



**“MULTIMICRONUTRIENTES VERSUS SULFATO FERROSO: UN
META-ANÁLISIS DE LOS EFECTOS DE LOS TRATAMIENTOS
PARA LA REDUCCIÓN DE ANEMIA INFANTIL, EN EL MARCO
DE LA META 1 DEL OBJETIVO 2 DE LOS ODS AL 2030”**

**Trabajo de Investigación presentado
para optar al Grado Académico de
Magíster en Gestión de la Inversión Social**

Presentada por

**Srta. Pamela Milagros Pérez Campos
Srta. Natalie Chantal Rona Maldonado**

Asesor: Profesor Pedro Mateu

2016

Dedicamos el presente trabajo a aquellos niños que
luchan por no morir de hambre en las calles del
Perú.

Agradecemos ante todo a nuestras familias quienes nos apoyaron en cada paso de esta aventura. Asimismo, agradecemos a aquellos profesores que aún creen en la gestión de las políticas públicas, basada en la evidencia, y en especial a Pedro Mateu por su orientación y dedicación.

Resumen ejecutivo

La anemia por deficiencia de hierro es un problema de salud pública a nivel mundial, más aún si se observa en mujeres embarazadas y niños menores de cinco años. En el Perú se ha implementado la estrategia de entrega de multimicronutrientes (MMN) para menores de 36 meses de edad como prevención ante dicho evento. No obstante, esta estrategia se contradeciría con las recomendaciones internacionales.

El objetivo de este estudio es generar evidencia científica sobre la efectividad de los tratamientos de la anemia infantil debido a deficiencia de hierro, permitiendo fortalecer las estrategias de lucha contra la desnutrición en el país.

Se realizó una metodología de meta-análisis con 7 estudios de ensayos clínicos aleatorizados donde se compara la intervención con MMN versus sulfato ferroso para el tratamiento de anemia a causa de deficiencia de hierro.

Los resultados muestran que existen estudios que presentan efectos significativos al recibir como tratamiento sulfato ferroso, así como también MMN. Se realizaron pruebas de heterogeneidad, determinando los estadísticos $Q: 13,51$ $I^2: 11,21\%$. Así como las pruebas de sesgo de publicación a través del gráfico *Funnel Plot*, y el test de *Fail-safe N* de Rosenthal, determinándose la muestra necesaria de estudios adicionales que se deben agregar para obtener un $OR=1$. Se realizó una meta-regresión para evaluar la asociación entre la periodicidad de la administración del tratamiento con MMN y el efecto de cada estudio, encontrándose un $p-value= 0,0183$ con un grado de libertad, asimismo la variable evaluada presenta un coeficiente de $-0,58$ con un $IC=95\%$, indicando una relación negativa con la variable independiente OR.

De esta manera, el estudio encuentra que los efectos de los tratamientos para la anemia de multimicronutrientes y sulfato ferroso son marginalmente equivalentes y por lo tanto debe priorizarse aquel tratamiento que presente una mayor aceptación de parte de la población y/o presente menores costos de implementación.

Índice

Índice de tablas.....	vii
Índice de gráficos	viii
Índice de anexos	ix
Capítulo I. Introducción	1
1. Antecedentes	1
2. Planteamiento del problema.....	2
3. Justificación	3
4. Objetivo general	4
5. Objetivos específicos.....	4
6. Hipótesis general y específicas.....	4
7. Alcances y limitaciones del estudio.....	5
Capítulo II. Marco teórico.....	6
1. Descripción y análisis	6
Capítulo III. Metodología.....	15
1. Justificación de la metodología elegida	15
2. Alcance	15
3. Proceso metodológico.....	15
4. Herramienta de análisis.....	16
Capítulo IV. Búsqueda y manejo de la información	17
1. Búsqueda e identificación de estudios.....	17
2. Criterios de selección	18
3. Extracción y codificación de la información	19
Capítulo V. Análisis de la información	20
1. Programación y estadística	20

3. Análisis estadístico	22
Capítulo VI. Resultados.....	26
Capítulo VII. Discusión	31
Conclusiones y recomendaciones	34
1. Conclusiones.....	34
2. Recomendaciones	34
Bibliografía	36
Anexos	40
Notas biográficas.....	43

Índice de tablas

Tabla 1.	Principales causas de anemia por deficiencia de hierro.....	6
Tabla 2.	Evolución de la anemia infantil en el Perú, 2007-2015.....	10
Tabla 3.	Esquema de suplementación con multimicronutrientes y hierro para niños menores de 36 meses en el Perú.	12
Tabla 4.	Composición del suplemento.....	13
Tabla 5.	Variables para revisión de cada estudio	19

Índice de gráficos

Gráfico 1.	Principales efectos de la anemia por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas y niños menores de 5 años.	14
Gráfico 2.	Diagrama de flujo del análisis de ensayos clínicos aleatorizados.	21
Gráfico 3.	<i>Forest plot</i> de meta-análisis de MMN versus sulfato ferroso para el tratamiento de anemia infantil.	27
Gráfico 4.	<i>Funnel plot</i> de errores estándar versus <i>log odds ratio</i>	29
Gráfico 5.	<i>Funnel plot</i> de errores estándar versus <i>log odds ratio</i> con estudios faltantes..	29

Índice de anexos

Anexo 1.	Estudios incluidos en el meta-análisis.....	41
----------	---	----

Capítulo I. Introducción

1. Antecedentes

La anemia ferropénica (IDA, por sus siglas en inglés) es el desorden nutricional más común a nivel mundial (Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI 2014), (Short & Domagalski 2013). Más de 1,6 billones de personas, es decir, casi un cuarto de la población mundial, presenta esta condición (Pasricha, Drakesmith, Black, Hipgrave, & Biggs, 2013), observándose que prevalece en las edades entre los 4 y 23 meses (Pasricha, Hayes, Kalumba, & Biggs, 2013).

El Organización Mundial de la Salud (WHO, por sus siglas en inglés) define anemia como la disminución de la masa de los glóbulos rojos o de la concentración de hemoglobina por debajo del intervalo de confianza del 95,0% entre individuos sanos y nutridos de la misma edad, sexo y durante la duración del embarazo (Organización Mundial de la Salud, 2008).

La causa más frecuente de anemia para los niños que proceden de países en vías de desarrollo se debe a la deficiencia de hierro (Ram, Ead, Flha, Jma & Jgaj 2001). Siendo una condición que se presenta al nacer, la causa más común es fisiológica, es decir, la madre presentó anemia durante el embarazo, de modo que los recién nacidos presentan bajo peso al nacer. Para el caso del presente documento enfocaremos nuestra atención en el caso de la anemia infantil.

El estado nutricional de los niños está relacionado con el desarrollo cognitivo: si durante la etapa preescolar los infantes presentan prácticas alimentarias deficientes, esto se ve reflejado posteriormente en el rendimiento escolar y los procesos de aprendizaje. Por otro lado, si un menor presenta carencias nutricionales durante esta etapa de la vida, el sistema inmunológico responde de manera deficiente, produciendo efectos irreversibles tales como predisposición a enfermedades crónicas, siendo contraproducente para el desarrollo social y económico del país.

En el Perú, la anemia infantil se presenta en los quintiles inferiores de riqueza, siendo el 35,6% de niños menores de cinco años de edad los que padecen anemia. De acuerdo con el tipo de anemia, el 23,6% presenta anemia leve, 11,6% presenta anemia moderada y 0,4% anemia severa. Se observa que en zonas rurales del país los niveles de anemia se presentan en 44,4%, en comparación a zonas urbanas donde se encontró 31,7%.

Sobre la base de estos planteamientos se ha instaurado como política de salud a nivel mundial

programas nutricionales que proveen multimicronutrientes (MMN) los cuales permiten que se suplemente las dosis de los nutrientes procedentes de los alimentos en paquetes dosificados para el consumo diario.

A continuación, se plantea un estudio meta-analítico que permita evidenciar el efecto promedio positivo de la aplicación de los MMN versus el tratamiento convencional con sulfato ferroso para la anemia infantil debido a la deficiencia de hierro. Cabe mencionar, que una de las limitaciones de este estudio son las fuentes de información accesibles para obtener los datos que se incluirán en el meta-análisis.

Este trabajo está estructurado de la siguiente manera: El capítulo I presenta una introducción a la situación de la anemia en el Perú y el mundo, y la relevancia de su estudio. En el capítulo II se presenta el marco teórico del estudio. Los capítulos III, IV y V se concentran en el tratamiento de los datos evaluados, desde la metodología hasta el análisis de la información. En los capítulos VI y VII se muestran los resultados del meta-análisis y su discusión. Por último, se presentan las conclusiones del estudio, así como algunas recomendaciones.

2. Planteamiento del problema

A nivel de la gestión de la inversión social es relevante contar con data fiable que permita la toma de decisiones para los siguientes gobiernos, es decir, que resuelva generar ajustes a los programas nutricionales que actualmente se ejecutan. Sin embargo, en el contexto de los tratamientos utilizados para la anemia, se identificó que existe un bajo nivel de evidencia de los efectos benéficos del tratamiento para la anemia con MMN versus sulfato ferroso (SF) en Perú.

Si bien la actual Directiva Sanitaria para el manejo médico de la anemia infantil en el Perú se basa como medida de prevención para esta condición, es importante conocer que los estándares internacionales mencionan que la dosis de MMN podría ajustarse según las nuevas evidencias y las necesidades nutricionales de la población de acuerdo a cada país. En la Directiva Sanitaria, el esquema de suplementación con MMN para niños menores de 36 meses en el país, muestra dos abordajes: aquellos niños que presentan la condición de prematuros con bajo peso al nacer, y aquellos niños nacidos a término con adecuado peso al nacer. De acuerdo a este esquema, desde el nacimiento hasta los 5 meses con 29 días de edad se administra o sulfato ferroso o MMN a niños de bajo peso pre términos. Este punto es un tanto controversial, por un lado, si se cuenta con pacientes que efectivamente no son anémicos, y tal como lo plantea actualmente el MINSA,

se quiere prevenir la anemia entregando MMN. Sin embargo, esto contradice las guías clínicas actuales de lactancia materna exclusiva, donde se debe reforzar dicho procedimiento e incentivar que la madre consuma alimentos ricos en hierro. Si el menor es anémico se entregará hierro en versión de sulfato ferroso u otra presentación en gotas, más no se recomienda la entrega MMN.

3. Justificación

En el campo científico, para tomar decisiones, estas se tienen que basar en evidencias actuales que presenten un efecto positivo en la población, las cuales avalen o aproximen estos efectos positivos ante una potencial intervención. Es por esto que en el campo de la medicina se define el concepto de Medicina Basada en Evidencia (MBE) que tiene por objetivo disponer de la mejor información científica disponible para aplicarla a la práctica clínica (Primo, 2003).

Siendo esta práctica aplicable para diversos rubros académicos, influye notablemente en la administración basada en evidencias (ABE), donde se propone fomentar que los documentos técnicos emitidos por programas sociales se basen en estudios que demuestren evidencia significativa en cuanto a los efectos de una potencial intervención (Rousseau, 2012).

De esta manera, se considera que los meta-análisis son un tipo de evaluación cuasi experimental, ya que a menudo son un imperativo ético para determinar si un tratamiento o intervención es eficaz y seguro. Los meta-análisis permiten responder preguntas como cuáles son los efectos medios de diferentes intervenciones y qué tan significativos estadísticamente son los efectos de estas sobre una condición (Stufflebeam & Coryn, 2014).

El meta-análisis está considerado dentro de la evidencia más alta (Evidencia 1) y su presencia genera grado de recomendación "A" (Giménez, 2012), es decir, este tipo de investigaciones permite validar las decisiones políticas de la más alta calidad.

Es fundamental realizar esta investigación la cual determinará cual es el efecto mayor en cuanto al tratamiento de MMN versus sulfato ferroso, más no como política de prevención, si no como política de tratamiento para la anemia por déficit de hierro en el Perú.

