

Eficacia de tres suplementos con idéntico contenido de micronutrientes en la morbilidad en niños menores de 3 años beneficiarios de *Oportunidades* en localidades urbanas.

Alumna: Danae Gabriela Valenzuela Bravo
Instituto Nacional de Salud Pública
Maestría en Ciencias con Área de Concentración en Nutrición
Generación 2010-2012

Comité de tesis:

Director

Mtro. Francisco Armando García Guerra

Asesor

Mtro. Amado David Quezada Sánchez

Asesor

Dr. Jef Leroy

RESUMEN

Antecedentes: La enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda son las principales causas de consulta de atención médica en niños menores de 5 años, las cuales, si se complican, pueden ocasionar la muerte de los menores. Durante la desnutrición y deficiencia de micronutrientos existe disfunción del sistema inmune lo que lleva a una disminución de la resistencia a las infecciones. En México, el Programa Oportunidades distribuye un alimento fortificado con micronutrientos que contribuye a la prevención y tratamiento de la desnutrición. Distintas evaluaciones han mostrado que el consumo del alimento fortificado no ha sido el óptimo en cuanto a frecuencia y dosis de consumo. Por lo que se han explorado nuevas formas de suplementación costo-efectivas. **Objetivo:** Determinar la prevalencia de enfermedad diarreica aguda e infección respiratoria aguda en niños de 6 meses a 3 años de edad en tres grupos de suplementos con idéntico contenido de micronutrientos y evaluar si existen diferencias en las prevalencias de enfermedad diarreica aguda e infección respiratoria aguda por grupo de suplemento en esta población. **Métodos:** Se trata de un ensayo comunitario aleatorizado conducido de noviembre del 2005 a octubre del 2007 en 54 localidades de la región sur de México, que fueron aleatorizadas a recibir uno de tres suplementos con idéntico contenido de micronutrientos: alimento fortificado, jarabe o micronutrientos en polvo (MNP). Las variables de desenlace fueron los días con sintomatología de enfermedad diarreica aguda y de infección respiratoria aguda. Se especificó un modelo de regresión *Poisson* con el grupo de suplementación, el porcentaje de dosis consumidas (apego) y su interacción con el grupo de suplementación, tomando en cuenta el efecto de diseño. **Resultados:** El apego al consumo de MNP durante 10 meses de seguimiento estuvo asociado con una reducción de 3.3% en la proporción de días con sintomatología de enfermedad diarreica y de 2.5% en la proporción de días con sintomatología de infección respiratoria aguda en comparación con el apego al consumo de alimento fortificado y jarabe. **Conclusión:** El apego al consumo de micronutrientos en polvo (MNP) estuvo asociado con una disminución importante en la prevalencia de días de sintomatología de morbilidad en niños mexicanos menores de 3 años de edad beneficiarios del Programa Oportunidades, en comparación con el apego al consumo de jarabe y alimento fortificado. Los hallazgos de este estudio fortalecen la recomendación de entregar MNP a los niños en zonas urbanas beneficiarios del Programa Oportunidades..

ÍNDICE

Contenido

RESUMEN	2
1. Introducción	5
2. Material y métodos.....	8
2.1. Diseño y población de estudio.....	8
2.2. Contenido de los suplementos	9
Tabla 1. Composición de los tres suplementos*.....	9
2.3. Recolección de datos.....	9
2.4. Construcción de las variables	10
2.5. Poder estadístico.....	12
2.6. Análisis estadístico.....	12
2.7. Consideraciones éticas y de bioseguridad	14
3. Resultados	14
3.1. Características de la población de estudio	14
Figura 1. Diagrama de flujo del estudio.....	15
3.2. Apego al consumo del suplemento	16
3.3. Número de días de observación.....	16
Tabla 2. Características basales de la población de estudio	17
Figura 2. Diagrama de caja del apego al consumo de dosis de suplemento por grupo de suplemento	18
3.4. Porcentaje de días con morbilidad.....	18
Tabla 3. Porcentaje de días con sintomatología de morbilidad por grupo de suplementación.*	18
3.5. Morbilidad y consumo de suplemento	19
3.5.1. Enfermedad diarreica aguda y consumo de suplemento.....	19
3.5.2. Infección respiratoria aguda y consumo de suplemento.....	19
Tabla 4. Modelos de regresión Poisson del efecto de la suplementación con dosis consumidas de los suplementos en la sintomatología de enfermedad diarreica e infección respiratoria, sin ajuste y con ajuste por covariables.....	21

Figura 3. Relación del apego al consumo de suplemento con la proporción de días con sintomatología de enfermedad diarreica aguda.	22
Figura 4. Relación del apego al consumo de suplemento con la proporción de días con sintomatología de infección respiratoria aguda.	22
4. Discusión.....	23
5. Conclusiones.....	27
6. Bibliografía	29

1. Introducción

La enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda son las principales causas de consulta de atención médica en niños menores de 5 años, y son por lo general de etiología viral. Las complicaciones más comunes de estas dos enfermedades infecciosas son la deshidratación en la enfermedad diarreica aguda y la neumonía en la infección respiratoria aguda; ambas, si no son atendidas, pueden ocasionar la muerte del menor.¹

La desnutrición se ha asociado fuertemente al riesgo de muerte por diarrea e infección respiratoria aguda.² Durante la desnutrición y la deficiencia de micronutrientes existe disfunción del sistema inmune lo que lleva a una disminución de la resistencia a las infecciones.³ Otros factores como el cuidado materno, las prácticas adecuadas de lactancia materna y alimentación complementaria, la escolaridad materna, y el nivel socioeconómico son determinantes del estado de salud de los niños menores de 5 años de edad.^{4,5,6} El ambiente insalubre constituye un factor importante para el desarrollo de enfermedades infecciosas y contribuye al incremento de la desnutrición.⁷

En el año 2010, en países de bajos y medianos ingresos, la incidencia de enfermedad diarreica aguda en menores de 5 años fue de 2.9 episodios por niño por año, presentándose la incidencia más grave en niños de 6 a 11 meses de edad (4.5 episodios/niño/año), mientras que en países de bajos y medianos ingresos en la región de las Américas (México incluido), la incidencia en niños menores de 5 años era de 4.0 episodios por niño por año, y la incidencia más grave se presentaba en niños de 6 a 11 meses de edad con 6.2 episodios/niño al año⁸.

En relación a la infección respiratoria aguda, se ha documentado que en países en vías de desarrollo existía una incidencia de 4 a 7 episodios por niño por año.⁹

En México, en el año 2010, la neumonía e influenza y las enfermedades infecciosas intestinales ocupaban el tercer y quinto lugar, respectivamente, dentro de las principales causas de muerte en menores de 1 año, mientras que en niños de 1 a 4 años estos padecimientos ocupaban el cuarto y el quinto lugar.¹⁰

A pesar de los esfuerzos realizados en México por disminuir las prevalencias de enfermedad diarreica aguda e infección respiratoria aguda, estas morbilidades continúan siendo problemas importantes de salud pública en niños menores de 5 años.

En este sentido, la Encuesta Nacional de Salud 2000 (ENSA 2000) mostró una prevalencia de enfermedad diarreica aguda (episodio en las dos semanas previas a la entrevista) en niños menores de 5 años de 12.6%, la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) mostró una prevalencia de 13.1% y la ENSANUT 2012 una prevalencia de 11.0%. Por otro lado, la prevalencia de infección respiratoria aguda (episodio en las dos semanas previas a la entrevista) en niños menores de 5 años fue de 38.4% en la ENSA 2000, 47.0% en la ENSANUT 2006 y 44.8% en la ENSANUT 2012.¹¹ Al comparar las prevalencias de enfermedad diarreica e infección respiratoria a través de las tres encuestas no puede determinarse una disminución en dichas prevalencias ya que estas pueden variar con la estacionalidad. Sin embargo, se debe mencionar que los periodos de levantamiento de las tres encuestas fueron muy similares (durante el otoño e invierno).

Con el fin de combatir estas enfermedades, existen varias estrategias, entre ellas se ha demostrado que la suplementación con micronutrientes específicos o con múltiples micronutrientes tienen un efecto importante en la disminución de la enfermedad diarreica aguda y/o infección respiratoria aguda. En este sentido, se ha observado que las deficiencias de micronutrientes no ocurren, por lo general, de manera aislada, por lo que proveer suplementos con múltiples micronutrientes muestra un mayor beneficio en la disminución de estas deficiencias,¹² y este beneficio será mucho mejor y más duradero si la intervención se lleva a cabo dentro de la ventana crítica de oportunidad (periodo intrauterino y los dos primeros años de vida).¹³

Ensayos clínicos de suplementación con uno o varios micronutrientes en ambientes de escasos recursos muestran múltiples beneficios como la reducción de mortalidad infantil con altas dosis de vitamina A,¹⁴ reducción de morbilidad a través de la suplementación con zinc¹⁵ y prevención de anemia y promoción del desarrollo en los niños a través de la suplementación con hierro.^{16,17} En contraste, se han observado efectos adversos sobre la mortalidad con suplementación con hierro en áreas endémicas de malaria, ya que el hierro puede predisponer a la infección, parece que

dicha suplementación puede aumentar la severidad de las infecciones.^{18,19,20,21} Aunque estos estudios tuvieron algunas características particulares, como el tratarse de niños menores de 2 meses de edad, severamente desnutridos y con complicaciones clínicas, además del propio escenario donde se realizaron dichos estudios.

