

56. World Health Organization. Physical status: the use and int WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series, N tion; 1995.
57. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). in Populations. In: Assessment of the risk of zinc deficiency Hotz C and Brown KH, editors. Food and Nutrition Bulletin. 2001;20:180-90.
58. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. In: Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Ezzati Majid, et al. editors. WHO, Geneva; 2004. p. 163-210.
59. Stoltzfus RJ, Mullany L, Black R. Iron deficiency anemia. En: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray C, editors. Comparative quantification of health risks. Global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva, Switzerland: WHO; 2004. p. 163-210.
60. Rice AL, West Jr KP, Black RE. Vitamin A Deficiency. In: Comparative Quantification of Health Risks: Global and Regional Burden of Disease Attributable to Selected Major Risk Factors. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJL, editors. Geneva, World Health Organization; 2004. p. 211-56.
61. Haas JD, Murdoch S, Rivera J, Martorell R. Early nutrition and later physical work capacity. Nutr Rev. 1996;54:S41-8.
62. Bleichrodt N, Born M. A Meta-Analysis of Research into Iodine and Its Relationship to Cognitive Development. En: The Damaged Brain of Iodine Deficiency. Stanbury JB, editors. New York: Communication Corporation; 1994. p. 195-200.
63. Bobat R, Coovadia H, Stephen C, Naidoo KL, McKerrow N, Black RE, Moss WJ. Safety and efficacy of zinc supplementation for children with HIV-1 infection in South Africa: a randomised double-blind placebo-controlled trial. Lancet, 2005;366:1862-7.
64. Fernald LC, Neufeld LM. Overweight with concurrent stunting in very young children from rural Mexico: prevalence and associated factors. Eur J Clin Nutr. 2006; :1-10.
65. Garret J, Ruel M. The coexistence of child undernutrition and maternal overweight: prevalence, hypotheses, and programme and policy implications. Matern Child Nutr. 2005; 1:285-96.
66. Ministerio de Salud Pública de Nicaragua (MINSa). Sistema Integrado de Vigilancia de las Intervenciones en Nutrición (SIVIN). Informe de Progreso, 2003-2005.
67. Pan American Health Organization, Health Analysis and Information Systems Area. Regional Core Health Data Initiative; Technical Health Information System. Washington DC, 2005. (Online). <http://www.paho.org/English/SHA/coredata/tabulator/newsqTabulador.asp>.
68. Mathers CD, Lopez AD, Murray CJL. The Burden of Disease and Mortality by Condition: Data, Methods, and Results for 2001. Global Burden of Disease and Risk Factors, editors. New York: Oxford University Press; 2006. p. 45-93.

El efecto de la deficiencia de micronutrientes en el crecimiento físico en niños: Una revisión de los resultados de ensayos de suplementación de base comunitaria

Juan A. Rivera, Ivonne Ramírez Silva, Christine Hotz, Teresa González-Cossío y Armando García-Guerra

ABSTRACT

Micronutrients are essential for several functions including growth. This paper documents evidence about the micronutrient deficiencies that cause growth retardation.

Micronutrient supplementation and fortification randomized, controlled trials including growth as an outcome were reviewed. The main micronutrients included in the studies were iron, vitamin A and zinc individually or in combination. Concluding evidence about the contribution of zinc deficiency in growth retardation was documented. Effects of iron and vitamin A supplementation on growth were not documented. Some studies suggest positive effects of iron on the growth of children with anemia, which is not confirmed by the overall evidence. Other studies suggest benefits of vitamin A supplementation in certain subgroups, but these interactions should be corroborated. Positive effects with multiple micronutrients were found, although the magnitude of effects was not larger than that found for zinc alone. The results about the effects of fortified foods and sprinkles are not conclusive. It is recommended to continue with studies aimed at characterizing such effects.

RESUMEN

Los micronutrientes son esenciales para varias funciones incluyendo el crecimiento. El trabajo documenta la evidencia sobre las deficiencias de micronutrientes que causan retardo en crecimiento. Se revisaron ensayos de suplementación y de fortificación de alimentos con base comunitaria, aleatorizados y controlados por placebo que incluían el crecimiento como variable de desenlace. Los principales micronutrientes incluidos en los estudios fueron el hierro, la vitamina A y el zinc en forma individual o combinados. Se documentó evidencia concluyente sobre efectos positivos de la suplementación.

ción con zinc pero no de la suplementación con hierro y vitamina A en el crecimiento. Algunos estudios sugieren efectos directos positivos del hierro en el crecimiento de niños con anemia, lo que no se sostiene con la nueva evidencia. Otros estudios sugieren beneficios de la suplementación con vitamina A en ciertos subgrupos de niños, pero dichas interacciones deben corroborarse. Se encontraron efectos positivos de la suplementación con múltiples micronutrientes, aunque su magnitud no es superior a la encontrada para la suplementación exclusivamente con zinc. Los resultados sobre los efectos de la fortificación de alimentos y del uso de *sprinkles* no son concluyentes. Es necesario continuar con estudios dirigidos a caracterizar dichos efectos.

Introducción

En países en desarrollo, el retardo en el crecimiento es altamente prevalente¹ y se ha asociado con consecuencias adversas durante la vida.² La ingestión inadecuada de energía y proteína y las infecciones frecuentes son causas del retardo en el crecimiento.³⁻⁵ Sin embargo, recientemente se ha incrementado el interés por identificar el papel de las deficiencias de ciertos micronutrientes en la etiología del retraso en el crecimiento, dado que se ha encontrado que la ingestión de proteína y energía ya no son deficientes en una proporción de la población, y al contrario, las dietas son adecuadas e incluso altas en energía pero bajas en densidad de micronutriente.⁶⁻⁷ En países de ingresos bajos y medios las deficiencias de micronutrientes son altamente prevalentes y las causas de éstas son: el bajo contenido de micronutrientes en la dieta y/o la pobre biodisponibilidad de los mismos. Más de la mitad de los niños en edad preescolar son anémicos y se estima que 75 millones en esta edad tienen deficiencias clínicas y 140 millones tienen deficiencias subclínicas de vitamina A.⁸ Existe menos información disponible sobre la prevalencia de deficiencia de zinc; se estima que alrededor de la mitad de la población mundial está en riesgo de ingestión inadecuada de zinc absorbible.⁹

La estatura alcanzada en la edad adulta es el resultado de la interacción entre la herencia genética y el consumo de macronutrientes y micronutrientes durante el periodo de crecimiento. Este crecimiento longitudinal ocurre a través de un proceso de proliferación celular, la adición de nuevas células a la placa de crecimiento del hueso y a la hipertrofia, resultando en la expansión de la placa de crecimiento.¹⁰ Aunque el control del crecimiento del hueso en sus diferentes fases aún no se ha entendido en su totalidad, han sido identificados el papel clave de la hormona del crecimiento (HC) y el factor de crecimiento similar a la insulina, tipo I (FC-I) han sido identificados. Los receptores del FC-I se encuentran predominantemente en los condrocitos del hueso¹¹ y el mismo FC-I estimula la síntesis del colágeno y de los proteoglicanos. Estas funciones fisiológicas explican el papel del FC-I en el crecimiento lineal. Es más, la HC por sí misma, y su efecto sobre la síntesis de FC-I ejerce un efecto directo sobre el crecimiento.

La nutrición juega un papel clave en el control del crecimiento lineal, por medio de una variedad de mecanismos. La evidencia de los modelos animales indica que la restricción de la energía y la proteína reducen la concentración de FC-I en plasma, la cual regresa a concentraciones normales después del reabastecimiento. El impacto de una ingestión reducida de proteína parece ser mayor que el observado con la restricción de energía.¹¹

La asociación entre el estado nutricional y el sistema FC-I también ha sido observado en humanos: El FC-I se reduce durante una deficiencia aguda de proteína (kwashiorkor) y durante la desnutrición proteínica energética en los niños.¹¹ En relación con la deficiencia de micronutrientes, se ha observado que algunos de éstos afectan el sistema FC-I. Por ejemplo, se ha documentado que la deficiencia de zinc en las ratas causa no sólo un retraso en el crecimiento, sino que también produce una disminución en la concentración de FC-I en plasma y en los receptores HC, los cuales regresan a un estado normal después de que el nivel de zinc ha sido reestablecido.¹² Además, por medio de su influencia sobre el sistema HC/FC-I, se ha observado que la deficiencia de zinc afecta al metabolismo del hueso.¹⁴ El papel del zinc en el crecimiento también puede explicarse en parte por su participación en la síntesis de ADN.¹⁴ Los estudios en ratas también han mostrado disminuciones similares en las concentraciones de CF-I en plasma, al reducirse los niveles de otros micronutrientes tales como el potasio, el magnesio o la tiamina. La concentración de CF-I, regresa a nivel normal después de que estos nutrientes han sido reabastecidos.¹¹ La deficiencia de otros micronutrientes también afecta el crecimiento. El cobre está involucrado en el crecimiento a través de su rol en la unión de las fibras de colágeno, y la deficiencia del manganeso se ha asociado con anormalidades esqueléticas, incluyendo el retardo en el crecimiento, que puede estar mediado a través de defectos en la fisiología en la placa de crecimiento.¹⁰ Las deficiencias de vitamina D y calcio afectan al desarrollo de los huesos, como se manifiesta en la condición llamada raquitismo.¹³

La vitamina A fue uno de los primeros factores identificados como promotores de crecimiento, conocido como el factor "A". Estudios realizados en los años 1920-1930 demostraron una suspensión del crecimiento, especialmente del peso, en ratas después de una depleción aguda de vitamina A.¹⁶⁻¹⁹ Sin embargo, los efectos de la deficiencia de vitamina A en humanos sobre el crecimiento lineal, la formación de hueso y la composición corporal son poco claros.²⁰ Respecto a hierro, Judisch y colaboradores²¹ encontraron que niños anémicos pequeños para su edad experimentaban tasas de crecimiento acelerado cuando eran tratados con hierro. Sin embargo, la evidencia actual sobre el efecto de la deficiencia de hierro en el crecimiento ha sido equívoca.

La deficiencia de algunos micronutrientes tales como hierro, magnesio y zinc resultan en anorexia.^{14,22} Por lo tanto, estas deficiencias de nutrientes también pueden contribuir indirectamente el retardo del crecimiento al reducir la ingestión de alimentos.⁴ De esta manera, las deficiencias de micronutrientes pueden tener un efecto indirecto sobre el crecimiento, al aumentar la prevalencia o la gravedad de la morbilidad y la anorexia.

Diversas estrategias han sido implementadas para mejorar la ingestión de nutrientes cuya deficiencia limita el crecimiento; entre estas se encuentran la administración de suplementos de micronutrientes, alimentos fortificados con micronutrientes o una mejoría en la dieta. En las poblaciones en donde la calidad de la dieta es pobre es probable que haya deficiencia de varios micronutrientes,²³⁻²⁵ y en este caso, el crecimiento puede ser afectado por más de un nutriente que limita el crecimiento. Por lo tanto, las intervenciones diseñadas para aumentar la ingestión de varios nutrientes que influyen sobre el crecimiento, pueden ser más efectivas para prevenir el retardo del crecimiento que aquellas que incrementan la ingestión de un solo nutriente.

Esta revisión tiene por objetivo resumir la evidencia que existe en la literatura sobre los efectos de las deficiencias más comunes de micronutrientes en el crecimiento de los niños.

Metodología

Identificación de estudios

Se realizó una revisión de literatura científica usando las bases de datos por medio electrónico Pubmed, Medline y Lilacs. Se consideraron los artículos que hubieran sido publicados de enero de 2002 hasta mediados de agosto de 2007, sin ninguna restricción de lenguaje para la búsqueda, y se utilizaron las palabras clave: suplemento, hierro, zinc, vitamina A, múltiples micronutrientes, niño o infante en el título y crecimiento, peso, longitud, talla en el título y/o en el cuerpo del artículo. Esta búsqueda se hizo para complementar una revisión previa realizada por nuestro grupo,²⁶ la cual incluyó artículos publicados entre 1989 y 2001 y que utilizó una estrategia de búsqueda similar.

De manera que los ensayos publicados antes de 2002, se consideraron a través de la publicación ya citada²⁶ y de meta-análisis incluidos en la revisión en los que se consideran ensayos sobre suplementación realizados desde la década de 1970.

Criterios de inclusión y exclusión

Los estudios que se consideraron fueron los ensayos de suplementación aleatorizados y controlados por placebo para zinc, hierro y vitamina A; así como los ensayos de fortificación de alimentos que incluyeran un grupo control inscrito en el estudio de manera concurrente. Sólo se incluyeron en la revisión ensayos de tipo comunitario o de campo con tiempo de intervención ≥ 8 semanas, periodo mínimo necesario para observar efectos sobre el crecimiento.

La población de estudio fueron todos los niños menores de 12 años, sin antecedentes de nacimiento pretérmino, retardo de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacer (< 2500 g) o enfermedades congénitas o crónicas (como marasmo, fibrosis quística, entre otros) que afectaran el crecimiento o el consumo de alimentos.

En esta revisión sólo se utilizó información que fue formalmente publicada en los periodos mencionados.