4. Objetivo general

Generar evidencia científica sobre la efectividad de los tratamientos de la anemia infantil debido a deficiencia de hierro en el Perú.

5. Objetivos específicos

- Analizar el efecto promedio del tratamiento con multimicronutrientes versus el sulfato ferroso para la anemia infantil por deficiencia de hierro.
- Estandarizar la dosis efectiva con multimicronutrientes para el tratamiento de la anemia infantil a consecuencia de la deficiencia de hierro.
- Priorizar la implementación de tratamientos para la anemia infantil de manera que permita al Estado planificar su gasto de una manera costo eficiente.

6. Hipótesis general y específicas

La pregunta principal que se busca responder con el estudio es:

¿Las posibilidades de incrementar la concentración de hemoglobina es la misma tanto para niños menores de 5 años como para mujeres embarazadas que reciben un tratamiento con MMN versus un tratamiento con SF?

La hipótesis propuesta (hipótesis nula) es que el efecto del tratamiento con multimicronutrientes es mayor que el efecto con sulfato ferroso o que el efecto con el tratamiento de sulfato ferroso es mayor que el efecto con multimicronutrientes.

Estadísticamente:

$$H_0: OR \leq \delta_1 \text{ ó } OR \geq \delta_2 \text{ y } H_a: \delta_1 < OR < \delta_2,$$

donde $\delta_1 = 0.80$ y $\delta_2 = 1.20$

La hipótesis alternativa establece que el efecto de ambos tratamientos es equivalente con márgenes de equivalencia de 0.8 y 1.2. Los parámetros son establecidos por la *Food and Drugs Administration* de Estados Unidos.

7. Alcances y limitaciones del estudio

El presente trabajo de investigación busca generar evidencia para una población objetivo con características similares al Perú. En ese sentido, es de esperarse que los resultados sean representativos solo para la población señalada y no necesariamente representan la realidad promedio mundial.

Asimismo, debe considerarse que el efecto de los tratamientos evaluados es producto de una adecuada administración y seguimiento. Por lo tanto, no se consideran problemas como por ejemplo el inadecuado consumo de los tratamientos.

Capítulo II. Marco teórico

1. Descripción y análisis

La anemia es una condición que afecta a la salud pública de la población mundial (OMS, 2007). Se define anemia como la disminución de la concentración de hemoglobina en la sangre (Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2014), siendo una de sus principales causas la deficiencia de hierro, más aún si se considera que la población con mayores vulnerabilidades se presenta en las zonas altoandinas del país donde los requerimientos de hemoglobina son mayores, y se presentan mayores carencias nutricionales (INS, 2012).

Anemia en el embarazo: consecuencias en la madre y el feto

A nivel mundial, una de las causas más frecuentes de muerte materna se debe a las anemias durante el periodo gestacional, siendo aproximadamente 90% los casos que ocurren en países en desarrollo. La deficiencia de hierro es la causa más común de anemia durante el embarazo. Asimismo, entre otras causas se observa la deficiencia de folatos, así como la deficiencia de vitamina B12. Por otro lado, se asocian a infecciones, anemias crónicas, hipertensión, abortos incompletos, etc. Las principales causas de anemia por deficiencia de hierro en la población se observan en la tabla 1.

Tabla 1. Principales causas de anemia por deficiencia de hierro

Nº	Causas de anemia por deficiencia de hierro
1	Alimentación con bajo contenido y/o baja disponibilidad de hierro
2	Ingesta de leche de vaca en menores de 1 año
3	Disminución de la absorción de hierro por procesos inflamatorios intestinales
4	No se cubren los requerimientos en etapa de crecimiento acelerado (menor de 2 años y adolescentes)
5	Pérdida de sangre (menstruación, entero parasitosis, gastritis, entre otros)
6	Malaria e infecciones crónicas
7	Prematuridad y bajo peso al nacer por reservas bajas
8	Corte inmediato del cordón umbilical al disminuir la transferencia de hierro durante el parto

Elaboración: (MINSa, 2015)

La OMS (2011) define anemia en el embarazo como la concentración de hemoglobina en valores menores de 11gr/dl. Durante este periodo se presenta un aumento en el volumen del plasma sanguíneo y la masa de células rojas con el fin de adecuarse a las necesidades del crecimiento del útero y el feto. Sin embargo, al incrementarse el volumen del plasma sanguíneo más que la masa globular se produce una caída en la concentración de hemoglobina en la sangre, a pesar del aumento en el número total de células rojas, esta caída de la concentración de hemoglobina

disminuye la viscosidad de la sangre, creyéndose que esto mejora la perfusión de la placenta permitiendo así un adecuado intercambio de gases y nutrientes materno-fetal. La disminución de concentración de hemoglobina es un evento fisiológico durante el embarazo.

Estudios señalan que tener anemia durante el embarazo con concentraciones de hemoglobina entre 7-10 gr/dl es un factor de riesgo para la muerte fetal, embarazos prematuros, bajo peso al nacer, así como problemas de desarrollo cerebral durante la niñez. Asimismo, se ha observado que la anemia, en casos severos donde los niveles de concentración de hemoglobina son menores de 7 gr/dl, puede producir fallas cardiacas a las madres, con las consiguientes consecuencias para la madre y el feto.

Los primeros años de vida son determinantes para la salud de las personas; durante el embarazo se optimiza el bienestar de una persona, ya que es un periodo crucial donde se conforman las estructuras anatómicas y funcionales de nuestro organismo. Estas estructuras se desarrollan en el periodo prenatal y una vez culminado el embarazo continúa el proceso de desarrollo tanto cognitivo como social.

El entorno inicial de los niños produce un efecto importante en el modo en que se desarrolla su cerebro. Al nacer, tenemos millones de neuronas que requieren conectarse entre sí, a mayor estimulación las conexiones se forman en el cerebro y esto produce una expansión en la masa cerebral a medida que va creciendo. Estos cambios significativos se observan en los primeros 2 años de vida. Sin embargo, durante un embarazo con anemia, los efectos potenciales para este desarrollo se ven afectados indirectamente, puesto que aquellos niños que nacen con bajo peso tienen mayor probabilidad de presentar problemas nutricionales en el futuro y bajo desarrollo cognitivo, lo cual impide el desarrollo social, físico y emocional, así como su capacidad de expresarse y adquirir conocimientos; lo logrará, aunque el tiempo será mayor.

En algunos casos durante el parto, debido a la precariedad de los centros de salud y la alta demanda de pacientes, se observa que es una práctica común pinzar el cordón umbilical ni bien se expulsa el bebé. Estudios sostienen que la práctica clínica del pinzamiento tardío del cordón umbilical disminuiría la prevalencia de niños con bajas reservas de hierro a los 3 meses.

Durante la niñez, se observa un mayor riesgo debido al rápido crecimiento y la provisión de una dieta rica en hierro (Leung & Chang, 2001). Las consecuencias no hematológicas debido a la deficiencia de hierro se presentan en la función neurológica y física, inmunidad e infección, y la estructura y función gastrointestinal (Gardner, 1977). Cuando nos referimos a la función neurológica, el compromiso es a nivel del Sistema Nervioso Central (SNC), es decir, la deficiencia

de hierro produce alteraciones en la conducta infantil, en especial en el desarrollo, se produce el daño neurológico a largo plazo traducéndose en un bajo rendimiento intelectual (Beard & Connor, 2003). Las principales alteraciones se producen en los dos primeros años de vida. Luego del nacimiento, el cerebro atraviesa cambios anatómicos y metabólicos que incrementan la vulnerabilidad. Por un lado, se presenta una mayor conexión sináptica, a su vez esto produce que se genere un incremento en la densidad cerebral produciendo la aparición de nuevas funciones (Goldman-Rakic, 1987). Al presentarse la deficiencia de hierro, las sinapsis se interrumpen, manifestándose los primeros cambios en la corteza auditiva, luego por la corteza visual, donde la densidad de esa zona se adquiere dentro de los primeros cuatro años, la cual perdura hasta la adultez (Johnson, 2003). Los efectos se observan en la conducción del impulso nervioso, ya que el hierro actúa como elemento estructural de proteínas y enzimas, moléculas necesarias para la función del SNC (Beard, Connor, & Jones, 1993), afectando la regulación y conducción de neurotransmisores (Felt, et al., 2006).

El tratamiento para esta condición se debe abordar de acuerdo con la morbimortalidad neonatal y materna, los parámetros hematológicos y los efectos adversos al tratamiento. Los medicamentos mayormente utilizados dependen de las deficiencias asociadas a la anemia, es por esto que se prescribe en algunos casos el uso único del sulfato ferroso. La elección de prescribir sulfato ferroso se debe al incremento más precoz de la hemoglobina, observándose normalización de valores en mayor cantidad de pacientes y presenta grado de adhesión adecuado al tratamiento (Donato, Rapetti, Morán, & Cavo, 2007).

Sin embargo, los efectos secundarios más frecuentes se observan a nivel gastrointestinal. Se presentan en algunos casos náuseas y constipación debido a la prescripción de hierro por vía oral. El hierro por vía intramuscular produce dolor en el sitio de la inyección y el cambio de color en la piel puede durar semanas. Una práctica común observada en la última década en América Latina, así como en África, es la intervención con MMN para combatir los problemas nutricionales de los niños, sin embargo, al observar su relación directa con la anemia por deficiencia de hierro se asocia a la deficiencia de micronutrientes producto de una mala nutrición, esto afecta la morbimortalidad infantil produciendo efectos en el ciclo de vida, produciendo efectos negativos para la sociedad de un país, convirtiéndose en un problema de salud pública. Frente a estos eventos, la OMS expone estrategias para disminuir la alta prevalencia de deficiencia de micronutrientes (OMS, 2007), siendo una de ellas la fortificación en el consumo de algunos alimentos que no afecten los hábitos alimentarios, asegurando el consumo permanente de nutrientes.

Diversos estudios clínicos (Christian, West, Leclerq, Pradhan, Katz, & Sommer, 2003); (Kaestel, Michaelsen, P., & Friis, 2005) observaron que dar tratamiento con MMN a mujeres embarazadas prevenía de presentar bajo peso al nacer y muerte perinatal, sin embargo, aquellos niños presentan anemia por deficiencia de hierro pese al tratamiento que sus madres recibieron durante el embarazo.

Micronutrientes

En los últimos años se ha observado un cambio en las conductas nutricionales de las personas, de acuerdo con su geografía o por las costumbres propias de la comunidad. En los años 1970, la Organización Panamericana de Salud (OPS) determinó una intervención en América Latina para contrarrestar las deficiencias en el consumo de micronutrientes, vitamina A, yodo y hierro (Gueri, 1994).

Una nutrición deficiente puede provocar problemas de crecimiento, desarrollo cognitivo o hasta la muerte. Es así que, según cifras de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura, una nutrición deficiente produce alrededor de 45% de las muertes en niños menores de 5 años, siendo un aproximado 3,1 millones de niños muertos al año mundialmente (FAO, FIDA, PMA, 2015). En niños que acuden a la escuela, el efecto inmediato es el bajo rendimiento escolar durante las jornadas educativas, incluso llevando en algunos casos a la deserción escolar. Asimismo, en aquellos niños que presentan retraso del crecimiento, producto de nutrición deficiente, se observa efectos negativos en el desarrollo cognitivo.