En la actualidad, existen otros vehículos de suplementación además de los alimentos fortificados para tratar, prevenir y combatir las deficiencias de micronutrientes en la población, como los suplementos en polvo que son micronutrientes encapsulados dentro de una fina capa lipídica, que se utilizan como un medio de fortificación en el hogar.²² También existen los jarabes en gotas que constituyen un vehículo de suplementación de micronutrientes utilizado desde hace varias décadas o los suplementos con nutrientes basados en lípidos (LNS por sus siglas en inglés).^{23,24}

En México, el programa *Oportunidades*, que tiene como objetivo contribuir a la ruptura del ciclo intergeneracional de la pobreza, favoreciendo el desarrollo de las capacidades asociadas a la alimentación, salud y educación de las familias beneficiarias del programa, otorga en su componente de nutrición un alimento fortificado (*Nutrisano*) con múltiples micronutrientes y aporta el 20% del requerimiento de energía para los niños, con el fin de prevenir o tratar la desnutrición en niños menores de 5 años, el cual tiene gran potencial para mejorar el estado de salud y nutrición.

Los efectos del programa *Oportunidades*, han mostrado un impacto positivo en el crecimiento infantil y en la disminución de las tasas de anemia en los niños.^{25,26,27,28} No obstante, el consumo del alimento fortificado no ha sido el óptimo en cuanto a frecuencia y dosis de consumo necesaria debido a problemas como la repartición del suplemento dentro del hogar y la dilución del mismo.^{29,30}

En el año 2005, se llevó a cabo el estudio llamado “Eficacia de tres suplementos nutritivos para mejorar diversos indicadores nutricionales en niños menores de 2 años y mujeres embarazadas; beneficiarios de *Oportunidades*” en comunidades urbanas del sur de México, cuya meta fue entregar recomendaciones al programa *Oportunidades* acerca de cuál sería la o las mejores formas de entregar micronutrientes a niños y mujeres beneficiarias con base en resultados en diferentes desenlaces nutricionales,

aceptabilidad y costos de los suplementos. Además en este estudio, como parte de las mediciones, se colectó información sobre morbilidad en niños menores de 3 años, de la cual deriva el presente análisis.

Por lo que, el objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de enfermedad diarreica e infección respiratoria en niños mayores de 6 meses y menores de 3 años y evaluar si existen diferencias en las prevalencias de enfermedad diarreica e infección respiratoria por grupo de suplementación [Alimento fortificado (*Nutrisano*), jarabe y micronutrientes en polvo].

2. Material y métodos

2.1. Diseño y población de estudio

El estudio del cual se deriva el presente análisis es: "Eficacia de tres suplementos nutritivos para mejorar diversos indicadores nutricionales en niños menores de dos años y mujeres embarazadas, beneficiarios de *Oportunidades*", que fue un ensayo comunitario, que se llevó a cabo de noviembre del 2005 a octubre del 2007 en 4 estados de la región sur de México (Veracruz, Puebla, Tabasco y Oaxaca), y consistió en una intervención donde se asignó de manera aleatoria a en 54 comunidades urbanas a 3 grupos de estudio: recibir alimento fortificado o jarabe o micronutrientes en polvo (18 comunidades por suplemento). Desde el diseño del estudio original se omitió el uso de un grupo control, ya que por cuestiones de ética y de reglas de operación del programa *Oportunidades* no era correcta la inclusión del mismo.

Los criterios de inclusión fueron: niños de 6 a 12 meses de edad, beneficiarios del programa *Oportunidades* que asistían a clínicas o unidades de salud pertenecientes al programa. Los criterios de exclusión fueron: anemia severa y no cumplir con los criterios de inclusión.

La suplementación inició posterior a la asignación aleatoria y a la aceptación por escrito de los padres o responsables para la participación de los niños, y se suplementó a los niños hasta los 24 meses de edad.

Los niños fueron visitados por suplementadoras locales altamente capacitadas con el fin de registrar el consumo de suplemento y la presencia de enfermedad en los participantes el día anterior de la visita. Cada suplementadora fue capacitada

directamente en el espacio de una semana por un supervisor, quien era el encargado de realizar supervisiones y dar seguimiento a las suplementadoras.

2.2. Contenido de los suplementos

Los tres suplementos contaron con idéntico contenido de micronutrientes. La única diferencia radicó en el contenido de energía proveniente de proteína, grasa e hidratos de carbono presente en el alimento fortificado (*Nutrisano*) (Tabla 1).

Tabla 1. Composición de los tres suplementos*.

Nutriente	Alimento fortificado (44g)	Jarabe (5 ml)	MNP ³ (1 sobre)
Energía (kcal)	194	-	-
Proteína (g)	5.8	-	-
Grasa total (g)	6.6	-	-
Hidratos de carbono (g)	27.9	-	-
Sodio (mg)	24.5	-	-
Hierro ¹ (mg)	10	10	10
Zinc ² (mg)	10	10	10
Vitamina A (µg)	400	400	400
Vitamina E (µg)	6	6	6
Vitamina C (mg)	40	50	50
Vitamina B ₁₂ (µg)	0.7	0.7	0.7
Vitamina B ₂ (mg)	0.8	0.8	0.8
Ácido fólico (µg)	50	50	50

*El alimento fortificado (*Nutrisano*) provee el 20% del requerimiento de energía; los tres suplementos proveen 100% del requerimiento de micronutrientes en este grupo de edad.

¹Gluconato ferroso en alimento fortificado y jarabe, y fumarato ferroso en micronutrientes en polvo.

²Gluconato de zinc.

³ MNP: micronutrientes en polvo.

2.3. Recolección de datos

El registro del consumo del suplemento y de morbilidad se realizó por 6 días a la semana. En cada visita las suplementadoras debían observar y registrar el consumo y sobrante del suplemento en un cuestionario de consumo del mismo, además de realizar las preguntas predeterminadas de morbilidad (en el mismo cuestionario) acerca de la presencia de enfermedades infecciosas (enfermedad diarreica aguda e infección respiratoria aguda) en el niño el día anterior a la entrevista. A partir del noveno mes de suplementación se visitó a los niños de manera semanal por cambios en la logística y en el presupuesto del proyecto. Durante las visitas semanales las suplementadoras

entregaban un formato de consumo de suplemento para toda la semana a las madres o cuidadores de los niños, que debían llenar con el consumo diario del suplemento. En la entrevista semanal también se realizaba el cuestionario de morbilidad a manera de recordatorio para cada día de la semana. Durante todo este tiempo, los suplementos fueron entregados de manera semanal, a la vez que se verificaba el consumo de los mismos al solicitar los sobres vacíos del alimento fortificado y de los micronutrientes en polvo y el frasco en el caso del jarabe.

En la línea basal se aplicó un cuestionario de condiciones socioeconómicas a las madres de los niños. Este cuestionario incluyó preguntas acerca de información general de los individuos, educación y empleo de los padres, características materiales del hogar (material del piso, paredes, techo, etc.), servicios en la vivienda (acceso al agua dentro de la vivienda, tipo de instalación sanitaria, etc.), posesión de bienes durables (auto, lavadora, horno de microondas, etc.), apoyo institucional y preguntas sobre exposición al plomo.

Las mediciones antropométricas de peso y longitud o talla se realizaron de acuerdo a procesos estandarizados³¹ en la línea basal, a los 4, 10 y 12 meses de suplementación y a los 24 meses de edad de los niños.

Se obtuvo información de ingesta dietética por medio de un recordatorio adaptado, además se realizaron preguntas sobre lactancia materna y alimentación complementaria a manera de recordatorio a los 6 y a los 12 meses de suplementación.

La medición de hemoglobina total se realizó con el fotómetro portátil HemoCue, para ello se obtuvo una muestra por punción en el dedo de sangre capilar del niño. Esta medición se llevó a cabo en la línea basal, a los 4, 6, 10 y 12 meses de suplementación.

2.4. Construcción de las variables

Las variables de respuesta fueron: porcentaje de días con presencia de sintomatología de enfermedad diarreica aguda y porcentaje de días con presencia de sintomatología de infección respiratoria aguda. Un día con sintomatología de diarrea, se definió cuando el niño había tenido tres o más evacuaciones sueltas o líquidas, o cualquier número de evacuaciones sueltas con sangre en un periodo de 24 horas. Un día con sintomatología de infección respiratoria, se definió cuando el niño presentaba

tos y flema o tos y fiebre en un periodo de 24 horas. Estas variables fueron calculadas como el número de días con presencia de sintomatología, entre el número de días observados para cada niño.

