



PERÚ

Ministerio
de Desarrollo
e Inclusión Social



Gobierno del Perú



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

Ensayo randomizado, doble ciego, controlado, para evaluar la Eficacia y Seguridad de un alimento fortificado en la reducción del riesgo de anemia ferropénica

Nelly Baiocchi U,^{1,2} Gladys Valdiviezo¹, Miguel Campos S,¹ Sofia Peralta³, Evelyn Cerron³
³Facultad de Medicina y Facultad de Ciencias de la Universidad Peruana Cayetano Heredia¹,
Hospital Cayetano Heredia², Empresa Ovosur³

Ministerio Desarrollo e Inclusión Social, Ministerio de la Producción a través de INNOVATE Perú, fondos BID, Universidad Peruana Cayetano Heredia y Ovosur ISAFH-1-P-092-17

infoMIDIS

EVIDENCIA MIDIS
Conocer para incluir

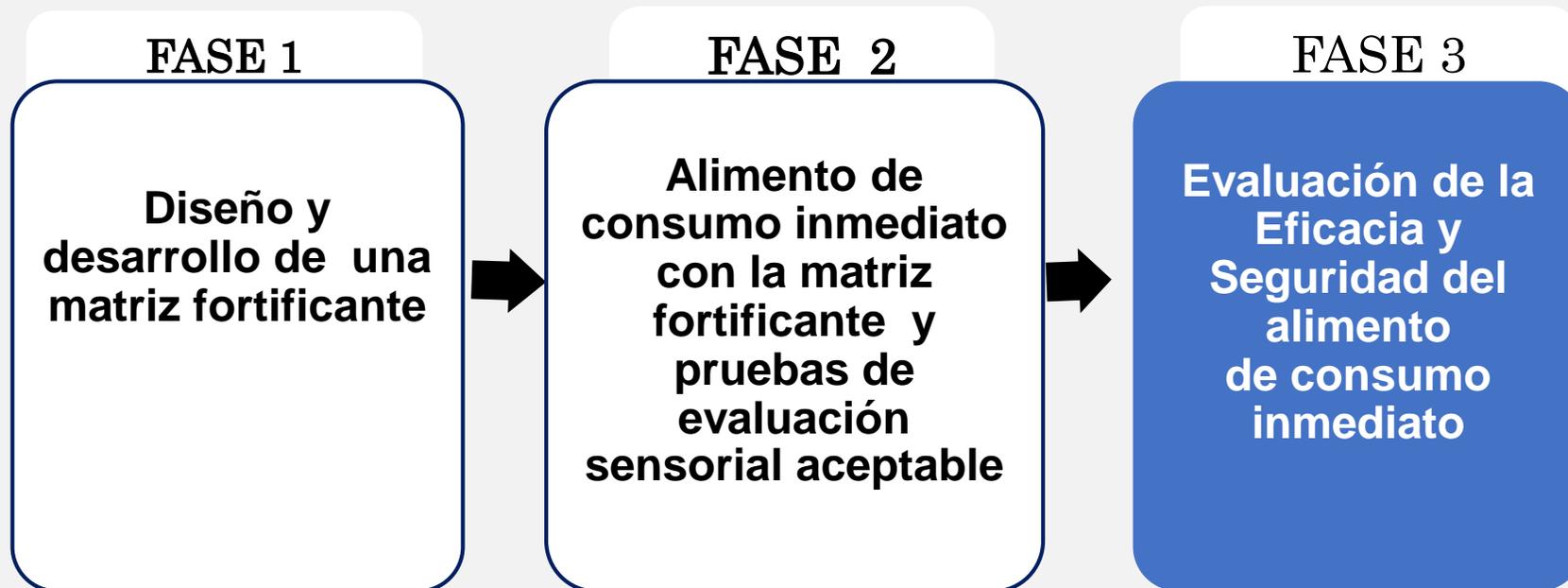
REDinforma

Temas a tratar

- Introducción
- Objetivos
- Diseño y muestra
- Intervención –Seguimiento
- Análisis Estadísticos
- Resultados
- Conclusiones

Introducción

Alimentos fortificados con hierro para combatir o prevenir la anemia, adaptados a la población infantil





PERÚ

Ministerio
de Desarrollo
e Inclusión Social



Gobierno del Perú



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

Ensayo randomizado, doble ciego, controlado, para evaluar la Eficacia y Seguridad de un alimento fortificado en la reducción de anemia ferropénica

- **Objetivo:** determinar la eficacia de un Postre listo para el consumo Fortificado (PF) con hierro, minerales, vitaminas, ácido docohexanoico (DHA) y proteínas de alto valor biológico sobre el estado de hierro, medido por el nivel de hemoglobina (Hb) en sangre, comparado con un Postre Listo para el Consumo NO fortificado (NF) y determinar la seguridad del consumo diario.
- **Lugar :** Cunas infantiles comunitarias de atención ambulatoria de los Centros de Desarrollo Integral de la Familia (CEDIFs) del Instituto de Bienestar Infantil del Ministerio de la Mujer y Desarrollo Social INABIF de los conos norte y sur de Lima.
- **Sujetos :** niños de 6 a 35 meses, que acudían a las cunas con 4 a 5 días de internamiento semanal

Diseño y muestra

Ensayo doble ciego controlado, aleatorizando cunas infantiles comunitarias de atención ambulatoria de los Centros de Desarrollo Integral de la Familia (CEDIFs) del INABIF del norte y sur de Lima

7/12 CEDIFs operativos en Lima a 01/06/2019.
Se ordenaron de mayor a menor tamaño, los dos más chicos se juntaron como uno solo



06 resultantes se tomaron como 3 pares consecutivos (de similar tamaño cada par).
En cada par se les aplicó una permutación aleatoria para asignar uno a PF y uno a NF.



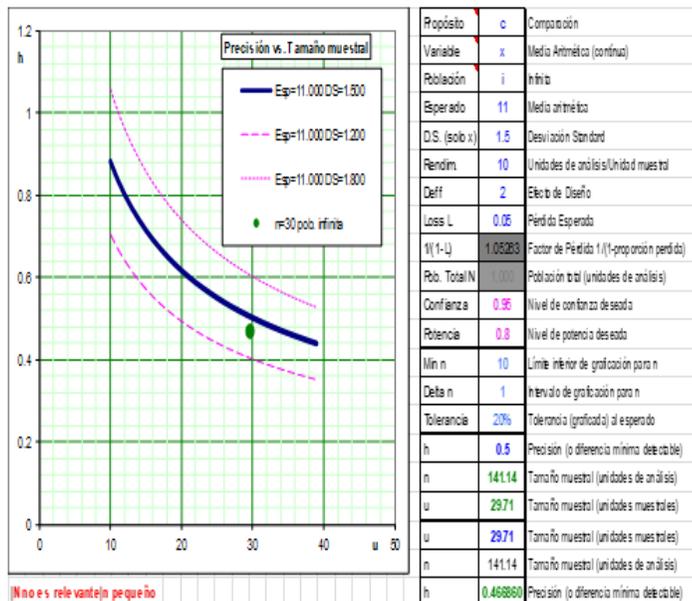
El producto era semejante en empaque y color
La asignación fue ciega para todos miembros equipo

Intervención –Seguimiento

	Visita 0	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4
Evaluación médica: Hx. Clínica- Antecedentes. Peso, Talla , IMC,	➔	➔	➔	➔	➔
Hb(Hb), Ferritina , rSTFr, PCR, Parasitológico	➔				➔
Administración Postre		➔			
		Evaluación Dietaria			➔
Monitoreo Diario : Registro de Consumo		➔			
		Procesos Infecciosos, Reacciones Adversas			

Se definió anemia a hemoglobina < 11 g-/L, reservas depletadas de hierro: ferritina baja: <12 µg/l y PCR positiva > 5 mg/L, Receptores de transferrina normales < 8mg/L.

