17) y Rosenthal et al (18).

Muchos de los estudios de efectividad muestran que la

fortificación de granos básicos con hierro aumenta el nivel de ferritina sérica en las personas que lo consumen (Cuadro 2). En estos estudios, se adicionó de 30 a 60 mg/kg de hierro, en forma de sulfato ferroso, fumarato ferroso, hierro elemental y hierro electrolítico. Las mediciones en el periodo de la post-fortificación se efectuaron entre 9 meses después del comienzo de la fortificación en Sudáfrica (19) hasta 8 años después de su iniciación en la provincia de Bushehr en Irán (20). De los 9 países estudiados, solamente el de Fiyi (9) tenía datos con representatividad nacional. Los grupos poblacionales estudiados incluyeron niños de 2-15 años de edad, mujeres en edad fértil y hombres entre 40-65 años. Después del comienzo de la fortificación con hierro, la mayoría de los estudios reportaron un incremento en los niveles de ferritina sérica. El incremento fluctuó entre 3,8 mcg/L en niños de Mongolia (15) hasta 25 mcg/L en mujeres de Fiyi (9). Los dos estudios que mostraron un descenso en la concentración de ferritina sérica después del comienzo de la fortificación con hierro se realizaron en niños de 2-15 años en Uzbekistán (15) y en mujeres sudafricanas (19).

Finalmente, estudios de efectividad han mostrado resultados contradictorios en cuanto al impacto de la fortificación de granos básicos en la concentración de hemoglobina (Cuadro 3). La hemoglobina puede ser afectada por varios factores, tanto nutricionales como no-nutricionales (21-23). En los estudios evaluados, la harina de trigo y maíz fue fortificada con hierro, ácido fólico, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina y vitamina A. Las mediciones en el periodo post-fortificación se tomaron entre 6,5 meses después de comenzar la fortificación en Australia (24) y 8 años después de iniciada la fortificación en la provincia Bushehr de Irán (20). Se reportaron resultados de 10 países; de estos, sólo los datos de Fiyi (9) tienen representatividad nacional. Los grupos poblacionales evaluados incluyeron niños hasta los 15 años de edad, mujeres en edad fértil, mujeres embarazadas, hombres entre 40-65 años y toda persona entre 0-55 años de edad. Un total de 23 sub-grupos se evaluaron; cada sub-grupo está representado por una fila en el Cuadro 3. Once de los sub-grupos reportó un incremento en el nivel de hemoglobina después de comenzar la fortificación. El incremento varió entre 1 g/L en embarazadas brasileñas (25) y 21 g/L en niños de Tajikistán (15). Doce de los sub-grupos presentó una disminución en la hemoglobina después de iniciado la fortificación, o ningún cambio en la hemoglobina

Cuadro 1. Una comparación de los niveles de folato sérico antes y después de la iniciación de la fortificación con ácido fólico.