Las variables explicativas eran los grupos de suplementación a los que fueron asignadas las localidades: alimento fortificado, jarabe o micronutrientes en polvo.

El consumo de suplemento fue calculado a partir de la información recolectada en el cuestionario de consumo de suplemento y morbilidad, donde se preguntaba para cada suplemento, que cantidad había consumido el niño. A partir de esta información se obtuvo el indicador de apego al consumo de suplemento, el cual se construyó dividiendo la cantidad de dosis consumidas entre el número de días que se observó a cada niño, y se multiplicó por 100.

La variable de nivel socioeconómico se obtuvo a partir de información obtenida del cuestionario de condiciones socioeconómicas. El indicador se construyó abstrayendo el primer componente principal de las características materiales del hogar, acceso a servicios y posesión de bienes durables.

La variable de edad se calculó como la edad de inicio de suplementación, ya que los niños iniciaron suplementación en diferentes momentos del estudio, debido al periodo de la línea basal, que fue de noviembre de 2005 a enero de 2006.

A partir de la información antropométrica recolectada se calcularon puntajes Z utilizando la norma de la referencia del Estudio Multicéntrico de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2006.³² Los niños fueron clasificados con talla baja, bajo peso y emaciación, cuando su puntaje Z fue <-2 en talla para la edad, peso para la edad y peso para la talla, respectivamente; y se clasificaron con sobrepeso u obesidad cuando su puntaje Z fue $>+2$ en IMC para la edad.

La variable de lactancia materna exclusiva se construyó con base a información obtenida a través del recordatorio de ingesta dietética adaptado y se definió de acuerdo al indicador de la OMS.³³

La medición de hemoglobina fue ajustada por altitud con la fórmula de Cohen y Hass.³⁴ Para la determinación de anemia se utilizó el punto de corte propuesto por la OMS.³⁵

2.5. Poder estadístico

Se realizó una simulación³⁶ para calcular el poder estadístico con 1500 réplicas y un efecto de $RP=0.85$ (una media de 5.95 días con sintomatología de morbilidad en un grupo y una media de 7 días en los otros grupos). Se indujeron las dependencias en los datos asignando un efecto aleatorio a nivel de localidad con distribución discreta de ± 1 día alrededor de 0 lo cual resultó en una correlación intra-conglomerado observada de 0.1. Se alcanzó un poder estadístico de 87% para detectar una diferencia en la proporción de días con sintomatología de 15% ($RP=0.85$) entre el grupo de MNP y cualquiera de los otros dos grupos de estudio.

2.6. Análisis estadístico

Todos los análisis fueron realizados utilizando el paquete estadístico Stata versión 12.0 (StataCorp. 2011. Stata 12 Base Reference Manual. College Station, TX: Stata Press).³⁷ Para el análisis se consideró un nivel de significancia de $p < 0.05$.

Durante la limpieza se eliminaron todos aquellos niños que no contaran con información de morbilidad. Además se tomaron sólo aquellos que fueron seguidos por hasta 10 meses desde el inicio de la suplementación.

Se compararon las características basales de la población de estudio por grupo de suplemento y la media total de estas se comparó con la población no incluida en el análisis, se utilizaron tablas de contingencia con el estadístico χ^2 para variables categóricas y comparación de medias con el estadístico z para variables continuas. Se ajustaron los errores estándar por el efecto del diseño, utilizando el estadístico z.

Se compararon las medias del apego al consumo de suplemento y las medias del número de días en que fueron observados los niños para ver si existían diferencias por grupo de suplementación.

Para el análisis de morbilidad se utilizó el modelo de regresión *Poisson* que es el adecuado para modelar datos de conteo, como los del presente análisis.

La hipótesis fue que el grupo de micronutrientes en polvo y el de jarabe tendrían una prevalencia de morbilidad diferente a la del grupo de alimento fortificado.

El modelo de regresión *Poisson* permite estimar la razón de prevalencias de datos de conteo en un periodo determinado, en este caso, la prevalencia se estima como el

número de días con sintomatología de morbilidad entre el tiempo de días observados de suplementación para cada sujeto. Primero se estimó un modelo con el indicador de morbilidad y el grupo de suplemento, sin incluir el apego al consumo de suplemento. Dicho modelo permitió estimar la proporción de días con sintomatología durante el periodo de estudio, para cada grupo de suplemento.

Se especificó otro modelo con el grupo de suplementación, el porcentaje de apego al consumo de suplemento y su interacción con el grupo de suplementación como variables explicativas además de otras covariables de ajuste: edad de inicio de suplementación, nivel socioeconómico, piso de tierra en la vivienda, acceso al agua dentro de la vivienda, servicio sanitario adecuado y lactancia materna exclusiva. En cada modelo se tomaron en cuenta las dependencias a nivel de conglomerado (localidad) para ajustar los errores estándar.

Los coeficientes de regresión fueron exponenciados con el fin de estimar razones de proporción. El coeficiente del apego al consumo de suplemento se interpreta como una razón de prevalencias de morbilidad entre dos niveles de apego separados por una unidad.³⁸ Por ejemplo, un coeficiente exponenciado de 0.85 se interpreta como una disminución asociada del 15% en la prevalencia de morbilidad dado un incremento en una unidad del apego al consumo de suplemento.

Modelo teórico

$$\frac{Y}{k} \sim \text{Poisson}(\mu)$$

$$\ln(\mu_{ij}) = \beta_0 + \beta_1 x_{1ij} + \beta_2 x_{2ij} + \beta_3 x_{3ij} + \delta_1 x_{1ij} x_{2ij} + \delta_2 x_{1ij} x_{3ij} + \beta_4 x_{4ij} + \beta_5 x_{5ij} + \beta_6 x_{6ij} \\ + \beta_7 x_{7ij} + \beta_8 x_{8ij} + \beta_9 x_{9ij} + \beta_{10} x_{10ij} + \beta_{11} x_{11ij} + \varepsilon_{ij} = \mathbf{x}'\boldsymbol{\beta} + \varepsilon_{ij}$$

Donde k es el número de días en que se registró la suplementación, Y el número de eventos que se distribuye como una variable *Poisson* con media μk , i el índice de la localidad, j el índice del sujeto, y ε_{ij} el error aleatorio.

Modelo ajustado

$$\ln(\widehat{\mu}_{ij}) = \mathbf{x}'\widehat{\boldsymbol{\beta}} = \hat{\beta}_0 + \hat{\beta}_1 x_{1ij} + \hat{\beta}_2 x_{2ij} + \hat{\beta}_3 x_{3ij} + \hat{\delta}_1 x_{1ij} x_{2ij} + \hat{\delta}_2 x_{1ij} x_{3ij} + \hat{\beta}_4 x_{4ij} + \beta_5 x_{5ij} \\ + \hat{\beta}_6 x_{6ij} + \hat{\beta}_7 x_{7ij} + \hat{\beta}_8 x_{8ij} + \hat{\beta}_9 x_{9ij} + \hat{\beta}_{10} x_{10ij} + \hat{\beta}_{11} x_{11ij}$$

$$\Leftrightarrow \hat{\mu}_{ij} = \exp(\mathbf{x}'\widehat{\boldsymbol{\beta}})$$

VARIABLES en el modelo	Descripción
X_{1ij}	Apego al consumo de suplemento
X_{2ij}	Variable indicadora de grupo de micronutrientes en polvo
X_{3ij}	Variable indicadora de grupo de jarabe
X_{4ij}	Edad al inicio de la suplementación en meses
X_{5ij}	Indicador de nivel socioeconómico (D.E.)
X_{6ij}	Variable indicadora de piso de tierra en el hogar
X_{7ij}	Variable indicadora de agua entubada en el terreno y no en el hogar
X_{8ij}	Variable indicadora de agua entubada al interior de la vivienda
X_{9ij}	Variable indicadora de letrina o excusado sin conexión al agua corriente
X_{10ij}	Variable indicadora de excusado con agua en el interior de la vivienda
X_{11ij}	Variable indicadora de lactancia materna exclusiva