Resultados

Se analizó un total de 27 artículos que cumplieron con los criterios de selección y normas de calidad establecidas para el análisis. De estos: cuatro fueron incluidos de la revisión previa realizada por Rivera y colaboradores,²⁶ la cual consideró artículos de 1988 a junio de 2002 y se incluyeron porque no fueron considerados en ninguno de los estudios de meta-análisis o de análisis de datos agrupados de un conjunto de ensayos (conocido por su denominación en inglés como "*pooled analysis*") incluidos en la revisión complementaria; y 23 artículos fueron seleccionados de un total de 60 identificados en la revisión complementaria de artículos publicados de julio de 2002 hasta agosto de 2007. En la Figura 1 se describen los motivos de exclusión de los artículos no seleccionados.

Características de los estudios

Los hallazgos de los estudios analizados se presentan en resumen en los Cuadros 1 al 5, en donde también se consideran algunos de los estudios^{27, 30, 37, 46} de la revisión de su-

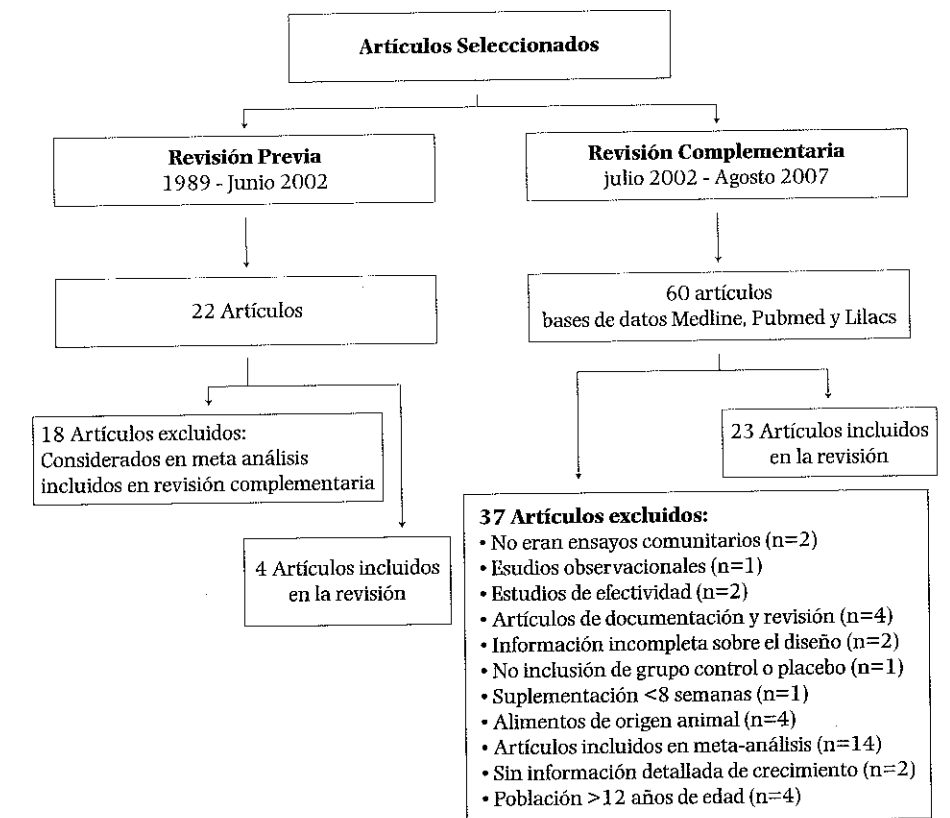


FIGURA 1. Estudios incluidos y excluidos en la revisión.

plementación y crecimiento en niños realizado por Rivera y colaboradores,²⁶ debido a que estos artículos no fueron contemplados en los meta-análisis o en análisis de datos agrupados de un conjunto de ensayos evaluados (conocido por su denominación en inglés como "*pooled analysis*").

La mayoría de los estudios fueron realizados en países en vías de desarrollo: 10 fueron realizados en Asia (Indonesia,^{27,29,30,43} Tailandia,³⁵ Vietnam,^{36,46} Bangladesh^{33,38} y Camboya³⁷); 10 en África (Tanzania,^{32,41} Burkina Faso,^{39,44} Argelia,⁵⁰ Ghana,^{47,48} Sudáfrica^{49,51,52}) y dos en América Latina (Perú.^{40,45}) Sólo dos estudios fueron realizados en países desarrollados en América (Canadá⁴¹ y Estados Unidos⁴²). Además de los estudios mencionados, se incluyen dos meta-análisis^{28,37} y un *pooled analysis*,³⁴ los cuales incluyeron una gran proporción de estudios realizados también en países en vías de desarrollo de África, Asia y América Latina (Tailandia, Kenya, Botswana, Etiopía, México, Bolivia, Perú, Benin, Honduras, Sudáfrica, Vietnam, Gambia, Chile, Ecuador, Brasil, Zimbabue, Uganda, Jamaica, Japón, Guatemala, Etiopía, India, Belice, Irán e Israel) y en menor proporción en países desarrollados de América y Europa (Canadá, Estados Unidos, Francia, Australia, Reino Unido y Suecia).^{28,34,37}

La mayoría de estudios, incluyendo los meta-análisis y el *pooled analysis*, fueron realizados en población infantil menor de 2 años (1 a 23 meses de edad) ($n = 27$),²⁷⁻⁵³ en ocho estudios se consideró también a población infantil mayor de 2 años (24 a 59 me-

ses).^{27,28,29} y en uno también se incluyó a población escolar (3 a 6 años).³ Cabe mencionar que el meta-análisis de Ramakrishnan y colaboradores, además de considerar estudios con población preescolar (< 5 años) y escolar (5 a 11 años), incluyó un estudio con población adolescente de ≥ 12 a < 18 años.²⁸ La mitad de los estudios suplementaron o suministraron la fortificación por un periodo de 6 meses (n = 14).³⁰⁻³³ Los otros cinco la otorgaron por un periodo menor a seis meses (2 a 5 meses)³⁴⁻³⁸ y en siete estudios se suplementó por un periodo de uno a dos años.³⁹⁻⁴⁵ Sólo en un meta-análisis el rango de suplementación fue de 2 a 15 meses.³⁷

En 20 estudios se suplementaron micronutrientes ya sea de manera simple o múltiple y en ocho estudios se fortificaron los alimentos con múltiples micronutrientes. Los dos meta-análisis incluyeron estudios de suplementación y de fortificación en un patrón similar al mencionado.

Ensayos aleatorizados del efecto de la suplementación de un solo micronutriente sobre el crecimiento infantil

Se identificaron ensayos de suplementación con vitamina A o hierro o zinc en los que se estudió el efecto de la suplementación de un único micronutriente en el crecimiento infantil.

Los Cuadros 1 a 5, resumen los hallazgos de los estudios de suplementación en los que se evaluó el efecto de otorgar sólo vitamina A, hierro o zinc, y se describen a continuación.

Vitamina A

Para la evaluación del efecto de suplementación con vitamina A (Cuadro 1), se incluyeron tres estudios; dos informan los resultados de un ensayo y otro, los resultados de un meta-análisis.

Ramakrishnan y colaboradores realizaron un meta-análisis en el que se estimó el efecto de la suplementación de vitamina A, en ausencia de otros nutrientes, sobre el crecimiento en niños.²⁸ Los estudios que se incluyeron en el meta-análisis cumplieron los siguientes criterios: 1) Los grupos de tratamiento y control sólo se diferenciaban por la intervención; 2) Los participantes eran menores de 18 años de edad; 3) Los estudios tenían grupo control; 4) Los estudios tenían información completa y suficiente para el cálculo del efecto; 5) Las intervenciones tuvieron una duración de ≥ 8 semanas.

Los estudios de vitamina A incluidos en este meta-análisis se llevaron a cabo en India, Indonesia, China, Ghana, Sudan, Nepal, Zaire, Tanzania, Bangladesh y Tanzania. Once de los ensayos suministraron altas dosis de vitamina A diarias que fueron cercanas a la ración diaria recomendada (RDA, por sus siglas en inglés), durante un periodo que fluctuó entre 3 y 24 meses.

En este meta-análisis se encontró que la suplementación con vitamina A no tuvo efectos en el peso y en la estatura de los niños. El tamaño de efecto (expresado en unidades de desviación estándar) en peso fue de 0.08 (IC95%: -0.20 a 0.36) y en talla de -0.01 (IC95%: -0.24 a 0.22). (Cuadro 1).

Otros de los estudios identificados sobre suplementación con vitamina A fueron los realizados por Hadi y colaboradores en 2000 y 2004;^{46,47} los cuales fueron realizados en niños de 6 a 47 meses de edad de Indonesia y otorgaron 206 000 IU de vitamina A en los ≥ 12 meses y 107 000 IU en los < 12 meses cada cuatro meses durante dos

CUADRO 1. Suplementación de vitamina A y su efecto en el crecimiento

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Hadi et al., 2000 (Indonesia) ⁴⁷	1407	< 3 a	---	206,000 IU, Cada 4 meses	~ 2 a	<ul style="list-style-type: none">• Incremento significativo en peso y longitud, sólo en niños sin lactancia materna y con bajas concentraciones séricas de retinol
Ramakrishnan U et al., 2004 (Indonesia, India, China, Ghana, Sudan, Nepal, Zaire, Tanzania, Bangladesh) ²⁸	63 - 21,906	0.5 a 12 a	---	La mayoría de estudios otorgaron 60 mg/d de Vitamina A. En 3 estudios la dosis de Vitamina A fue 0.2 a 2.5 mg/d	12 - 104 s	<ul style="list-style-type: none">• No se encontró efecto en talla (p>0.05):• Tamaño de efecto promedio en talla = 0.08; 95% CI: -0.20, 0.36• No se encontró efecto en peso (p>0.05):• Tamaño de efecto promedio en peso = -0.01; 95% CI: -0.24, 0.22
Hadi H et al., 2004 (Indonesia) ⁴⁶	1031	6 a 48 m	51% de deficiencia subclínica de vitamina A (retinol sérico 0.35- 0.70 mmol/L)	>12 m de edad: 206 000 IU Vitamina A cada/4m <12 m de edad: 103 000 IU de vitamina A cada/ 4 m	2 a	<ul style="list-style-type: none">• Efecto significativo en crecimiento lineal en niños con baja propensión de infecciones <21.5 d/ enfermo de infecciones respiratorias agudas y baja ingestión de vitamina A (<400 RE/d)• Grupo suplementado de diciembre a marzo con baja propensión de IRA, tuvo incremento en talla de 0.131 cm/4 meses más que el control (p<0.05)• Grupo suplementado de diciembre a marzo con alta propensión de IRA tuvo incremento en talla de 0.027 cm/4 meses más que el control (p>0.05)

¹El estado inicial se refiere a la condición de nutrición (bioquímica o antropométrica) o estado fisiológico (presencia de infecciones de los sujetos en la línea basal).

²En hallazgos en crecimiento los valores que se presentan son: $X \pm D.E$ o $X \pm IC95\%$.

Abreviaciones: a= año, m= meses, s=semanas, día=d, ZI/E= Puntaje Z de Talla para la Edad, ZI/E= Puntaje Z de longitud para la edad, ZP/E= Puntaje Z de Peso para la Edad, ZP/L= Puntaje Z de Peso para la Longitud, ZP/T= Puntaje Z de Peso para la Talla, IRAS=Infecciones Respiratorias Agudas.

Este cuadro presenta la información resumida de los ensayos aleatorizados controlados por placebo en los que se evaluó el efecto de la suplementación de vitamina A en el crecimiento de los niños <12 años.

años. Al cabo de dicha intervención se identificó un incremento significativo en peso y talla pero sólo en niños que no fueron alimentados al seno materno. Posteriormente, en este mismo estudio, también se documentó un efecto en el crecimiento lineal, pero de niños que tuvieron una baja propensión a infecciones y que tuvieron una baja ingestión dietética de vitamina A en la etapa basal (<400 RE/día) (Cuadro 1).

El periodo de seguimiento de los dos estudios de Hadi y colaboradores^{27,28} fue de dos años, periodo suficiente como para encontrar impactos sobre el crecimiento; y el periodo promedio de seguimiento en los estudios incluidos en el meta-análisis fue de ~ 1 año.²⁸ Aunque en los estudios de Hadi y colaboradores se documentó el posible efecto de la suplementación en el crecimiento de los niños, esto no es del todo concluyente, ya que el efecto de la vitamina A en la población depende de factores como: ser población con deficiencia de vitamina A y también depende posiblemente de otros factores como evidencia Hadi y colaboradores, como la estacionalidad del año en la que se otorgue la suplementación.²⁹ La mayor parte de los ensayos encuentra que la vitamina A reduce la mortalidad y morbilidad de infecciones graves, las cuales son factores protectores del crecimiento en los niños; sin embargo, en el meta-análisis no se encontraron efectos sobre la longitud o el peso en la población de estudio (Cuadro 1).

Con base en el conjunto de evidencia se concluye que es poco probable que la suplementación con vitamina A mejore el crecimiento de niños pequeños que sólo tienen una deficiencia leve de vitamina A. Por otro lado, los estudios de Indonesia^{27,28} sugieren que posiblemente algunos subgrupos de la población de niños pueda beneficiar su crecimiento como resultado de la suplementación con vitamina A, pero estas interacciones no son del todo claras (Cuadro 1).