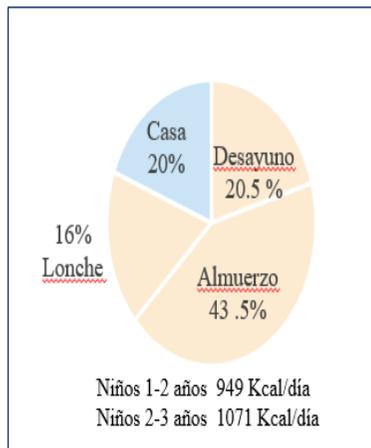
Diseño y muestra



Considerando una prevalencia de anemia de 35% para menores 35 meses en ciudad de Lima, se determinó que 141 niños por cada brazo de estudio permitirían observar un cambio de hemoglobina de 0,5 g/L con una potencia del 80% aplicando la fórmula para comparación de medias, a un nivel de significación del 5% y asumiendo un efecto de diseño de 2.0 como un factor general para tener en cuenta el diseño del conglomerado.

El estudio fue aprobado por el CIE de la UPCH, HCH/MINSA, por la DE INABIF/(MIMP).
 Los padres autorizaron la participación de sus hijos mediante la firma del Consentimiento Informado.

Intervención- Ingesta Postre



- Los niños recibieron dieta estándar del CEDIF (desayuno y almuerzo),
- El Postre en reemplazo del lonche tradicional que recibían los niños.
- **El Postre** : **135-144 Kcal / 100 gramos** (ración diaria), aporta
 - 15% de los requerimientos de energía
 - 30% de proteínas de alta calidad biológica
 - 80 mg ácido docosahexaenoico (DHA)

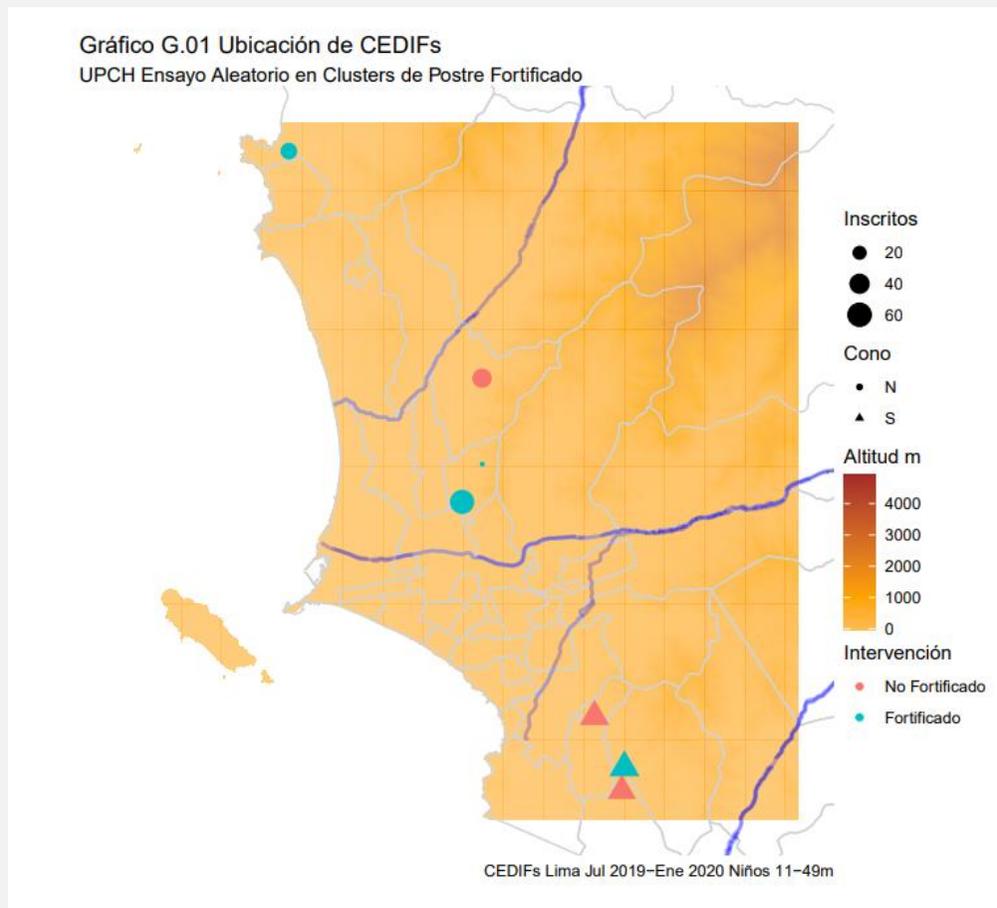
Postre Listo para Consumo a base de leche y clara de huevo, fortificado con hierro, micronutrientes cumple con :

- Los requisitos nacionales e internacionales exigidos en alimentos para infantes
- Los requisitos de la Ley Alimentación Saludable
- Buena Aceptabilidad mediante evaluación de consumo (peso antes y después) CENANINS.
- Registro Sanitario
- Certificados de Calidad Físicoquímicos y Esterilidad Comercial emitidos por un Laboratorio Acreditado .

Análisis Estadísticos

- El proceso de Tabulación y análisis incluyó
 - para variable categóricas : frecuencias absoluta (%) ,
 - variable continuas aproximadamente normales : media y DS,
 - no normales : mediana y percentiles 25 y 75
 - categóricas prueba de chi² ,
- Se utilizó el paquete estadístico R 4.0.3 con paquetes dplyr, ggplot, y lme4 para los procedimientos estadísticos necesarios y realizó un análisis de intención de tratamiento con modelos lineales.
- Por razones de teoría clínica, se incluyeron para el ajuste términos de interacción con tratamiento a la edad, la hemoglobina basal y la PCR basal
- Las variables con distribución asimétrica se transformaron logarítmicamente