2.7. Consideraciones éticas y de bioseguridad

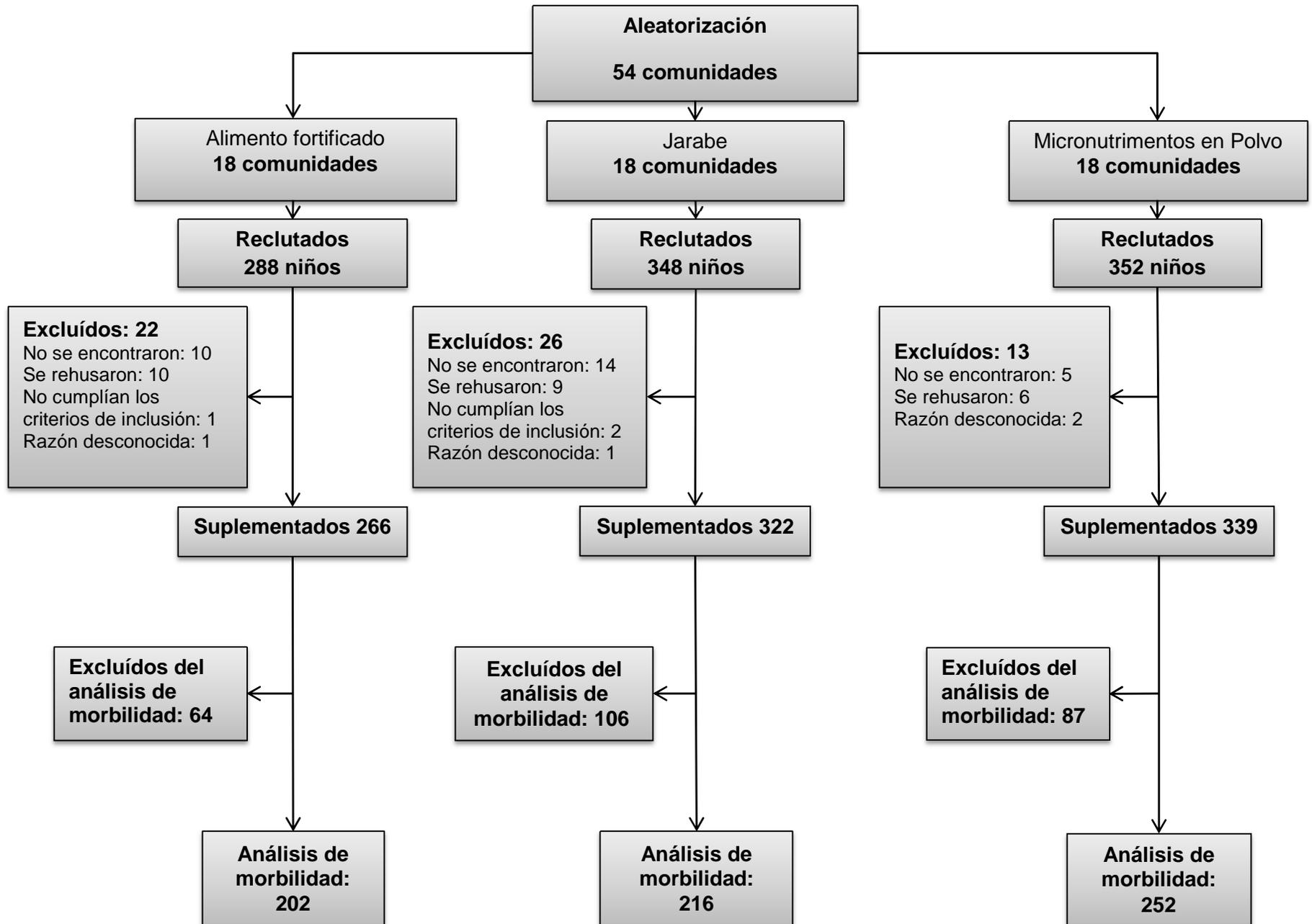
El protocolo del estudio original fue sometido y aprobado por las Comisiones de Investigación, Ética y Bioseguridad del Instituto Nacional de Salud Pública. Además se obtuvo una carta de consentimiento informado por parte de los padres o responsables de los niños.

3. Resultados

3.1. Características de la población de estudio

En los 4 estados, de 54 comunidades seleccionadas, se aleatorizaron a 18 comunidades por tipo de suplemento. De 988 niños reclutados, se perdieron 61 por diversas causas, entre ellas que no se encontraban en su domicilio, se rehusaron a ser parte del estudio y no cumplían con los criterios de inclusión, por lo tanto 927 niños comenzaron la suplementación, y de estos se excluyeron aquellos que no contaban con información de morbilidad y que no contaban con un seguimiento de 10 meses desde el inicio de la suplementación, resultando en una muestra de 670 niños para el análisis del presente estudio(Figura 1).

Figura 1. Diagrama de flujo del estudio



En cuanto a las características basales (Tabla 2), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las características individuales y maternas entre grupos de suplementación, excepto por una diferencia en la edad de inicio de suplementación y en el índice socioeconómico en el grupo de jarabe con respecto al grupo del alimento fortificado ($p < 0.05$). Además, se encontró que existían diferencias importantes en las características del hogar (piso de tierra, acceso al agua y servicio sanitario) entre grupos de suplementación, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas se tomaron en cuenta dentro de los modelos.

También se compararon las medias de las características basales de la población, que fue incluida en el análisis con las medias de la población que fue excluida del mismo, donde no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2).

3.2. Apego al consumo del suplemento

Se analizó el apego al consumo de suplemento y se encontró que tanto la media como la mediana de porcentaje del apego era diferente entre los tres grupos de suplementación. Se observó una media de 78.7% para el grupo de alimento fortificado, 85.9% para el grupo de jarabe y 91.7% para el grupo de MNP, y una mediana de 84.0%, 89.0% y 95.0%, respectivamente. En la figura 2 se muestra en el eje de las X el porcentaje de apego al suplemento, y en el eje de las Y el grupo de suplementación, se puede observar que el grupo de alimento fortificado tuvo una mayor variabilidad en la distribución del porcentaje de consumo de dosis de suplemento, seguido por el grupo de jarabe y finalmente por el grupo de micronutrientes en polvo (MNP) que presentó la menor variabilidad y la mayor mediana de consumo.

3.3. Número de días de observación

Al analizar las diferencias del número de días de observación durante el periodo de suplementación entre los grupos de suplementación, se observó que no existían diferencias importantes en la media y tampoco en la mediana. La media de días observados fue de 268.2 en el grupo de alimento fortificado, 270.6 en el grupo de jarabe y 271.4 en el grupo de micronutrientes en polvo. La mediana fue de 272, 277 y 276 días, respectivamente.

Características basales de la población de estudio

	Alimento fortificado	Jarabe	MNP	Total	Excluidos del análisis
Individuales					
	202	216	252	670	257
	52.5	49.1	50.0	50.4	54.1
Alimentación, meses	8.2 ± 2.63	9.0* ± 2.69	8.5 ± 2.44	8.5 ± 2.6	9.0 ± 2.6
Desviación para la edad	-0.98 ± 1.01	-1.09 ± 1.09	-1.05 ± 1.02	-1.05 ± 1.05	-1.09 ± 1.03
Desviación para la edad	-0.32 ± 0.97	-0.41 ± 0.99	-0.38 ± 0.98	-0.37 ± 0.99	-0.43 ± 1.07
Desviación para la talla	0.38 ± 0.93	0.34 ± 1.00	0.35 ± 0.94	0.36 ± 0.96	0.32 ± 1.02
	0.33 ± 0.92	0.31 ± 1.01	0.31 ± 0.96	0.32 ± 0.97	0.28 ± 1.03
%	15.5	19.0	19.2	18.0	18.6
	4.0	6.0	5.2	5.1	6.3
	0.5	1.4	1.6	1.2	0.4
	3.5	3.2	4.8	3.9	4.0
Hemoglobina A ^{1c} , g/dL	11.0 ± 1.19	11.0 ± 1.23	11.1 ± 1.22	11.0 ± 1.22	11.0 ± 1.21
	48.0	47.7	43.4	46.2	43.4
Externas					
	86.6	85.2	85.3	85.7	89.1
Alimentación completa, %	34.7	29.6	36.5	33.7	32.3
Socioeconómicas y del hogar					
Índice de desarrollo humano ⁴	0.19 ± 1.01	-0.15* ± 0.92	-0.02 ± 1.02	0.03 ± 0.99	-0.07 ± 1.01
Alfabetización, %	24.3	25.0	18.7	22.4	26.1
Acceso al agua del hogar, %	38.1	36.1	33.3	35.7	30.7
Alfabetizado ⁵ , %	27.7	18.5	20.6	22.1	21.4

Desviación estándar o porcentajes. * P<0.05 Jarabe vs. alimento fortificado.