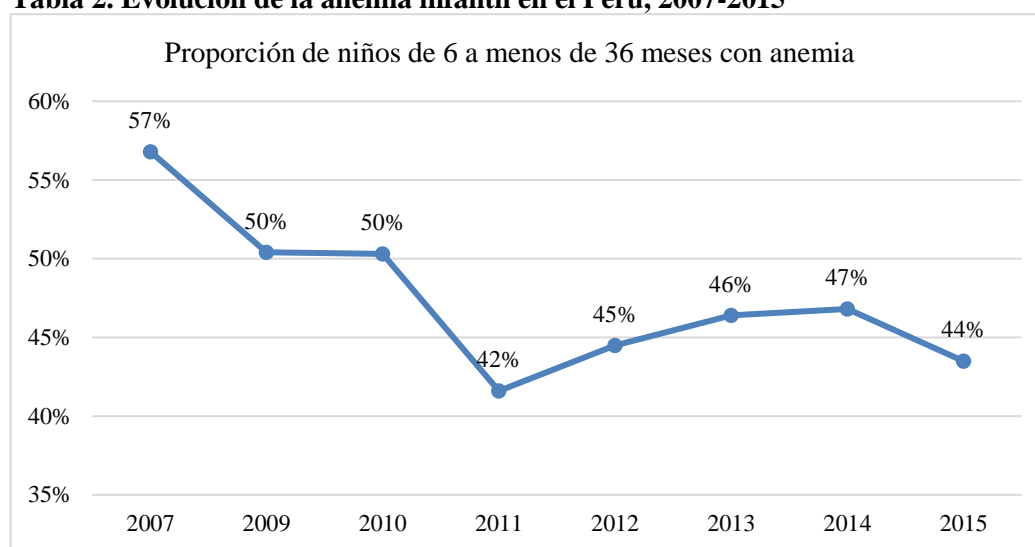
Actualmente, el Ministerio de Salud (MINSA) del Perú promueve la política de salud de micronutrientes para los menores de 36 meses, según la Resolución Ministerial N° 055-2016, que aprueba la Directiva Sanitaria N° 068-MINSA/DGSP-V.01, donde precisan cinco disposiciones generales para la entrega de MMN, siendo importante mencionar dos de ellas que se adicionan con respecto a lo dispuesto en la directiva anterior (056-2015): la necesidad de proporcionar los MMN a aquellos niños que cuentan o no con *dosaje* de hemoglobina y el descarte de parasitosis intestinal (MINSA, 2016).

Diversos estudios como los de Rouse (2003), Tan-Torres, Aikins, Black, Wolfson, Hutubessy & Evans (2005) y Lu, Lu, Li & Zhang (2014) verifican que la suplementación con MMN se consideraba como una alternativa costo-efectiva potencial para combatir la desnutrición mundial de mujeres y niños.

Actualmente, el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia presenta cuatro estrategias para combatir la desnutrición en el Perú, siendo: 1. Distribución de multimicronutrientes, 2. Monitoreo y Evaluación, 3. Componente educativo, y 4. Articulación y alianzas estratégicas.

Según el INEI (2016), la anemia infantil en el Perú presentó una evolución desfavorable en el año 2011, donde 4 de cada 10 niños presentaban esta condición. En la tabla 2 se observa la evolución desde el 2007 hasta el 2015.

Tabla 2. Evolución de la anemia infantil en el Perú, 2007-2015



Fuente: (INEI, 2016).

Anemia ferropénica: un problema de salud pública

Según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (Instituto Nacional de Estadística e Informática, 2014) la prevalencia de anemia en el embarazo en el Perú es de 28,9%, siendo según el tipo de anemia: 1. Anemia leve: 19,2%; 2. Anemia moderada: 9,3%, y 3. Anemia severa: 0,4%. Los valores encontrados por dicha encuesta presentan una variación incremental con respecto a años previos donde el valor de la prevalencia de anemia en el embarazo en el Perú era de 27,8% (INEI, 2014) y (Munares-García & Gómez-Guizado, 2014).

Siendo un problema de salud pública mundial, se realizó en Sudáfrica, Vietnam, Perú e Indonesia el estudio llamado “*International Research on Infant Supplementation (IRIS) Study Group*”¹ donde a través de un ensayo clínico se daba tratamiento con MMN versus hierro a aquellos niños

¹ En el cual se observa la participación del Instituto de Investigación Nutricional y la Universidad Nacional Agraria La Molina.

anémicos. El objetivo fue demostrar el efecto positivo de los MMN sobre el crecimiento de los niños, al otorgar de manera diaria el suplemento, en vez de darlo de manera semanal, observándose resultados significativos sobre la anemia.

Los programas nutricionales (Untoro, Karyadi, Wibowo, Erhardt, & Gross, 2005) (Luo *et al.* 2015) basados en la entrega de micronutrientes en los primeros años de vida, permiten mejorar la calidad nutricional, lo cual se ve reflejado en el desarrollo cognitivo. Sin embargo, a pesar de lo anterior, no se observa mejora en el crecimiento y las morbilidades.

En América Latina (Llanos, Oyarzún, Bonvecchio, Rivera, & Uauy, 2007); (O'Brien, Zavaleta, Caulfield, Yang, & Abrams, 1999) y África (Rohner, et al., 2013) la evidencia permite identificar dos grupos que deben ser abordados para la resolución de la anemia debido a deficiencias de hierro y sus características sociodemográficas, así como económicas. Siendo que países como México (Ramakrishnan, González-Cossío, Neufeld, Rivera, & Martorell, 2003) y Honduras (Kemmer, Omer, Gidvani-Diaz, & Coello 2012) muestran resultados correspondientes al tratamiento con MMN para la reducción de anemia infantil, y Brasil (Nogueira, Santos, Costa, Meira, & Madeiro 2013) muestra resultados para la suplementación con hierro; las observaciones a dichos estudios es la falta de evidencia (mayor número de estudios) sobre los efectos a largo plazo por el uso del suplemento de MMN en los niños.

En nuestro país, los esfuerzos por combatir la desnutrición y las carencias nutricionales se ven reflejados en los programas que proveen un servicio tanto de prevención como promoción de una adecuada nutrición y sus potenciales efectos (Creed-Kanashiro, Bartolini, & Arevalo, 2016).

En el caso peruano, se ha implementado la directiva sanitaria (MINSa, 2016) que establece la suplementación con MMN y hierro para la prevención de anemia en niños menores de 36 meses, donde se establecen los criterios técnicos necesarios para la suplementación de ambos tratamientos para contrarrestar la anemia infantil; dicha información se puede observar en la tabla 3.

Tabla 3. Esquema de suplementación con multimicronutrientes y hierro para niños menores de 36 meses en el Perú

Condición del niño	Presentación del hierro	Edad de administración	Dosis a administrar por vía oral por día	Duración de suplementación
Niños nacidos con bajo peso y/o prematuros	Gotas Sulfato ferroso (1 gota= 1 mg Fe elemental) o Gotas Complejo Polimaltosado Férrico: (1 gota= 2 mg Fe elemental)	Desde los 30 días hasta los 5 meses con 29 días de edad	2 mg hierro elemental/kg/día	Suplementación diaria hasta los 5 meses 29 días de edad
	Multimicronutrientes Sobre 1 gramo en polvo	Desde 6 meses hasta que complete el consumo de 360 sobres	1 sobre diario	Suplementación diaria durante 12 meses continuos o hasta que complete el consumo de los 360 sobres
Niños nacidos a término con adecuado peso al nacer	Gotas Sulfato ferroso: (1 gota = 1 mg de Fe elemental) o Gotas Complejo Polimaltosado Férrico (1 gota = 2mg Fe elemental)	Desde los 4 meses de edad hasta los 5 meses con 29 días	2 mg hierro elemental/kg/día	Suplementación diaria hasta los 5 meses con 29 días
	Multimicronutrientes sobre 1 gramo en polvo	A partir de los 6 meses hasta que complete el consumo de los 360 sobres	1 sobre diario	Suplementación diaria durante 12 meses continuos (360 sobres)
	Jarabe Complejo Polimaltosado Férrico (1 ml = 10 mg Fe elemental) o	A partir de los 6 meses	2 mg hierro elemental/kg/día	Suplementación diaria mientras no se cuente con micronutrientes

	Jarabe Sulfato ferroso (1 ml = 3 mg Fe elemental)			
--	--	--	--	--

Fuente: (MINSA, 2016).

De esta manera, el Minsa determina la composición de los sobres entregados de MMN, que se observa en la tabla 4, donde se priorizan cinco micronutrientes: Hierro, Zinc, Ácido fólico, Vitamina A y Vitamina C.

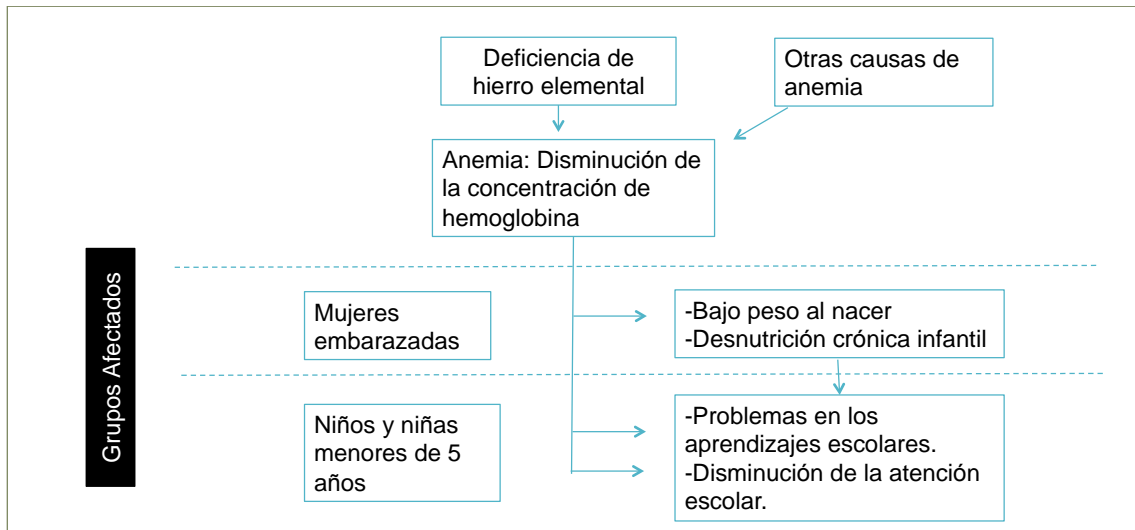
Tabla 4. Composición del suplemento

Composición	Dosis
Hierro	12,5 mg
Zinc	5 mg
Ácido Fólico	160 ug
Vitamina A	300 ug
Vitamina C	30 mg

Fuente: (MINSA, 2016)

En el gráfico 1 se observa el análisis por grupo afectado de acuerdo con las consecuencias directas de la anemia, siendo las mujeres embarazadas el primer grupo, por lo cual, al presentar esta condición, el efecto directo que se produce es el bajo peso al nacer de los hijos y como consecuencia la presentación de la desnutrición crónica infantil. Debido a esto, en los infantes que adicionalmente presentan anemia por la deficiencia de hierro, se observa problemas en el aprendizaje escolar y falta de atención escolar, tal como se explicó previamente.

Gráfico 1. Principales efectos de la anemia por deficiencia de hierro en mujeres embarazadas y niños menores de 5 años



Fuente: (OMS, 2007) (INEI, 2014), (INS, 2012). Elaboración propia 2016.

En el año 2015, la Organización de Naciones Unidas presentó los 17 Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) al 2030, siendo el ODS2: “Poner fin al hambre, lograr la seguridad alimentaria y la mejora de la nutrición y promover la agricultura sostenible, el cual tomaremos como eje para abordar la presente discusión”. Por consiguiente, una de las metas de este ODS2 es: “para el 2030, poner fin al hambre y asegurar el acceso de todas las personas, en particular los pobres y las personas en situaciones vulnerables, incluidos los lactantes, a una alimentación sana, nutritiva y suficiente durante todo el año” (ONU, 2015). Partiendo de esta meta del ODS2, es que proponemos la necesidad de desarrollar un análisis sobre la efectividad del tratamiento de MMN versus el tratamiento convencional de Sulfato Ferroso (SF) para combatir la anemia debido a deficiencias de hierro en niños menores de cinco años.

