

Efecto de la complementación con zinc en la velocidad de crecimiento en niños preescolares¹

Beatriz Gracia, M.S.P.², Cecilia de Plata, M.Sc.³, Alvaro Rueda, M.D., M.S.P.⁴, Mildrey Mosquera, Bact.⁵, Milton F. Suárez, Bact.⁶, Alberto Pradilla, M.D.⁷

RESUMEN

Introducción: La disminución de las infecciones junto con el consumo de dietas de alta densidad calórica, explica la reducción de la prevalencia de desnutrición observada en encuestas nacionales. El consumo de 50% de energía proveniente de grasas y azúcares representa un riesgo de déficit de micronutrientes.

Objetivo: Evaluar las deficiencias de zinc mediante la respuesta a su administración en la velocidad de crecimiento.

Métodos: Estudio doble ciego en 270 niños sanos seleccionados en 9 guarderías, con ingesta de macronutrientes adecuada, de estrato socioeconómico medio-bajo y bajo de Cali, Colombia y que se siguieron mensualmente por un período de 18 meses. Se efectuó valoración antropométrica y dieta, análisis de zinc en sangre y faneros y coprológico inicial. Se evaluó crecimiento (cm/mes) durante 9 meses al final de los cuales se dividieron aleatoriamente en 2 grupos: uno recibió complemento de vitaminas y minerales sin zinc y el otro con 12 mg/día de zinc, durante 8 meses.

Resultados: En la primera evaluación se encontraron menos de 2% de los niños por debajo de -2 desviaciones de Z de talla-edad. Se encontró un consumo alto de grasa, azúcar y proteína. Hubo un aumento en todos los niños de la media de velocidad con complemento, pero fue mayor en los que recibieron zinc. Los cambios de velocidad ajustados por población de referencia fueron significantes. Las diferencias corresponden a cambios de percentiles en un grupo de niños más que a un efecto general sobre el grupo. El OR de aumento de escore Z de talla con zinc es 1.8 (IC 95% 1.02-3.12). No hubo diferencia de zinc en sangre o en cabello y uñas (faneros).

Conclusión: La deficiencia de otros micronutrientes además del zinc, que limitan el crecimiento puede explicar el aumento de velocidad en los dos grupos. Es probable que en niños más desprotegidos la respuesta sea mayor.

Palabras clave: *Micronutrientes; Velocidad de crecimiento; Adecuación; Déficit.*

Effect of zinc supplementation on growth velocity of pre school children

SUMMARY

Introduction: In Colombia the decrease of malnutrition documented by surveys is associated with the decrease in infectious diseases and increase consumption of fats and sugar representing half caloric intake and increasing the risk of other nutrients deficiencies. The permanence of low stature in populations satisfying macronutrient requirements, suggest that there are other limiting factors in the diet.

Objective: To evaluate possible deficit of Zinc or other nutrients in growth velocity a double blind study was done in Cali, Colombia.

Methods: From 9 low and middle low socio-economic level day care centres 270 preschool healthy children with adequate

1. Investigación realizada por el Grupo de Nutrición, Facultad de Salud, Universidad del Valle con el apoyo de COLCIENCIAS, Laboratorios Whitehall, Cenicaña y Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 2. Profesora Titular, Departamento de Pediatría, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
e-mail: graciabea@yahoo.com
 3. Profesora Titular, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
e-mail: caplata@telesat.com.co
 4. Docente, Escuela de Salud Pública, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: alvrueda@telesat.com.co
 5. Profesora Auxiliar, Escuela de Ciencias Básicas, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
 6. Joven Investigador, Departamento de Bioquímica, Escuela de Ciencias Básica, Universidad del Valle, Cali, Colombia.
e-mail: esquivula@yahoo.com.ar
 7. Profesor Titular, Escuela de Salud Pública, Facultad de Salud, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: pradillaa@emcali.net.co
- Recibido para publicación febrero 27, 2004 Aprobado para publicación agosto 31, 2005

macronutrient intake were selected and followed monthly for 17 months. At month 8th they were randomly divided in two groups and received a daily mineral and vitamin supplement with zinc (12 mg) and without zinc for the next 9 months. Dietary intake was measured and all of the children with parasites were treated initially. Anthropometrics were measured every month during the two periods. Zinc in nails, hair and plasma at the first and last visit.