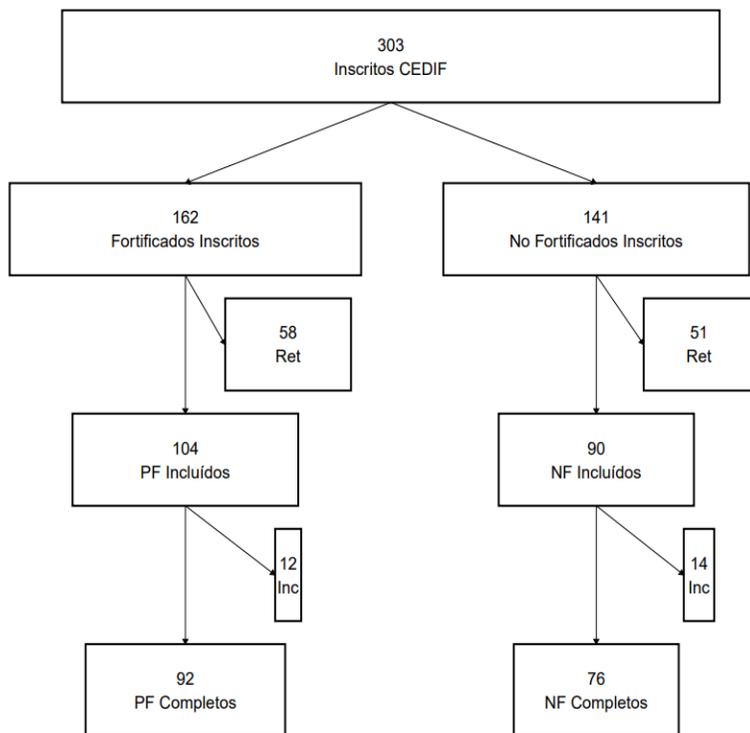
Ubicación CEDIFs



04 centros recibieron PF (n=162)
03 centros NF (n=141)

Disposición de pacientes

Gráfico G.03 Disposición de Pacientes
UPCH Ensayo Aleatorio en Clusters de Postre Fortificado



CEDIFs Lima Jul 2019–Ene 2020 Niños 11–49m

Exclusiones y Pérdidas

Gráfico G.06 Exclusiones y Pérdidas
UPCH Ensayo Aleatorio en Clusters de Postre Fortificado

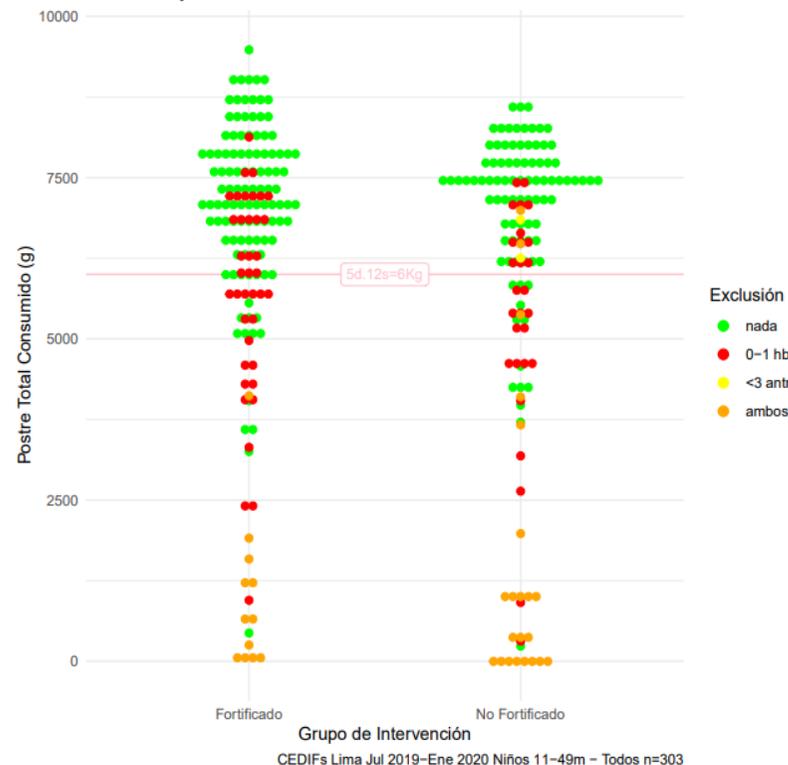


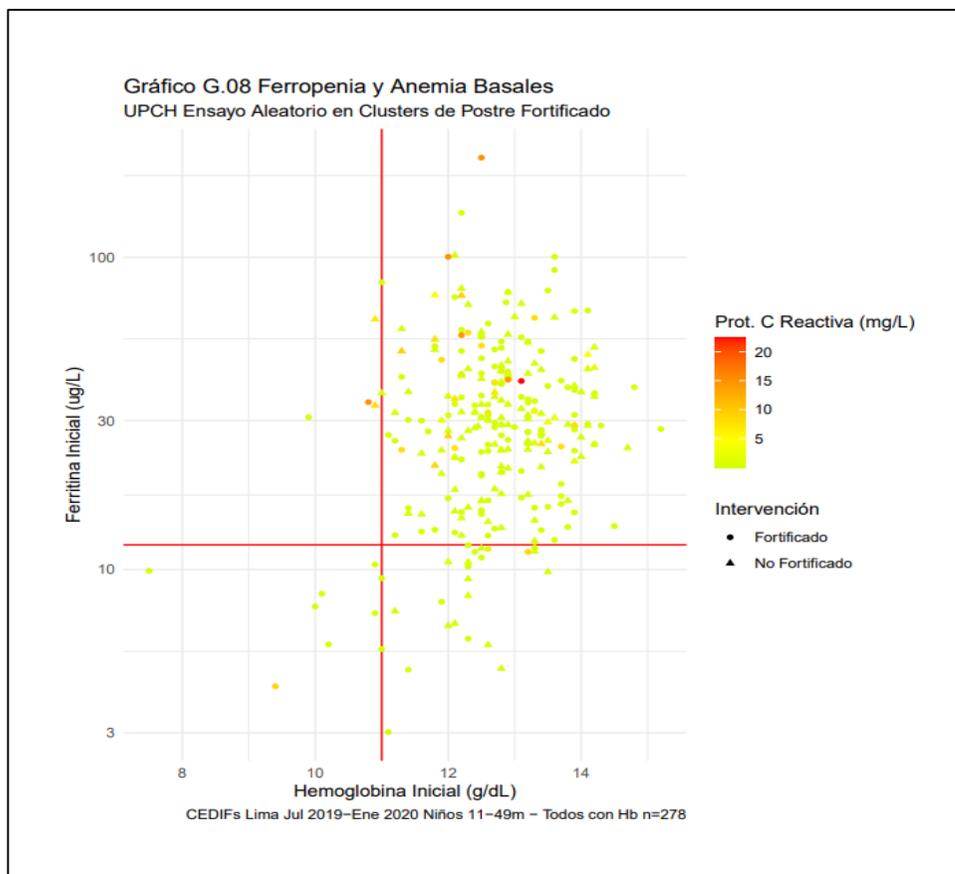
Tabla A.02 Comparación entre Grupos: Valores Basales