Capítulo III. Metodología

Para el desarrollo de la siguiente investigación se utilizará la metodología de meta-análisis. Esta metodología implica la selección de ensayos clínicos basados en características similares de tratamiento sobre la población objetivo, con el fin de determinar el resultado, es decir, la identificación del efecto de la intervención con MMN versus el tratamiento convencional con sulfato ferroso en niños menores de 5 años y en mujeres embarazadas para la resolución de la anemia como consecuencia de la deficiencia de hierro.

1. Justificación de la metodología elegida

Los resultados de estudios realizados para evaluar un mismo efecto no siempre coinciden. Ante ello, los investigadores suelen siempre realizar una revisión de más de un estudio como referencia. Sin embargo, no todos los estudios tienen el mismo nivel de credibilidad y muchas veces pueden presentar inclusive resultados contradictorios. Ante ello, el meta-análisis permite encontrar, en función de las características de cada estudio clínico, el efecto general o consolidado, así como, en muchos casos, determinar las razones de la variabilidad entre los resultados de cada estudio.

2. Alcance

Se realizará una revisión de los resultados de ensayos clínicos realizados en países procedentes de Latinoamérica, Asia y África, ya que representan características similares sobre la población objetivo, lo que constituirá una muestra robusta.

3. Proceso metodológico²

Dentro del diseño inicial del estudio, se han identificado 7 pasos para el desarrollo de la metodología y estimación de resultados.

1. Formulación del problema: Se identifica la relevancia o necesidad para la ejecución del estudio a la luz de la evidencia existente.
2. Identificación de los objetivos y la hipótesis: Identificación de los efectos que se desea evaluar.
3. Búsqueda e identificación de la literatura sobre el tema de evaluación: La búsqueda de información se puede realizar de manera abierta y/o sobre bases de datos especializadas. La información sobre el origen de los estudios clínicos a evaluar se consigna en la sistematización de los documentos utilizados de manera que facilite futuras revisiones.
4. Selección de ensayos clínicos que se incorporarán en el meta-análisis: Del total de ensayos

² Basado en (Borenstein, Hedges, Higgins, & Rothstein, 2009).

clínicos identificados, se realiza una selección ordenada en función de criterios de confiabilidad definidos por los investigadores, como por ejemplo tamaño de la muestra, país de origen, tipo de estudio, año, entre otros. Esta selección busca establecer un estándar mínimo de calidad en función de las diferentes metodologías utilizadas en cada ensayo evaluado.

5. Definición de las variables a analizar: Los ensayos identificados deben contener datos mínimos a evaluar sobre la intervención, la población objetivo y los resultados hallados. Ejemplo de ello serían: Dosis administrada, Edad de la población intervenida o tiempo de tratamiento. A partir de esta información se podrá realizar un análisis comparativo a través de los diferentes ensayos clínicos.
6. Análisis estadístico: El proceso de análisis está diseñado de manera que pueda estimar el efecto general sobre el total de resultados evaluados en función de la representatividad y confiabilidad que presenta cada uno. A partir de un análisis preliminar sobre la heterogeneidad de los datos se determina si debe utilizar un modelo de efectos fijos o aleatorios.
7. Conclusiones y recomendaciones: A la luz de los resultados obtenidos, se presentan las conclusiones y se realiza un análisis comparativo con las políticas actuales.

4. Herramienta de análisis

Para el procesamiento y análisis de los datos encontrados se utilizará el *software* estadístico “Comprehensive Metaanalysis”, debido a que es una herramienta de libre acceso.

Capítulo IV. Búsqueda y manejo de la información

Como se señaló anteriormente, de acuerdo con la metodología escogida, la información a analizar consta de estudios que permitan evaluar el efecto de las intervenciones con MMN versus tratamiento con sulfato ferroso en niños menores de 5 años y mujeres embarazadas. Para la definición de los estudios a evaluar se definieron tres etapas: 1) Búsqueda e identificación de estudios, 2) definición de los criterios de selección de estudios y 3) extracción y codificación de la información.

1. Búsqueda e identificación de estudios

La búsqueda sistemática implicó determinar, en primer lugar, las bases de datos para la extracción de las publicaciones a analizar. Utilizando Cochrane Center Register of Controlled Trials (CENTRAL), de la Wiley Online Library y la librería nacional de medicina de Estados Unidos MEDLINE/PubMed³ se introducen las “palabras clave” y los conectores AND (que conecta una palabra con otra a partir de los títulos de los estudios publicados) o de ser el caso OR (quiere decir que ambas palabras pueden estar presentes o al menos una se encuentra en el título de los artículos publicados). Para la búsqueda específica se utilizaron los siguientes términos distribuidos en 4 bloques:

1. Condición clínica: (“anemia” OR “anemia ferropénica” AND “edad temprana” OR “embarazo”).
2. Tratamiento farmacológico: (“sulfato ferroso”, “multimicronutrientes”, “micronutrientes”, “hierro elemental”).
3. Diseño de los estudios (“meta-análisis” OR “ensayo clínico aleatorizado”).
4. Efectos del tratamiento: (“desarrollo cognitivo”, “desarrollo cerebral”, “crecimiento cerebral”).

Se realizaron las siguientes combinaciones para la búsqueda de literatura:

- “Sulfato ferroso” AND “multimicronutrientes”
- “Sulfato ferroso” AND “multimicronutrientes” AND “ensayo clínico aleatorizado”
- “Sulfato ferroso” AND “multimicronutrientes” AND “meta-análisis”
- “Sulfato ferroso” AND “micronutrientes”

³ La información obtenida en PubMed es producto de la búsqueda avanzada (*Advanced Research*) en ensayos clínicos. Encontrándose que hasta la fecha existen estudios en fase 1 y 2, es decir, aún se encuentran en reclutamiento de la información del estudio. Para fines del primer avance se tomará en cuenta aquellos documentos publicados a la fecha.

- “Sulfato ferroso” AND “micronutrientes” AND “embarazo”
- “Sulfato ferroso” AND “anemia”
- “Sulfato ferroso” AND “edad temprana”
- “Anemia ferropénica” OR “anemia” AND “ensayo clínico aleatorizado”
- “Anemia ferropénica” OR “anemia” AND “desarrollo cerebral”
- “Anemia ferropénica” OR “anemia” AND “desarrollo cognitivo” OR “desarrollo cerebral”
- “Micronutrientes” AND “desarrollo cerebral”
- “Micronutrientes” AND “desarrollo cognitivo” AND “anemia”
- “Micronutrientes” AND “edad temprana” OR “anemia” AND “ensayo clínico aleatorizado”
- “Micronutrientes” AND “edad temprana” OR “anemia” AND “meta-análisis”

2. Criterios de selección

Después de la búsqueda e identificación de más de 300 estudios en ambas bases de datos, se establecieron los siguientes criterios para determinar la muestra con la cual se trabajará. Cabe resaltar que los estudios seleccionados se manejarán de forma ordenada en una base de datos conjunta que nos permitirá elaborar un esquema de acuerdo con los siguientes criterios.

- Tipos de estudios: Ensayos clínicos aleatorizados.
- Tipos de participantes: Estudios que presenten resultados sobre tratamientos en niños menores de 5 años o en mujeres embarazadas con deficiencia de hierro.
- Tipo de intervención: Estudios que presenten resultados sobre intervenciones para disminuir la anemia por deficiencia de hierro administrando tratamiento de MMN versus el tratamiento convencional de sulfato ferroso.
- Idioma del estudio: Se priorizaron los estudios en idioma inglés, aunque también se tuvo en consideración aquellos estudios escritos en idioma español.
- País de origen: Se seleccionaron solo aquellos estudios que fueron llevados a cabo o presentan información sobre las poblaciones de América Latina, África o Asia.

Cabe mencionar que no se considerarán estudios realizados en América del Norte y en Europa, puesto que América Latina no es comparable antropométricamente con dichas poblaciones, así como tampoco el nivel socioeconómico, un factor importante para considerar que un sujeto no está expuesto a sufrir anemia debido a deficiencias de hierro producto de la falta económica para acceder a fuentes alimentarias ricas en hierro elemental.

3. Extracción y codificación de la información

Los estudios clínicos seleccionados deben ser procesados y codificados de acuerdo con variables seleccionadas. De esta manera, el meta-análisis pueda llevarse a cabo de manera ordenada y puede realizarse un primer mapeo de la calidad de la información recabada. La tabla 5 sintetiza las principales variables a revisar en cada estudio.

Tabla 5. Variables para revisión de cada estudio

Nº	Variables	Descripción
1	Autor	Autor o autores que realizaron el estudio
2	Cita bibliográfica	Nombre completo del estudio, incluyendo año, editorial ciudad, país, página de referencia.
3	Año de publicación	Año
4	País / Alcance	País donde se publicó el estudio y/o el país de la población evaluada.
5	Metodología utilizada	Ensayo clínico aleatorizado, intervención longitudinal, meta-análisis u otros.
6	Unidad del estudio	Niños menores de 5 años o mujeres embarazadas
7	Muestra	Número de personas evaluadas en el estudio
8	Tratamiento	Tipo de tratamiento que se administró: MMN o tratamiento convencional con sulfato ferroso.
9	Duración	Duración del tratamiento administrado
10	Dosis	Dosis administrada a la población en tratamiento
11	Efecto	Efecto encontrado de los grupos de tratamiento

Fuente: Elaboración propia 2016.

En el anexo 1 se puede revisar el primer avance sobre el procesamiento de los datos de los estudios seleccionados, de acuerdo con los parámetros antes mencionados.

La codificación de los estudios se llevará a cabo por dos revisores de manera independiente, quienes revisan el universo total de estudios encontrados. De acuerdo a la metodología sugerida para un metaanálisis, la primera etapa de selección se realiza a través de la revisión de los títulos y el *abstract* de los estudios. Solo para aquellos casos que generen la duda del revisor se procede a revisar el estudio completo. En segundo lugar, se realiza una comparación de la selección de ambos revisores y se procede a deliberar y llegar a un consenso.

Capítulo V. Análisis de la información

1. Programación y estadística

Meta-análisis

Para fines de nuestro estudio y sobre la base de la metodología planteada, detallaremos la importancia de realizar un meta-análisis en esta sección con el fin de posicionar el nivel de evidencia del presente documento. Las revisiones sistemáticas se definen como la agrupación de estudios que tienen como objetivo agrupar evidencia a través de la previa delimitación de criterios de elegibilidad con el fin de responder una pregunta de investigación específica a un tema. Para realizar en orden estas sistematizaciones se utilizan metodologías como el meta-análisis, que permiten reducir los sesgos dándole validez interna. Existen diferentes tipos de meta-análisis; el que emplearemos para efectos de este trabajo es aquel donde los datos agregados de cada estudio son tratados como datos individuales, lo que permite obtener un meta-análisis de mayor calidad y resultados más fiables. Sin embargo, una de las mayores observaciones a este tipo de documentos es su alto costo, producto de que se debe obtener los datos de las publicaciones. Asimismo, en algunos casos este tipo de investigación requiere de una inversión de tiempo mayor por parte de los investigadores, ya que se debe realizar una búsqueda profunda de estudios. Las principales ventajas que aporta esta metodología son el tamaño del efecto, la evaluación de la heterogeneidad, el sesgo de la publicación y el análisis de sensibilidad.

El meta-análisis permite obtener pesos a los valores de cada estudio dependiendo del tamaño de la muestra. Es así que los resultados individuales de los estudios se expresan de forma estandarizada, esto puede ser a través del riesgo relativo, *odds ratio* o diferencia entre los grupos; para el caso de nuestro estudio se expresará en *odds ratio*. Estos resultados se presentan a su vez en un gráfico de bosque, el cual es utilizado para brindar la información del meta-análisis.