Referencia	País	Alimento fortificado	Ácido fólico adicionado (mg/kg)	Grupo poblacional	Duración (años)	Folato sérico (nmol/L), pre-fortificación, media o mediana	Folato sérico (nmol/L), post-fortificación, media o mediana
Tazhibayev 2008 (15)	Azerbaiyán	Harina de trigo	Harina Premium: 1,5 Harina Primera: 1,2	Niños 2-15 años	2	3,6	11,5
Tazhibayev 2008 (15)	Kazakstán	Harina de trigo	Igual que Azerbaiyán	Niños 2-15 años	5	3,6	10,6
Tazhibayev 2008 (15)	Mongolia	Harina de trigo	Igual que Azerbaiyán	Niños 2-15 años	4	4,3	11,7
Tazhibayev 2008 (15)	Tayikistán	Harina de trigo	Igual que Azerbaiyán	Niños 2-15 años	4	7,0	15,6
Tazhibayev 2008 (15)	Uzbekistán	Harina de trigo	Igual que Azerbaiyán	Niños 2-15 años	4	19,4	16,3
Hertrampf 2003 (14)	Chile	Harina de trigo	2,2	Mujeres en edad fértil	1	9,7	37,2
NCHS 2000 (10)	EEUU	Harina de trigo, pasta, harina de maíz	1,4	Mujeres en edad fértil	5	14,2	36,7
Abdollahi 2011 (13)	Irán	Harina de trigo	1,5	Mujeres en edad fértil	2	13,6	18,1
Liu 2004 (41)	Canadá	Harina de trigo, pasta, harina de maíz	1,5	Mujeres en edad fértil	2	13,5	18,1
Tacsan Chen 2004 (42)	Costa Rica	Harina de trigo, harina de maíz, leche	1,8, 1,8, 0,4	Mujeres en edad fértil	4	22,8	35,8
Tacsan Chen 2004 (42)	Costa Rica	Harina de trigo, harina de maíz, leche	1,8, 1,8, 0,4	Mujeres en edad fértil, rural	4	21,7	28,3
Modjadji 2007 (19)	Sudáfrica	Harina de trigo, harina de maíz	No reportado	Mujeres no embarazadas en edad fértil (18-44 años)	0,75	8,1	23,8
National Food and Nutrition Centre 2012 (9)	Fiyi	Harina de trigo	1,5	Mujeres en edad fértil	5	18	26,6
Jacques 1999 (43)	EEUU	Harina de trigo, pasta, harina de maíz	1,4	Mayores de 45 que no se suplementaban con vitaminas del complejo B	3	10,4	22,6
Jacques 1999 (43)	EEUU	Harina de trigo, pasta, harina de maíz	1,4	Mayores de 45 que se suplementaban con vitaminas del complejo B	3	26,5	42,8
Hirsch 2002 (8)	Chile	Harina de trigo	2,2	Tercera edad	0,5	16,2	32,7
Lawrence 1999 (44)	EEUU	Harina de trigo, pasta, harina de maíz	1,4	Toda edad y género	4	28,5	42,3
Pfeiffer 2012 (12)	EEUU	Harina de trigo, pasta, harina de maíz	1,4	Toda edad y género	5	16,7	41
Pfeiffer 2005 (11)	EEUU	Harina de trigo, pasta, harina de maíz	1,4	Toda edad y género	5	12	29,7

Cuadro 2. Una comparación de los niveles de ferritina sérica antes y después de la iniciación de la fortificación con hierro.

Referencia	País	Alimento fortificado & nivel de extracción	Hierro adicionado (mg/kg)	Forma de hierro	Grupo poblacional	Duración (años)	Ferritina sérica (mcg/L), pre-fort. media o mediana	Ferritina sérica (mcg/L), post-fort. media o mediana
Tazhibayev 2008 (15)	Azerbaiyán	Harina de trigo; Harina Premium, 55-60% Harina Primera, hasta 72%	Harina Premium: 50, Harina Primera: 40	Hierro electrolítico	Niños 2-15 años	2	29,4	36,7
Tazhibayev 2008 (15)	Kazakstán	Igual que Azerbaiyán	Igual que Azerbaiyán	Hierro electrolítico	Niños 2-15 años	5	17,6	32,5
Tazhibayev 2008 (15)	Mongolia	Igual que Azerbaiyán	Igual que Azerbaiyán	Hierro electrolítico	Niños 2-15 años	4	38,0	41,8
Tazhibayev 2008 (15)	Tayikistán	Igual que Azerbaiyán	Igual que Azerbaiyán	Hierro electrolítico	Niños 2-15 años	4	32,8	48,4
Tazhibayev 2008 (15)	Uzbekistán	Igual que Azerbaiyán	Igual que Azerbaiyán	Hierro electrolítico	Niños 2-15 años	4	31,2	25,7
Layrisse 2002 (45)	Venezuela	Harina de maíz precocida & harina de trigo; extracción no especificada	Harina de maíz: Fumarato ferroso 30 + hierro electrolítico 20 Harina de trigo: Fumarato ferroso 20	Harina de maíz: Fumarato ferroso + hierro electrolítico Harina de trigo: Fumarato ferroso Trigo: 43, Maíz: 37	Niños de 7, 11 y 15 años	7	13,4	24,1
Modjadji 2007 (19)	Sudáfrica	Harina de maíz y harina de trigo; extracción no especificada	37 mg/kg en comestibles de maíz, 14 mg/kg en harina de maíz integral	Hierro electrolítico	Mujeres no-embarazadas en edad fértil (18-44 años)	0,75	32,2	30,1
National Food and Nutrition Centre 2012 (9)	Fiyi	Harina de trigo; extracción no especificada	60	Hierro elemental	Mujeres en edad fértil, 15-45 años	6	51,7	76,7
Sadighi 2009 (20)	Irán (Bushehr)	Harina de trigo; extracción no especificada	30	Sulfato ferroso	Mujeres de 15-49 años, embarazadas y no-embarazadas	8	32,8	41,9
Sadighi 2009 (20)	Irán (Golestan)	Harina de trigo; extracción no especificada	30	Sulfato ferroso	Mujeres de 15-49 años, embarazadas y no-embarazadas	1,5	31,5	47,7
Pouraram 2012 (46)	Irán	Harina de trigo; extracción no especificada	30	Sulfato ferroso	Hombres no-anémicos, 40-65 años	1,3	143,0	148,0