Hierro

Se identificaron seis ensayos de suplementación con hierro, un meta-análisis y un análisis de datos agrupados de un conjunto de ensayos, que dieron suficiente información para determinar si la suplementación con hierro tiene efecto en el crecimiento. Los estudios incluyeron a niños entre 1 y 59 meses de edad, que recibieron 7.5 a 10 mg de hierro/día durante un periodo que fluctuó de dos meses a un año de suplementación. Cuatro de estos estudios se realizaron en Asia (Indonesia,³⁰ Tailandia,³¹ Vietnam³⁶ y Bangladesh³⁷); uno en África (Tanzania³²) y uno en América (Canadá³³). En cuatro de estos estudios hubo niños anémicos^{30,32,34,35} (Cuadro 2).

En dos estudios de los seis ensayos identificados se documentó efecto de la suplementación con hierro sobre el crecimiento: el estudio de Aukett y colaboradores,³⁰ el cual determinó un efecto significativo en el aumento de peso en los niños que consumieron hierro vs. los control y el de Wasantwisut,³⁵ el cual encontró también un efecto positivo en el crecimiento ponderal de 80 g (p = 0.034) y una diferencia positivamente mayor en puntaje Z de Peso para la Longitud (ZP/L) (de 0.12, p = 0.003) y puntaje Z de Peso para la Edad (ZP/E) (0.06; p < 0.05) en niños suplementados con hierro. Cabe mencionar que en ambos estudios se identificó que la población de estudio era anémica al inicio de la suplementación (Cuadro 2).

En los cuatro estudios restantes incluidos en el análisis no se identificó efecto de la suplementación con hierro en el crecimiento lineal o ponderal de los niños. En uno de los estudios que fue realizado en un país en desarrollo (Vietnam), aunque no hubo efecto significativo en crecimiento, las diferencias entre los niños suplementados y el grupo control fueron positivas a favor del grupo con hierro.³⁶ De manera contradictoria, en

CUADRO 2. Suplementación de hierro y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento*
Aukett et al., 1986. (Indonesia) ³⁰	97	1.5 a	Anémico	30 mg/d (c/20 mg de vitamina C)	2 m	<ul style="list-style-type: none">Después del tratamiento hubo un aumento significativo de peso (p<0.05).El aumento fue mayor en los que tuvieron un incremento en hemoglobina (p=0.05)
Friel JK et al., 2003. (Canadá) ³³	77	1 a 6 m	---	7.5 mg/d	5 m	<ul style="list-style-type: none">No hubo efecto en peso, longitud y circunferencia de cabeza (p>0.05). Estas mediciones fueron iguales entre el grupo suplementado y placebo
Stoltzfus RJ et al., 2004. (Tanzania) ³²	459	6 a 59 m	Área endémica de malaria. Niños con hemoglobina >70 g/L. 38% con baja talla y 31% con bajo peso para la edad 94% con anemia leve	10 mg/d (más 500 mg de mebendazol)	12 m	<ul style="list-style-type: none">No hubo efecto sobre el crecimiento (p>0.05)En niños >30 m el hierro redujo levemente la baja talla vs el placebo (RR= 0.92; 0.33-2.54)En niños <30 m el hierro tuvo mayor riesgo de baja talla vs el placebo (RR= 1.26; 0.48-3.32).Niños con hierro tuvieron mayor riesgo emaciación vs el placebo (<30 m RR= 1.10; 0.47-2.54 y >30 m RR=1.39; 0.67-2.91)El mebendazol disminuyó significativamente la emaciación pero sólo en niños <30 meses
Ramakrishnan U et al., 2004. Meta-análisis. (Tailandia, India, Indonesia, Kenya, México, Etiopía, Reino Unido, Bolivia, Tanzania, Benin, Honduras, Suecia, Bangladels) ³⁸	31 - 493	0.3 a 18 a	En 12 de 22 estudios, los niños tuvieron una media de hemoglobina <110 g/L	1 - 10 mg/kg de peso corporal; 10 estudios dieron 2 mg de hierro/kg/ kg de peso El resto de estudios otorgaron < 2 mg/kg de peso	8 a 52 s	<ul style="list-style-type: none">No hubo efecto en crecimiento (p>0.05)No se encontró efecto en tallaTamaño de efecto promedio en talla = 0.09; 95% CI: -0.07, 0.24No se encontró efecto en pesoTamaño de efecto promedio en peso = 0.13; 95% CI: -0.05, 0.30

CUADRO 2. Suplementación de hierro y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo (Continuación)

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Black MM et al., 2004. (Bangladesh) ³³	221	6 m	Niños en riesgo de deficiencia de micronutrientes	20 mg/s	6 m	<ul style="list-style-type: none"> La comparación inicial y final de ZL/E, ZP/E y ZP/L en el grupo hierro y placebo indica que declinó el estado de nutrición de los niños en general ($p < 0.001$) No hubo efecto efecto en crecimiento ($p > 0.05$): ZL/E: hierro = -1.6 ± 0.9 vs control = -1.7 ± 1.0 ZP/E: hierro = -2.2 ± 1.0 vs control = -2.0 ± 1.2 ZP/L: hierro = -0.9 ± 0.9 vs control = -0.7 ± 0.9 No hubo diferencias entre la ganancia de peso del grupo de hierro y placebo (186 g/m) ($p > 0.05$). No hubo diferencias en ganancia de longitud ($p > 0.05$). Efecto en crecimiento ponderal = 80 g ($p = 0.034$). Efecto en ZP/L = 0.12 ($p = 0.003$) No hubo efecto en crecimiento lineal
Smuts CM et al., 2005. (Sudáfrica, Perú, Vietnam e Indonesia) ³⁴	930	6 a 11 m	$> 30\%$ de prevalencia de anemia y de deficiencia de vitamina A	10 mg/d	6 m	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencia significativa entre grupo hierro y placebo ($p > 0.05$) ZL/E: hierro = -1.39 ± 0.84 vs placebo = -1.42 ± 0.82 ($p > 0.05$). ZP/E: hierro = -1.39 ± 0.84 y ZP/L = -0.90 ± 0.68 vs placebo = -1.68 ± 0.75 y ZP/L = -0.85 ± 0.69 ($p > 0.05$).
Wasantwisut et al., 2006. (Tailandia) ³⁵	609	4 a 6 m	Hemoglobina $> 80 \text{ g/L}$	10 mg/d	6 m	<ul style="list-style-type: none"> No hubo efecto en crecimiento lineal
Berger J et al., 2006. (Vietnam) ³⁶	784	4 a 7 m	11.4% de niños con emaciación. 54% anémicos. 1% con bajas concentraciones de zinc y 16.9% con baja ferritina sérica	10 mg/d	6 m	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencia significativa entre grupo hierro y placebo ($p > 0.05$) ZL/E: hierro = -1.39 ± 0.84 vs placebo = -1.42 ± 0.82 ($p > 0.05$). ZP/E: hierro = -1.39 ± 0.84 y ZP/L = -0.90 ± 0.68 vs placebo = -1.68 ± 0.75 y ZP/L = -0.85 ± 0.69 ($p > 0.05$).

¹El estado inicial se refiere a la condición de nutrición (bioquímica o antropométrica) o estado fisiológico (presencia de infecciones de los sujetos en la línea basal).

²En hallazgos en crecimiento los valores que se presentan son: $X \pm D.E.$ o $X \pm IC95\%$.

Abreviaciones: a = año, m = meses, s = semanas, día = d, ZL/E = Puntaje Z de Talla para la Edad, ZL/E = Puntaje Z de Talla para la Edad, ZP/E = Puntaje Z de Peso para la Edad, ZP/L = Puntaje Z de Peso para la Longitud, ZP/L = Puntaje Z de Peso para la Talla, IRAS = Infecciones Respiratorias Agudas.

Este cuadro presenta la información resumida de los ensayos aleatorizados controlados por placebo en los que se evaluó el efecto de la suplementación de hierro en el crecimiento de los niños < 12 años.

Zinc

Se identificaron 13 estudios en los cuales se evaluó el efecto de la suplementación exclusivamente con zinc en el crecimiento de los niños. El primero de estos consiste en un meta-análisis realizado por Brown y colaboradores,¹⁷ el cual considera publicaciones de ensayos aleatorios de suplementación con zinc desde 1976 a 2001. Los estudios incluidos en este análisis tuvieron las siguientes características: 1) fueron ensayos de intervención, aleatorizados y controlados por placebo, en los cuales los grupos suplementados y controlados fueron inscritos concurrentemente; 2) se incluyó a niños de 0-12 años de edad o que específicamente se constatará que eran prepúberes durante el periodo de intervención; 3) sin antecedentes de prematuridad; 4) libres de enfermedades crónicas (por ejemplo, marasmo y fibrosis quística); 5) el zinc fue el único componente del suplemento que difirió entre los grupos tratados; 6) la suplementación fue otorgada por lo menos durante ocho semanas y 7) la información de peso corporal y/o altura fue recolectada durante el periodo de suplementación e informada con suficiente detalle. En total 33 estudios fueron considerados aceptables, de los cuales trece se llevaron a cabo en Latinoamérica y el Caribe, ocho

los estudios realizados en Tanzania y Bangladesh^{12,31} se identificaron posibles efectos adversos en crecimiento cuando los niños fueron suplementados, incluso, incrementando el riesgo de padecer baja talla en 10% en niños menores de 30 meses y en 39% en mayores de 30 meses, aunque esto no fue estadísticamente significativo (Cuadro 2).

El meta-análisis de Ramakrishnan y colaboradores,³⁸ descrito en detalle en la sección anterior, también evaluó el efecto de la suplementación exclusiva de hierro sobre el crecimiento, e incluyó un total de 22 estudios, los cuales fueron realizados en países de Asia, África, América y Europa (dos en India, dos en Tailandia, seis en Indonesia, dos en Kenya, uno en México, uno en Etiopía, uno en Reino Unido, uno en Bangladesh, uno en Bolivia, dos en Tanzania, uno en Benin, uno en Honduras y uno en Suecia). La mitad de estos ensayos, suplementaron la dosis terapéuticas de hierro (2 mg/día/kg de peso corporal) recomendada por la UNICEF (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia) y OMS (Organización Mundial para la Salud) para la corrección de la anemia. En el resto de los estudios se proporcionó $< 2 \text{ mg/kg}$ de peso corporal de hierro por día. La edad de la población de estudio fluctuó entre 0.5 a menores de 18 años.

El tamaño de efecto estimado en dicho meta-análisis (expresado en unidades de desviación estándar), fue de 0.09 (IC95%: -0.07, 0.24) para talla y de 0.13 (IC95%: -0.05, 0.30) para peso, no encontrando efectos en crecimiento asociados a la suplementación con hierro (Cuadro 2).³⁸

El estudio de Smuts y colaboradores³⁴ documentó los resultados del *pooled analysis* de cuatro estudios realizados en Sudáfrica, Perú, Vietnam e Indonesia, al igual que el meta-análisis de Ramakrishnan, no encontraron efectos en el crecimiento después de seis meses de suplementación, las ganancias de peso fueron similares entre los niños suplementados con hierro y los niños control.

En resumen, el conjunto de la evidencia indica que la suplementación exclusivamente con hierro no tiene efectos en el crecimiento lineal y ponderal de los niños. Algunos estudios en el pasado sugieren efectos positivos del hierro en el crecimiento de niños con anemia, lo que no se sostiene con la actual evidencia. Esto puede deberse quizá a que en las comunidades con alta prevalencia de anemia coexiste la presencia de otras deficiencias de micronutrientes que limitan el crecimiento (Cuadro 2).

en Asia (excepto América del Norte), Europa y África. Este meta-análisis muestra un efecto positivo en la talla en 15 de 17 estudios en los que midió la talla y en 25 de 31 estudios en los que midió el peso corporal. El tamaño del efecto se expresó en unidades de desviación estándar (de 0.15 a 0.95), o 1.99 kg (0.0001) y en peso (de 0.10 a 0.95), o 1.78 cm (0.0001). Los resultados en crecimiento fueron mayores en los niños que iniciaron un puntaje Z más bajo para la edad bajo y en niños de 6 meses de edad, con un puntaje Z inicial de talla y edad bajo o bajo.