Programando las variables

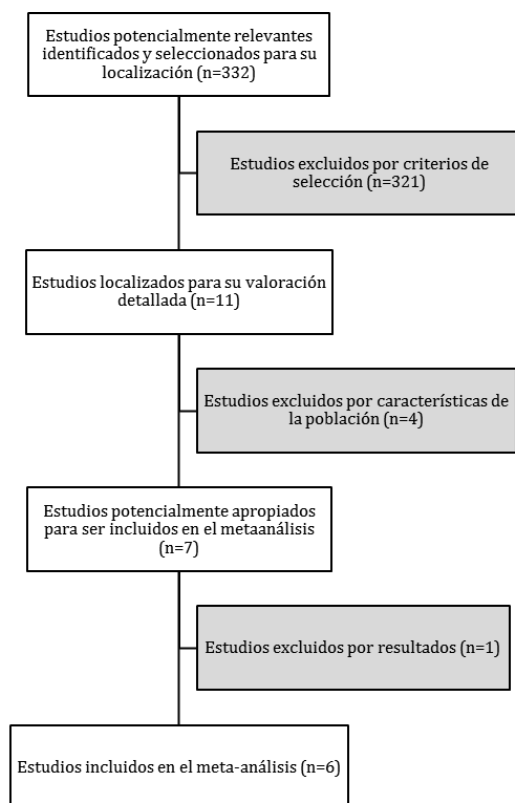
Para el análisis de los documentos que presentamos en el anexo 1 se utilizará la herramienta “Comprehensive Metaanalysis”. Para introducir los datos se requiere de la creación de un fichero texto y luego utilizaremos la función “read.table” para leer los datos.

En el fichero se ingresarán los datos de cada estudio de acuerdo con lo mostrado en el anexo 1. Para efectos del análisis estadístico se requiere ingresar información sobre los resultados de cada estudio.

2. Revisión sistemática

Se identificaron 332 estudios potencialmente relevantes, de los cuales se descartaron un total de 321 debido a que no cumplen con los criterios de selección (país, idioma, tipo de estudio, tipo de participantes, tipo de intervención). De los 11 estudios que pasaron este primer filtro, cuatro estudios fueron descartados debido a características relevantes de la población de estudio como por ejemplo: condiciones físicas previas a la anemia. Después de este filtro, la muestra de estudios potencialmente apropiados para ser incluidos en el meta-análisis se estimó en un total de siete estudios, de los cuales uno fue descartado debido a que, a pesar de cumplir todos los criterios, los resultados de las intervenciones no eran estadísticamente significativos. Por lo tanto, el análisis se realizó con una muestra final de seis estudios, los cuales representan un total de trece efectos de estudio, ya que algunos estudios presentan más de un efecto comparativo evaluado. En el gráfico 2 se observa una breve descripción del análisis realizado.

Gráfico 2. Diagrama de flujo del análisis de ensayos clínicos aleatorizados



Fuente: Elaboración propia 2016.

Para estimar el nivel de entendimiento entre los revisores se estimaron los indicadores p_o y kappa con valores de 98% y 0.71 respectivamente lo cual evidencia un nivel de entendimiento alto.

3. Análisis estadístico

Tamaño del efecto

El análisis estadístico busca en primera instancia determinar el tamaño del efecto medio de una intervención sobre el parámetro seleccionado, en este caso, el nivel de hemoglobina. Este efecto medio se construye sobre la base de los resultados de los estudios clínicos evaluados. Sin embargo, antes de poder integrar los resultados se debe comprobar que se esté utilizando una medida común en todos los estudios, así como su nivel de heterogeneidad.

En primer lugar, se debe definir si el parámetro evaluado está expresado como una variable discreta o continua, de manera que pueda ser traducido en un valor comparable entre estudios. En caso sea discreta, se utiliza como medida el *odds ratio* (OR), el riesgo relativo (RR) o la diferencia de riesgos (DR). Por otro lado, para las variables continuas se calcula una media ponderada o una media estandarizada. Para el presente meta-análisis se propone la utilización de *odds ratio* como unidad de medida estandarizada. El OR representa el ratio entre las probabilidades de éxito de dos situaciones. Tradicionalmente el OR se utiliza para comparar el efecto sobre las poblaciones de tratamiento y poblaciones de control, sin embargo, también se puede utilizar para la comparación entre dos tratamientos distintos. De esta manera, OR se define como (Catalán, Galindo, Martín, & Leiva, 2012):

$$OR = \frac{p_a/(1 - p_a)}{p_b/(1 - p_b)}$$

Donde p_a representa la probabilidad de éxito de la intervención a , y p_b , la probabilidad de éxito de la intervención b . Por lo tanto, el OR siempre se expresa en términos relativos a la probabilidad de éxito de un tratamiento frente a otro. La combinación de los resultados se puede realizar mediante dos modelos estadísticos: modelo de efectos fijos y modelo de efectos aleatorios. Si se asume que cualquier error estadístico proviene solo de la diferencia entre la población evaluada en cada estudio, ya que existe un único tamaño de efecto poblacional θ y cada estudio constituye una estimación de un efecto real, se utilizará el modelo de efectos fijos, el cual se define como:

$$T_k = \theta + \varepsilon_k, \quad \varepsilon_k \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

Donde T_k es el efecto del k -ésimo estudio, θ el efecto global sobre la población y ε_j es el error estadístico con media cero y varianza fija. En este caso, se considera que la variabilidad de los resultados se debe solo al muestreo de la población estudiada.

En este caso, para hallar el efecto medio se utiliza la siguiente fórmula (FISCAM, 2006):

$$\bar{T} = \frac{\sum_{i=1}^k w_i T_i}{\sum_{i=1}^k w_i}$$

Donde \bar{T} es el efecto medio que resulta de un promedio ponderado de los tamaños de efectos de cada estudio i (T_i) por la inversa de su varianza (w_i).

Sin embargo, también se puede considerar que, debido a que la selección de estudios es solo una muestra entre el universo de estudios posibles, existe un error adicional que responde a la selección de los estudios. Ante ello, se suma al error de muestreo de la población, el error de muestreo en los estudios y se utiliza un modelo de efectos aleatorios como el siguiente:

$$T_k = \mu_k + \varepsilon_k, \quad \varepsilon_k \sim N(0, \sigma_\varepsilon^2)$$

$$\mu_k = \theta + u_j, \quad u_j \sim N(0, \tau_\varepsilon^2)$$

Donde T_k ahora depende de dos errores ε_k y u_j . Con lo cual, el estimador del efecto medio final se calcula de manera similar al de efectos fijos, pero incorporando en w_i la varianza entre los estudios τ_ε^2 , con lo cual w_i quedaría de la siguiente manera:

$$w_i^* = \frac{1}{V(T_i) + \tau_\varepsilon^2}$$

Heterogeneidad

Si bien un meta-análisis realiza la integración de distintos resultados, se debe considerar que la variabilidad entre los resultados tampoco debería ser (en teoría) tan extrema. Ante ello, es necesario evaluar la heterogeneidad que puede existir entre los estudios y sus resultados. Por un lado, existe la heterogeneidad sobre las características de la población estudiada (edad, sexo, grado de enfermedad) y por otro, las diferencias entre los resultados de los estudios. Para revisar la viabilidad del meta-análisis se efectúan pruebas estadísticas que calculen dicha heterogeneidad. Una de las pruebas más utilizadas para ello es la Q de Cochrane.

$$Q = \sum w_i (T_i - \bar{T})^2$$

Donde Q es la suma ponderada de las desviaciones del tamaño de efecto de cada estudio sobre el tamaño de efecto global. Esta prueba tiene una distribución chi-cuadrado con k-1 grados de libertad, donde k representa el número de estudios incorporados en el meta-análisis. La hipótesis nula en este caso será que las diferencias entre los estudios se deben al azar. Lamentablemente, esta prueba no es muy potente y suele fallar cuando se evalúan grupos de estudios pequeños. Ante esto se evaluará la conveniencia de su utilización de acuerdo con el número final de estudios incorporados al meta-análisis.

Una prueba alternativa para evaluar la heterogeneidad entre los estudios es el I² (Higgins & Thompson, 2002) el cual representa la variabilidad debida a la heterogeneidad frente a la variabilidad total. Este indicador puede estimar a partir del resultado de Q:

$$I^2 = \frac{Q - (k - 1)}{Q}$$

Su valor va desde 0% a 100%, determinando una heterogeneidad baja, moderada o alta. Finalmente, diversos autores proponen la utilización de una herramienta gráfica llamada gráfico de L'Abbé, el cual analiza la relación entre las probabilidades de éxito de un tratamiento frente a las probabilidades del otro.

Solo cuando se haya determinado la conveniencia de utilizar *odds ratio* como unidad de medida y un adecuado nivel de heterogeneidad entre los estudios seleccionados se podrá proceder a comparar el tamaño de los efectos encontrados mediante un análisis de sensibilidad.

Meta-regresión

La meta-regresión es una herramienta de análisis complementario que permite evaluar la relación entre características de los estudios y la variabilidad de los resultados. Para ello, se asigna un peso a cada estudio y se selecciona un tipo de modelo (efectos fijos o aleatorios). Asimismo, se utiliza una variación del estadístico R² para identificar la capacidad de las características de explicar el tamaño del efecto evaluado.

Una vez realizada la meta-regresión, se utilizará el estadístico Z para realizar el test de significancia individual de los coeficientes. Para el análisis de significancia conjunta se utilizará el estadístico Q.

Para la presente investigación se propone realizar una meta-regresión sobre las siguientes características de los estudios:

- Tamaño de la dosis: De acuerdo con la investigación realizada, se ha reportado una alta variabilidad respecto a la dosis administrada de sulfato ferroso y MMN.
- Tiempo de administración: Se ha encontrado que el tiempo de administración de la suplementación varía entre 2 y 6 meses, lo cual podría presentar cambios significativos en el tamaño del efecto.
- Intervalo de administración: Las dosis entregadas varían desde diaria hasta semanal.
- Tipo de población en tratamiento: Se analizan dos grupos, los cuales podrían presentar resultados distintos de acuerdo a su naturaleza: niños menores de 36 meses y mujeres embarazadas.

Capítulo VI. Resultados

La estrategia de búsqueda en diferentes bases de datos permitió encontrar un total de 7 estudios para el ingreso del análisis, tal como se observa en el gráfico 3.

El gráfico 3 es la representación del *forest plot* o árbol de efectos, que es una herramienta común para la representación de los resultados de un meta-análisis. En la columna izquierda se encuentran listados los estudios evaluados, mientras que el eje horizontal muestra el tamaño del efecto promedio. En este caso, dado que no se evalúa un grupo de control contra un grupo de tratamiento, sino que se busca conocer el efecto de un tratamiento contra otro, los valores horizontales representan la potencia de uno con otro estudio, definiéndose de la siguiente manera⁴:

$$OR = \frac{\text{Prevalencia de Anemia}_{MMN}/(1 - \text{Prevalencia de Anemia}_{MMN})}{\text{Prevalencia de Anemia}_{SF}/(1 - \text{Prevalencia de Anemia}_{SF})}$$

Siendo que los valores mayores a 1 mostrarían un mayor efecto del sulfato ferroso, mientras que los menores a 1 de los MMN.

Modelos sobre el efecto promedio

Como se comentó anteriormente, el tamaño del efecto de cada uno de los estudios se expresa a manera de *odds ratio* o ratio de probabilidad. Estos efectos están expresados en el gráfico a manera con puntos y líneas horizontales, los puntos explicando el efecto promedio individual y las líneas el tamaño del intervalo de confianza (IC). En el gráfico se puede observar el intervalo de confianza al 95% de cada uno de los estudios seleccionados. Se debe recordar que la comparación se basa entonces en un indicador de la prevalencia de la anemia, donde se comparan ambos tratamientos, sulfato ferroso y MMN.