Results: The proportion of children with Z height age below -2SD was less than 2% in the first visit. Mean height increased after the supplement regardless of zinc but was higher in those receiving it. There were differences before and after and among children receiving or not Zn when the variables were adjusted by age and/or reference. Significant differences were found in variance and proportions. The probability of increase height Z or velocity with zinc is 1.8 (CI95% 1.02-3.12) and 1.09 (CI95% 0.954-1.251). There was not difference in Zn concentration in plasma, hair or nails.

Conclusion: The deficiency of other micronutrients besides zinc, that limit the growth could explain the improvement of velocity for the two groups. Probably in poorest children, the response would be high.

Key words: *Micronutrients; Growth velocity; Deficit.*

Las tendencias mundiales indican una disminución en la prevalencia del déficit de peso para la talla muy significativa que no ha sido seguida con la misma velocidad por el aumento de talla para la edad^{1,2}. Muchos esgrimen el argumento de las variaciones genéticas que explican diferencias entre los países de ingresos elevados con otros de menores ingresos. Sin embargo, los estudios comparativos del crecimiento de grupos étnicos que habitan en medios distintos, sugieren que el tamaño de los seres humanos es igual en la mayoría de las etnias y las diferencias encontradas son el resultado del ambiente^{3,4}. Los países de ingresos altos continúan con un aumento de talla generacional después de casi 100 años de progreso^{5,6}.

Casi todos los grupos sociales que han logrado garantizar a su población una disminución de infecciones de la infancia y una dieta que satisface los requerimientos de energía y proteínas, muestran una secuencia constante en la cual inicialmente disminuyen las formas floridas de desnutrición como el marasmo y el kwashiorkor. Disminuye luego la prevalencia de déficit de peso para la talla y después en períodos de más de dos generaciones recuperan su potencial genético de estatura. La permanencia de talla baja en estas sociedades hace suponer que existen condiciones intergeneracionales y en otros factores en la alimentación o en carencias de otros nutrientes⁷.

Los países americanos y del Caribe en general han mostrado disminución marcada del déficit de peso para la talla en los últimos 40 años^{1,2}. La talla es aún deficitaria pero se ha observado en varios países un aumento progresivo desde los comienzos de siglo XX. En Colombia la tendencia de disminución del déficit de peso para talla y de la talla para la edad en menores de 5 años se ha documentado por 6 encuestas con representación nacional^{8,9}.

El crecimiento lineal comienza a fallar al tercer mes de nacimiento si no antes y no es recuperable después del tercer año de vida. Los resultados del CRSP¹⁰ (Nutrition Collaborative Research Support Program) confirman esto que fue propuesto desde 1980. Parecería que una vez que se terminan los procesos negativos que producen una talla baja, no habría repercusiones muy significantes en la vida de un adulto. Sin embargo, comienza a aparecer evidencia que asocia talla baja desde el nacimiento con la mayor incidencia de factores de riesgo para condiciones crónicas no transmisibles asociadas con la alimentación¹¹⁻¹³.

La curva de crecimiento de cualquier niño es la expresión de su potencial genético y del ambiente. Desde 1889 se reconoce la influencia marcada de la genética en el crecimiento^{14,15} que es uno de los rasgos más heredables en los mamíferos. La influencia genética está marcada por un gran número de genes con efecto pequeño situados en muchos cromosomas. Para el hombre parece que la talla es un factor independiente y transmisible¹¹. En la expresión de los diversos genes existen diversos *momentos* que resultan por lo menos en un crecimiento mínimo en condiciones hostiles del entorno. Parece que este crecimiento ocurre por saltos no periódicos y discontinuos de 0.5 a 2.5 centímetros con espacios variables durante los cuales se detiene completamente¹⁶.

En el curso de la gestación, además del medio intrauterino, el crecimiento está influido por la madre en quien convergen sus características genéticas, estado nutricional, salud pasada y presente y su estilo de vida. El genoma fetal no contribuye en más de 20% de la varianza del tamaño al nacer. La correlación entre la longitud al nacimiento y el promedio del tamaño de los padres es de sólo 0.2 al nacimiento para ser 0.8 al tercer año de la vida.