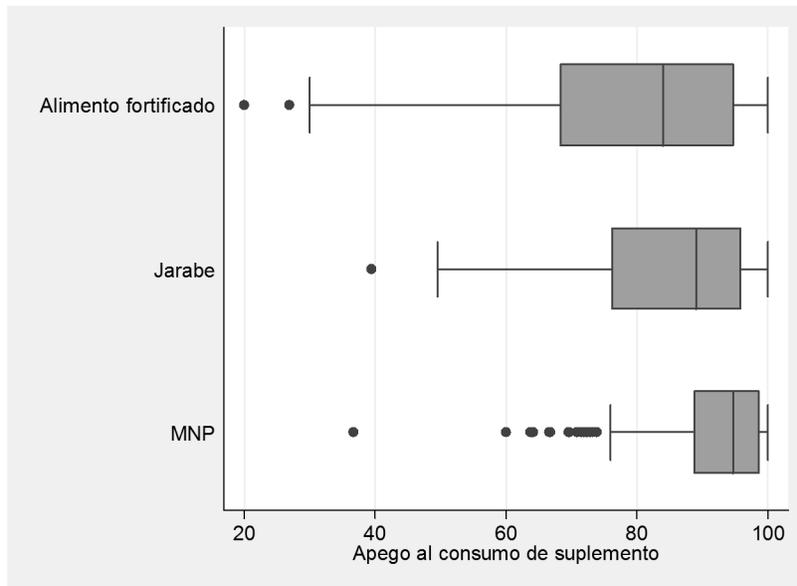
Deficiencia de peso y emaciación <-2 puntajes Z de P/T, P/E, P/T y sobrepeso >+2 puntajes Z de IMC.³²

Alfabetizada <10.5 en niños <6 meses de edad y <11.0 en niños ≥6 meses de edad.^{34,35}

Capacidad de leer y/o escribir.

Factor de componentes principales, que incluyó variables de características materiales del hogar, acceso a servicios y posesión de bienes

Figura 2. Diagrama de caja del apego al consumo de dosis de suplemento por grupo de suplemento



MNP: Micronutrientes en polvo.

3.4. Porcentaje de días con morbilidad

En la tabla 3 se presenta el porcentaje de días con sintomatología de morbilidad por grupo de suplementación no ajustados por otras variables. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de días con sintomatología de morbilidad entre grupos de suplementación.

Tabla 3. Porcentaje de días con sintomatología de morbilidad por grupo de suplementación.*

Indicador de morbilidad	Alimento fortificado		Jarabe		MNP	
	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)	Media	(IC 95%)
Días con sintomatología de diarrea, %	5.9	(4.31-7.60)	6.1	(4.16-8.09)	6.3	(4.48-8.26)
Días con sintomatología de infección respiratoria, %	7.6	(5.20-10.03)	10.3	(7.15-13.54)	8.3	(5.82-10.86)

* Porcentaje estimado mediante un modelo de regresión *Poisson*, sin ajuste por covariables.

3.5. Morbilidad y consumo de suplemento

En la tabla 4 se pueden observar los modelos para las relaciones entre el apego al consumo de suplemento y la sintomatología de diarrea e infección respiratoria para los tres grupos de suplementación, sin ajuste y con ajuste por covariables.

3.5.1. Enfermedad diarreica aguda y consumo de suplemento

El modelo 1 (tabla 4) corresponde a la relación entre el apego al consumo de suplemento y el indicador de diarrea (% de días con sintomatología). En este modelo, al incrementarse un punto porcentual en el apego al consumo de MNP se observa una disminución estadísticamente significativa de 3.0% en la proporción de días con sintomatología de diarrea [Razón de prevalencias (RP)=0.970±0.007], lo cual no se observa en los otros dos grupos de suplementación. Además esta asociación fue estadísticamente diferente al compararse con aquella del grupo de alimento fortificado. El modelo 2 en la tabla 4 corresponde al mismo modelo, pero esta vez ajustado por covariables. Se puede observar que el resultado se mantiene con una reducción de 3.3% en la proporción de días con sintomatología en el grupo de MNP, y que esta asociación es diferente en comparación con el grupo de alimento fortificado y el de jarabe (P<0.05). La figura 3 muestra una pendiente pronunciada de la relación entre la proporción de días con sintomatología de diarrea y el porcentaje de apego al consumo de micronutrientos en polvo.

3.5.2. Infección respiratoria aguda y consumo de suplemento

Los modelos 3 y 4 (tabla 4) corresponden a la variable de infección respiratoria. El modelo 3 muestra la relación entre el apego al consumo de suplemento y el indicador de infección respiratoria (% de días con sintomatología) sin ajuste por covariables. En el grupo de jarabe, cada incremento en un punto porcentual en el apego del consumo de este suplemento está asociado con una disminución de 1.2% en la proporción de días con sintomatología de infección respiratoria, no obstante, esta asociación no fue diferente al compararse con los grupos de alimento fortificado y de MNP. Por otro lado, en el grupo de MNP, cada incremento en un punto porcentual en el apego al consumo de micronutrientos en polvo está asociado con una disminución de 2.2% en la proporción de días con sintomatología, esta asociación fue diferente en comparación con el grupo de alimento fortificado (P<0.01). Al ajustar por covariables (modelo 4, tabla

4) los resultados se mantuvieron iguales, la única diferencia fue que se observó una disminución de 1.3% ($RP=0.987\pm 0.005$) en el grupo de jarabe y una disminución de 2.5% en el grupo de MNP. En la figura 4 se observa una pendiente pronunciada de la relación entre la proporción de días con sintomatología de infección respiratoria y el porcentaje de apego al consumo de micronutrientes en polvo y una pendiente un poco menos pronunciada de esta misma relación, pero con el porcentaje de apego de consumo de jarabe.

de regresión Poisson del efecto de la suplementación con dosis consumidas de los suplementos en la enfermedad diarreica e infección respiratoria, sin ajuste y con ajuste por covariables.

Intervención	Coeficientes estimados para sintomatología de diarrea		Coeficientes estimados para sintomatología de infección respiratoria	
	Modelo 1 ³ RP ¹	Modelo 2 RP	Modelo 3 RP	Modelo 4 RP
Lactancia en polvo	0.994 ^a ± 0.005	0.994 ^a ± 0.005	0.998 ^a ± 0.008	0.999 ^a ± 0.007
	0.988 ^{ab} ± 0.008	0.989 ^a ± 0.008	0.988 ^{*ab} ± 0.005	0.987 ^{*ab} ± 0.005
	0.970 ^{**b} ± 0.007	0.967 ^{**b} ± 0.007	0.978 ^{**b} ± 0.005	0.975 ^{**b} ± 0.005

En la misma columna con diferentes letras superíndices son significativamente diferentes (p<0.05).

RP: Razón de Probabilidad.

¹ Sin ajuste por covariables.

² Ajustado por edad de inicio de suplementación, índice socioeconómico, acceso al agua potable, tipo de servicio sanitario, piso de tierra y lactancia materna exclusiva.

³ Ajustado por edad de inicio de suplementación, índice socioeconómico, acceso al agua potable, tipo de servicio sanitario, piso de tierra y lactancia materna exclusiva.

Figura 3. Relación del apego al consumo de suplemento con la proporción de días con sintomatología de enfermedad diarreica aguda.

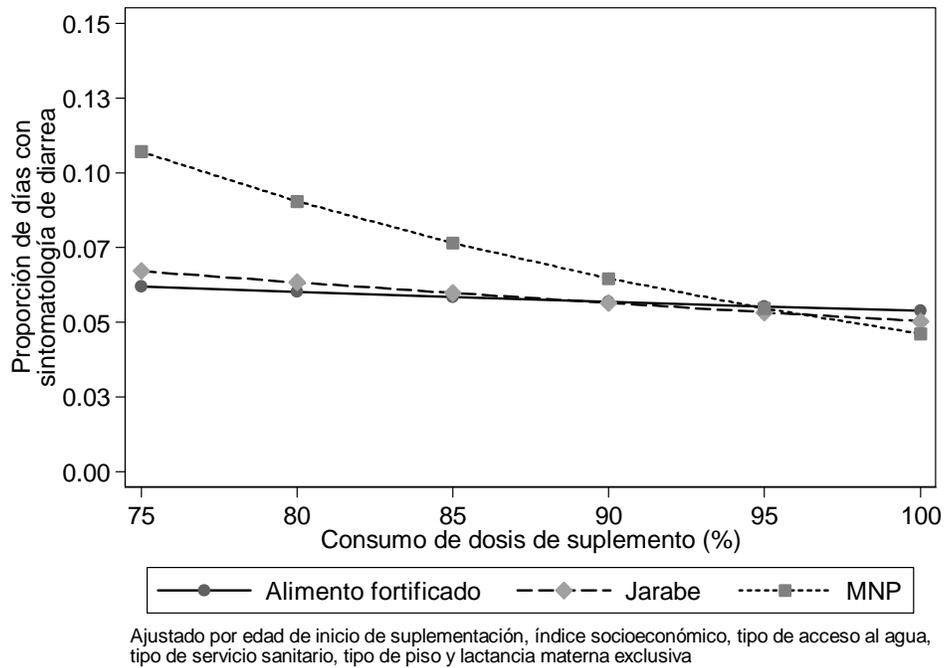
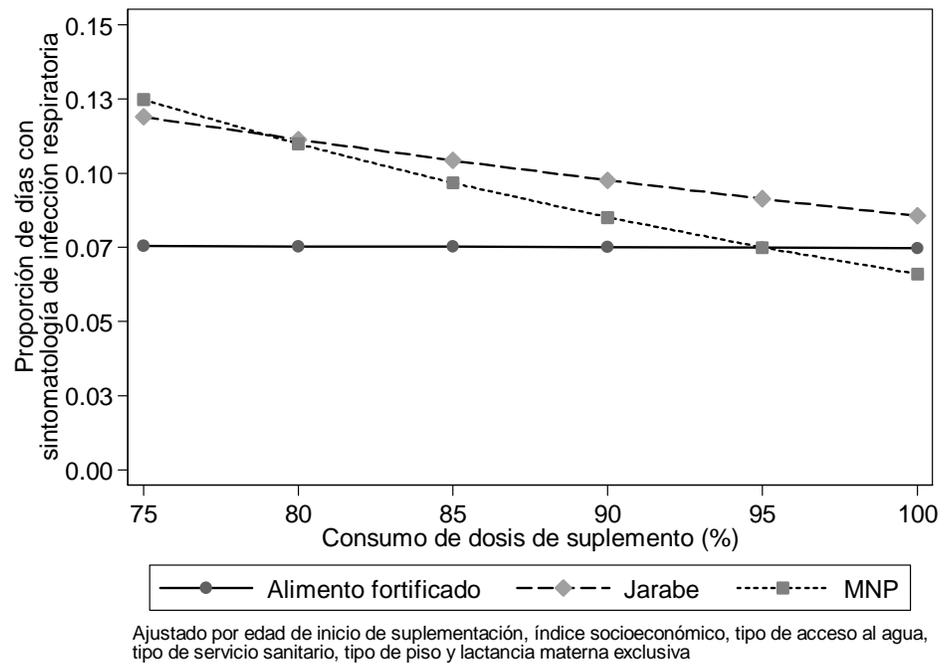