Cuadro 3. Una comparación de los niveles de hemoglobina antes y después de la iniciación de la fortificación con varios nutrientes.

Referencia	País	Alimento fortificado & nivel de extracción*	Nutrientes (mg/kg)	Grupo poblacional	Duración (años)	Hemoglobina (g/L), pre-fort., media o mediana	Hemoglobina (g/L), post-fort., media o mediana
Assuncao 2012 (47)	Brasil	Harina de trigo y maíz	Hierro 42**, Ácido fólico 1,5	Niños < 6 años	4	113	111
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (control)	Harina de trigo	NA	Pre-escolares 9-71 meses	2	119,7	127,1
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (electrolítico)	Harina de trigo	Hierro (electrolítico) 66	Pre-escolares 9-71 meses	2	122,2	126,3
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (reducido)	Harina de trigo	Hierro (reducido) 66	Pre-escolares 9-71 meses	2	119,9	125,5
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (control)	Harina de trigo	NA	Escolares 6-11 años	2	129,1	130,4
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (electrolítico)	Harina de trigo	Hierro (electrolítico) 66	Escolares 6-11 años	2	129,6	128,4
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (reducido)	Harina de trigo	Hierro (reducido) 66	Escolares 6-11 años	2	129,2	129,9
Tazhibayev 2008 (15)	Azerbaiyán	Harina de trigo	Harina Premium: Hierro (electrolítico) 50, Zinc 22, Niacina 10, Riboflavina 3,0, Tiamina 2,0, Ácido fólico 1,5 Harina Primera: Hierro (electrolítico) 40, Zinc 17,6, Niacina 8, Riboflavina 2,4, Tiamina 1,6, Ácido fólico 1,2	Niños 2-15 años	2	120	123
Tazhibayev 2008 (15)	Kazakstán	Harina de trigo	Igual que Azerbaiyán	Niños 2-15 años	5	114	123
Tazhibayev 2008 (15)	Mongolia	Harina de trigo	Igual que Azerbaiyán	Niños 2-15 años	4	126	129
Tazhibayev 2008 (15)	Tayikistán	Harina de trigo	Igual que Azerbaiyán	Niños 2-15 años	4	107	128
Tazhibayev 2008 (15)	Uzbekistán	Harina de trigo	Igual que Azerbaiyán	Niños 2-15 años	4	119	132
Huo 2011 (48)	China	Harina de trigo	Hierro (NaFeEDTA†) 20, Vitamina A 2, Tiamina 3,5, Riboflavina 3,5, Niacina 35, ácido fólico 1, Zinc 25	Mujeres 20-60 años	3	132,2	135,7

NA: No aplica; Oz: onza

* El nivel de extracción sólo se especificó en el estudio de Tazhibayev 2008 (15), ver Tabla 2 para el dato.

** Molineros pueden fortificar con sulfato ferroso, fumarato ferroso, hierro reducido, hierro electrolítico, NaFeEDTA y hierro quelado bisglicinato.

† Según comunicación personal con el Profesor Huo.