La regulación del crecimiento presenta diferencias considerables en cada período hasta el final de la pubertad. En cada una de estas etapas una nutrición apropiada es requisito para el crecimiento normal¹⁰. La hormona del crecimiento, la insulina, la tiroxina, el cortisol y los esteroides sexuales juegan un papel importante en el control del

crecimiento esquelético, mucho menor en estudios efectuados *in vitro* que *in vivo*, pues sugieren que su efecto debe comprometer otros mecanismos. Los estudios más completos de estos factores de crecimiento han sido en somatomedinas (SM) y los IGF que se han aislado del plasma y que se cree median en la acción de la hormona de crecimiento. Karlberg y Taranger¹⁷ han propuesto un sistema diferencial en tres períodos de la vida asociados en el primer año con la hormona del crecimiento junto con los factores que operan en el útero, en la niñez por la hormona del crecimiento siempre y cuando la secreción de las hormonas tiroideas sea apropiada, y durante la adolescencia por la acción conjunta de la hormona del crecimiento con los esteroides sexuales.

A pesar de que el zinc (Zn) no se ha reconocido como un nutriente de la misma importancia del yodo (I) y del hierro (Fe), este metal es indispensable como cofactor para la función de alrededor de 200 enzimas que participan en procesos metabólicos de síntesis y degradación de carbohidratos, lípidos, proteínas y ácidos nucleicos. En tejidos de crecimiento rápido la deficiencia de Zn usualmente retarda la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Este elemento también tiene un papel fundamental en la acción de varias hormonas (probablemente todos los esteroides y tiroideas), y algunas de la vitaminas liposolubles (vitaminas A y D)¹⁸.

El Zn no tiene un sistema de reserva como tal y sin embargo las cantidades circulantes y la actividad de las enzimas que lo contienen se mantienen dentro de rangos normales por varios meses. El cuerpo del adulto posee alrededor de 2 gramos y está presente en casi todos los tejidos y fluidos, principalmente en hueso y músculo esquelético.

El yeyuno parece ser el sitio de mayor absorción mientras que es muy poca en el intestino grueso. El transporte se efectúa por intermedio de un transportador que no se satura. Los estudios con isótopos en humanos han identificado tres factores dietarios importantes que tienen influencia sobre la absorción: el contenido de fitatos (un compuesto orgánico que quela el Zn e inhibe su absorción), el nivel y fuente de la proteína, y el contenido total de Zn en la dieta (a mayor cantidad disminuye su absorción fraccional). La fuente principal de este metal son los alimentos de origen animal.

En deficiencias marginales de Zn, los niveles de en el suero y el cabello no se ven mayormente afectados debido a su eficiente regulación homeostática. Sólo en deficiencias severas estos parámetros se correlacionan eficazmente con el estado de Zn e incluso el contenido en el

cabello puede estar falsamente incrementado por disminución en la tasa de crecimiento capilar y se han informado concentraciones por debajo de 50 µg/dl de 170 µg/g para suero y cabello respectivamente, en estos casos.

Por tanto, la respuesta a la suplementación constituye el mejor indicador para establecer la deficiencia. Por ser muy sensible a deficiencias, el crecimiento es uno de los resultados más aparentes que pueden servir de referencia para describir carencias de este metal. Algunos han encontrado respuestas de crecimiento a suplementación en sujetos con concentraciones inferiores a 80 µg/dl¹⁹⁻²².

No existe realmente un estudio epidemiológico que permita identificar los factores específicos que retardan el crecimiento longitudinal. La respuesta a la deficiencia de un nutriente de un animal en crecimiento puede ser de dos tipos: en el primero el crecimiento continúa hasta que se agoten todas sus fuentes endógenas; en el segundo se detiene el crecimiento y se mantiene el nutriente a niveles apropiados. El Zn al igual que Mg, Na, K, P, produce en el organismo el segundo tipo de respuesta. En una deficiencia continua los procesos catabólicos pueden liberar el nutriente para su uso general. No existen síntomas o manifestaciones específicas y por ello son tan difíciles de investigar.