Figura 4. Relación del apego al consumo de suplemento con la proporción de días con sintomatología de infección respiratoria aguda.



4. Discusión

El presente estudio realizado en niños menores de 3 años beneficiarios del programa *Oportunidades* en zonas urbanas en México, muestra que el apego al consumo de micronutrientos en polvo (MNP) durante 10 meses de seguimiento está asociado a una disminución significativa en la proporción de días con sintomatología de diarrea e infección respiratoria en los niños en comparación con el apego al consumo de alimento fortificado y jarabe. Es decir, por cada aumento en un punto porcentual en el apego del consumo de dosis de MNP se observa una disminución de 3.3% en la proporción de días con sintomatología de diarrea y una reducción de 2.5% en la proporción de días con sintomatología de infección respiratoria.

Entre las fortalezas de este estudio se encuentran el diseño del estudio que es un ensayo clínico aleatorizado; el mismo permitió que los grupos fueran homogéneos en cuanto a características sociodemográficas, estado de nutrición, características maternas, entre otras características. El contar con un gran número de localidades (n=54) y un tamaño de muestra grande (n=670), permitió obtener un poder estadístico del 87% para detectar diferencias del 15% en la proporción de días con sintomatología entre grupos de suplemento. Otra fortaleza fue la frecuencia con que fueron visitados los hogares de los niños por suplementadoras altamente capacitadas con el fin de registrar el consumo de suplemento posterior a la observación directa del mismo, además de obtener el registro de morbilidad. Gracias a la observación directa del consumo de suplemento, se pudo cuantificar la cantidad de dosis completas consumidas diariamente (Anexo 1).

Es importante mencionar que todos los niños incluidos en el estudio eran beneficiarios del programa *Oportunidades*, los cuales contaban con acceso a servicios médicos como parte de los beneficios del mismo, de manera que la asistencia a los servicios de salud de manera periódica como parte de sus obligaciones, permitió en cierta medida tener una mejor adherencia al estudio y una cercanía mucho mayor con las madres de los niños. Además el estudio tuvo una supervisión cercana por parte del equipo contratado para el mismo.

Un análisis reciente de la prevalencia de enfermedad diarreica e infección respiratoria (episodio en las dos semanas previas a la entrevista) en niños menores de

5 años en la ENSANUT 2012 mostró que las prevalencias, tanto de enfermedad diarreica como de infección respiratoria, no eran muy diferentes en el área rural en comparación con el área urbana.^{39,40} Por lo tanto, el hecho de que este estudio se haya realizado en el área urbana no afecta la validez para extrapolar los resultados al área rural.

Durante el periodo de estudio se omitió de manera sistemática la recolección de información sobre consumo y morbilidad el día domingo, lo que produjo la existencia de datos faltantes en la variable dependiente impidiendo el conteo del número de días que duró cada episodio de morbilidad. Un punto a favor de nuestro estudio es que no se utilizó el método de imputación de datos faltantes en la variable dependiente, ya que este puede ocasionar estimaciones sesgadas.⁴¹ En cambio, se obtuvo una aproximación adecuada de la variable estudiada al contabilizar los días con presencia de sintomatología dividiéndolos entre el número de días observados para cada niño. En contraste con esto, un estudio reciente de suplementación por un periodo de 12 meses en niños en Paquistán, mostró efectos negativos del uso de micronutrientes en polvo (formulación con y sin zinc) sobre episodios de morbilidad (aumento en la proporción de días con diarrea, incidencia de diarrea sanguinolenta y hundimiento del pecho) comparados con grupo control,⁴² aunque en el mismo utilizaron la imputación de datos en la variable dependiente.

El presente estudio no encontró diferencias en el porcentaje de días con sintomatología de morbilidad por grupo de suplemento. En este sentido, los tres grupos de suplementación recibieron zinc y aunque se ha observado que la suplementación con zinc reduce de manera significativa la frecuencia y la severidad de la diarrea y la infección respiratoria, y la duración de la diarrea,^{43,44,45} los tres suplementos utilizados en este estudio contenían la misma cantidad de gluconato de zinc (10 mg). En relación al contenido nutrimental de zinc y su relación con el hierro, no podía haber existido interacción en la absorción entre estos dos minerales, debido a que se otorgaron en las mismas cantidades en los tres suplementos.⁴⁶ Por otro lado, el hierro es un mineral esencial para los niños y se ha documentado que los organismos patógenos que causan diarrea y enfermedades respiratorias necesitan del hierro para su metabolismo y crecimiento. El proceso fisiológico mejor conocido por el cual el hierro puede resultar

dañino para la salud, es aquel en el que el hierro disponible en los tejidos provoca una mejora en el crecimiento de los patógenos.⁴⁷ La infancia es un periodo de cambios importantes en la maduración de los procesos de absorción, se ha observado que estos mecanismos de regulación de absorción del hierro alcanzan su madurez hasta los nueve meses de edad.⁴⁸ Aunado a la absorción inmadura, una sobrecarga de hierro libre podría predisponer a los niños a la infección. Los tres suplementos utilizados en este estudio contenían la misma cantidad de hierro (10 mg), no obstante, el jarabe y el alimento fortificado contenían hierro en forma de gluconato ferroso y los MNP como fumarato ferroso, el cual ha mostrado tener una absorción más baja al compararse con otras formas de hierro.^{49,50} A pesar de que la baja biodisponibilidad del hierro contenido en los MNP podría haber provocado una baja disponibilidad del hierro para los patógenos causantes de la enfermedad diarreica y la infección respiratoria, el presente estudio no alcanzó el tamaño de muestra suficiente para detectar diferencias menores al 10% en morbilidad, lo cual podría explicar porque no se encontraron diferencias en el porcentaje de días con sintomatología de morbilidad por grupo de suplemento.

Por el contrario, este estudio encontró una asociación en la prevalencia de morbilidad con respecto al incremento en el apego al consumo de MNP. Dicha asociación podría estar dada por factores no medidos. La dieta, por ejemplo, es una variable no medida que podría estar relacionada con el resultado obtenido y considerarse un confusor, si la disminución en la morbilidad en los niños del grupo de MNP se debiera a una dieta más adecuada y no al apego al consumo de los MNP. Sin embargo, creemos que las diferencias entre grupos sobre factores no medidos se encuentran absorbidas por el diseño aleatorizado.

Como se ha observado con anterioridad, los niños con un estado de nutrición pobre tienden a obtener un mayor beneficio de las intervenciones en salud. Por lo tanto, otra posible explicación es que los niños pertenecientes al grupo de micronutrientes en polvo tuvieron una morbilidad más alta al inicio del estudio y por lo tanto hubieran obtenido un mayor potencial de beneficio de la suplementación. Aunque en este estudio no se obtuvo una medición basal de morbilidad, se pudo observar que el grupo de MNP tuvo una prevalencia mayor de enfermedad diarreica e infección respiratoria al

iniciar el periodo de suplementación en comparación con los grupos de jarabe y alimento fortificado.