Otros 11 estudios analizados no incluidos en el meta-análisis de Brown y colaboradores cumplieron con los mismos criterios de selección del meta-análisis y se realizaron en población de niños, principalmente en etapa preescolar de países en desarrollo: siete en Asia (India, Vietnam, Bangladesh e Indonesia), dos en África (Burquina Faso), dos en América Latina (Perú) y uno en un país desarrollado (América (Estados Unidos)). El tiempo de duración de la suplementación en una proporción de los estudios fue de seis meses. Con excepción del de Osdarp y colaboradores que fue de cinco meses¹⁰ y el de Olney D. y colaboradores que fue de un año.¹¹ De los 11 estudios, tres documentaron efecto significativo del zinc en el crecimiento en niños. En el estudio de Osdarp y colaboradores en niños de un mes de edad con deficiencia de zinc, se identificó un efecto en peso de 0.68 kg ($p < 0.05$), un efecto positivo en los puntajes Z de Peso para la edad (ZP/E), Talla para la Edad (ZL/E) y Peso para la Talla (ZP/T).¹⁰ En el estudio de Gerenne y colaboradores¹¹ se identificó un efecto en crecimiento en talla (0.07 cm, $p < 0.05$) en niñas de 3 a 6 meses de edad identificando un efecto similar en niñas que iniciaron con emaciación el estudio ($Z = 0.069$ cm). Otro de los estudios que documentó efecto fue el de Berger y colaboradores,¹² el cual identifica una mejora en los indicadores ZP/E y ZP/T en niños de 4 meses que fueron suplementados con zinc en comparación con otras suplementaciones y con el grupo placebo (Cuadro 3). Brown y colaboradores según los resultados de meta-análisis estimaron que se requeriría de 500 estudios en los cuales se documente un efecto nulo de la suplementación con zinc sobre el crecimiento, para invalidar los hallazgos del mismo.¹³

En otros cuatro estudios, en los que no se observaron efectos estadísticamente significativos, se identificó una tendencia positiva hacia mayores ganancias de peso y talla ZP/E, ZL/E y ZP/T, en los niños suplementados en comparación con los control.¹⁴⁻¹⁷

En dos de los estudios de suplementación con zinc se encontraron tendencias de un efecto adverso en el crecimiento lineal en niños suplementados de 3 a 6 meses de edad identificando promedios de talla y ZL/E menores en los niños suplementados en comparación con los control,^{18,19} pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. El resto de los estudios no documentó tendencia positiva o negativa sobre el crecimiento promedio en niños suplementados con zinc (Cuadro 3).

En conclusión, los resultados del meta-análisis y los estudios subsecuentes analizados indican efectos positivos de la suplementación con zinc sobre el crecimiento de los niños.

Otros micronutrientes únicos (administrados por sí solos)

No se encontraron ensayos aleatorizados para otros micronutrientes. Existe una base teórica para considerar al potasio, el manganeso, la tiamina y el cobre, como otros micronutrientes, además del zinc, la vitamina A y el hierro, que influyen en el cre-

CUADRO 3. Suplementación de zinc y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo

Referencia / País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Brown K et al., 2002 Meta-análisis de 33 estudios (América Latina/Caribe, Asia, América del Norte Europa y África) ¹⁰	21-210	3.1±3.1 a (0-10 a)	Varios	13±17 mg/d (1-70 mg/d)	6.6 ±3.8 m (8 s-15 m)	• Tamaño del efecto en Talla = 0.350 (IC95%: 0.189-0.511; $p < 0.0001$) • Tamaño de efecto en Peso = 0.309 (IC95%: 0.178-0.439; $p < 0.0001$) • Efectos mayores en niños <2 ZP/E y niños ≥6 m de edad con <-2 T/E
Osdarp SJM et al., 2002. (Bangladesh) ¹⁰	270	1 m	Población con antecedentes de retardo en crecimiento 96% alimentado al seno materno	5 mg/d 5 m	5 m	• En niños deficientes de zinc en línea basal: Hubo efecto en peso, zinc = 6.5 ± 0.85 kg vs. placebo = 5.82 ± 0.99; $p = 0.05$ Efecto positivo en ZP/E, ZL/E y ZP/T ($p < 0.05$). • En niños no deficientes no hubo efecto
Müller O et al., 2003. (Burquina Faso) ¹⁹	685	6 a 31 m	Alta incidencia de enfermedades y baja ingestión de alimentos. 36.3% de niños con baja talla. 24.6% de niños con emaciación	12.5 mg/d	6 m	• No hubo efecto en Talla, Peso, ZP/E, ZL/E y ZP/T ($p > 0.05$) Diferencia de ZP/E y ZP/T en grupo zinc vs. placebo: ZP/E = -0.002±0.6 vs -0.08±0.6; $p = 0.13$ ZP/T = -0.09±0.8 vs -0.1±0.7; $p = 0.72$
Penny ME et al., 2004. (Perú) ¹⁰	246	6 a 35 m	Niños con diarrea	10 mg/d	6 m	• No hubo efecto en crecimiento. Grupo zinc vs. control ($p > 0.05$): Longitud = 5.3 ± 1.4 vs. 5.0 ± 1.4 cm ZL/E = 0.16 ± 0.44 vs. 0.10 ± 0.43. Peso = 1.48 ± 0.67 vs. 1.42 ± 0.54 kg ZP/E = 0.34 ± 0.59 vs. 0.24 ± 0.39

(Continúa)

CUADRO 3. Suplementación de zinc y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo (Continuación)

Referencia / País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Black MM et al., 2004. (Bangladesh) ³³	221	6 m	Niños en riesgo de deficiencia de micronutrientes	20 mg/s	6 m	• La comparación inicial y final de ZT/E, ZP/E y ZP/T en grupo suplementado y placebo indica que declinó el estado de nutrición en ambos grupos (p<0.001) • No hubo diferencias significativas entre el grupo de Zinc vs. placebo después de la intervención: ZT/E: -1.6 ± 0.9 vs. -1.7 ± 1.0; p > 0.05 ZP/E: -2.0 ± 1.2 vs. -2.0 ± 1.2; p > 0.05 ZP/T: -0.8 ± 0.8 vs. -0.7 ± 0.9; p > 0.05
Wasantwisut E et al., 2006. (Thailandia) ³⁵	609	4 a 6 m	Hemoglobina >80 g/L	10 mg/día	6 m	• No hubo efecto en crecimiento (p>0.05). • El grupo de zinc y control tuvieron igual promedio de ZP/E= -1.3±0.9 y ZP/T=0.7±0.7. En ZT/E el grupo de zinc= -1 ± 0.8 y placebo = -0.99±0.86 (p > 0.05).
Olney DK et al., 2006. (Tanzania) ⁴¹	212	3-24 m	Niños sin anemia y con anemia	10 mg/d	1 a	No hubo efecto en ZT/E y ZP/E (p > 0.05) ZL/E: suplementados = -0.43 ± 0.26 vs. Placebo = -0.35 ± 0.26; p > 0.05. /E: suplementados = -0.22 ± 0.46 vs. Placebo = -0.15 ± 0.44; p > 0.05.
Berger J et al., 2006. (Vietnam) ³⁶	784	4 a 7 m	11.4% con emaciación. 1% 54% anémicos. 1% y 16.9% con zinc y ferritina sérica bajos	10mg/d	6 m	• Efecto en crecimiento (p<0.05): ZP/E: suplementado = -1.54±0.85 vs. placebo = -1.71±0.81, p=0.001) ZP/T: suplementado = -0.71±0.70 vs. placebo = -0.90±0.68, p=0.008 • No hubo efecto en ZT/E: suplementado = -1.37±0.83 vs placebo = -1.39±0.84, p > 0.05

(Continúa)

CUADRO 3. Suplementación de zinc y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo (Continuación)

Referencia / País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Heinig MJ et al., 2006. (US) ⁴²	70	4 a 10 m	---	5 mg/d	6 m	No hubo efectos significativos en crecimiento (p>0.05) Las diferencias en ganancia de talla (8.9±1.1) y circunferencia de cabeza (4.1±0.4) en grupo zinc vs. placebo fueron iguales (p>0.05)
Fahrinda U et al., 2006. (Indonesia) ⁴³	777	3 - 6 m	Niños con altas prevalencias de baja talla	10 mg/d	6 m	No se encontró efecto en crecimiento (p>0.05). En talla el grupo zinc creció 0.3 cm menos que el placebo (p>0.05)
Gerenne M et al., 2007. (Burquina Faso) ⁴⁴	686	6 a 3 m	Altas prevalencias de malaria y enfermedades tropicales	12.5 mg/d	6 m	Efecto en crecimiento (p<0.05). Las niñas tuvieron mayor crecimiento en talla que los niños. Talla= 0.072 vs. 0.065; p=0.004. Las niñas con emaciación tuvieron una significativa ganancia de peso y talla en comparación a los niños; Peso= 0.204 kg vs. 0.147kg; p=0.015. Talla= 0.069 me vs. 0.048 cm; p=0.03
Brown KH et al., 2007. (Perú) ⁴⁵	302	6 a 8 m	Niños puntaje z de talla/edad <-0.5. Niños de alto riesgo de deficiencia de zinc	3mg/d	6 m	No se documentaron cambios significativos en crecimiento (p>0.05): Ganancia de peso, zinc =1.37±0.53 kg vs. control= 1.33±0.46 kg, p>0.05 Diferencia de ZL/E, zinc = -0.15 ±0.33 vs. control= -0.16±0.37; p>0.05. Diferencia de ZP/E, zinc = -0.59±0.65 vs. control = -0.69±0.51; p>0.05 Diferencia de ZP/L, zinc = -0.47±0.77 vs. control= -0.56±0.65; p>0.05. Ganancia en longitud, igual en zinc y control (7.0±1.0)

¹El estado inicial se refiere a la condición de nutrición (bioquímica o antropométrica) o estado fisiológico (presencia de infecciones de los sujetos en la línea basal).

²En hallazgos en crecimiento los valores que se presentan son: X ± D.E. o X ± IC95%.
Abreviaciones: a= año, m= meses, s= semanas, día= d, ZT/E= Puntaje Z de talla para la Edad, ZL/E= Puntaje Z de longitud para la edad, ZP/E= Puntaje Z de Peso para la Edad, ZP/L= Puntaje Z de Peso para la Longitud, ZP/T= Puntaje Z de Peso para la Talla, IRAS= Infecciones respiratorias agudas.

Este cuadro presenta la información resumida de los ensayos aleatorizados controlados por placebo en los que se evaluó el efecto de la suplementación de zinc en el crecimiento de los niños <12 años.

cimiento. Sin embargo, es posible que estos nutrimentos se consuman generalmente en cantidades adecuadas, por lo que su deficiencia está menos documentada que las de los micronutrimentos analizados en este documento.

Ensayos aleatorizados del efecto de la suplementación con múltiples micronutrimentos sobre el crecimiento infantil

El Cuadro 4 resume los hallazgos de los estudios de suplementación analizados que otorgaron dos o más micronutrimentos y se describen a continuación.

Existe información limitada sobre los efectos de la suplementación con múltiples micronutrimentos sobre el crecimiento. Para el propósito de esta revisión los suplementos considerados como múltiples micronutrimentos fueron aquellos que contenían por lo menos dos o más micronutrimentos y en los cuales se considerara el hierro, zinc y la vitamina A.

Combinación de hierro y zinc

Se identificaron tres ensayos en los cuales se otorgaron en combinación el hierro y zinc, dichos estudios fueron realizados en países en desarrollo como Vietnam,³⁶ Bangladesh³⁷ e Indonesia.⁴³ La población de estudio fue integrada por niños de 3 a 7 meses de edad, a los cuales en dos ensayos se les otorgó diariamente una dosis de 10 mg de zinc y hierro, y en otro ensayo se les dieron 20 mg de zinc y hierro por semana; durante seis meses.

Sólo en uno de los estudios se documentaron efectos en crecimiento (1.1 cm de longitud) en los niños que fueron suplementados; sin embargo, este efecto se observó sólo en niños que en la línea basal se diagnosticaron con baja talla para la edad. En niños sin esta condición inicial no se identificó el efecto (Cuadro 4).

En los otros dos ensayos se identificó una tendencia de efecto negativo en el crecimiento de los niños suplementados,^{36,37} aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Cuadro 4).

El estudio realizado en población de Vietnam³⁶ informó un efecto en la disminución de la prevalencia de anemia y deficiencia de hierro, pero también se documentó una reducción en las concentraciones de zinc sérico. Algunos estudios han sugerido que hay una interacción de hierro en la absorción de zinc cuando se dan simultáneamente aparte de los alimentos. En algunos estudios se ha encontrado que una dosis > 25 mg de hierro podría producir una reducción del zinc absorbido.^{34,35} En el estudio se otorgó una dosis menor de hierro y la relación hierro-zinc fue 1:1, no hay información respecto al consumo de otros suplementos e ingestiones dietéticas que pudieran alterar dicha relación (incluyendo la ingestión de factores inhibidores o promotores). La evidencia existente respecto a la suplementación con zinc en combinación con hierro no permite emitir juicios concluyentes, por carecer de más fuentes de información (Cuadro 4).

Micronutrimentos múltiples

Se identificaron seis ensayos controlados por placebo de suplementación con múltiples micronutrimentos, un estudio de meta-análisis y un estudio de *pooled analysis* (Cuadro 4). Todos los estudios fueron realizados en países en vías de desarrollo de Asia, África, y América Latina; y consideraron niños de 3 meses hasta 11 años de edad, los cuales

suplementaron en la mayoría de los ensayos por un periodo de seis meses, incluso hubo ensayos que suplementaron hasta un año; y los estudios considerados en el meta-análisis el periodo de intervención fluctuó de entre 8 a 52 semanas.

Todos los ensayos, incluyendo los considerados en el meta-análisis proporcionaron hierro, zinc y vitamina A y otros micronutrimentos. Los resultados del meta-análisis de los efectos de la suplementación con zinc sobre el crecimiento, indican claramente que el zinc es un nutrimento común que influye en el crecimiento. Aunque hay cierta evidencia de que las deficiencias graves de hierro y vitamina A causan retraso en el crecimiento, los estudios experimentales no parecen apoyar el supuesto de tener un papel importante en el crecimiento. Sin embargo, es posible que las deficiencias de otros micronutrimentos distintos del zinc pudieran causar fallas en el crecimiento.