Los resultados muestran que existen estudios que presentan efectos significativos al recibir como tratamiento sulfato ferroso, así como también MMN. De esta manera, bajo un modelo de efectos aleatorios, el efecto promedio sería $OR_{\text{random}}=0,973$ con un intervalo de confianza (IC) de 95%, un límite inferior (LI) de 0,782 y un límite superior (LS) de 1,21. Por otro lado, bajo el modelo de efectos fijos, el efecto promedio sería $OR_{\text{fixed}}=0,959$ con un IC de 95%, un LI=0,786 y LS=1,17. Para el modelo de efectos fijos $T^2=0,018$, siendo T^2 un estimador de τ^2 que representa la variancia del efecto real.

⁴ Para los estudios con población de madres embarazadas se utiliza como indicador la prevalencia del bajo peso al nacer.

Gráfico 3. Forest plot de meta-análisis de MMN versus sulfato ferroso para el tratamiento de anemia infantil

Model	Study name	Statistics for each study					Odds ratio and 95% CI					Weight (Fixed)	Weight (Random)
		Odds ratio	Lower limit	Upper limit	Z-Value	p-Value	0.01	0.10	1.00	10.00	100.00	Relative weight	Relative weight
	C1.1.A	2.329	1.121	4.840	2.265	0.023						7.39	7.90
	C1.1.B	0.607	0.254	1.449	-1.124	0.261						5.23	5.78
	C1.3.A	1.346	0.642	2.821	0.787	0.431						7.22	7.74
	C1.3.B	0.880	0.415	1.867	-0.333	0.739						6.99	7.52
	C1.6.A	1.080	0.499	2.340	0.195	0.845						6.62	7.16
	C1.6.B	0.525	0.225	1.224	-1.492	0.136						5.51	6.07
	SC1 - MN1	0.866	0.560	1.340	-0.645	0.519						20.78	18.42
	SC1 - MN2	0.714	0.455	1.119	-1.469	0.142						19.54	17.60
	SC2.A	1.885	0.446	7.969	0.861	0.389						1.90	2.22
	SC2.B	1.969	0.496	7.818	0.963	0.336						2.08	2.42
	SC2.C	1.105	0.262	4.671	0.136	0.892						1.90	2.22
	SC2.D	1.050	0.249	4.422	0.067	0.947						1.91	2.23
	SC3.A	1.052	0.605	1.829	0.179	0.858						12.92	12.73
Fixed		0.959	0.786	1.170	-0.411	0.681							
Random		0.973	0.782	1.210	-0.250	0.803							

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

Fuente: Elaboración propia 2016.

Al evaluar los intervalos de confianza de los efectos individuales, lo primero que se concluye es que estos presentan un rango amplio, ello respondiendo principalmente al número pequeño de muestra de muchos de los estudios. A pesar de esto, dado que se ha comprobado la significancia individual, es interesante evaluar el comportamiento de estos. Es así como se observa que muchos de estos intervalos, representados como una línea horizontal, cruzan el eje central de 1, donde el efecto entre una u otra intervención sería semejante. Asimismo, dado que el OR promedio cruza el 1, ello brinda un indicio que el efecto de los tratamientos es equivalente.

Es importante precisar que, si bien se muestran los resultados del modelo fijo y aleatorio, el análisis se centra en el modelo de efectos aleatorios debido a que los estudios evaluados provienen de distintos países y poblaciones.

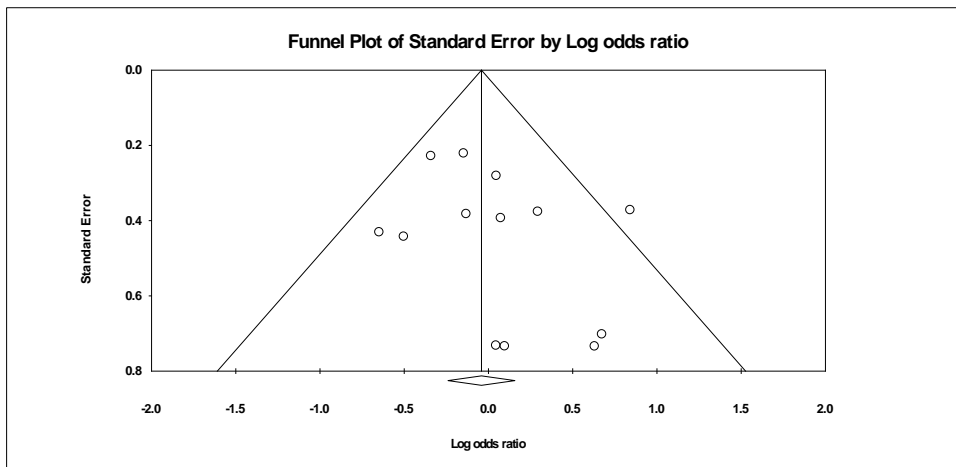
Pruebas de heterogeneidad

La heterogeneidad del modelo ha sido medida para un modelo de efectos fijos usando los estadísticos Q e I^2 . El estimador Q y su *p-value* permiten evaluar si la dispersión de los efectos observados se debe solo a un error *muestral* o está ligado a las características independientes de los estudios. Por su parte, el estimador I^2 muestra qué proporción de variancia observada es real, tomando valores de 0% a 100%, siendo que valores más cercanos a cero indicarían que la dispersión responde únicamente al error *muestral*. Por lo tanto, para el modelo evaluado: $Q_{(12)}=13,51$ (*p-value*=0,33) e $I^2=11,21\%$, resultados que evidenciarían que la dispersión de los efectos observados entre los estudios se debe solo al error *muestral*.

Pruebas de sesgo de publicación

Para determinar la presencia de un sesgo de publicación, se generó en primer lugar un *funnel plot* o gráfico de embudo, presentado en el gráfico 4. En la ausencia de un sesgo de publicación se esperaría que los estudios estén distribuidos simétricamente a cada lado del efecto medio, mientras que en presencia de un sesgo de publicación se encontrarían algunos estudios concentrados simétricamente en la parte superior del gráfico, algunos estudios faltantes en la zona del medio y una distribución más asimétrica en la zona inferior.

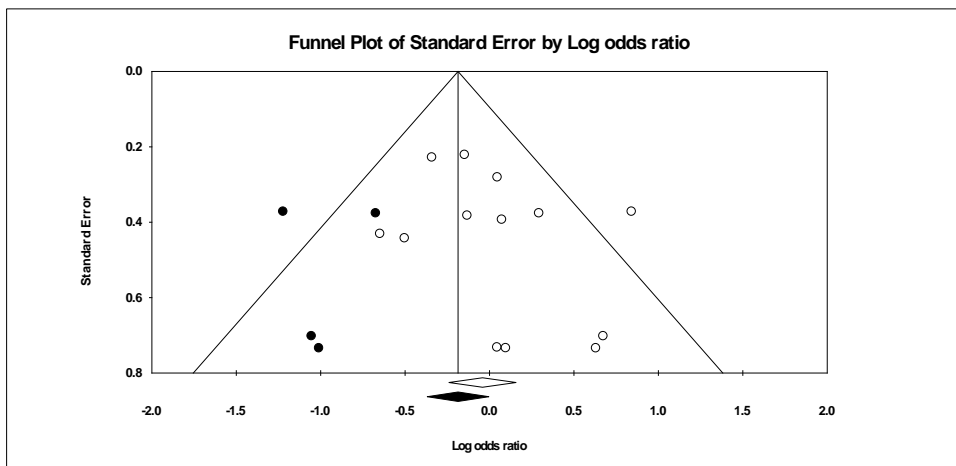
Gráfico 4. *Funnel plot* de errores estándar versus *log odds ratio*



Fuente: Elaboración propia 2016.

De acuerdo con lo observado en el gráfico 4 existiría un sesgo de publicación, lo cual se traduce en que se necesitarían más estudios que generen un balance en el grupo. Con esta evidencia se generó un *funnel plot* con los estudios faltantes (gráfico 5).

Gráfico 5. *Funnel plot* de errores estándar versus *log odds ratio* con estudios faltantes



Fuente: Elaboración propia 2016.

El gráfico 5 indica cuantos estudios serían necesarios para balancear la muestra de estudios. Sin embargo, se observa que el límite superior logaritmo del *odds ratio* cruzaría cero, es decir, el valor del OR podría seguir siendo 1, ante lo cual, los resultados del meta-análisis no cambiarían significativamente aun agregando los 4 estudios faltantes. Para validar lo encontrado se realizó el test *Fail-Safe N* de Rosenthal, el cual indicó que se necesitarían 13 estudios más para que los

resultados fueran no significativos. Sin embargo, considerando que el OR promedio estimado es cercano a 1, el test de Rosenthal no resulta adecuado para una correcta interpretación sobre el sesgo de publicación. Ante ello, se procedió a complementar el análisis con otros indicadores.

El test de Kendall resultó con un valor de $\tau = 0.11$ con una cola $p = 0.29$ y con dos colas $p = 0.58$. Por su parte, el test de intercepto de Egger produjo un intercepto de $\beta = 0.96$ con $t(11) = 1.25$ y un p -value para dos colas de 0.23. Estos dos resultados confirman que no existe un sesgo de publicación.

Meta-regresión

Con el fin de evaluar la asociación entre la periodicidad de la administración del tratamiento de MMN y el efecto de cada estudio, se realizó una meta-regresión. Para ello, se trabajó con un intercepto y una variable *dummy* que toma el valor de 1 si la administración del suplemento es diaria y 0 si la administración es semanal. La meta-regresión presentó un p -value=0,0183, con un grado de libertad, asimismo la variable evaluada presenta un coeficiente de -0,58 con un IC=95%, indicando una relación negativa con la variable independiente OR.

Capítulo VII. Discusión

El meta-análisis encontró que el efecto promedio, es decir OR, sería cercano a 1, es decir, la efectividad del tratamiento con MMN sería equivalente a la efectividad del tratamiento con SF. Sin embargo, al comparar los límites de confianza con los márgenes de equivalencia propuestos por el *Food and Drugs Administration*, se comprueba que esa equivalencia es marginal. Es decir, la efectividad de ambas estrategias es marginalmente equivalente.

Cabe señalar que el estudio mide la efectividad específica de la ingesta de MMN versus SF, mas no la efectividad de las campañas en general, considerando aspectos logísticos, administrativos o de capacidades, que podrían alterar el efecto real. De esta manera, existirían factores exógenos, tales como la disposición de la población para su consumo (Creed-Kanashiro, Bartolini, & Arevalo, 2016), o el hecho que exista un rechazo a los MMN por parte de las madres de familia que acuden a los centros de salud para recibir tratamientos médicos (Aquino, 2016).

Para determinar la precisión de los resultados se utilizó un índice de heterogeneidad basado en los estadísticos Q e I^2 , debido a su facilidad de interpretación y que miden el grado de dispersión entre los resultados de diferentes estudios, es decir, la proporción de la variación de estudios respecto de la variación total. Este análisis ha permitido validar, en cierta medida y sujeto a las restricciones de los indicadores, la precisión de los resultados respecto al número de estudios abordados para la evaluación.

A partir de los resultados de los test de heterogeneidad se encontró que las características propias de cada estudio no tendrían un impacto significativo en la variabilidad de los efectos. Esto se debería, principalmente, a la poca variabilidad de los resultados frente a las características comparables de cada uno de los estudios, como tiempo de la intervención o dosis administrada. Sin embargo, un punto importante a resaltar es que la información específica sobre las características de la población evaluada no se encuentra disponible en todos los estudios por igual. Esto resulta relevante desde un punto de vista comparativo entre los estudios, ya que características como la edad de las madres embarazadas o las condiciones de vida de los niños podrían ser determinantes e importantes sobre el tamaño de los efectos.