	Fortificados	No Fortificados	p	N
	N=162	N=141		
Edad (m)	28.9 (7.08)	29.0 (7.23)	0.958	299
Sexo:			0.427	303
masc	60.50%	55.30%		
fem	39.50%	44.70%		
Cono Norte o Sur:			<0.001	303
N	66.00%	29.10%		
S	34.00%	70.90%		
Talla-Edad V0 (z)	-0.83 (0.99)	-0.85 (0.99)	0.843	276
Deficit Talla-Edad <-2z:			0.942	276
Deficit Peso-Talla <-2z:			0.453	276
Exceso Peso-Talla >2z:			0.016	276
no	95.40%	86.40%		
sí	4.64%	13.60%		
Sobrepeso u Obesidad IMC-Edad >2z:			0.090	276
no	91.40%	84.00%		
sí	8.61%	16.00%		
Obesidad IMC-Edad >3z:			0.453	276
Leucocitos	8.60 [7.12;10.1]	8.35 [7.10;9.50]	0.260	278
Hematies	43 [4.20;4.65]	44.35 [4.19;4.53]	0.128	277
Plaquetas	370 [318;409]	350 [309;407]	0.307	278
Segmentados (%)	52.0 [44.0;58.0]	48.6 [44.0;55.0]	0.097	278
Bastonados (%):			0.857	278
Neutrófilos (%)	52.0 [44.0;58.0]	48.6 [44.0;55.0]	0.100	278
Eosinófilos (%)	1.00 [0.00;2.00]	2.00 [0.00;2.00]	0.001	278
Basófilos (%)	0.00 [0.00;0.08]	0.00 [0.00;0.00]	0.377	278
Monocitos (%)	3.00 [2.00;5.75]	3.00 [2.00;4.19]	0.811	278
Linfocitos (%)	43.1 [38.9;50.2]	45.0 [40.0;51.0]	0.197	278
Hemoglobina	12.6 (1.09)	12.7 (0.78)	0.235	278
Hematocrito	36.9 (3.02)	37.1 (2.40)	0.541	278
Volumen Corpuscular	83.9 [81.0;87.6]	85.5 [81.5;87.9]	0.163	278
Hemoglobina Corpuscular	29.0 [27.8;29.9]	29.3 [28.0;30.2]	0.091	278
Concentración Corpuscular	34.2 [33.8;34.8]	34.3 [33.8;34.9]	0.322	278
Ferritina	29.0 [16.4;41.8]	29.1 [21.2;41.5]	0.890	279
Proteina C Reactiva	0.25 [0.18;0.58]	0.18 [0.12;0.30]	<0.001	279
Parásitos Patógenos:			0.282	286
Parásitos No Patógenos:			0.670	286
Diagn. Consulta (transc):			<0.001	303
DRM	74.70%	94.30%		
EDA	1.23%	0.71%		
EDA DRM	0.62%	0.00%		
EEI	0.62%	0.00%		
IRA	22.20%	4.96%		

En la Tabla AO2 se aprecian las características demográficas y de salud de los **niños admitidos**

- **Edad** promedio 28.9 m (7.08) PF
29.0 m (7.23) NF.
- **Algunas covariables** (zona, peso/talla, hematies, neutrófilos, segmentados, neutrófilos, eosinófilos, HCM , PCR , segmentado, IRA) **mostraron diferencias (p< 0.1)**
 - ✓ **entre grupo valores basales**
 - ✓ **pérdidas entre grupos**
 - ✓ **grupo de Intervención** (Retirados + Pérdidas)

Ferropenia y Anemia Basales



- **El promedio de Hb :**
12.6 (1.09 ds) PF y 12.7 (0.96 ds) NF
- **Ferritina**
29.0 ug/l [16.4;41.8] PF 29.1 [21.2;41.5] NF
- **Proteína C reactiva**
0.25 (0.18;0.58) PF y 0.18 (0.12;0.30) NF

Tabla B.00 . Comparación entre Grupos de Intervención (sin retirados): Valores Basales.

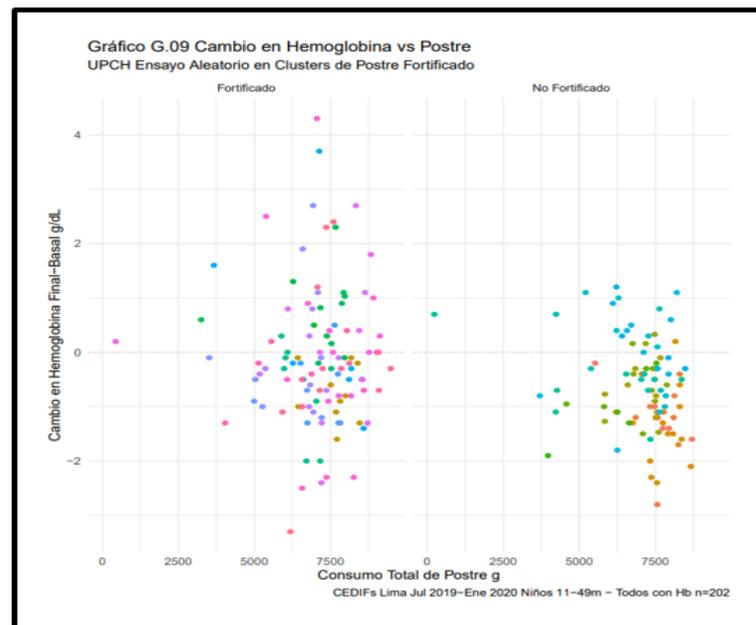
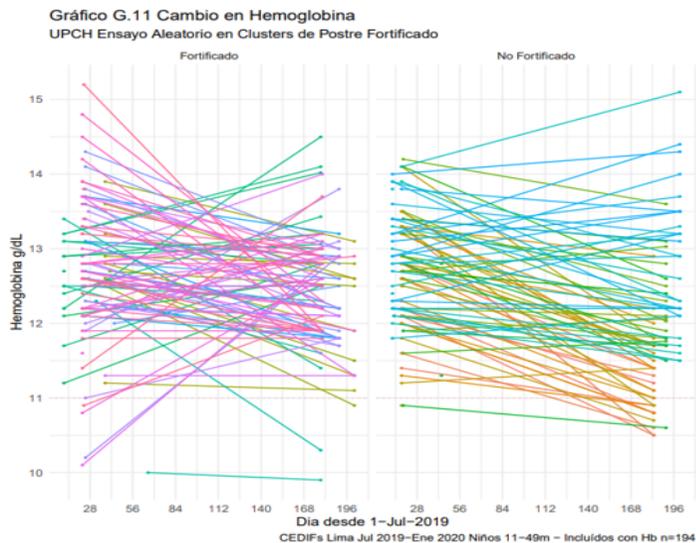
	Fortificados	No Fortificados	p N
	N=113	N=92	
Edad (m)	28.6 (7.11)	29.6 (6.99)	0.329 203
Sexo:			0.408 205
masc	61.10%	54.30%	
fem	38.90%	45.70%	
Cono N o S:			<0.001 205
N	69.00%	38.00%	
S	31.00%	62.00%	
Talla-Edad V0 (z)	-0.74 (1.01)	-0.88 (0.95)	0.318 198
Peso-Talla V0 (z)	0.82 (0.75)	0.94 (0.93)	0.324 198
Exceso Peso-Talla >2z:			0.044 198
no	95.50%	86.40%	
si	4.55%	13.60%	
Leucocitos	8.60 [7.05;10.0]	8.30 [6.95;9.47]	0.461 197
Hematócs	4.43 [4.19;4.60]	4.41 [4.20;4.54]	0.874 196
Plaquetas	376 [318;408]	350 [308;405]	0.185 197
Segmentados (%)	50.0 (10.1)	48.4 (8.83)	0.241 197
Bastonados (%):			0.842 197
Neutrófilos (%)	51.3 [43.5;58.0]	48.4 [44.0;54.0]	0.183 197
Eosinófilos (%)	1.00 [0.00;2.00]	2.00 [0.25;2.00]	0.007 197
Bassófilos (%)	00 [0.00;0.05] 0	.00 [0.00;0.00]	0.335 197
Monocitos (%)	3.00 [2.00;5.85]	3.00 [2.00;5.15]	0.618 197
Linfocitos (%)	44.0 [39.0;51.0]	45.9 [41.8;51.8]	0.287 197
Hemoglobina	12.6 (1.12)	12.7 (0.76)	0.378 197
Hematocrito	36.8 (3.10)	37.0 (2.27)	0.656 197
VCM	84..0 [81.3;87.5]	83.8 [81.3;87.2]	0.960 197
HCM	29.0 [27.8;30.0]	29.1 [27.9;30.0]	0.763 197
Ferritina	20.8.8 [16.1;41.6]	27.9 [18.7;41.6]	0.686 198

En la Tabla B.00 se aprecian las características demográficas y de salud de los grupos de **intervención**; las variables (zona, exceso peso-talla (**NF**), eosinófilos (F), PCR (**F**) , anemia (**F**) e IRA (**F**) aguda mostraron diferencias entre grupos.