Cuadro 3. Una comparación de los niveles de hemoglobina antes y después de la iniciación de la fortificación con varios nutrientes. (cont)

Referencia	País	Alimento fortificado & nivel de extracción*	Nutrientes (mg/kg)	Grupo poblacional	Duración (años)	Hemoglobina (g/L), pre-fort., media o mediana	Hemoglobina (g/L), post-fort., media o mediana
Modjadji 2007 (19)	Sudáfrica	Harina de trigo y maíz	Hierro (ver Tabla 2), Vitamina A, Tiamina, Riboflavina, Niacina, Piridoxina, Zinc, Ácido fólico	Mujeres no-embarazadas en edad fértil (18-44 años)	0,75	135,5	140
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (control)	Harina de trigo	NA	Mujeres no-embarazadas en edad fértil	2	124	124,5
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (electrolítico)	Harina de trigo	Hierro (electrolítico) 66	Mujeres no-embarazadas en edad fértil	2	126,2	125,9
Nestel 2004 (26)	Sri Lanka (reducido)	Harina de trigo	Hierro (reducido) 66	Mujeres no-embarazadas en edad fértil	2	120,7	122,4
National Food and Nutrition Centre 2012 (9)	Fiyi	Harina de trigo	Hierro (elemental) 60, Zinc 30, Ácido fólico 1,5, Tiamina 6, Riboflavina 2, Niacina 55	Mujeres en edad fértil, 15-45 años	6	122	124,2
Sadighi 2009 (20)	Irán (Bushehr)	Harina de trigo	Hierro (sulfato ferroso) 30, Ácido fólico 1,5	Mujeres 15-49 años, embarazadas y no-embarazadas	8	136	129
Sadighi 2009 (20)	Irán (Golestan)	Harina de trigo	Hierro (sulfato ferroso) 30, Ácido fólico 1,5	Mujeres 15-49 años, embarazadas y no-embarazadas	1,5	129	125
Fujimori 2011 (25)	Brasil	Harina de trigo y maíz	Igual que Assuncao 2012 (47)	Embarazadas	1-3	118	119
Pouraram 2012 (46)	Irán	Harina de trigo	Hierro (sulfato ferroso) 30	Hombres no-anémicos 40-65 años	1,33	142	145
Kamien 1975 (24)	Australia	Harina de trigo	Hierro (sulfato ferroso): 10,0 mg/8 oz pan, Tiamina: 1,1 mg/8 oz pan, Niacina: 11,0 mg/8 oz pan	Personas 0-55 años	0,54	131	134

NA: No aplica; Oz: onza

* El nivel de extracción sólo se especificó en el estudio de Tazhibayev 2008 (15), ver Tabla 2 para el dato.

** Molineros pueden fortificar con sulfato ferroso, fumarato ferroso, hierro reducido, hierro electrolítico, NaFeEDTA y hierro quelado bisglicinato.

† Según comunicación personal con el Profesor Huo.

frente a un grupo control (como se vio en 9 sub-grupos de Nestel et al(26)). La fortificación de granos básicos con nutrientes que pueden afectar hemoglobina (e.g. hierro, zinc, ácido fólico, tiamina, riboflavina, niacina, piridoxina, vitamina A) no necesariamente aumentó la hemoglobina. Esto se puede deber a varios factores: la biodisponibilidad y la cantidad de nutriente que se adicionó durante la fortificación no fue la adecuada, y hubo causas no-nutricionales de la anemia que no se pueden mejorar adicionando nutrientes a la dieta, entre otros.

Retos

Hay importantes retos para la fortificación en el mundo. Primero, muchos países que actualmente no fortifican, se podrían beneficiar de la fortificación industrial de granos básicos. Por ejemplo, hay varias regiones europeas que tienen tasas elevadas de DTN (27): París (Francia), Mainz (Alemania), Malta, Vaud (Suiza), Ucrania y el Reino Unido tienen tasas de DTN mayores a 10 por 10.000 nacimientos. Y en estas regiones, no se fortifica de manera obligatoria la harina de trigo, el grano más abundante en la región (28). Segundo, son pocos los países que demuestran desarrollar la fortificación de granos básicos de una manera confiable y continua. Es decir, falta un monitoreo regular, con resultados disponibles públicamente, que contribuyan a realizar ajustes a los programas de fortificación. Se pueden citar pocos ejemplos de publicaciones puntuales Guatemala (29), Palestina (30) y continuas Chile (31-33) de los resultados del seguimiento de estos programas nacionales.