En cuatro de los ocho ensayos analizados, se encontró efecto significativo de la suplementación de múltiples micronutrimentos sobre el crecimiento en niños, incluyendo el *pooled analysis* y el meta-análisis.

El estudio de Vietnam de Dai Thu y colaboradores³² suplementó a niños de 6 a 24 meses de edad, durante tres meses. Se proporcionó aleatoriamente uno de los siguientes esquemas de suplementación: 1) suplementos diarios con 8 mg de hierro, 5 mg de zinc, 333 mg de retinol y 20 mg de vitamina C, por 5 días de la semana; 2) suplementos semanales de 20 mg de hierro, 17 mg de zinc, 1700 mg de retinol y 20 mg de vitamina C; o 3) un placebo. Los impactos positivos sobre el ZT/E (puntaje Z de talla para la edad) se documentaron tanto en los grupos con suplementación diaria (10.48, $p = 0.001$), como en los semanales (10.37, $p = 0.001$), pero sólo en infantes con baja talla en la línea basal.⁴⁶ Fahmida y colaboradores,⁴³ encontraron que los niños suplementados tuvieron un incremento de 0.9 cm de longitud más que el grupo placebo, exclusivamente en niños que al inicio de la intervención tenían baja talla para la edad. Smuts y colaboradores³⁴ encontraron efecto en peso, observando que los niños que recibieron múltiples micronutrimentos diarios tuvieron un incremento de 207 g por mes, mientras que los suplementados semanalmente tuvieron 186 g por mes, más que el grupo que recibió el placebo. Los resultados del meta-análisis de Ramakrishna sobre la suplementación con múltiples nutrimentos documentan un tamaño de efecto en la talla de los niños de 0.28 cm (IC95%: 0.16, 0.41) y en peso de 0.280 kg (IC95%: -0.7, 0.63) (Cuadro 4).

Por otro lado, los ensayos realizados por Penny en Perú,⁴⁰ Black en Bangladesh,³³ Olney en Tanzania⁴¹ y Afarwuah en Ghana,⁴⁷ no encontraron efectos en crecimiento después de haber suplementado a niños con múltiples micronutrimentos (Cuadro 4).

En el estudio de Perú,⁴⁰ la suplementación con múltiples micronutrimentos se relacionó con una disminución en diarrea y un incremento en la concentración de hemoglobina. En Bangladesh³³ no se asoció con algún efecto positivo, y en Ghana⁴⁷ no se asoció con ningún efecto positivo en alguna condición de nutrición. Lo que puede sugerir que intervenciones con sólo múltiples micronutrimentos no mejorarán el crecimiento en niños de algunas poblaciones, lo que sugiere que podría haber una interferencia con la utilización de otros micronutrimentos, particularmente con hierro y con la utilización de zinc, pues como ya se ha mencionado, podría estar habiendo una interacción entre estos, como se ha documentado en otros estudios.

En resumen, de los ocho estudios (incluyendo el meta-análisis y el *pooled analysis*); en cuatro se documentó una respuesta de crecimiento positiva a la suplementación con micronutrimentos múltiples incluyendo el *pooled analysis* y el meta-análisis. En estos el

CUADRO 4. Suplementación con múltiples micronutrientes y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial'	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento'
Suplementación con hierro y zinc						
Black MM <i>et al.</i> , 2004. (Bangladesh) ³³	221	6 m	Niños en riesgo de deficiencia de micronutrientes	20 mg de hierro y 20 mg de zinc/s	6 m	<ul style="list-style-type: none">La comparación inicial y final de ZL/E, ZP/E y ZP/L indica que declinó en estado de nutrición de los niños en general ($p < 0.001$).No hubo diferencia significativa entre el grupo de hierro+zinc vs. placebo, en ZL/E, P/E y P/L ($p > 0.05$);ZL/E: -1.8 ± 0.9 vs. -1.7 ± 1.0ZP/E: -2.2 ± 1.3 vs. -2.0 ± 1.2ZP/L: -0.8 ± 0.8 vs. -0.7 ± 0.9
Berger J <i>et al.</i> , 2006. (Vietnam) ³⁴	784	4 a 7 m	11.4% con emaciación, 54% anémicos, 1% y 16.9% con zinc y ferritina sérica bajos	10mg de hierro y 10 mg de zinc /d	6 m	<ul style="list-style-type: none">No hubo efecto en crecimientoSe observaron promedios de ZP/E, ZL/E y ZP/L menores en grupo suplementado vs. placebo ($p > 0.05$)
Fahmida U <i>et al.</i> , 2006. (Indonesia) ³⁵	777	3 – 6 m	---	10 mg de hierro y 10 mg de zinc/d	6 m	<ul style="list-style-type: none">Efecto en crecimiento lineal en niños con baja talla al inicio del estudio ($p < 0.05$)El grupo suplementado incrementó 1.1 cm de longitud vs. el placebo ($p < 0.05$)En niños sin baja talla, no hubo efecto
Suplementación con múltiples micronutrientes						
Dai Thu <i>et al.</i> , 1999. (Vietnam) ³⁶	163	6 – 24 m	---	Micronutrientes: - 8 mg de hierro, 5 mg de zinc, 333 mcg de retinol, 20 mg de vitamina C /d. - 20 mg de hierro, 17 mg de zinc, 1700 mcg de retinol y 20 mg de vitamina C /s	3 m	<ul style="list-style-type: none">No hubo diferencia significativa entre los gruposEn niños con baja talla (al inicio del estudio) suplementados hubo un incremento en ZT/E de 0.48 en intervención/d y de 0.37 intervención/ s ($p < 0.05$)

CUADRO 4. Suplementación con múltiples micronutrientes y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo (Continuación)

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial'	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento'
Olney DK <i>et al.</i> , 2006. (Zanzibar) ⁴¹	212	3-24 m	Niños sin anemia y con anemia	Micronutrientes: 12.5 mg Hierro y 50 mcg ácido fólico, 10 mg zinc	1 a	<ul style="list-style-type: none">No hubo cambios significativos en ZL/E y ZP/E después del tratamiento: ZL/E: suplementados= -0.34 ± 0.25 vs. placebo = -0.35 ± 0.26; $p > 0.05$.ZP/E: suplementados= -0.28 ± 0.49 vs. placebo = -0.15 ± 0.44; $p > 0.05$
Ramakrishna U <i>et al.</i> , 2004. (China, Ghana, Bostwana, Tanzania, México) ³⁸	216 - 841	0.5 – 11 a	Varios	En todos los ensayos se dio: vitamina A, hierro, zinc, vitamina B, ácido fólico. En algunos se dio: yodo, vitamina C, vitamina E, calcio, potasio, cobre y vitaminas y minerales traza	8 a 59 s	<ul style="list-style-type: none">Efecto en crecimiento lineal ($p < 0.05$).EL tamaño de efecto estimado para talla fue de 0.28 cm (IC95%: 0.16, 0.44) y en peso fue de 0.280 kg (IC95%: -0.07, 0.63)
Penny ME <i>et al.</i> , 2004. (Perú) ⁴⁰	246	6 a 35 m	Niños con diarrea	Micronutrientes: 10 mg de zinc, 50 mg de magnesio, 10 mg de hierro, 0.65 mg de cobre, 23 mcg de selenio, 450 mcg de vitamina A, 6.4 mcg de vitamina D, 8.5 IU de vitamina E, 50 mg de vitamina C, 11.5 mg de niacina, 1.75 mg de tiamina, 1.45 mg de riboflavina, 1.55 mg de piridoxina, 6.5 mcg de vitamina B-12, 238 mcg Ácido fólico.	6 m	<ul style="list-style-type: none">No hubo diferencias significativas en crecimiento entre el grupo de múltiples micronutrientes(MM) vs. los placebo (> 0.05).En ganancia de peso, ZL/E, ZP/E en grupo MM fue menor (1.32 ± 0.69, 0.09 ± 0.39, 0.13 ± 0.60) que en grupo placebo (1.42 ± 0.54, 0.10 ± 0.43, 0.24 ± 0.39), respectivamente ($p > 0.05$)

(Continúa)

CUADRO 4. Suplementación con múltiples micronutrientes y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo (Continuación)

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento
Smuts CM et al., 2005. (Sudáfrica, Perú, Vietnam e Indonesia) ^a	930	6 a 11 m	>30 % de prevalencia de anemia y de deficiencia de vitamina A	Micronutrientes/d (MMD): 375 mcg RE vitamina A; 5 mcg de D, 6 mg de E, 35 mg de C, 0.5 mg de B-1, 0.5 mg de B-2, 0.5 mg de B-6 y 0.9 mg de B-12, 6 mg de niacina, 150 mcg de ácido fólico, 10 mg de hierro, 10 mg de zinc, 0.6 mg de cobre y 59 mcg de yodo. Por semana (MMS)(750 mcg ER de vitamina A, 10 mcg de vitamina D, 12 mg de vitamina E, 70 mg de vitamina C; 1 mg de vitamina B-1, 1 mg de vitamina B-2, 1 mg de vitamina B-6 y 1.9 mcg de vitamina B-12, 12 mg de niacina, 300 mcg de ácido fólico, 20 mg de hierro, 20 mg de zinc, 1.2 mg de cobre y 118 mcg de yodo	6 m	<ul style="list-style-type: none">El grupo con MMD tuvo una significativa ganancia de peso (207 g/m) vs. MMS (192 g/m) y Placebo (186 g/m) (p<0.05).No hubo diferencias en ganancia de longitud (p>0.05)
Black MM et al., 2004. (Bangladesh) ^a	221	6 m	Niños en riesgo de deficiencia de micronutrientes	Micronutrientes (MM): ~ 2 veces la recomendación de la OMS para tiamina, niacina, ácido fólico, ácido pantoténico, yodo, cobre, magnesio, selenio y vitaminas C, D, E, B-6 y B1-12 y con 20 mg de hierro y 20 mg de zinc y 1 mg de riboflavina/s	6 m	<ul style="list-style-type: none">La comparación inicial y final de ZL/E, ZP/E y ZP/L en el grupo MM y placebo indica que declinó en general en estado de nutrición de los niños (p<0.001)No hubo diferencia significativa entre grupo de MM vs. placebo, en los indicadores de ZL/E, ZP/E y ZP/L (p>0.05): ZL/E: -1.7 ± 0.8 vs. -1.7 ± 1.0 ZP/L: -0.8 ± 0.8 vs. -0.7 ± 0.9 ZP/E: -2.1 ± 1.0 vs. -2.0 ± 1.2

(Continúa)

CUADRO 4. Suplementación con múltiples micronutrientes y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo (Continuación)

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Fahmida U et al., 2006. (Indonesia) ^a	777	3 – 6 m	---	Micronutrientes: 10 mg de zinc + 10 mg de hierro + 1000 IU de vitamina A/día	6 m	<ul style="list-style-type: none">Efecto en crecimiento lineal en niños que tuvieron baja talla al inicio del estudio (p<0.05)Grupo Zinc+ hierro+vitamina A incrementó 0.9 cm de longitud vs. el placebo.En niños sin baja talla, no hubo efecto (p>0.05)
Adu-Afarwuah SA et al., 2007. (Ghana) ^a	298	6 m	---	Micronutrientes (MM): 400 mcg RE Beta-caroteno, 30 mg de vitamina C, 80 mcg, mcg de ácido fólico, 0.3 mg de tiamina, 0.4 mg de riboflavina, 4 mg de vitamina B-3, 1.8 mg de ácido pantoténico, 0.3 mg de vitamina B-6, 0.5 mcg de vitamina B-12, 9 mg de hierro, 4 mg zinc, 100 mg de calcio, 152 mg de potasio, 0.2 mcg cobre, 10 mcg de selenio, 90 mcg de yodo	6 m	<ul style="list-style-type: none">El grupo con MM tuvo significativamente un menor peso, ZP/E y ZP/T que los grupos de fortificación en hogar (<i>sprinkles</i>(S)), alimento fortificado (NB) y el grupo control (p>0.05)En grupo MM tuvo menor peso y estatura que el grupo con fortificación NB: MM = 1.35 kg y 7.8cm vs NB= 1.57 g y 8.3 cm (p>0.05)

¹El estado inicial se refiere a la condición de nutrición (bioquímica o antropométrica) o estado fisiológico (presencia de infecciones de los sujetos en la línea basal).

²En hallazgos en crecimiento los valores que se presentan son: X ± D E o X e IC95%.

Abreviaciones: a= año, m= meses, s=semanas, día=d, ZP/E= Puntaje Z de Talla para la Edad, ZL/E= Puntaje Z de longitud para la edad, ZP/L= Puntaje Z de Peso para la Edad, ZP/E= Puntaje Z de Peso para la edad, ZP/L= Puntaje Z de Peso para la talla, IRAS=Infecciones respiratorias agudas.

Este cuadro presenta la información resumida de los ensayos aleatorizados controlados por placebo en los que se evaluó el efecto de la suplementación de múltiples micronutrientes en el crecimiento de los niños <12 años.

efecto positivo en crecimiento se encontro en los estudios que se realizaron en niños que inicialmente tenían baja talla. No es posible determinar qué micronutrientes influyeron en el crecimiento en estos estudios, ya que de esto depende la existencia y gravedad de las deficiencias de micronutrientes.