	Fortificados	No Fortificados	p N
	N=113	N=92	
PCR	0.26 [0.18;0.58] 0	0.18 [0.12;0.42]	0.001 198
Anemia Hb<11:			0.114 197
no	92.50%	97.80%	
si	7.48%	2.22%	
Ferritina Baja <12:			1.000 198
no	87.00%	87.80%	
si	13.00%	12.20%	
R.S. Transferrina Baja <8.3: si	100%	100%	. 198
Parásitos Patógenos:			0.843 203
Parásitos No Patógenos:			0.811 203
Diagn. Consulta			<0.001 205
DRM	1.77%	0.00%	
EDA	0.88%	0.00%	
EDA DRM	0.88%	0.00%	
EEI	0.88%	0.00%	
IRA	25.70%	.35%	

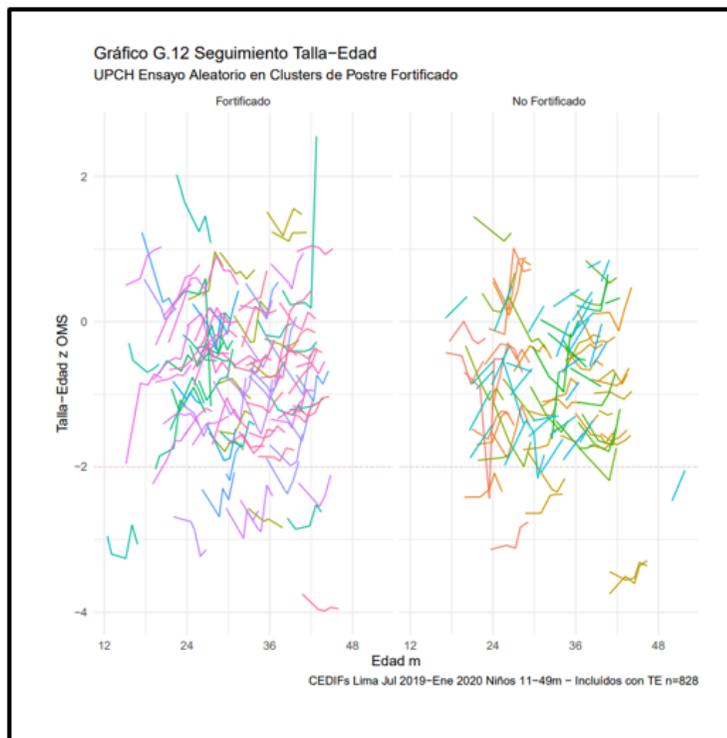
Tabla B001. Comparación de Grupos de Intervención – Resultados Finales- Cambio Hb

	<u>FORTIFICADOS</u> N=113	<u>NO FORTIFICADOS</u> N=92	p	N
<u>Hemoglobina 2</u>	14 (0.75)	12.1 (0.99)	0.012	181
Hematocrito 2	37.3 (2.55)	37.1 (2.61)	0.452	181
VCM 2	86.9 [83.1;89.4]	84.9[81.5;87.9]	0.021	181
HCM 2	29.0[27.8;29.6]	28.0[26.2;29.2]	0.001	181
CHCM 2	33.3 [33.0;34.0]	33.0[32.1;33.3]	<0.001	181
<u>Ferritina 2</u>	36.0[27.0;49.0]	29.0[18.5;39.8]	0.001	181
R. S. <u>Transferrina</u>	1.56 (0.29)	1.60 (0.27)	0.329	178
PCR 2	0.30[0.20;0.59]	0.30 [0.20;1.85]	0.392	181

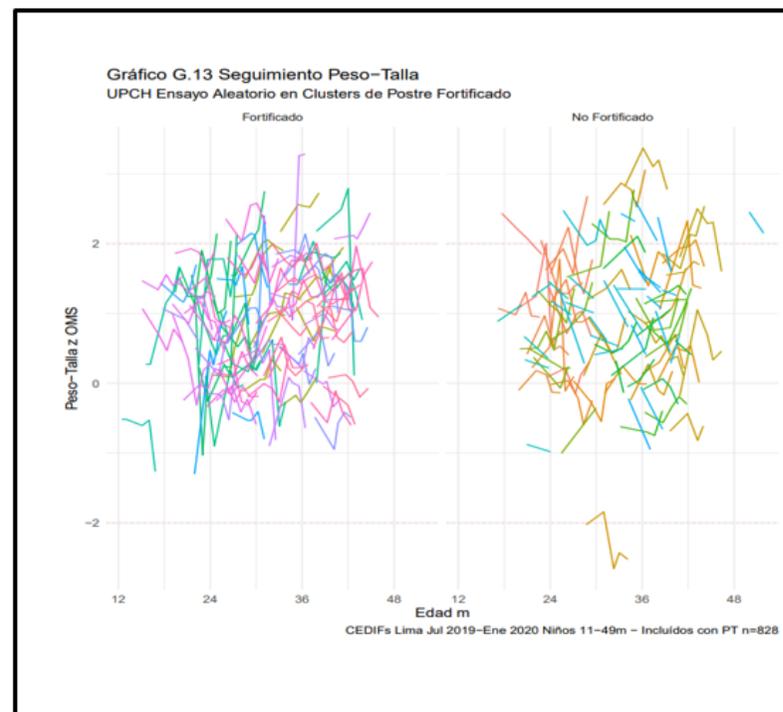


B001. Comparación de Grupos de Intervención – Resultados Finales Controles antropométricos