Herramientas

Para guiar el diseño, la implementación, el monitoreo y la evaluación de la fortificación de alimentos, hay varias herramientas disponibles o en desarrollo. La Organización Mundial de la Salud (OMS) tiene recomendaciones para la fortificación de harina de trigo (34); se espera que éstas se actualicen en el año 2015. Además, se espera que la OMS emita recomendaciones para la fortificación de harina de maíz y grano de arroz en el año 2014. La Comunidad de Salud de los países del Este, Centro y Sur de África elaboró una serie de manuales (disponible en castellano) que describe cómo efectuar el monitoreo de programas de fortificación (35). La prueba de mancha de hierro permite evaluar, rápidamente y a bajo costo, la presencia de hierro adicionado a la harina (36-38). La International Clearinghouse for Birth Defects

Surveillance and Research está construyendo guías para el diseño de sistemas de seguimiento de defectos de nacimiento (como los DTN) que puedan indicar el éxito de la fortificación con ácido fólico. También ofrece capacitaciones sobre el uso de sistemas de seguimiento de defectos de nacimiento (39). Finalmente, se pueden adicionar preguntas a encuestas nacionales como las de demografía y salud, para evaluar la cobertura, calidad y dosis-respuesta entre el consumo de alimentos fortificados y biomarcadores (40).

Agradecimientos

El tiempo de Helena Pachón fue financiado por medio de un nombramiento del Research Participation Program de los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los EEUU. Este programa es administrado por el Oak Ridge Institute for Science and Education a través de un acuerdo entre el Department of Energy de los EEUU y la CDC. Se agradece la edición del texto completado por la Lic. Sayda Milena Pico Fonseca.

Referencias

1. OMS/FAO. Guidelines on food fortification with micronutrients. Ginebra: OMS, 2006.
2. FAO. FAOSTAT, food supply data. [Documento en línea] Disponible en: http://faostat3.fao.org/faostat-gateway/go/to/download/C/*E Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
3. Flour Fortification Initiative. Global progress. [Documento en línea] Disponible en: http://ffinetwork.org/global_progress/index.php Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
4. Porta M. Dictionary of Epidemiology. Oxford: Oxford University Press, 2008. [Documento en línea] Disponible en: <http://jpkc.fudan.edu.cn/picture/article/189/c4/24/81c086374fd8a31d9be7208bbb80/eb7e72b0-3b41-4b6b-8b23-168950e0e794.pdf>. Fecha de recuperación: 10 de septiembre de 2013.
5. Gera T, Sachdev HS, Boy E. Effect of iron-fortified foods on hematologic and biological outcomes: systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2012;96(2):309-24.
6. Das JK, Kumar R, Salam RA, Bhutta ZA. Systematic review of zinc fortification trials. *Ann Nutr Metab* 2013;62 Suppl 1:44-56.
7. O'Donnell S, Cranney A, Horsley T, Weiler HA, Atkinson SA, Hanley DA, Ooi DS, Ward L, Barrowman N, Fang M, Sampson M, Tsertsivadze A, Yazdi F. Efficacy of food fortification on serum 25-hydroxyvitamin D concentrations: systematic review. *Am J Clin Nutr* 2008;88(6):1528-34.
8. Hirsch S, de la Maza P, Barrera G, Gattás V, Petermann M, Bunout D. The Chilean flour folic acid fortification