Los estudios de suplementación en niños han producido resultados variados²³. Se han observado respuestas en el Medio Oriente, en los Estados Unidos, Guatemala y Canadá cuando había bajo nivel de Zn en el cabello. No se encontraron respuestas en estudios de Gambia y Tailandia. La energía y varios nutrientes están asociados con el crecimiento pondoestatural de tal modo que los estudios de complementación deberían efectuarse en individuos en crecimiento que hayan satisfecho sus requerimientos de energía y nutrientes de tipo I²⁴⁻²⁷. Con el propósito de evaluar las deficiencias de Zn en una población menor de 5 años por medición de la respuesta en su velocidad de crecimiento, se desarrolló un ensayo clínico en un grupo de niños sanos que satisfacían sus requerimientos de energía y proteínas y que eran asistentes a jardines.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un ensayo clínico controlado, doble ciego en la ciudad de Cali, Colombia. La población corresponde a niños preescolares con una mezcla de etnias blanca, india y africana. Las viviendas están clasificadas por sus características en estratos, desde 1, el más bajo, a 6 el más alto. Las Guarderías Infantiles aceptan niños de 2 a 5 años. La

población se seleccionó en 9 guarderías infantiles asistidas por el Instituto de Bienestar Familiar (ICBF), de estratos 2 y 3. Se solicitó la aprobación al ICBF, al Comité que dirige las guarderías, y se hizo una presentación a los padres sobre el propósito del estudio durante la cual se pidió su aprobación escrita. Las guarderías se eligieron por conveniencia e incluyeron niños de estratos socioeconómicos 1, 2 y 3. Todos los niños se examinaron para seleccionar aquellos que reunían los criterios de inclusión: niños sanos en el momento del examen, sin enfermedad crónica o manifestaciones clínicas de desnutrición y consumo de alimentos que satisficieran sus requerimientos de energía y proteína. La administración de complemento se asignó en forma aleatoria sistemática sobre el listado de los niños elegibles dentro de cada una de las guarderías.

Muestra. Teniendo en cuenta la prevalencia de déficit de talla en niños menores de 5 años informada para el Valle del Cauca²⁸ según la Encuesta Nacional de 13% por debajo de -2 DE se estimó una muestra de 270 niños (para establecer 2 grupos de 135) con 95% de seguridad y un poder de 90%. Se aumentó un 20% de muestra para cubrir posibles deserciones. Después de un período de observación de 8 meses (fase 1) sin complemento durante el cual se tomó mensualmente talla, peso y estado de salud. En este momento se dividió al azar la población de cada guardería en dos grupos; cada uno recibió el complemento de vitaminas y minerales (uno con 12 mg/día Zn y el otro sin Zn) que se mantuvo durante 8 meses y se continuó con tomas de talla y peso. Los envases de las dos preparaciones eran idénticos, codificados como B-51 y B-52, preparados por un laboratorio local y su composición se mantuvo secreta hasta la finalización del análisis. El suplemento se entregaba a las madres marcado con el nombre del niño para que se lo suministrara en su casa diariamente y se efectuaron controles de cantidad utilizada en forma periódica. En las reuniones programadas con los padres de familia se indagó sobre la aceptación o adherencia de los niños al complemento y se halló que era alta.

Recolección de datos. Un médico efectuó la historia clínica y el examen físico para confirmar criterios de inclusión. La encuesta recordatoria de 24 horas la efectuaron nutricionistas entrenadas para conocer el consumo de macro y micronutrientes²⁹ y la medición antropométrica. También se hizo un examen coprológico y toma de muestra para análisis de Zn en sangre y faneros. Se efectuó tratamiento para parásitos a aquellos niños cuyos coprológicos fueron positivos (20%). Ni el grupo investigador ni los padres conocían la composición del complemento que le correspondió a cada

niño. Durante la intervención (fase 2), se continuó mensualmente el seguimiento con medidas de peso, talla³⁰ y morbilidad por nutricionistas, en formularios preparados con anterioridad. Las medidas antropométricas se digitaron en base de datos de EpiInfo 6.04 para estimar el escore Z en relación con la población internacional de referencia. Los datos de la encuesta se digitaron en el programa CERES que calcula adecuación de todos los nutrientes.