Talla -Edad



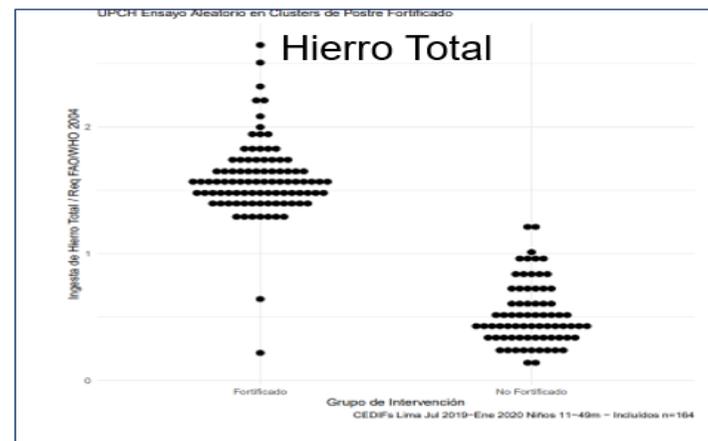
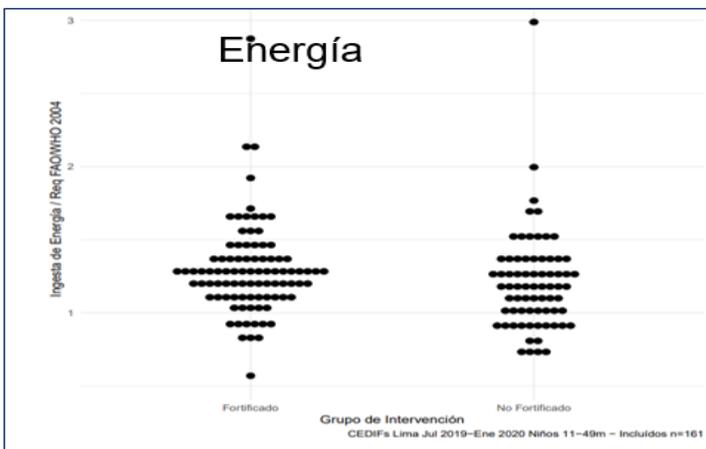
Peso-Talla



Los controles antropométricos (T-E y P-T), no mostraron diferencias entre grupos.

Tabla B001. Comparación de Grupos de Intervención- Resultados Finales - Consumo

	Fortificados N=113	No Fortificados N=92	p	N
R24 Masa Consumida (g)	930 (145)	920 (170)	0.681	174
R24 Energía(KCal)	1298 (302)	1215 (306)	0.077	174
R24 Proteína (g)	38.2 (8.44)	36.5 (9.62)	0.228	174
R24 Hierro (mg)	18.0[16.7;19.6]	5.45 [4.05;7.72]	<0. 001	174
R24 Hierro animal (mg)	1.0[0.45;1.71]	0.54[0.29;1.55]	0.014	174
R24 Energía (KCal/Kg Ideal T.)	107 (25.8)	100 (29.0)	0.101	168
R24 Proteína (g/Kg Ideal T.)	3.17 (0.67)	3.00 (0.87)	0.173	168
R24 Cena (g)	161 [122;200]	166 [120;209]	0.473	174
R24 Papilla (g)	107 [102;111]	99.8[86.5;108]	<0. 001	174
R24 Items Consumidos (#)	22.0[21.0;23.0]	25.0[24.0;25.0].	<0.001	174
Diarias: gramos ingeridos	7330 [6877;7962]	7444 [6777;7756]	0.570	205
Diarias: días no nulos	72.0 [67.0;77.0]	71.0[66.0;73.2]	0.051	205
Diarias: Ingesta de Postre g/d	103 [101;105]	105[104;106]	<0.001	205





PERÚ

Ministerio
de Desarrollo
e Inclusión Social



Gobierno del Perú



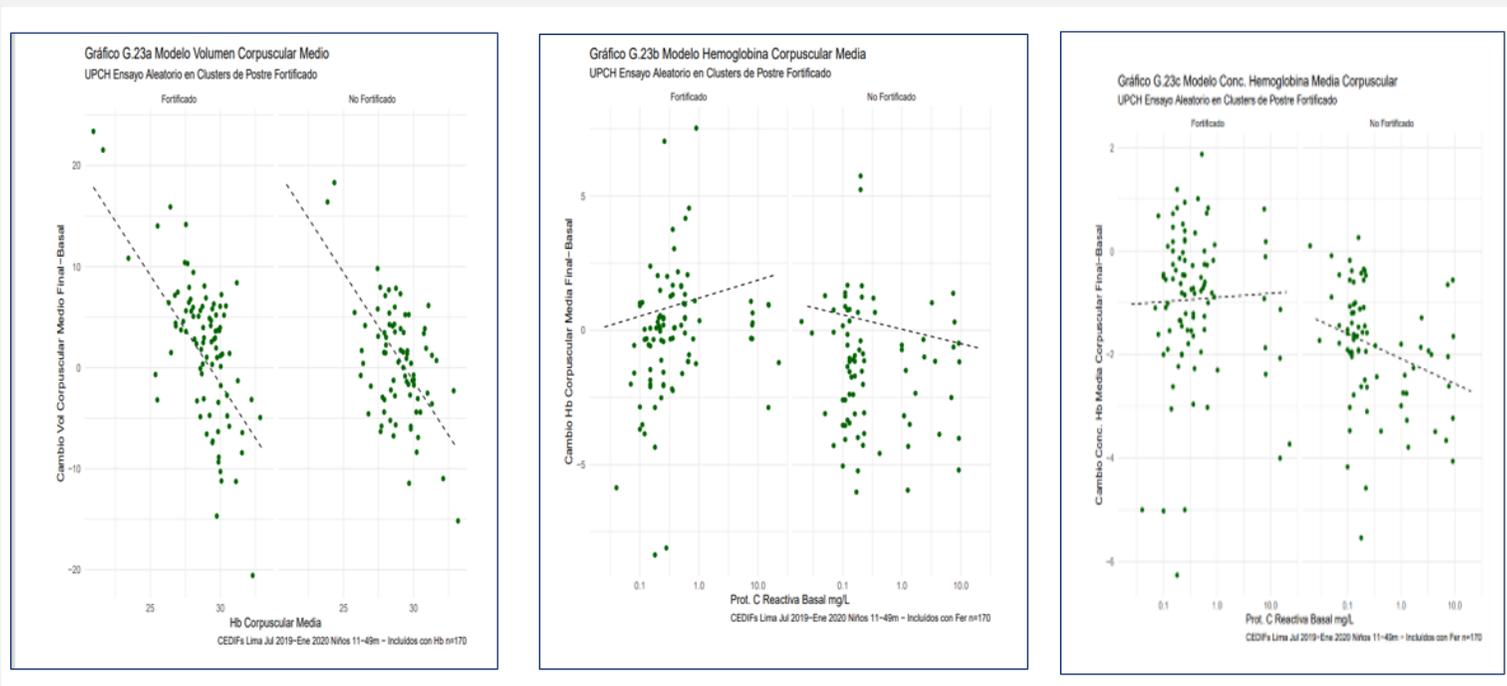
BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

Análisis de Intención Modelos Lineales de efectos Mixtos

VARIABLES DEPENDIENTES :

- diferencia de Hb final – basal
- razón del logaritmo de la ferritina final/basal
- diferencias final/basal de las constantes corpusculares
- la diferencia (respecto del basal) en los puntajes antropométricos de talla-edad y peso-talla
- proporciones con síntomas y/o signos en las consultas mensuales y en el seguimiento diario