- program reduces serum homocysteine levels and masks vitamin B-12 deficiency in elderly people. *J Nutr* 2002; 132:289-91.
9. National Food and Nutrition Centre. Impact of iron fortified flour in child bearing age (CBA) women in Fiji, 2010 report. Suva: National Food and Nutrition Centre, 2012.
 10. National Center for Health Statistics. Folate status in women of childbearing age--United States, 1999. *MMWR*. 2000; 49:962-5.
 11. 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.
 12. Pfeiffer CM, Hughes JP, Lacher DA, Bailey RL, Berry RJ, Zhang M, Yetley EA, Rader JJ, Sempos CT, Johnson CL. Estimation of trends in serum and RBC folate in the US population from pre- to postfortification using assay-adjusted data from the NHANES 1988-2010. *J Nutr* 2012; 142:886-93.
 13. Abdollahi Z, Elmadfa I, Djazayeri A, Golalipour MJ, Sadighi J, Salehi F, Sadeghian Shariff S. Efficacy of flour fortification with folic acid in women of childbearing age in Iran. *Ann Nutr Metab* 2011;58:188-96.
 14. Hertrampf E, Cortés F, Erickson JD, Cayazzo M, Freire W, Bailey LB, Howson C, Kauwell GPA, Pfeiffer C. Consumption of folic acid-fortified bread improves folate status in women of reproductive age in Chile. *J Nutr*. 2003;133:3166-9.
 15. Tazhibayev S, Dolmatova O, Ganiyeva G, Khairov K, Ospanova F, Oyunchimeg D, Suleimanova D, Scrimshaw N. Evaluation of the potential effectiveness of wheat flour and salt fortification programs in five Central Asian countries and Mongolia, 2002-2007. *Food Nutr Bull*. 2008;29:255-65.
 16. Blencowe H, Cousens S, Modell B, Lawn J. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010;39 Suppl 1:110-21.
 17. Castillo-Lancellotti C, Tur JA, Uauy R (2012) Impact of folic acid fortification of flour on neural tube defects: a systematic review. *Public Health Nutr* 2013;16(5):901-11. Erratum in: *Public Health Nutr*. 2013 ;16(8):1527.
 18. Rosenthal J, Casas J, Taren D, Alverson CJ, Flores A, Frias J. Neural tube defects in Latin America and the impact of fortification: a literature review. *Public Health Nutr*. 2013;6:1-14.
 19. Modjadji SEP, Alberts M. Folate and iron status of South African non-pregnant rural women of childbearing age, before and after fortification of foods. *South Afr J Clin Nutr*. 2007;20:89-93.
 20. Sadighi J, Mohammad K, Sheikholeslam R, Amirkhani MA, Torabi P, Salehi F, Abdolahi Z. Anaemia control: lessons from the flour fortification programme. *Public Health*. 2009;123:794-9.
 21. Gleason G, Scrimshaw NS. An overview of the functional significance of iron deficiency. In: *Nutritional anemia*. Basel: Sight and Life Press, 2007.
 22. Cameron BM, Neufeld LM. Estimating the prevalence of iron deficiency in the first two years of life: technical and measurement issues. *Nutr Rev*. 2011;69(Suppl. 1):S49-S56.
 23. West KP Jr, Gernand AD, Sommer A. Vitamin A in nutritional anemia. In: *Nutritional anemia*. Basel: Sight and Life Press, 2007.
 24. Kamien M, Woodhill JM, Nobile S, Cameron P, Rosevear P. Nutrition in the Australian aborigines-effects of the fortification of wheat flour. *Aust N Z J Med*. 1974;5:123-33.
 25. Fujimori E, Sato APS, Szarfarc SC, da Veiga GV, de Oliveira VA, Colli C, dos Reis Moreira-Araújo R. Anemia in Brazilian pregnant women before and after flour fortification with iron. *Rev Saúde Publica*. 2011;45:1027-35.
 26. Nestel P, Nalubola R, Sivakeneshan R, Wickramasinghe AR, Atukorala S, Wickramanayake T. The use of iron-fortified wheat flour to reduce anemia among the estate population in Sri Lanka. *Int J Vitam Nutr Res Suppl*. 2004;74:35-51.
 27. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H, EUROCAT Project Management Committee, EUROCAT Working Group. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2011;91 Suppl 1:S16-22.
 28. Montgomery SJ. Flour fortification: overview and benefits to Europe. Presentación en European Health Forum, Austria, 2012. [Documento en línea] Disponible en: <http://www.ffinetwork.org/about/calendar/2012/Documents%202012/GasteinOverview.pdf> Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
 29. Comisión Nacional para la Fortificación, Enriquecimiento y/o Equiparación de Alimentos (CONAFOR), Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá, Organización Panamericana de la Salud, Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia. Situación de los alimentos fortificados Guatemala, 2001. Guatemala: CONAFOR, 2001.
 30. Ministry of Health of the Palestinian Authority in the West Bank. Analysis of inspection results from salt and wheat flour samples taken in 2009 in the West Bank. West Bank: Ministry of Health, 2009.
 31. Subsecretaría de Salud Pública-Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile. Informe Programa Fortificación de Harinas, Año 2009. [Documento en línea] Disponible en: <http://www.ispch.cl/documentorecnico/14634> Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
 32. Subsecretaría de Salud Pública-Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile. Informe Programa Fortificación de Harinas, Año 2010. [Documento en línea] Disponible en: <http://www.ispch.cl/documentorecnico/14635> Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.