A pesar de esto, se realizó una meta-regresión respecto a la periodicidad con la que se administran los MMN y la efectividad de los tratamientos. Ello debido a que la evidencia encontrada en la revisión bibliográfica creaba una duda razonable sobre una posible asociación entre ellos

(Ramakrishnan, González-Cossío, Neufeld, Rivera, & Martorell, 2003). De esta manera, los resultados de la meta-regresión arrojaron que existe una asociación entre la actual estrategia de salud impartida por el Ministerio de Salud (suministración diaria de MMN) y la efectividad de los MMN. Es decir, se observa una efectividad mayor para la resolución de la anemia infantil al proveer MMN con dosis diarias en comparación de dosis semanales. Por lo tanto, siendo el intervalo de la intervención con MMN, las condiciones de la entrega y consumo son primordiales para el éxito de la estrategia. Observamos que los niveles de anemia infantil en el 2015 se incrementaron con respecto al año 2014, de 47% a 44%. Un estudio realizado en tres regiones del Perú (Apurímac, Ayacucho y Cajamarca) muestra que un problema es la aceptación por parte de la población de los MMN, como medio de preparación y consumo. Se observan dos escenarios en la entrega del MMN: 1. El personal de salud que reparte los sobres menciona que existen diversos factores que se presentan durante la entrega, desde la explicación de cómo preparar los MMN, ya que los padres de familia o cuidadores requieren más información sobre el porqué se debe consumir este producto y la falta de promotores que visiten la comunidad, 2. Como perciben los pobladores el uso de MMN con respecto a la entrega de medicinas provistas por el personal de salud de los puestos de atención de las comunidades, es decir las madres confían en productos farmacéuticos que en los MMN para combatir la anemia por deficiencia de hierro (Creed-Kanashiro, Bartolini, & Arevalo, 2016).

En ese sentido, se realizó una entrevista al Sr. Óscar Aquino, especialista en nutrición y gestor del Programa de Micronutrientes, presentándole los resultados hallados en el presente estudio. La respuesta inmediata sobre el problema de la implementación de la estrategia de MMN en el Perú, es la logística de la adquisición del producto y a su vez la aceptación del mismo por parte de la población (Aquino, 2016). En India, al verse esta situación del inadecuado consumo de micronutrientes, se realizó una intervención de visitas domésticas a las mamás de aquellos niños de 3 - 15 meses, reforzando las prácticas alimentarias, y el consumo de micronutrientes; esta intervención permitió que se incrementen los niveles de hemoglobina, así como el consumo adecuado de alimentos (Vazir *et al.* 2013).

Los resultados permiten evidenciar que la efectividad comparativa de los tratamientos evaluados no presenta dependencia del lugar o país donde se implementa. Es decir, ambos presentarían efectos semejantes si fueran implementados en distintos lugares. Sobre esto, es importante señalar que todos los estudios al estar basados en experimentos aleatorizados, realizan un seguimiento riguroso a la suministración por parte de los especialistas de salud, lo cual podría variar frente a situaciones sin monitoreo, en las cuales los especialistas de salud no tengan las capacidades

necesarias.

La información de los costos sobre el Programa de MMN es escasa. Sin embargo, para realizar una adecuada recomendación de política pública es necesario realizar un estudio que potencie la evidencia científica de la entrega de MMN y que este asociado a un análisis de costos. Este estudio no objetiviza este punto, debido a que el enfoque consiste en determinar con evidencia científica que el tratamiento de la anemia con MMN versus sulfato ferroso es una adecuada política pública bien sustentada. Sin embargo, ambos puntos no pueden ser analizados por separado para una adecuada toma de decisiones, es por esto que, al indagar sobre los costos de ambos programas, se encontró que la información disponible del Ministerio de Economía y Finanzas presenta data sobre los costos de la entrega de sulfato ferroso para niños menores de 36 meses y mujeres embarazadas de manera general, más no se especifica información sobre MMN.

Es importante señalar que, si bien este estudio permitirá un mejor enfoque de la política de suplementación para el combate de la anemia, es de vital importancia contar con estudios clínicos enfocados en analizar el tratamiento para anemia infantil y/o en el embarazo comparando los MMN versus el tratamiento convencional con el fin de reflejar la realidad del Perú. Considerar un estudio como eje para realizar una política pública en nuestro país, significa extrapolar diferentes realidades de toma de uso de los MMN a nivel nacional, esto si bien es un avance de evidencia científica, es necesario replicarlo y compararlo en poblaciones a todos los ámbitos, tanto rural como urbano. Los estudios clínicos estudiados en el extranjero son estadísticamente significativos, siempre contendrán cierto sesgo debido a temas sociales, culturales y de línea base diferentes a nuestra realidad.

Conclusiones y recomendaciones

1. Conclusiones

El presente estudio demuestra validez científica para recomendar, como nivel de evidencia 1, que la entrega de MMN y sulfato ferroso presentan un efecto promedio marginalmente equivalente para combatir como tratamiento, la anemia infantil en niños de entre 6 a 36 meses y en madres embarazadas.

Considerando que ambos tratamientos tienen efectos marginalmente equivalentes en la prevalencia de la anemia, se encontró evidencia que el tratamiento diario con multimicronutrientes podría incrementar ligeramente su efectividad frente al tratamiento con sulfato ferroso.

Si bien los resultados son concluyentes respecto a la no-causalidad que existe entre las características de los estudios y la variación del efecto comparativo de los tratamientos para combatir la anemia, sería importante generar evidencia cualitativa que explique los resultados respecto a la variable periodicidad de administración de los MMN.

Por otro lado, contar con un adecuado acceso a la información (conocer los costos de reducción de anemia) asociado a las políticas de salud basadas en evidencia científica permitiría dar un mayor soporte a la gestión pública a través de la recomendación de tratamientos más costo-efectivos.

2. Recomendaciones

Dado que el meta-análisis mide la efectividad de la adecuada administración de los tratamientos y a la luz de los resultados del estudio, se debe priorizar aquel tratamiento que tenga mayor aceptación entre la población. Ello considerando que existe un problema latente en el Perú respecto a la falta de capacitación de las madres y cuidadores de los niños para el uso adecuado en cuanto al consumo y utilización de los MMN.

A la luz de los resultados de la meta-regresión, se debe considerar la necesidad de realizar estudios cualitativos sobre la efectividad del tratamiento con MMN, los cuales permitan entender los resultados con mayor claridad.

El meta-análisis se presenta como una técnica de evaluación alternativa o complementaria para el análisis de las políticas públicas. En ese sentido, debe promoverse su difusión, tanto a nivel académico como en la función pública, como herramienta para una gestión basada en evidencia.

Finalmente, se recomienda considerar la incorporación del actual documento en la actual directiva sanitaria, como hallazgo científico de nivel de evidencia 1.

Bibliografía

- Aquino, O. (2016). Entrevista realizada por Pérez Campos, P. y Rona Maldonado, N. en el Ministerio de la Mujer. Presentación de estudio de anemia infantil en el Perú. Lima, Perú.
- Beard, J. R., & Connor, J. R. (2003). "Iron status and neural functioning". *Annual Reviews of Nutrition*, 23, 41-58.
- Beard, J. L., Connor, J. R., & Jones, B. C. (1993). "Iron in the brain". *Nutrition Reviews*, 51(6), 157-170.
- Borenstein, M., Hedges, L., Higgins, J., & Rothstein, H. (2009). *Introduction to metaanalysis*. Wiley: Chichester.
- Catalán, M., Galindo, M., Martín, J., & Leiva, V. (2012). "Métodos de integración de odds ratio basados en meta-análisis usando modelos de efectos fijos y aleatorios útiles en salud pública". *Revista Colombiana de Estadística*, 35(2), 205-222.
- Christian, P., West, K., Leclercq, S., Pradhan, E., Katz, J., & Sommer, A. (2003). "Effects of maternal micronutrient supplementation on fetal loss and infant mortality: a cluster-randomized trial in Nepal". *The American Journal of Clinical Nutrition*, 78, 1194-1202.
- Creed-Kanashiro, H., Bartolini, R., & Arevalo, V. (2016). "Promoting multi-micronutrient powders (MNP) in Peru: acceptance by caregivers and role of health personnel". *Maternal & Child Nutrition*, 12, 152-163.
- Donato, H., Rapetti, M. C., Morán, L., & Cavo, M. (2007). "Comparación entre hierro polimaltosa y sulfato ferroso para el tratamiento de la anemia ferropénica: estudio prospectivo aleatorizado". *Archivos Argentinos de Pediatría*, 105(6), 491-497.
- FAO, FIDA, PMA (2015). *El estado de la inseguridad alimentaria en el mundo. Cumplimiento de los objetivos internacionales para 2015 en relación con el hambre*. Roma: FAO.
- Felt, B. T., Beard, J. L., Schallert, T., Shao, J., Aldridge, J. W., & Connor, J. R. (2006). "Persistent neurochemical and behavioral abnormalities in adulthood despite early iron supplementation for perinatal iron deficiency anemia in rats". *Behavioral Brain Research*, 171(2), 261-270.
- FISCAM (2006). *Revisiones sistemáticas en las ciencias de las vidas: El concepto de salud a través de la evidencia científica*. Toledo, España: Fundación para la Investigación Sanitaria en Castilla-La Mancha (FISCAM).
- Gardner, G. E. (1977). "Physical work and metabolic stress in subjects with iron deficiency anemia". *American Journal of Clinical Nutrition*, 30, 910-917.

- Giménez, A. (2012). “¿Qué es un meta análisis? y ¿Cómo leerlo?”. *Biomedicina*, 7(1), 16-27.
- Goldman-Rakic, P. (1987). “Development of cortical circuitry and cognitive function”. *Child Development*, 58(3), 601-622.
- Gueri, M. (1994). *Presentación del número monográfico: Deficiencias de micronutrientes en las Americas*. Washington: Organización Panamericana de Salud, Programa de Alimentación y Nutrición.
- Higgins, J., & Thompson, S. (2002). “Quantifying heterogeneity in a meta-analysis”. *Statistics in Medicine*, 21, 1539-1558.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI (2016). *Perú: Indicadores de Resultados de los Programas Estratégicos, 2009-2015*. Lima, Perú: INEI.
- Instituto Nacional de Estadística e Informática - INEI (2014). *Encuesta Demográfica y de Salud Familiar*. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Lima: INEI.
- INS (2012). *Eficacia y efectividad de la suplementación de micronutrientes para la prevención de anemia, enfermedades y un adecuado crecimiento lineal y desarrollo cognitivo en la población infantil de 6 a 36 meses de edad*. Lima, Perú: INS.
- Johnson, S. P. (2003). “The nature of cognitive development”. *Trends in Cognitive Science*, 7(3), 102-104.
- Kaestel, P., Michaelsen, K., P., A., & Friis, H. (2005). “Effects of prenatal multimicronutrient supplements on birth weight and perinatal mortality: a randomized, controlled trial in Guinea-Bissau”. *European Journal of Clinical Nutrition*, 9, 1081-1089.
- Kemmer, T., Omer, P., Gidvani-Diaz, V., & Coello, M. (2012). “Acceptance and Effect of Ferrous Fumarate containing Micronutrient Sprinkles on Anemia, Iron Deficiency and Anthropometrics in Honduran Children”. In D. S. Silverberg, *Anemia* (pp. 191-208). InTech.
- Leung, A., & Chang, K. (2001). “Iron deficiency anemia”. *American Journal of Clinical Nutrition*, 48, 385-408.
- Llanos, A., Oyarzún, M., Bonvecchio, A., Rivera, J., & Uauy, R. (2007). “Are research priorities in Latin America in line with the nutritional problems of the population?”. *Public Health Nutrition*, 11(5), 466-477.
- Lu, W., Lu, M., Li, Z. & Zhang, C. (2014). “Effects of Multimicronutrient Supplementation during Pregnancy on Postnatal Growth of Children under 5 Years of Age: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials”. *Plos One*, 9.
- Luo, R., Shi, Y., Zhou, H., Yue, A., Zhang, L., & Sylvia, L. (2015). “Micronutrients deficiencies and development delays among infants: evidence from a cross-sectional survey in rural China”. *British Journal of Medicine*, 5.