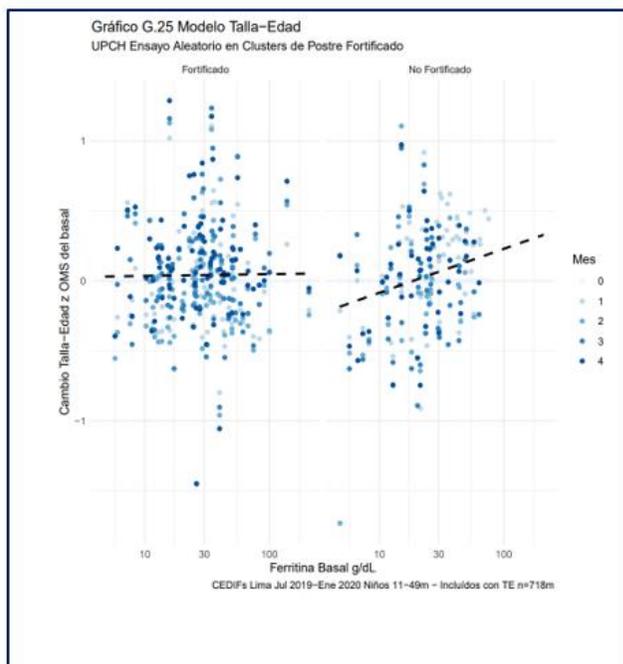
Diferencias final/basal de las constantes corpusculares



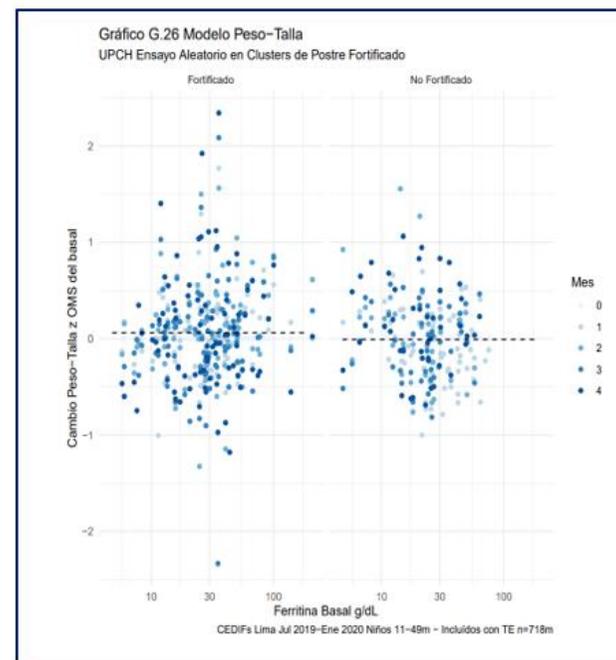
Las diferencias encontradas en VCM, HCM, CHCM, son de grado leve y no parecen ser clínicamente significativas.

Diferencias final/basal de puntajes antropométricos talla-edad y peso-talla

Talla -Edad

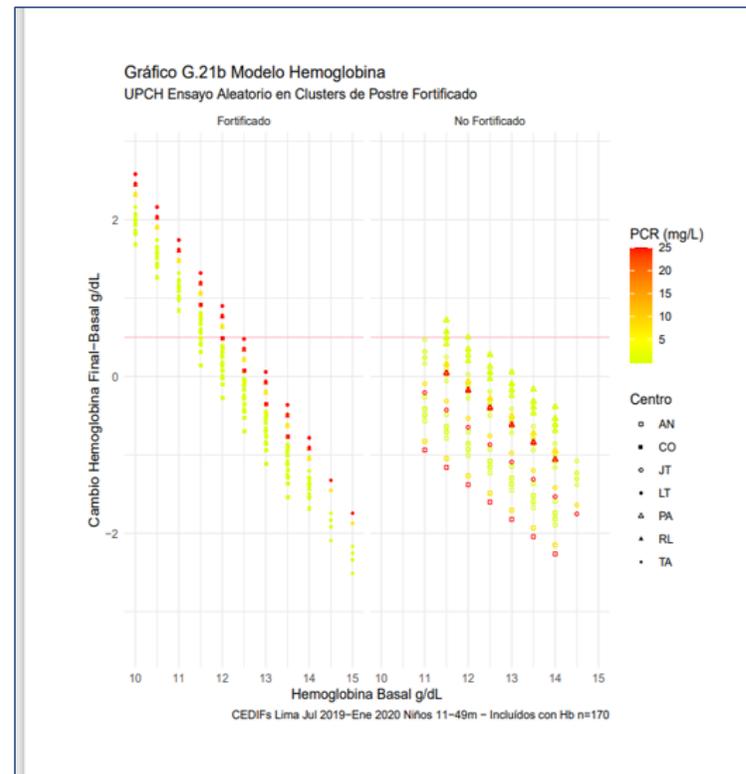
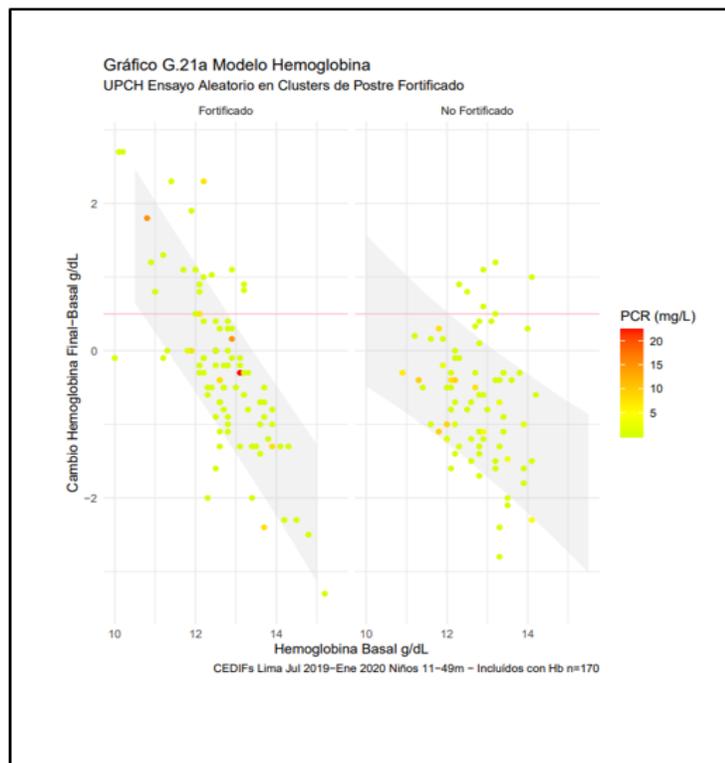