33. Subsecretaría de Salud Pública-Ministerio de Salud, Instituto de Salud Pública de Chile. Informe Programa Fortificación de Harinas, Año 2011. [Documento en línea] Disponible en: <http://www.ispch.cl/documentorecnico/15892> Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
34. Organización Mundial de la Salud. Recommendations on wheat and maize flour fortification, meeting report: interim consensus statement [Documento en línea] Disponible en: http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/wheat_maize_fortification/en/index.html Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
35. La Comunidad de Salud de los países del Este, Centro y Sur de África. Manuales enfocados en cómo monitorear programas de fortificación de alimentos. Disponible en: http://www.ffinetwork.org/about/languages/Spanish_Manuals.html Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
36. AACC. AACC Method 40-40.01, iron-qualitative method. Disponible en: <http://methods.aaccnet.org/summaries/40-40-01.aspx> Fecha de recuperación 23 de septiembre de 2013.
37. Jordan Ministry of Health, Global Alliance for Improved Nutrition, US Centers for Disease Control and Prevention, UNICEF. National Micronutrient Survey Jordan 2010. Amman: Jordan Ministry of Health, 2011.
38. Nichols E, Aburto N, Masad H, Wirth J, Sullivan K, Serdula M. Performance of iron spot test with Arabic bread made from fortified white wheat flour. *Food Nutr Bull.* 2012;33(3):202-6.
39. International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research. Training program on surveillance and prevention of birth defects and preterm birth, WHO Headquarters, Geneva, Switzerland. Disponible en: <http://www.icbdsr.org/page.asp?p=21580&l=1> Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
40. Pachón H. Uso de encuestas nacionales de nutrición para orientar programas nutricionales. Presentación en Primer Encuentro Nacional e Internacional para el Desarrollo del Diseño de la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional ENSIN 2015, Colombia, 2013. [Documento en línea] Disponible en: http://www.ffinetwork.org/about/languages/documents/Encuestas_Nacionales.pdf Fecha de recuperación 21 de septiembre de 2013.
41. Liu S, West R, Randell E, Longrich L, Steel O'Connor K, Scott H, Crowley M, Lam A, Prabhakaran V, McCourt C. A comprehensive evaluation of food fortification with folic acid for the primary prevention of neural tube defects. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2004;4:20.
42. Tacsan Chen L, Rivera MA. The Costa Rican experience: reduction of neural tube defects following food fortification programs. *Nutr Rev.* 2004;62(6):S40-3.
43. Jacques PF, Selhub J, Bostom AG, Wilson PWF, Rosenberg IH. The effect of folic acid fortification on plasma folate and total homocystein concentrations. *N Engl J Med.* 1999;340:1449-54.
44. Lawrence JM, Petitti DB, Watkins M, Umekubo MA. Trends in serum folate after food fortification. *Lancet.* 199;354:915-6.
45. Layrisse M, García-Casal MN, Méndez-Castellano H, Jiménez M, Olavarria H, Chávez JF, González E. Impact of fortification of flours with iron to reduce the prevalence of anemia and iron deficiency among school children in Caracas, Venezuela: a follow-up. *Food Nutr Bull.* 2002;23(4):384-9.
46. Pouraram H, Elmadfa I, Dorosty AR, Abtahi M, Neyestani TR, Sadeghian S. Long-term consequences of iron-fortified flour consumption in nonanemic men. *Ann Nutr Metab.* 2012;60(2):115-21.
47. Assuncao MCG, Santos IS, Barros AJD, Gigante DP, Victora CG. Flour fortification with iron has no impact on anaemia in urban Brazilian children. *Public Health Nutr.* 2012;15(10):1796-1801. Erratum in: *Public Health Nutr* 2013; 16(1):188.
48. Huo J, Sun J, Huang J, Li W, Wang L, Selenje L, Gleason GR, Yu X. The effectiveness of fortified flour on micronutrient status in rural female adults in China. *Asia Pac J Clin Nutr* 2011; 20:118-24.