- Ministerio de Salud - Minsa (2016). *Resolución Ministerial N° 055-2016*. Lima: Minsa.
- Minsa (2016). *DIRECTIVA SANITARIA N° 068 -MINSA/DGSP. V.01. Directiva sanitaria que establece la suplementación con multi y micronutrientes y hierro para la prevención de anemia en niñas y niños menores de 36 meses*. Lima: Minsa.
- Minsa (2015). *Resolución Ministerial N° 028-2015 que aprueba la Guía Técnica: Guía de Práctica Clínica para el Diagnóstico y tratamiento de la anemia por deficiencia de hierro en niñas, niños y adolescentes en Establecimientos de salud de primer nivel de atención*. Lima: Minsa.
- Munares-García, O., & Gómez-Guizado, G. (2014). “Niveles de hemoglobina y anemia en gestantes adolescentes atendidas en establecimientos del Ministerio de Salud del Perú, 2009-2012”. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 31(3), 501-508.
- Nogueira, F., Santos, P., Costa, C., Meira, S., & Madeiro, A. (2013). “Daily and Weekly Iron Supplementations are Effective in Increasing Hemoglobin and Reducing Anemia in Infants”. *Journal of Tropical Pediatrics*, 59(3).
- O’Brien, K., Zavaleta, N., Caulfield, L., Yang, D., & Abrams, S. (1999). “Influence of prenatal iron and zinc supplements on supplemental iron absorption, red blood cell iron incorporation, and iron status in pregnant Peruvian women”. *American Journal of Clinical Nutrition*, 69, 509-515.
- Organización Mundial de la Salud - OMS (2011). *Concentraciones de hemoglobina para diagnosticar la anemia y evaluar su gravedad*. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.
- OMS (2008). *Global Database on Anaemia: Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005*.
- OMS (2007). *Assessing the iron status of populations: Report of a joint World Health Organization/Centers for Disease Control and Prevention technical consultation on the assessment of iron status at the population level*. http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/anaemia_iron_deficiency/9789241596107.pdf
- ONU (2015). *Programa de las Naciones Unidas para el Desarrollo*. Retrieved from <http://www.undp.org/content/undp/es/home/sustainable-development-goals.html>
- Pasricha, S., Drakesmith, H., Black, J., Hipgrave, D., & Biggs, B. (2013). “Control of iron deficiency anemia in low- and middle-income countries”. (T. A. Hematology, Ed.) *Blood Journal*, 121(14), 2607-2017.
- Pasricha, S., Hayes, E., Kalumba, K., & Biggs, B. (2013). “Effect of daily iron supplementation on health in children aged 4-23 months: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials”. (G. Health, Ed.) *The Lancet*, 1(2), e77-e86.

- Primo, J. (2003). “Niveles de evidencia y grados de recomendación (I y II)”. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día*, Vol. 2 - N°. 2. <http://www.svpd.org/mbe/niveles-grados.pdf>
- Ram, D., Ead, A., Flha, K., Jma, V., & Jgaj, H. (2001). “Impact of iron supplementation and deworming on growth performance in preschool Beninese children”. *European Journal of Clinical Nutrition*, 55, 223- 228.
- Ramakrishnan, U., González-Cossío, T., Neufeld, L., Rivera, J., & Martorell, R. (2003). “Multiple micronutrient supplementation during pregnancy does not lead to greater infant birth size than does iron-only supplementation: a randomized controlled trial in a semirural community in Mexico”. *American Society for Clinical Nutrition*, 77, 720-725.
- Rohner, F., Northrop-Clewes, C., Tschannen, A., Bosso, P., Kouassi, V., & Erhard, J. (2013). “Prevalence and public health relevance of micronutrient deficiencies and undernutrition in pre-school children and women of reproductive age in Côte de Ivore, West Africa”. *Public Health Nutrition*, 17(9), 2016-2028.
- Rouse, D. J. (2003). “Potential Cost-effectiveness of nutrition interventions to prevent adverse pregnancy outcomes in the developing world”. *The Journal of Nutrition*, 133(5), 1640-1644.
- Rousseau, D. (2012). *The Oxford Handbook of Evidence – Based Management*. London: Oxford University Press.
- Short, M., & Domagalski, J. (2013). “Iron Deficiency Anemia: Evaluation and Management”. *American Family Physician*, Volume 87(2), 99-104.
- Stufflebeam, D., & Coryn, C. (2014). *Evaluation Theory, Models and applications* (2da ed.). San Francisco: Jossey Bass.
- Tan-Torres, T., Aikins, M., Black, R., Wolfson, L., Hutubessy, R., & Evans, D. (2005). “Achieving the millennium development goals for health. Cost effectiveness analysis of strategies for child health in developing countries”. *British Medical Journal*, 1-6.
- Untoro, J., Karyadi, E., Wibowo, L., Erhardt, M., & Gross, R. (2005). “Multiple Micronutrient Supplements Improve Micronutrient Status and Anemia But Not Growth and Morbidity of Indonesian Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial”. *The Journal of Nutrition*, 135(3), 639-645.
- Vazir, S., Engle, P., Balakrishna, N., Griffiths, P. L., Johnson, S. L., & Creed-Kanashiro, H., (2013). “Cluster-randomized trial on complementary and responsive feeding education to caregivers found improved dietary intake, growth, and development among rural Indian toddlers“. *Maternal & Child Nutrition*, 9(1), January, 99-117.

Anexos

Anexo 1. Estudios incluidos en el meta-análisis

Código	Nombre del artículo	Autores	Población	Tiempo	Intervalo de Dosis MMN	Intervalo de Dosis SF	Dosis MMN	Dosis SF	SMP_SF	SMP_MMN	P_SF	Event_SF	P_MMN	Event_MMN	OR
C1.1.A	Efficacy of Multiple Micronutrient Supplementation for Improving Anemia, Micronutrient Status, Growth, and Morbidity of Peruvian Infants	Guillermo López de Romaña, Sandra Cusirramos, Daniel López de Romaña, and Rainer Gross	Niños de 0 a 6 meses	24 semanas	Semanal	Diario	20	10	74	65	0,232	17,168	0,413	26,845	2,32908418
C1.1.B	Efficacy of Multiple Micronutrient Supplementation for Improving Anemia, Micronutrient Status, Growth, and Morbidity of Peruvian Infants	Guillermo López de Romaña, Sandra Cusirramos, Daniel López de Romaña, and Rainer Gross	Niños de 0 a 6 meses	24 semanas	Diario	Diario	10	10	74	63	0,232	17,168	0,155	9,765	0,607223016
C1.3.A	Multiple Micronutrient Supplements Improve Micronutrient Status and Anemia But Not Growth and Morbidity of Indonesian Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Juliawati Untoro, Elvina Karyadi, Lindawati Wibowo, Maria Wijaya Erhardt, and Rainer Gross	Niños de 6 a 12 meses	23 semanas	Semanal	Diario	14	10	58	60	0,362	20,996	0,433	25,98	1,345912869
C1.3.B	Multiple Micronutrient Supplements Improve Micronutrient Status and Anemia But Not Growth and Morbidity of Indonesian Infants: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Juliawati Untoro, Elvina Karyadi, Lindawati Wibowo, Maria Wijaya Erhardt, and Rainer Gross	Niños de 6 a 12 meses	23 semanas	Diario	Diario	7	10	58	62	0,362	20,996	0,333	20,646	0,879894307
C1.6.A	Multiple Micronutrient Supplementation Improves Anemia, Micronutrient Nutrient Status, and Growth of Vietnamese Infants: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial	Le Thi Hop and Jacques Berger	Niños de 6 a 12 meses	24 semanas	Semanal	Diario	14	10	55	55	0,364	20,02	0,382	21,01	1,08001707
C1.6.B	Multiple Micronutrient Supplementation Improves Anemia, Micronutrient Nutrient Status, and Growth of Vietnamese Infants: Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial	Le Thi Hop and Jacques Berger	Niños de 6 a 12 meses	24 semanas	Diario	Diario	7	10	55	52	0,364	20,02	0,231	12,012	0,524857457
SC1 - MN1	Effects of prenatal multimicronutrient supplements on birth weight and perinatal mortality: a randomized, controlled trial in Guinea-Bissau	P Kæstel, K F Michaelsen, P Aaby and H Friis	Mujeres embarazadas (22 ±7 semanas)	16.6±7.1 semanas	Diario	Diario	30	60	366	360	0,136	49,776	0,12	43,2	0,86631016
SC1 - MN2	Effects of prenatal multimicronutrient supplements on birth weight and perinatal mortality: a randomized, controlled trial in Guinea-Bissau	P Kæstel, K F Michaelsen, P Aaby and H Friis	Mujeres embarazadas (22 ±7 semanas)	16.6±7.1 semanas	Diario	Diario	30	60	366	374	0,136	49,776	0,101	37,774	0,713734214
SC2.A	Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial	Anna Christofides, Kwaku Poku Asante, Claudia Schauer, Waseem Sharieff, Seth Owusu-Agyei and Stanley Zlotkin	Niños de 6 a 18 meses	8 semanas	Diario	Diario	12,5	15	18	20	0,22	4	0,35	7	1,909090909

SC2.B	Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial	Anna Christofides, Kwaku Poku Asante, Claudia Schauer, Waseem Sharieff, Seth Owusu-Agyei and Stanley Zlotkin	Niños de 6 a 18 meses	8 semanas	Diario	Diario	20	15	18	25	0,22	4	0,36	9	1,994318182
SC2.C	Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial	Anna Christofides, Kwaku Poku Asante, Claudia Schauer, Waseem Sharieff, Seth Owusu-Agyei and Stanley Zlotkin	Niños de 6 a 18 meses	8 semanas	Diario	Diario	30	15	18	25	0,22	4	0,24	6	1,119617225
SC2.D	Multi-micronutrient Sprinkles including a low dose of iron provided as microencapsulated ferrous fumarate improves haematologic indices in anaemic children: a randomized clinical trial	Anna Christofides, Kwaku Poku Asante, Claudia Schauer, Waseem Sharieff, Seth Owusu-Agyei and Stanley Zlotkin	Niños de 6 a 18 meses	8 semanas	Diario	Diario	20	15	18	26	0,22	4	0,23	6	1,059031877
SC3.A	Multiple micronutrient supplementation during pregnancy does not lead to greater infant birth size than does iron-only supplementation: a randomized controlled trial in a semirural community in Mexico	Usha Ramakrishnan, Teresa González-Cossío, Lynnette M Neufeld, Juan Rivera, and Reynaldo Martorell	Mujeres embarazadas (<13 semanas)	9 ± 3 semanas	6 veces	Diario	62,4	60	315	318	0,0849	26,7435	0,0889	28,2702	1,051711395

(*) Se excluyeron los estudios que no eran estadísticamente significativos.

Notas biográficas

Pamela Milagros Pérez Campos

Nació en Lima, el 24 de octubre de 1986. Médico cirujano Colegiada, egresada de la Universidad Científica del Sur. Tiene un Diplomado de Proyectos de Inversión Pública de la Universidad del Pacífico.

Cuenta con más de cuatro años de experiencia en gestión de la investigación en educación y salud. Ha trabajado tres años en el Programa Nacional de Becas y Crédito Educativo del Ministerio de Educación. Actualmente desempeña el cargo de Coordinadora de Proyectos de Investigación en la Universidad San Ignacio de Loyola.

Natalie Chantal Rona Maldonado

Nació en Lima, el 08 de noviembre de 1985. Bachiller en Economía por la Universidad del Pacífico. Tiene un Diplomado de Proyectos de Inversión Pública de la Universidad del Pacífico.

Cuenta con más de cuatro años experiencia en gestión de la investigación y cambio climático. Ha trabajado en organizaciones no gubernamentales y tiene 2 años de experiencia en el sector privado. Actualmente desempeña el cargo de Analista de Investigación en Libélula S.A.