Es importante tomar en cuenta las limitaciones del estudio que aquí se presenta. Dado que este estudio se realizó en una sola región del país (sur de México), es probable que los resultados no sean extrapolables a otras regiones con prevalencias muy distintas. Pues bien, en la ENSANUT 2006 se observa una distancia de 40.2 puntos porcentuales entre la prevalencia más baja y la más alta de infección respiratoria por estado, y en cuanto a la enfermedad diarreica se observa una diferencia de 14.7 puntos porcentuales.⁵¹

Otra posible limitación del estudio fue que el instrumento de medición de morbilidad fue un cuestionario, por lo tanto el diagnóstico se hizo en base a síntomas reportados por el cuidador y no en base a síntomas confirmados clínicamente. Sin embargo, estudios similares han utilizado el reporte de morbilidad y han encontrado hallazgos de diferencias en morbilidad.⁵² Además, no existe un sesgo al comparar los grupos de estudio, ya que se utilizó el mismo instrumento de medición en los tres brazos del estudio.

La intervención de este estudio, modificó únicamente el esquema de suplementación del programa Oportunidades, todos los beneficios del sector salud y corresponsabilidad por parte de las familias beneficiarias, siguieron operando según las reglas de operación. En el año del inicio del estudio original, las reglas de operación del Programa *Oportunidades* permitían que se otorgara alimento fortificado a los niños a partir de los 4 meses de edad.⁵³ Durante el periodo de reclutamiento, se invitó a participar a hijos de madres beneficiarias de *Oportunidades*, por lo tanto, aunque se cuidó la inclusión, hubieron 137 niños que iniciaron suplementación antes de cumplir los 6 meses de edad, lo cual es adecuado en niños del grupo de jarabe ya que el indicador de lactancia materna exclusiva permite que el niño consuma vitaminas y minerales, pero no es así en el caso del alimento fortificado que contiene leche de vaca entera, ni en el de micronutrientes en polvo ya que estos deben ser agregados a un alimento semi-sólido para ser consumidos. Dicha inclusión de niños no se considera un error, porque se realizó de acuerdo a las reglas de operación vigentes, que después cambiaron de otorgar un suplemento a los 4 meses a otorgarlo a partir de los 6 meses.

Independientemente de esta situación, se realizaron los análisis excluyendo a estos niños y los resultados se mantuvieron iguales, por lo tanto estos niños fueron incluidos dentro de la muestra de análisis.

El programa Oportunidades tiene como parte de sus objetivos específicos, el proporcionar apoyos a las familias beneficiarias para mejorar la alimentación de todos sus integrantes. El otorgar un suplemento con micronutrientes que aportan beneficios a la salud de manera comprobada es un aspecto sumamente importante dentro del módulo de alimentación del programa. Algunos resultados en relación a otros desenlaces en el estudio original de “Eficacia de tres suplementos nutritivos para mejorar diversos indicadores nutricionales en niños menores de 2 años y mujeres embarazadas; beneficiarios de *Oportunidades*” muestran alta aceptabilidad de los tres suplementos en los niños menores de 2 años. Asimismo se encontró eficacia de los tres suplementos para prevenir y curar la anemia y para prevenir el retardo en crecimiento. También se observó mayor eficacia del jarabe y los MNP para mejorar el estado de zinc en los niños en comparación con el alimento fortificado. En el análisis de aceptabilidad, los MNP fueron percibidos como de origen medicinal, lo cual probablemente podría disminuir la repartición en el hogar, misma que se ha registrado como una de las principales problemáticas en el consumo de alimento fortificado. En el análisis de costo-efectividad los MNP fueron los de más bajo costo por dosis.⁵⁴ Si a esto se le añade la eficacia de los MNP para prevenir la anemia y retardo en el crecimiento y mejorar el estado de zinc, los resultados del presente análisis son muy importantes, ya que se suman a la evidencia para recomendar un suplemento diferente al que se otorga actualmente en el programa.

5. Conclusiones

El apego al consumo de micronutrientes en polvo (MNP) estuvo asociado con una disminución importante en la prevalencia de días de sintomatología de morbilidad en niños mexicanos menores de 3 años de edad beneficiarios del Programa Oportunidades, en comparación con el apego a la suplementación con jarabe y alimento fortificado.

Los hallazgos de este estudio sobre la asociación del apego al consumo de MNP y la morbilidad se suman y forman parte de la evidencia para fortalecer la recomendación de entregar MNP por el Programa Oportunidades a los niños beneficiarios. Además de contrarrestar la más reciente evidencia, donde se ha mostrado que la suplementación con MNP podría favorecer la morbilidad en niños. En ese sentido se sabe que un día con diarrea se asocia con 180 Kcal menos de consumo al día⁵⁵ y también que las diarreas son una causa importantes del retardo en crecimiento.⁵⁶ Por lo que un beneficio en disminuir su presencia a través de acciones como la suplementación con micronutrientes en población vulnerable es vital para mejorar su desarrollo y crecimiento saludable.

La suplementación con esta formulación de micronutrientes en polvo podría formar parte de las estrategias de protección contra la enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda en poblaciones similares, en conjunto con otras estrategias como prácticas de lactancia materna exclusiva y alimentación complementaria adecuadas, además de formar parte del tratamiento durante el proceso infeccioso al contribuir a la nutrición continua durante el episodio de enfermedad.

6. Bibliografía

- ¹ Mota F. Diarrea aguda e infecciones respiratorias : caras nuevas de viejos conocidos. *Rev Fac Med UNAM*. 2002;45:103–9.
- ² Rice AL, Sacco L, Hyder A, Black RE. Malnutrition as an underlying cause of childhood deaths associated with infectious diseases in developing countries. *Bulletin of the World Health Organization* 2000;78:1207–1221.
- ³ Chandra RK. 1990 McCollum award lecture. Nutrition and immunity: lessons from the past and new insights into the future. *Am J Clin Nutr* 1991;53:1087-101.
- ⁴ Krebs N, Hambidge KM. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am J Clin Nutr* 2007;85(suppl):639S-45S.
- ⁵ Jahan S. Poverty and infant mortality in the Eastern Mediterranean region: a meta-analysis. *J Epidemiol Community Health* 2008;62:745-751.
- ⁶ UNICEF. Pobreza infantil en América Latina y el Caribe. 2010.
- ⁷ UNICEF. El derecho a entornos saludables para la infancia y la adolescencia. Un diagnóstico desde América Latina y el Caribe. Boletín de la infancia y la adolescencia sobre el avance de los objetivos del desarrollo del Milenio. No. 5. 2007.
- ⁸ Fischer Walker C, Perin J, Aryee M, Boschi-Pinto C, Black R. Diarrhea incidence in low- and middle-income countries in 1990 and 2010: a systematic review. *BMC Public Health* 2012;12:220.
- ⁹ Lanata CF. Incidencia y evolución de la neumonía en niños a nivel comunitario. En: Benguigui Y, López Antuñano FJ, Schmunis G, Yunes J. Infecciones respiratorias en niños. OPS. 1999. Pp. 496.
- ¹⁰ SINAVE/DGE/SALUD/ Panorama epidemiológico y estadístico de la mortalidad en México 2010. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/2012/A_Morta_%202010_FINAL_Junio%202012.pdf.
- ¹¹ Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, Romero-Martínez M, Hernández-Ávila M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2012.
- ¹² Ramakrishnan U, Tamar G, Allen L. Do Multiple Micronutrient Interventions Improve Child Health, Growth, and Development?. *J Nutr*. 2011;141:2066-2075.
- ¹³ Habicht JP, Martorell R. Introduction: The Development and Legacy of the INCAP Oriente Studies 1969-2009. *J Nutr* 2010;140:392-393.
- ¹⁴ Ramakrishnan U, Martorell R. The role of vitamin A in reducing child mortality and morbidity and improving growth. *Salud Publica Mex* 1998;40:189-198.
- ¹⁵ Fischer Walker CL, Black RE. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. *Int J Epid* 2010;39:i63–i69.
- ¹⁶ Martínez-Salgado H, Casanueva E, Rivera-Dommarco J, Viteri FE, Bourges-Rodríguez. Iron deficiency and anemia in Mexican children. Preventive and therapeutic interventions. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2008;65:86-99.
- ¹⁷ Black M, Quigg A, Hurley K, Pepper M. Iron deficiency and iron-deficiency anemia in the first two years of life: strategies to prevent loss of developmental potential. *Nutr Rev* 2011;69:S64-S70.