Peso-Talla



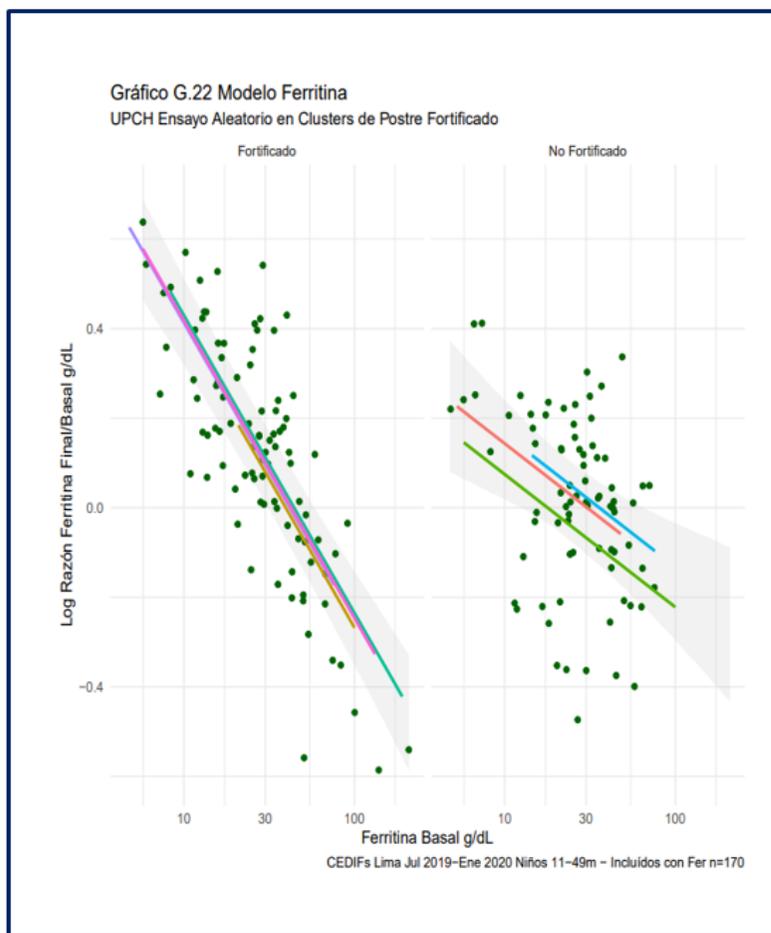
Las diferencias encontradas peso-talla y talla-edad también son de menor grado y no parecen clínicamente significativas.

Diferencia de Hb final – basal



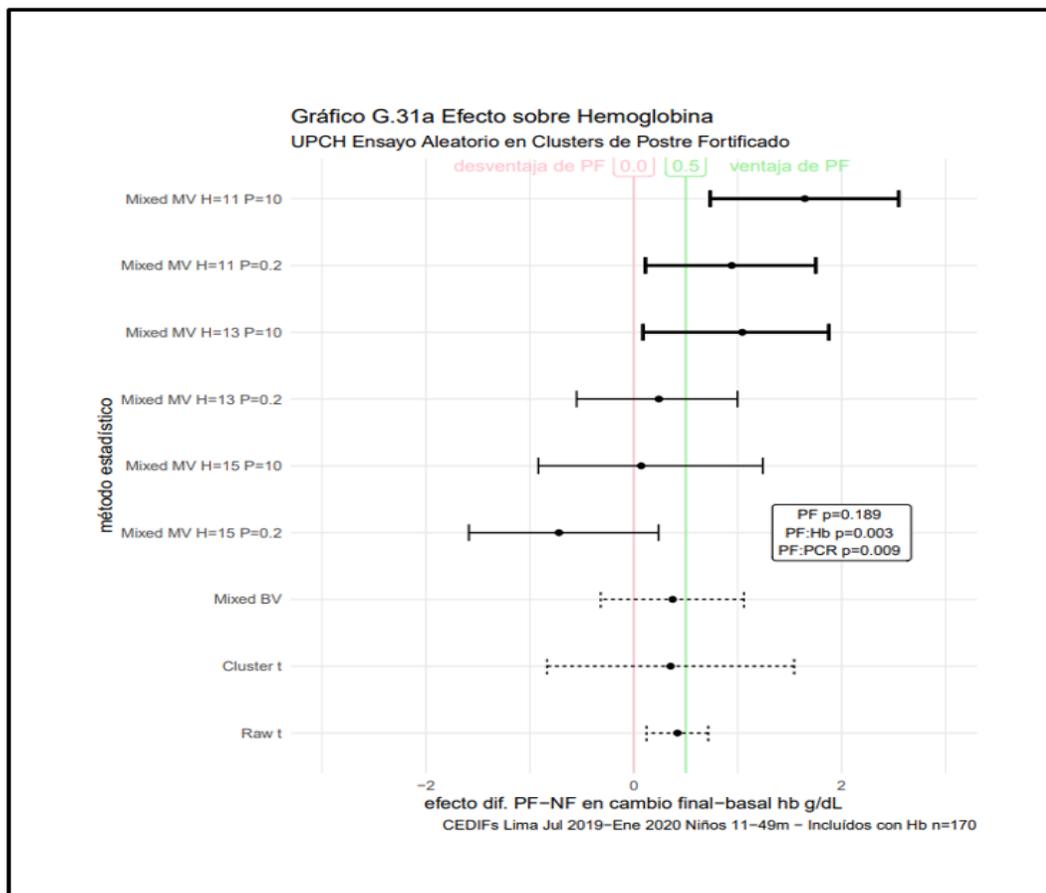
Los modelos encontraron diferencias estadísticas, a favor de PF entre los grupos de intervención en la diferencia de hemoglobina y en la razón de ferritina, habiendo ajustado por: zona, segmentados, eosinófilos, HCM, Peso-Talla, Giardia, IRA (patología), hemoglobina, ferritina, PCR y edad basales, **Gráficos G.21,b y G.22**).

Razón del logaritmo de la ferritina final/basal



Se encontró diferencias estadísticas, a favor de PF en la diferencia de la razón de ferritina después del ajuste por: zona, segmentados, eosinófilos, HCM, Peso-Talla, Giardia, IRA (patología), Hb, ferritina, PCR y edad basales

Modelo Final del Efecto Diferencia de Hb final–basal y PCR



- El modelo final con covariados de Hb basal y PCR se ilustra en tres valores de Hb basal (11, 13 y 15 g/L) y dos valores de PCR (0.2 y 10 ml/L)
- Diferencia a favor del PF (0.7 g/L) con valores bajos de Hb (11g/L) y PCR 10 (PF.Hb p=0.003), (PF.PCR p=0.009)



PERÚ

Ministerio
de Desarrollo
e Inclusión Social



Gobierno del Perú



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

Conclusiones

- Los resultados muestran una ventaja a favor del postre fortificado con hierro, vitaminas, minerales y DHA (PF), en niños con anemia leve ($Hb >10$ y $<11g-L$) y niveles de PCR : 10mg/L con un incremento de 0.7g L de Hb después de la intervención.
- Se recomienda tamaños muestrales mayores para evaluar un potencial efecto preventivo del postre en niños sin anemia y evaluar el efecto de la proteína de alta calidad biológica y DHA en el crecimiento de los niños y desarrollo infantil.
- El postre fue muy bien tolerado y no se observaron efectos secundarios atribuibles al hierro en el seguimiento diario y controles médicos mensuales .
- Sería recomendable realizar un estudio semejante en comunidad (zonas rurales de sierra y selva con prevalencia anemia) para evaluar el efecto del postre en niños que reciben dieta común en casa,



PERÚ

Ministerio de Desarrollo e Inclusión Social



Gobierno del Perú



BICENTENARIO DEL PERÚ 2021 - 2024



InfoMIDIS

EVIDENCIA MIDIS
Conocer para incluir

REDinforma



PERÚ

Ministerio
de Desarrollo
e Inclusión Social



Gobierno del Perú



BICENTENARIO
DEL PERÚ
2021 - 2024

GRACIAS

InfoMIDIS

EVIDENCIA MIDIS
Conocer para incluir

REDinforma