Ensayos aleatorizados del efecto de la fortificación de alimentos con micronutrientes múltiples sobre el crecimiento infantil

El Cuadro 5 sintetiza los hallazgos de los estudios analizados que otorgaron alimentos fortificados con micronutrientes.

Se identificaron ocho ensayos en los cuales, se evalúa el efecto de la fortificación de alimentos en el crecimiento de los niños en África, Asia y América Latina (Sudáfrica,^{27,41,42} Ghana,^{18,43} Perú,¹⁴ Camboya⁴⁴ y Argelia,⁴⁵).

La mayoría de estos ensayos se realizó en población de 6 a 12 meses de edad, sólo en uno se incluyó población de 1 a 3 años de edad. En cuatro de los ensayos, el alimento usado para la fortificación consistió en un cereal,^{15,49,51,52} en otros dos se otorgó *Sprinkles* como una forma de fortificación en el hogar^{48,51} y los otros fortificaron una mantequilla y una grasa para untar.^{47,50}

En tres de estos estudios se documentan tendencias positivas en crecimiento estadísticamente significativas.^{51,47,50} En el estudio de Nesamvuni y colaboradores⁵¹ se realizó en niños de 1 a 3 años de edad y se identificó un efecto en peso: en los niños que consumieron el cereal fortificado tuvieron un mayor peso en comparación a los del grupo control ($p < 0.05$). En el estudio de Lopriore y colaboradores⁵⁰ se encontró que en los niños que consumieron el alimento fortificado el crecimiento lineal fue 30% más rápido que en el grupo sin fortificar, además de alcanzar un mayor promedio de talla (95.1 ± 6.3 cm vs. 92.7 ± 6.7 cm; $p = 0.001$) y un mejor puntaje Z de longitud para edad (-2.68 ± 0.59 vs. -3.0 ± 0.68 ; $p = 0.001$). Afarwuah y colaboradores encontraron que los niños que consumieron la mantequilla fortificada, tuvieron mejores puntajes Z de P/E y L/E.⁴⁷

En los estudios de fortificación realizados en: Sudáfrica,^{49,52} Perú,¹⁵ Ghana⁴⁸ y Camboya⁵¹ en niños de 6 a 12 meses de edad no se encontró efecto en crecimiento. Sin embargo, en dos de estos el alimento fortificado fue cereal, lo que posiblemente pudo haber repercutido en dichos resultados, ya que se sabe que el cereal contiene fitatos, los cuales inhiben la absorción de algunos nutrientes, incluyendo el zinc. En otros dos estudios se fortificó en el hogar a través de *sprinkles*. En el ensayo de Zlotkin y colaboradores, los *sprinkles* aportaban 10 mg de zinc, 80 mg de hierro y 50 de ácido ascórbico, la relación de hierro/zinc es de 8:1; posiblemente esta relación pudo ser la causa del bajo efecto, debido al posible riesgo de que el hierro interfiera con el zinc biodisponible disminuyendo el estado de zinc en esta población, repercutiendo en su crecimiento.

En el estudio en Camboya,⁵¹ podría estar ocurriendo algo similar, ya que se observa una relación de hierro zinc 2.5:1, además de que podrían estar influyendo factores dietarios no evaluados.

*La traducción literal de inglés a español de *Sprinkles* significa: esparcir partículas. En ese contexto, de manera general, en el ámbito de la fortificación se hace referencias a los micronutrientes en forma de polvo que se agrega a los alimentos o platillos otorgados en el hogar. Identificándose también como una forma de fortificación en el hogar

CUADRO 5. Fortificación con múltiples micronutrientes y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo

Referencia/Pais	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Zlotkin S et al., 2002. (Ghana) ⁴⁹	239	6 a 10 m	Hemoglobina >70 g/L. Prevalencia de anemia de ~70%	10 mg de zinc, 80 mg de hierro y 50 mg de ácido ascórbico.	2 m	• No hubo efecto en ZP/E, ZT/E y ZP/T ($p > 0.05$). Hubo un decline significativo en los indicadores de ZT/E, ZP/E y ZP/T en el grupo suplementado con zinc, al comparar mediciones basales y finales ZT/E grupo suplementado (inicial = -1.70 ± 1.14 vs. final = -1.81 ± 1.10 ; $p = 0.0011$) ZP/E grupo suplementado (inicial = -1.69 ± 1.01 vs. final = -1.89 ± 0.94 ; $p = 0.0001$) ZP/T grupo suplementado (inicial = -1.80 ± 1.14 vs. final = -1.95 ± 1.09 ; $p = 0.05$)
Oelofse A et al., 2003. (Sudáfrica) ⁴⁹	76	6 a 12 m	Niños con nivel socioeconómico bajo	60 g de cereal fortificado/día (1200 IU de vitamina A, 8 mg de hierro, 5.6 mg de zinc)	6 m	• No hubo efecto en crecimiento ($p > 0.05$). No hubo diferencia en peso en grupo fortificado (2.1 ± 0.9 kg) y control (2.1 ± 1.2 kg) fue igual ($p > 0.05$) En talla tampoco hubo diferencias: grupo fortificado (10.0 ± 1.5 cm) y control (10.1 ± 2.1) ($p > 0.05$) No hubo diferencia significativa en ZP/T y ZP/E entre grupo fortificado vs. control ($p > 0.05$). La media ZT/E en grupo fortificado = -0.68 ± 1.35 y control -0.57 ± 0.87 ($p > 0.05$)

(Continúa)

CUADRO 5. Fortificación con múltiples micronutrientes y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo (Continuación)

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Lopriore C et al., 2004. (Argelia) ³⁶	254	3 a 6 a	Niños con puntaje z de longitud para la edad <-2 de la población de referencia de OMS/NCHS	50 g/d de grasa para untar con múltiples micronutrientes (MM)(100 g aportan Energía 637.5 Kcal; proteína 11.5 g, lípidos 54.8 g, calcio 1000 mg, potasio 1134 mg, fósforo 635 mg, magnesio 156 mg, hierro 42 mg, zinc 41 mg, cobre 2 mg, vitamina A 2000 mcg, D 50 mcg, C 125 mg, B-1, B-2, B-6 4 mg y B-12 4 mcg, folato 500 mcg, ácido pantoténico 25 mg y niacina 50 mg/d)	6 m	<ul style="list-style-type: none"> El crecimiento lineal en los niños que recibieron la fortificación fue 30% más rápido que el grupo sin fortificar y el control ($p<0.05$) En longitud el grupo de MM tuvo un promedio mayor que el control a los 6 meses (95.1 ± 6.3 cm vs. 92.7 ± 6.7 cm; $p = 0.001$) En ZT/E el MM fue mejor que el grupo placebo (-2.68 ± 0.59 vs. -3.0 ± 0.68; $p = 0.001$) y la longitud rodilla talón fue mejor en grupo MM vs. control (268.2 ± 23.0 mm vs. 258.4 ± 23.1 mm; $p = 0.001$)
Nesamvuni AE et al., 2005. (Sudáfrica) ³⁸	64	1 a 3 a	Niños con desnutrición	25 g de maíz/día (150 g de maíz aportaron: 1700 IU de vitamina A, 0.61 mg de tiamina, 0.62 mg de riboflavina y 0.56 mg de piridoxina)	12 m	<ul style="list-style-type: none"> Efecto en peso ($p<0.05$). El grupo con fortificación (14.5 ± 2.5 kg) tuvo mayor peso que el control (13.9 ± 2.6 kg) ($p<0.05$)
Faber M et al., 2005. (Sudáfrica) ³⁵	289	6 a 12 m	Hemoglobina >80 g/L	40g de maíz /día (3 mg de Beta-caroteno, 11 mg de hierro y 3 mg de zinc, 56 mg de ácido ascórbico, 110 mcg de cobre, 10 mcg de selenio, 0.4 mg de riboflavina, 0.15 mg de vitaminas B-6, 0.25 mcg de B-12, 2.5 mg de E)	6 m	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencias significativas entre grupo fortificado y control ($p>0.05$) en: Longitud = 0.1 mc; $p=0.40$; ZP/E = 0.04; $p=0.40$; ZP/L = 0.05; $p=0.66$
Giovannini M et al., 2006. (Camboya) ³⁹	204	6 m	Niños con hemoglobina >70 g/L	Micronutrientes: 12.5 mg de hierro, 150 mcg de ácido fólico, 5 mg de zinc, 50mg de vitamina C, 300 mcg de A, 7.5 mcg de D-3, /día	12 m	<ul style="list-style-type: none"> No hubo diferencia entre los grupos de estudio en los indicadores de crecimiento ($p>0.05$). En ZP/E, ZL/E y ZP/L el grupo hierro tuvo un promedio de -1.25, -1.56 y -0.46 vs. grupo placebo con un promedio de -1.08, -1.63 y -0.26, respectivamente

(Continúa)

CUADRO 5. Fortificación con múltiples micronutrientes y su efecto en crecimiento, ensayos aleatorizados controlados por placebo (Continuación)

Referencia/País	n	Edad inicial	Estado inicial ¹	Dosis	Duración	Hallazgos en crecimiento ²
Brown KH et al., 2007. (Peru) ⁴⁰	302	6 a 8 m	Niños puntaje z de talla/edad <-0.5. Niños de alto riesgo de deficiencia de zinc	20 g de cereal (0.6 g de hierro y 3 mg zinc + Múltiples micronut. (225 mcg de vitamina A, 0.5 mg de B-1, 0.38 mg de B-2, 2.5 mg de ácido pantoténico, 0.5 mg B-6, 20 mg de vit. C, 225 UI de D, 3.8 mg de E, 50 mcg de biotina, 3.8 mg de niacina). Dosis de cereal de 10 a 15g / 2 a 3 veces/d	6 m	<ul style="list-style-type: none"> No hubo cambios significativos en indicadores antropométricos entre grupo fortificado y control ($p>0.05$) En los ZL/E, ZP/E y ZP/L de los fortificados hay una leve tendencia negativa en comparación al control, esto no fue significativo ($p>0.05$): Diferencia de ZL/E = -0.18 ± 0.38 vs. -0.6 ± 0.37 Diferencia de ZP/E = -0.74 ± 0.64 vs. -0.69 ± 0.51 Diferencia de ZP/L = -0.60 ± 0.74 vs. -0.56 ± 0.65
Afarwuah SA et al., 2007. (Ghana) ⁴⁷	298	6 m	---	Nutrínubutter (20 g) (NB): 400 mcg RE Beta-caroteno, 30 mg de vitamina C, 80 mcg, de ácido fólico, 0.3 mg de tiamina, 0.4 mg de riboflavina, 4 mg de B-3, 1.8 mg de ácido pantoténico, 0.3 mg de B-6, 0.5 mcg de B-12, 9 mg de hierro, 4 mg zinc, 100 mg de calcio, 152 mg de potasio, 0.2 mcg cobre, 10 mcg de selenio, 90 mcg de yodo, 82 mg de fósforo, 16 mg de magnesio, 0.08 mg de manganeso, 108 kcal de energía, 1.29 g de ácido linoleico, 0.29 g de ácido linoléico, 82 mg de fríato. Sprinkles(S): 300 mcg ER Beta-caroteno, 50 mg de vitamina C, 7.5 mcg de vitamina D, 150 mcg de ácido fólico, 12.5 mg de hierro, 5 gm de zinc	6 m	<p>Efecto en crecimiento.</p> <p>Grupo NB: ZP/E y ZL/E mayor que grupo con múltiples micronutrientes (MM): ZP/E y ZL/E grupo NB = -0.49 ± 0.54 y -0.20 ± 0.54 vs. NT = -0.67 ± 0.54 y -0.39 ± 0.54; $p < 0.05$, respectivamente.</p> <p>Puntaje Z mayor que grupo placebo (P): ZP/E grupo NB = -0.40 ± 1.1 vs. P = -0.74 ± 1.1; $p < 0.01$ ZP/L grupo NB = -0.43 ± 1.1 vs. P = -0.74 ± 1.1; $p < 0.01$ ZL/E grupo NB = -0.14 ± 1.0 vs. P = -0.40 ± 1.0; $p > 0.05$</p> <p>Grupo S:</p> <p>ZP/E y ZL/E mayor que el grupo con tabletas de múltiples micronutrientes (MM): ZP/E y ZL/E de grupo NB = -0.63 ± 0.54 y -0.36 ± 0.54 vs. MM = -0.67 ± 0.54 y -0.39 ± 0.54; $p < 0.05$.</p> <p>Puntajes Z mayor que grupo placebo (P): ZP/E grupo NB = -0.53 ± 1.1 vs. P = -0.74 ± 1.1; $p < 0.01$ ZP/L grupo NB = -0.45 ± 1.1 vs. P = -0.74 ± 1.1; $p < 0.01$ ZL/E grupo NB = -0.14 ± 1.0 vs. P = -0.40 ± 1.0; $p > 0.05$</p>

¹El estado inicial se refiere a la condición de nutrición (bioquímica o antropométrica) o estado fisiológico (presencia de infecciones de los sujetos en la línea basal).

²En hallazgos en crecimiento los valores que se presentan son: $\bar{X} \pm D$ o $\bar{X} \pm IC95\%$.