-
- ¹⁸ Sazawal S, Black RE, Ramsan M, Chwaya HM, Stoltzfus RJ, Dutta A, et al. Effects of routine prophylactic supplementation with iron and folic acid on admission to hospital and mortality in preschool children in a high malaria transmission setting: community-based, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2006; 367:133–43.
- ¹⁹ Dewey KG, Domellöf M, Cohen RJ, Landa Rivera L, Hernell O, Lönnerdal B. Iron supplementation affects growth and morbidity of breast-fed infants: results of a randomized trial in Sweden and Honduras. *J Nutr* 2002;132:3249-55.
- ²⁰ Idjradinata P, Watkins WE, Pollitt E. Adverse effect of iron supplementation on weight gain of iron-replete young children. *Lancet* 1994;343:1252-4.
- ²¹ Prentice AM. Iron metabolism, malaria, and other Infections: What is all the fuss about? *J Nutr*. 2008;138:2537–41.
- ²² Sprinkles Health Global Initiative. Micronutrient sprinkles for use in infants and young children: Guidelines on recommendations for use and program monitoring and evaluation. 2010.
- ²³ Briend A. Highly nutrient-dense spreads: a new approach to delivering multiple micronutrients to high-risk groups. *Br J Nutr* 2001;85:S175–9.
- ²⁴ Micronutrient Initiative. Investing in the future. A united call to action on vitamin and mineral deficiencies. Global report 2009.
- ²⁵ Behrman J, Hoddinott J. An Evaluation of the Impact of PROGRESA on Pre-School Child Height. International Food Policy Research Institute, Washington, D.C. 2000.
- ²⁶ Fernald LCH, Gertler PJ, Neufeld LM. 10-year effect of Oportunidades, Mexico's conditional cash transfer programme, on child growth, cognition, language, and behaviour: a longitudinal follow-up study. *Lancet* 2009;DOI:10.1016/S0140-6736(09)61676-7.
- ²⁷ Leroy JL, García-Guerra A, García R, Domínguez C, Rivera J, Neufeld LM. The Oportunidades Program increases the linear growth of children enrolled at young ages in urban Mexico. *J Nutr* 2008;138:793–798.
- ²⁸ Rivera JA, Sostres-Alvarez D, Habicht JP, Shamah T, Villalpando S. Impact of the Mexican Program for Education, Health, and Nutrition (Progresa) on rates of growth and anemia in infants and young children. A randomized effectiveness study. *JAMA* 2004;291:2563-2570.
- ²⁹ Neufeld L, Sostres Alvarez D, Flores López L, Tolentino Mayo L, Jiménez Ruíz J, Rivera Dommarco J. INSP. External Evaluation of the Impact of the Human Development Program Oportunidades. A study of the consumption of the food supplements Nutrisano and Nutrivida by children and women beneficiaries of Oportunidades in urban areas. 2004.
- ³⁰ SEDESOL. Evaluación Externa del Programa Oportunidades 2008. A diez años de intervención en zonas rurales (1997-2007). Tomo II. El reto de la calidad de los servicios: resultados en salud y nutrición.
- ³¹ Lohman T, Roche, A, Martorell, R, eds. Anthropometric Standardization Referent Manual. Champaign, IL: Human Kinetics, 1988.
- ³² WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.

-
- ³³ WHO. Indicators for assessing infant and young child feeding practices: conclusions of a consensus meeting held 6–8 November 2007 in Washington D.C., USA. 2008.
- ³⁴ Cohen JH, Haas JD. Hemoglobin correction factors for estimating the prevalence of iron deficiency anemia in pregnant women residing at high altitudes in Bolivia. *Rev Panam Salud Publica*, 1999;6:392-9.
- ³⁵ World Health Organization/United Nations University/UNICEF. Iron deficiency anaemia, assessment, prevention and control: a guide for programme managers. Geneva: WHO, 2001.
- ³⁶ Feiveson AH. Power by simulation. *The Stata Journal* 2002;2:107-124.
- ³⁷ StataCorp. 2011. *Stata Statistical Software: Release 12*. College Station, TX: StataCorp LP.
- ³⁸ Barros AJD, Hiraakata VN. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Medical Research Methodology* 2003;3:21.
- ³⁹ Ferreira-Guerrero E, Mongua-Rodríguez N, Díaz-Ortega JL, Delgado-Sánchez G, Báez-Saldaña R, Cruz-Hervert LP, et al. Diarreas agudas y prácticas de alimentación en niños menores de cinco años en México. *Salud Publica Mex* 2013;55:S314-S322.
- ⁴⁰ Ferreira-Guerrero E, Báez-Saldaña R, Trejo-Valdivia B, Ferreyra-Reyes L, Delgado-Sánchez G, Chilián-Herrera OL, et al. Infecciones respiratorias agudas en niños y signos de alarma identificados por padres y cuidadores en México. *Salud Publica Mex* 2013;55 supl 2:S307-S313.
- ⁴¹ Allison PD. Missing Data. Design and inference. Disponible en: <http://www.statisticalhorizons.com/wp-content/uploads/2012/01/Milsap-Allison.pdf>
- ⁴² Soofi S, Cousens S, Iqbal SP, Akhund T, Khan J, Ahmed I, et al. Effect of provision of daily zinc and iron with several micronutrients on growth and morbidity among young children in Pakistan: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2013;6736:1–12.
- ⁴³ Aggarwal R, Sentz J, Miller M a. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatrics* 2007;119:1120–30.
- ⁴⁴ Walker CLF, Black RE. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. *Int J Epid* 2010;39:i63–9.
- ⁴⁵ Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. *J Pediatr* 1999;135:689–97.
- ⁴⁶ Krebs NF. Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal Tract. *J Nutr*. 2000;130:1374S–1377S.
- ⁴⁷ Iannotti LL, Tielsch JM, Black MM, Black RE. Iron supplementation in early childhood: health benefits and risks. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1261–76.
- ⁴⁸ Domellöf M, Lönnerdal B, Abrams S a, Hernell O. Iron absorption in breast-fed infants: effects of age, iron status, iron supplements, and complementary foods. *Am J Clin Nutr* 2002;76:198–204.
- ⁴⁹ Pérez-Expósito AB, Villalpando S, Rivera JA, Griffin IJ, Abrams SA. Ferrous sulfate is more bioavailable among preschoolers than other forms of iron in a milk-based weaning food distributed by PROGRESA, a national program in Mexico. *J Nutr* 2005;135:64–9.

-
- ⁵⁰ Hartman-Craven B, Christofides A, O'Connor DL, Zlotkin S. Relative bioavailability of iron and folic acid from a new powdered supplement compared to a traditional tablet in pregnant women. *BMC* 2009;9:33.
- ⁵¹ Olaiz G, Rivera J, Shamah T, Rojas R, Villalpando S, Hernandez A, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, (2006).
- ⁵² Adu-Afarwuah S, Lartey A, Brown KH, Zlotkin S, Briend A, Dewey KG. Randomized comparison of 3 types of micronutrient supplements for home fortification of complementary foods in Ghana: effects on growth and motor development. *Am J Clin Nutr* 2007;86:412–20.
- ⁵³ Programa de Desarrollo Humano Oportunidades. Reglas de operación para el ejercicio fiscal 2005. Revisado el 20 de Junio de 2013. Disponible en: <http://www.normateca.gob.mx/Archivos/REGLAS%20DE%20OPERACION%20DEL%20PROGRAMA%20DE%20DESARROLLO%20HUMANO%20OPORTUNIDADES%20PARA%20EL%20EJERCICIO%20FISCAL%202005.PDF>
- ⁵⁴ INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA. Dirección de Epidemiología de la Nutrición. Eficacia de tres complementos nutricionales para mejorar el crecimiento y desarrollo en niños menores de 2 años y el estado de nutrición de mujeres embarazadas (eficacia). “Documento técnico sobre la recomendación de complemento(s) alimenticio(s) para niños y mujeres embarazadas en lactancia”. 2007.
- ⁵⁵ Martorell, R., Yarbrough C, Yarbrough S, Klein RE. The impact of ordinary illnesses on the dietary intakes of malnourished children. *Am J Clin Nutr* 1980;33:345-350.
- ⁵⁶ Rivera J, Martorell R, Lutter CK. Interaction of dietary intake and diarrheal disease in child growth. *Arch Latinoam Nutr.* 1989;39:292-307.

ANEXO 1

Modelos de regresión Poisson del efecto de la suplementación con dosis completas con tres suplementos con idéntico contenido de micronutrientes sobre la sintomatología de enfermedad diarreica e infección respiratoria sin ajuste y con ajuste por covariables.

Grupo de suplementación	Coeficientes estimados para sintomatología de diarrea		Coeficientes estimados para sintomatología de infección respiratoria	
	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3	Modelo 4
	RR	RR	RR	RR
Alimento fortificado	0.998 ^a ± 0.003	0.998 ^a ± 0.004	1.000 ^a ± 0.006	1.001 ^a ± 0.005
Jarabe	0.994 ^a ± 0.005	0.994 ^a ± 0.005	0.995 ^{ab} ± 0.004	0.994 ^a ± 0.004
MNP	0.979 ^{**b} ± 0.004	0.977 ^{**b} ± 0.004	0.985 ^{**b} ± 0.003	0.983 ^{**b} ± 0.003

*p<0.05, **p<0.001

Los valores en la misma columna con diferentes letras superíndices son significativamente diferentes, p<0.05

Modelos 1 y 3: sin ajuste por covariables y modelos 2 y 4: ajustado por edad de inicio de suplementación, índice socioeconómico, acceso al agua dentro del hogar, tipo de servicio sanitario, piso de tierra y lactancia materna exclusiva.