Abreviaciones: a= año, m= meses, s=semanas, día=d, ZP/E= Puntaje Z de Talla para la Edad, ZL/E= Puntaje Z de longitud para la edad, ZP/E= Puntaje Z de la edad, ZP/E= Puntaje Z de la edad, ZP/L= Puntaje Z de Peso para la Edad, ZP/L= Puntaje Z de Peso para la Longitud, ZP/L= Puntaje Z de Peso para la Talla, IRAS=Infecciones respiratorias agudas.

En conclusión, se documenta que la fortificación de alimentos con hierro, zinc y otros micronutrientes es una estrategia efectiva para mejorar el crecimiento; sin embargo, debe realizarse más investigación sobre los mejores vehículos para dicha fortificación. Los cereales son los alimentos que con mayor frecuencia se fortifican debido a su alto consumo en la población, no obstante el alto contenido de fitatos en algunos de ellos (por ejemplo, el maíz) podría inhibir la absorción de hierro y zinc. En el caso de los ensayos donde se usan *sprinkles*, aún no son concluyentes y falta más investigación sobre su efecto en el crecimiento y en otros desenlaces de salud infantil; y debe también evaluarse los mejores vehículos de fortificación en el hogar, los alimentos con alto contenido de fitatos podrían interferir con su absorción.

Conclusión

Los micronutrientes juegan un papel esencial en el crecimiento, el cual ha sido demostrado claramente, tanto en ensayos animales como en ensayos clínicos de suplementación con micronutrientes en humanos. Los tres micronutrientes considerados en esta revisión: el hierro, el zinc y la vitamina A, son comúnmente deficientes en las poblaciones de bajos ingresos en donde la calidad de la dieta es con frecuencia pobre. De estos, la revisión indica claramente que la deficiencia de zinc afecta negativamente el crecimiento y que la suplementación con zinc mejora el crecimiento. Los resultados de los estudios sobre vitamina A y hierro indican que no tienen efecto directo en el crecimiento. Aunque existen algunos estudios que sugieren que el hierro y la vitamina A parecen influir sobre el crecimiento cuando las deficiencias de estos micronutrientes son graves, los resultados de esta revisión sistemática de la literatura no apoyan esta noción. Por otro lado, existen otros micronutrientes considerados como limitantes para el crecimiento y cuya suplementación podría tener efectos sobre el crecimiento sobre los cuales no existen ensayos aleatorizados.

El efecto del zinc sobre el crecimiento es consistente con lo que sabemos de la actividad metabólica y fisiológica de mineral. El zinc tiene efectos directos sobre el sistema primario hormonal (FC-I/HC) que controla el crecimiento en la fase posnatal, que es cuando ocurre la mayor parte del retardo en crecimiento, además de su papel en la síntesis de ADN y en el sistema inmunológico. Por otro lado, el hierro y la vitamina A no parecen influir sobre el sistema directamente, sino más probablemente ejercen sus efectos sobre el crecimiento cuando se agotan las reservas funcionales y/o cuando las deficiencias de estos nutrientes resultan en un aumento en la morbilidad, lo cual contribuye a las fallas en el crecimiento.

Si el único objetivo de nutrición pública fuera mejorar el crecimiento, la recomendación sería suplementar a los niños con zinc. Sin embargo, aunque los ensayos de suplementación con micronutrientes únicos han sido útiles para documentar los efectos de los micronutrientes específicos sobre el crecimiento, el suministro de un sólo micronutriente no es la mejor estrategia de nutrición pública en términos de costo-efectividad, debido a que además del retardo en crecimiento la provisión de micronutrientes en salud pública tiene como objetivos adicionales evitar otros desenlaces, como la anemia, la deficiencia de hierro y la morbilidad y mortalidad, las cuales son prevenidas mediante la suplementación con hierro y vitamina A además de zinc. De modo que deben buscarse combinaciones de micronutrientes que tengan efectos positivos en todos estos desenlaces, además de sus efectos en crecimiento.

Se esperaría que los suplementos de micronutrientes múltiples fueran más efectivos en la prevención de las fallas en el crecimiento en poblaciones en riesgo, ya que todas las deficiencias de micronutrientes que limitan el crecimiento podrían corregirse simultáneamente. La evidencia, sin embargo, no parece apoyar este supuesto. Aunque los ensayos disponibles que estudiaron el efecto de la suplementación con múltiples micronutrientes han demostrado tener efectos positivos sobre el crecimiento, su magnitud no es superior a la encontrada en ensayos de suplementación con zinc y en algunos casos estos efectos se limitaron a subgrupos específicos de la población de estudio.

Esto puede deberse a posibles interacciones entre los micronutrientes y su efecto potencial negativo en la absorción de algunos minerales (por ejemplo, hierro, zinc y cobre, calcio) cuando se combinan en un solo suplemento.

Desde la perspectiva programática, puede ser más deseable considerar opciones de intervención distintas al uso de suplementos. Las intervenciones basadas en la fortificación de los alimentos pueden tener varias ventajas, incluyendo la provisión de nutrientes adicionales en forma focalizada que pueda integrarse a la dieta usual y el suministro de una fuente adicional de energía y de proteína de alta calidad, que también tenga efectos directos sobre el sistema hormonal de FC-I/HC.³⁶ El uso de los *sprinkles* también puede tener ventajas si se logra su utilización exitosa en alimentos que sean vehículos adecuados para la absorción de micronutrientes y que sean parte de la dieta habitual.

Sin embargo, los resultados de los efectos de los alimentos fortificados y los *sprinkles* sobre el crecimiento no son concluyentes. Es necesario continuar con ensayos aleatorizados que permitan acumular un número suficiente de estudios que permitan arribar a conclusiones.

REFERENCIAS

1. De Onís M. Measuring nutritional status in relation to mortality. Bull World Health Organization. 2000;78:1271-4.
2. Martorell R. Results and implications of the INCAP follow-up study. J Nutr. 1995;125:S1127-38.
3. Mora JO, Herrera MG, Suescum J, De Navarro L, Wagner M. The effects of nutritional supplementation on physical growth of children at risk of malnutrition. Am J Clin Nutr. 1981;34:1885-92.
4. Rivera J, Martorell R. Nutrition, infection and growth. Part I: Effects of infection on growth. Clin Nutr. 1988;7:156-62.
5. Habicht JP, Martorell R, Rivera JA. Nutritional impact of supplementation in the INCAP longitudinal study: analytic strategies and inferences. J Nutr. 1995;125:S1042-50.
6. Allen LH. Nutritional influences on linear growth: a general review. Eur J Clin Nutr. 1994;48: S75-89.
7. Gibson RS, Hotz C. Nutritional causes of linear growth faltering in infants during the complementary feeding period. In: Nutrition and Growth. Nestle Nutrition Workshop Series No. 47. Martorell R & Haschke F, editors. Nestec Inc, Vevey/Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia, PA; 2001. p. 159-192.

8. ACC/SCN. Fourth Report on the World Nutrition Situation. ACC/SCN & IFPRI: Geneva, Switzerland; 2000.
9. Brown KH, Wuehler SE, Pearson JM. The importance of zinc in human nutrition and estimation of global prevalence of zinc deficiency. *Food Nutr Bull.* 2001;22:113-25.
10. Loveridge N, Noble BS. Control of longitudinal growth: the role of nutrition. *Eur J Clin Nutr.* 1994;48:75-84.
11. Estivariz CF, Ziegler TR. Nutrition and the insulin-like growth factor system. *Endocrin.* 1997;7:65-71.
12. Dorup I, Clausen T. Effects of magnesium and zinc deficiencies on growth and protein synthesis: skeletal muscle and the heart. *Br J Nutr.* 1991;66:493-504.
13. Nishi Y. Zinc and growth. *J Am Coll Nutr.* 1996;15:340-4.
14. Clausen T, Dorup I. Micronutrients, minerals and growth control. *Bibl Nutr Dieta.* 1998;54:84-9.
15. Abrams SA. Nutritional rickets: An old disease returns. *Nutr Rev.* 2002;60:111-5.
16. McCollum EV, Davis M. The essential factors in the diet during growth. *J Biol Chem.* 1915;23:231-54.
17. Orr JB, Richards MB. Growth and vitamin A deficiency. *Biochem.* 1934;28:1259-73.
18. Lamb AJ, Apiwatanaporn P, Olsen JA. Induction of rapid, synchronous vitamin A deficiency in the rat. *J Nutr.* 1974;104:1140-8.
19. Anzano MA, Lamb AJ, Olsen JA. Growth, appetite, sequence of pathological signs and survival following the induction of rapid, synchronous vitamin A deficiency in the rat. *J Nutr.* 1979;109:1419-31.
20. Agarwal DK, Pandey CM, Agarwal KN. Vitamin A administration and preschool child mortality. In: *Two Decades of Progress: Linking Knowledge to Action.* XVI International Vitamin A Consultative Group Meeting: Chiang Rai, Thailand; Oct 24-28, 1994.
21. Judisch JM, Naima JJ, Oski FA. The fallacy of the fat iron deficient child. *Pediatrics.* 1966;37:987-90.
22. Lawless JW, Latham MC, Stephenson LS, Kinoti SN, Pertet AM. Iron supplementation improves appetite and growth in anemic Kenyan primary school children. *J Nutr.* 1994;124:645-54.
23. Calloway D, Murphy S, Balderson J, Receveur O, Lein D, Hudes M. Village Nutrition in Egypt, Kenya and Mexico: Looking across the CRSP projects. Final report to the U.S. Agency for International Development. Cooperative Agreement # DAN 1309-A-00-9090-00: University of California, Berkeley, CA; April, 1992.
24. Chusilp K, Somnasang P, Kirdpon W, Wongkham S, Sribonlue P, Mahaverawat U, et al. Observations on the development of stunting in children of the Khon Kaen region of Thailand. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46:475-88.
25. Rivera JA, González-Cossío T, Flores M, Romero M, Rivera M, Tellez-Rojo MM, et al. Multiple micronutrient supplementation increases the growth of Mexican children. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:657-63.
26. Rivera JA, Hotz C, González-Cossío T, Neufeld L, Garcia-Guerra A. The effect of micronutrient deficiencies on child growth: a review of results from community-based supplementation trials. *J Nutr.* 2003;133:S4010-20.
27. Hadi H, Stoltzfus J, Dibley MJ, Moulton L.H., West KP, Jr, Kjolhede CL, Sadjimin T. Vitamin A supplementation selectively improves the linear growth of Indonesian preschool children results from a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2000;71: 507-13.
28. Ramakrishnan U, Aburto N, McCabe C, Martorell R. Multimicronutrient interventions but not vitamin a or iron interventions alone improve child growth: results of 3 meta-analyses. *J Nutr.* 2004;134:2592-602.
29. Hadi H, Dibley MJ, West KP, Jr. Complex interactions with infection and diet may explain seasonal growth responses to vitamin A in preschool aged Indonesian children. *Eur J Clin Nutr.* 2004;58:990-9.
30. Ankett MA, Parks YA, Scott PH, Wharton BA. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child.* 1986;61:849-57.
31. Friel JK, Aziz K, Andrews WL, Harding SV, Courage ML, Adam RJ. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr.* 2003;143:554-6.
32. Stoltzfus RJ, Chway HM, Montresor A, Tielsch JM, Jape JK, Albonico M, Savioli L. Low dose daily iron supplementation improves iron status and appetite but not anemia, whereas quarterly anthelmintic treatment improves growth, appetite and anemia in Zanzibari preschool children. *J Nutr.* 2004;134:348-56.
33. Black MM, Baqui AH, Zaman K, Ake Persson L, El Arifeen S, Le K, et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:903-10.
34. Sinuts CM, Lombard CJ, Benadé AJ, Dhansay MA, Berger J, Hop le T, López de Romaña G, Untoro J, Karyadi E, Erhard J, Gross R, International Reserach on Infant Supplemantation (IRIS) Study Group. Efficacy of a foodlet-based multiple micronutrient supplement for preventing growth faltering, anemia, and micronutrient deficiency of infants: the four country IRIS trial pooled data analysis. *J Nutr.* 2005;135:S631-8.
35. Wasuntwisut E, Winichagoon P, Chitchumroonchokchai C, Yamborisut U, Boonpradern A, Pongcharoen T, et al. Iron and zinc supplementation improved iron and zinc status, but not physical growth, of apparently healthy, breast-fed infants in rural communities of northeast Thailand. *J Nutr.* 2006;136:2405-11.
36. Berger J, Ninh NX, Khan NC, Nhien NV, Lien DK, Trung NQ, Khoi HH. Efficacy of combined iron and zinc supplementation on micronutrient status and growth in Vietnamese infants. *Eur J clin Nutr.* 2006;60:443-54.
37. Brown KH, Pearson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:1062-71.
38. Osendarp SJ, Santosham M, Black RE, Wahed MA, Van Raaij JM, Fuchs GJ. Effect of zinc supplementation between 1 and 6 mo of life on growth and morbidity of Bangladeshi infants in urban slums. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1401-8.
39. Müller O, Garenne M, Reitmaier P, Van Zweeden AB, Kouyate B, Becher H. Effect of zinc supplementation on growth in West African children: a randomized double-blind placebo-controlled trial in rural Burkina Faso. *Int J Epidemiol.* 2003;32:1098-102.
40. Penny ME, Marin RM, Duran A, Pearson JM, Lanata CF, Lönnerdal B, et al. Randomized controlled trial of the effect of daily supplementation with zinc or multiple micronutrients on the morbidity, growth, and micronutrient status of young Peruvian children. *AM J Clin Nutr.* 2004;79:457-65.
41. Olney DK, Pollitt E, Kariger PK, Khalfan SS, Ali NS, Tielsch JM, et al. Combined iron and folic acid supplementation with or without zinc reduces time to walking unassisted among Zanzibari infants 5- to 11-mo old. *J Nutr.* 2006;136:2427-34.
42. Heinig MJ, Brown KH, Lönnerdal B, Dewey KG. Zinc supplementation does not affect growth, morbidity, or motor development of US term breastfed infants at 4-10 mo of age. *Am J Clin Nutr.* 2006;84:594-601.
43. Fahmida U, Rumawas JS, Utomo B, Patmonodewo S, Schultink W. Zinc-iron, but not zinc-alone supplementation, increased linear growth of stunted infants with low haemoglobin. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2007;16:301-9.
44. Garenne M, Becher H, Ye Y, Kouyate B, Müller O. Sex-specific responses to zinc supplementation in Nouna, Burkina Faso. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;44:619-28.

45. Brown KH, De Romaña DL, Arsenault JE, Pearson JM, Penny ME. Comparison of the effects of delivered in a fortified food or a liquid supplement on the growth, morbidity, and plasma zinc concentrations of young Peruvian children. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:538-47.
46. Thu B, Schultink W, Dillon D, Cross R, Leswara ND, Khoi HH. Effect of daily and weekly micronutrient supplementation on micronutrient deficiencies and growth in young Vietnamese children. *Am J Clin Nutr*. 1999;69:80-6.
47. Adu-Afarwah 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: effect on growth and motor development. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:412-20.
48. Zlotkin S, Arthur P, Schauer C, Antwi KY, Yeung C, Pickariz A. Home-fortification with iron and zinc sprinkles or iron sprinkles alone successfully treats anemia in infants and young children. *J Nutr*. 2003;133:1075-80.
49. Oelofse A, Van Raaij JM, Benade AJ, Dhansay MA, Tolboom JJ, Hautvast JG. The effect of a micronutrient-fortified complementary food on micronutrient status, growth and development of 6-12-month-old disadvantaged urban South African infants. *Int J Food Sci Nutr*. 2003;54:399-407.
50. Lopriore C, Guidoun Y, Briend A, Branca F. Spread fortified with vitamins and minerals induces catch-up growth and eradicates severe anemia in stunted refugee children aged 3-6 y. *Am J Clin Nutr*. 2004;80:973-81.
51. Nesamvuni AE, Vorster HH, Margetts BM, Kruger A. Fortification of maize meal improved the nutritional status of 1-3-year-old African children. *Public Health Nutr*. 2005;8:461-7.
52. Faber M, Kvalsvig JD, Lombard CJ, Benade AJ. Effect of a fortified maize-meal porridge on anemia, micronutrient status, and motor development of infants. *Am J Clin Nutr*. 2005;82:1032-9.
53. Giovanni M, Sala D, Usielli M, Livio L, Francescato G, Braga M, et al. Double-blind, placebo-controlled trial comparing effects of supplementation with two different combinations of micronutrients delivered as sprinkles on growth, anemia, and iron deficiency in cambodian infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2006;42:306-12.
54. Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:S442-6.
55. Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr*. 1986;116:927-35.
56. Root AW. Effects of undernutrition on skeletal development, maturation, and growth. In: *Nutrition and Bone Development*, Simmons DJ, editors. Oxford University Press: New York, NY; 1990. p. 114-30.

Discusión

Conclusiones:

- Los resultados de los estudios sobre vitamina A y hierro indican ausencia de efecto directo en el crecimiento.
- Los hallazgos sobre la suplementación con zinc confirman efectos sobre el crecimiento, especialmente en poblaciones con riesgo de deficiencia del mineral.
- Se encontró una respuesta de crecimiento positiva a la suplementación con micronutrientos múltiples.
- En los resultados sobre micronutrientos múltiples no es posible determinar cuáles influyeron en el crecimiento.
- La magnitud del efecto de los micronutrientos múltiples en talla es similar a lo observado en la suplementación con zinc, lo que sugiere que el principal efecto proviene del zinc.
- Los resultados del efecto de la fortificación de los alimentos y *sprinkles* (fortificación en el hogar) sobre el crecimiento no son concluyentes. Es necesario acumular un número suficiente de estudios para establecer los efectos en crecimiento.

El hierro y la vitamina A no parecen influir directamente en el crecimiento.

Hay indicios de que las deficiencias graves podrían asociarse a fallas en crecimiento, pero la evidencia no es concluyente.

Se corrobora el efecto del zinc sobre el crecimiento, lo que es consistente con lo que sabemos de la actividad metabólica y fisiológica del mineral.

- Efectos directos sobre FC-I/HC que controlan el crecimiento en la fase posnatal.
- Función en la síntesis de ADN y sistema inmunológico.
- El zinc tiene efecto en crecimiento, sin embargo:
 - El suministro de un solo micronutriente no sería la mejor estrategia de nutrición pública en términos de costo-efectividad.
 - Además del retardo en crecimiento, la provisión de micronutrientos en salud pública tiene como objetivos adicionales evitar otros desenlaces como la anemia, la deficiencia de hierro y la morbilidad y mortalidad.

- Deben buscarse combinaciones de micronutrientes que tengan efectos positivos en todos estos desenlaces, además de sus efectos en crecimiento.
- Otro tipo de intervenciones:
- La fortificación de los alimentos (FA), la cual tendría la ventaja de proveer de nutrientes adicionales focalizados.
- El uso de *Sprinkles* (fortificación en el hogar) pudieran integrarse como parte de la dieta habitual.

Dr. Francisco Espinosa,
(México):

Algunos de estos estudios, analizan además de crecimiento y ganancia de peso, algo sobre estado de salud global, que los estándares que aumenten de talla no son sólo el factor de impacto. Se pretende medir el efecto sobre el estatus de salud global.

Dra. Ramírez: Es lo que finalmente se quiere evaluar, la salud del individuo; sin embargo, es importante identificar los efectos que está teniendo, es el tema de crecimiento, pero se quieren ver los efectos de salud en general.

Dra. Georgette Dawn,
(Venezuela):

El zinc es un tema interesante, está aprobado por la OMS/OPS como suplemento en el tratamiento de diarrea, previene y es eficaz en la mortalidad. En Venezuela no está implementado por la dificultad del aporte, solamente en tabletas, ¿cómo se debe administrar con los *Sprinkles*, para mejorar el sabor?, ¿cómo se prepara?

Dra. Ramírez: Se sabe de los efectos del zinc en la prevención y tratamiento de las enfermedades diarreicas, pero es distinto cuando se da con los *Sprinkles*, esto es fortificación en el hogar, son micronutrientes en forma de polvito y se proporcionan en los alimentos, el zinc se da en muchas formas, algunas de ellas al alcance.

Dr. Castillo Durán,
(Chile):

Los componentes que en los factores para talla analizados, ha sido en algunos talla/edad bajo-1 y en otros bajo-2, estándar.

Pregunta: ¿Qué comentarios tiene para el hallazgo o diferencia entre niños?

Dra. Ramírez: Límite inferior de compromisos de crecimiento, en el caso de zinc, el estudio demuestra estar al límite inferior asociado a deficiencia, pero se podría tratar de niños con otro problema de estatura.

Los efectos que se ven en población con mayor predisposición a mejorar, que son los deficientes de zinc. La deficiencia de zinc también se relaciona con baja talla, por lo tanto para identificar y donde se van a

encontrar más efectos, si se suplementa a la población con zinc, será en los niños con -2 desviaciones estándar.

Dr. Iván Darío Flores,
(Colombia):

Inquieta el asunto del zinc con relación a la diarrea y desnutrición grave y también la baja disponibilidad de zinc como suplemento, ya sea terapéutico o preventivo en Colombia, solamente lo tienen adicionado a múltiples preparados multivitamínicos. En este país se hace un preparado de sulfato de zinc, con ello se han alcanzado metas en el tratamiento del niño con diarrea y a la suplementación en niños en desnutrición grave, se está tratando de dar como suplemento único, mientras se encuentra un preparado multivitamínico más completo a largo plazo.

Dra. Ramírez: No podemos dejar de lado a lo que ya se encontró: el efecto, se sabe que puede mejorar la salud en problemas diarreicos, es muy importante el efecto probado del zinc, hay que tratar que las acciones de salud pública abarquen de manera global cada uno de los eventos importantes.

Dr. Nelson Ramírez,
(Bolivia):

Se cuestionaba sobre la forma de presentación de los *Sprinkles* y sabemos que viene microencapsulado y su función es un mejor apego al tratamiento. Lo que se ha visto es un error en el tratamiento y prevención en la anemia, el sabor tiene mucho que ver con la aceptación del niño y la familia.

Los estudios que se han realizado son de eficacia, se han realizado estudios donde se ha evaluado la adherencia al tratamiento al uso de los *Sprinkles* o a la papilla Nutrisano, se ha encontrado que es mucho más aceptable en 90% con respecto a otros suplementos, en las familias es más fácil de incorporar a los alimentos los *Sprinkles*; por ejemplo, la papilla la diluyen para dársela a todos los miembros de la familia, no tiene el mismo efecto para quien lo necesita.

Dra. Teresa González de Cossío,
(México):

La presentación no está relacionada con diarrea, sino con crecimiento; el zinc se absorbe mucho mejor en grasa, pero esta no es una buena herramienta, habrá una estrategia para el uso del zinc en los cereales.

Dra. Ramírez: Se ha hablado de la fortificación de alimentos, se cree que lo importante es identificar el alimento como vehículo de fortificación, para hacerlos llegar a la población.

Dra. Verónica Mackin,
(Chile):

¿Qué relación hay en cuanto a crecimiento con la suplementación de zinc?, ¿hay alguna diferencia en el género masculino? ¿Cuál sería la explicación?

Dra. Ramírez: Dentro de los estudios que se realizaron, en ninguno se encontró diferencia en cuanto a sexo, solamente en un estudio se hizo la diferencia del suplemento con zinc en el efecto de crecimiento, el efecto se encontró en una niña.

Dr. Reynaldo Pierro, (Venezuela): Con respecto a la suplementación con hierro, en relación con el crecimiento, al analizar se tomó en cuenta el tipo de hierro utilizado en cada estudio al momento de la suplementación y puede tener un impacto en los resultados.

Dra. Ramírez: Se consideraron los tipos de hierro, se usaba más el sulfato ferroso por ser más absorbente; se consideró la adherencia, no se observó algún patrón que por tipo de hierro o tipo de zinc, hiciera un evento más favorable o desfavorable.

Dr. José Alberto García Aranda, (México): En la absorción del zinc, el interés mayor es cómo se absorbía, a pesar de ser el elemento más absorbido en el intestino del ser humano, no tiene proceso de saturación, hasta en el colon su absorción es fácil.

Dra. Ramírez: Lo que se busca es hacer una comparación, si se fortifican los cereales, los cuales son altamente ricos en fitato, no sirve que se fortifique con zinc, cuando se tiene una gran cantidad de inhibidores y no va a funcionar.

Estrategias de prevención de la deficiencia de micronutrientes en la región

Noel W. Solomons

ABSTRACT

Given the prevalence of diverse micronutrient deficiencies in the Latin America and the adverse functional and immunological consequences, there is a need to develop, sustain and monitor strategies to combat micronutrient malnutrition in the Region. When it comes to children's nutrition, the variations in needs, growth rates and maturity across ages makes it necessary to develop strategies appropriate to age groups. Governments must also resolve the motivations to intervene: diet as a human right or specific remedy in deficient groups or to reduce mortality or morbidity rates. Four basic tools are available to be applied alone or in combination: diversification of the diet; supplement with micronutrients; fortify foods or condiments with micronutrients; and general health measures. Vitamin A, iron, iodine, folic acid, and diverse B-complex vitamins are the major micronutrients of interest to the region. Recently, efforts to correct the micronutrient deficiencies specific to the weaning period have come to the fore. Also, a strategy to fortify crops with micronutrients through genetic and genomic means (biofortification) is emerging. Unfortunately, when projecting intervention across a population, one size does not fit all. We must balance the benefits to some of the citizens against damage from excess exposure to others.

RESUMEN

Es urgente poner en marcha, sostener y monitorear las estrategias contra la desnutrición de micronutrientes, dada su prevalencia y las consecuencias funcionales e inmunológicas adversas. En cuanto a la nutrición pediátrica, la variación en requerimientos, tasas de crecimiento y maduración a través de los años, demanda estrategias para grupos de edad específicos. Un gobierno debe resolver las motivaciones que tiene para las intervenciones, si éstas se derivan de: conceptos de derechos humanos o mejoras para grupos deficientes específicos o un afán de reducir mortalidad y morbilidad. Existen cuatro herramientas básicas disponibles para dirigir, solas o en conjunto, contra las deficiencias: diversificación de la dieta, suplementos, fortificación de alimentos o condimentos, y medidas generales pro-salud. Los micronutrientes de mayor interés en la Región son vitamina A, hierro, yodo, ácido fólico y vitaminas de complejo B. Recientemente se han intensificado esfuerzos para co-