Análisis de datos. Se compararon los índices talla/edad, peso/edad y peso/talla con la población de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y National Child Health Services (NCHS)³¹. En el seguimiento se utilizó la misma población para delimitar las líneas de velocidad de crecimiento individual en centímetros por mes. Se determinaron: distribución de frecuencias, promedios y desviaciones estándar por edad y sexo. Se calcularon las variaciones en el escore Z de talla y de la velocidad de crecimiento ajustada desde la primera visita y se agruparon en categorías de quienes disminuyeron, mantuvieron o aumentaron su ubicación inicial. Para ello se obtuvo la diferencia del escore Z de talla y de la velocidad ajustada en la última toma del periodo basal con la obtenida al ingreso. Igualmente se obtuvo la diferencia entre la última toma del estudio y el momento en que se inició el complemento.

Se calculó la adecuación de energía, proteínas, algunas vitaminas y minerales con la Tabla de Composición de Alimentos³² y según las Recomendaciones para la Población Colombiana³³. Se compararon la velocidad de crecimiento de todo el grupo en la fase inicial y en la fase con complementación. Del grupo inicial con cada uno de los grupos que recibieron suplemento con y sin Zn y de estos entre sí antes y después.

Se comparó el porcentaje por debajo de -2 DE en la talla al comienzo y al final del estudio en cada grupo, entre el porcentaje por debajo de -2 DE al inicio y al final del estudio entre los dos grupos y de los promedios de aumento de velocidad de crecimiento entre los dos grupos estratificando por sexo y edad. Se determinó la diferencia de concentración de Zn en sangre al comienzo y final para todo el grupo y entre los dos grupos en la segunda fase. En el grupo experimental (con Zn) se calculó significancia estadística de los promedios de velocidad de crecimiento antes y después de añadir Zn a la dieta (cuasi experimental).

Se efectuó análisis bivariado de relación y diferencias en velocidad de crecimiento con consumo de alimentos, edad y sexo, concentraciones de Zn y otros componentes de la dieta, así como el incremento en un intervalo (GVU)

relacionado con el valor previo (PV) estandarizado por edad. Fue necesario ajustar los valores de velocidad de crecimiento con la edad pues normalmente la velocidad de crecimiento disminuye desde los 24 meses. Asimismo se calcularon modelos de regresión logística al ajustar por edad y por velocidad de crecimiento de la población de referencia. Se utilizó una regresión lineal con métodos de cálculo de mínimos cuadrados de dos etapas (*Two stage least square*) para calcular valores de cambios en la velocidad de crecimiento (variable dependiente) por el suministro del complemento ajustada por la edad y población de referencia (variables independientes).

La información antropométrica se registró en una base de datos en el programa Epi-Info 2000, la de dieta en el programa CERES (Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, Cuba, avalado por FAO) y con SPSS 10.0 para el multivariado.

Aspectos éticos. El proyecto lo aprobó el Comité de Ética de la Facultad de Salud de la Universidad del Valle. Se obtuvo consentimiento informado del ICBF, de las directoras de las guarderías y de todos los padres que aceptaron su participación. El suministro de vitaminas y minerales como el Zn, a dosis establecidas, no representa ningún riesgo físico ni psicológico para los niños. Los padres o personas responsables pudieron aceptar o no su participación en el estudio.

RESULTADOS

Se inició el estudio con 350 niños, y se terminó con 230, hubo una deserción de 34%. La mayoría de pérdidas ocurrió por traslado de la población (22%), unos pocos porque el médico lo sugirió o por decisión de la familia. No hay diferencias en género, edad o antropometría de los niños que abandonaron el estudio con el grupo que se mantuvo durante el período. Los análisis se efectuaron con aquellos niños que

tuvieron información desde el comienzo y por lo menos con 8 medidas de las 17 programadas. Los códigos de los dos suplementos sólo se abrieron una vez que se concluyeron los análisis; el B-52 contenía Zn.

Algunos niños faltaron a algunas sesiones de medidas a pesar de repetir la visita varias veces y tratar de conseguirlos en su casa, pero los casos analizados tienen la medida inicial, la sesión 8 ó 9 que marcan el final de la primera fase y la 17 que marca el final de la observación con suplemento (Cuadro 1). Se incluyeron todos los casos que participaron sólo en la fase de observación inicial porque este período sirve como período basal. El promedio de meses de observación por caso fue 8.29 para la primera fase y 8.3 para el período de complementación con promedio entre visitas de 20 a 40 días con una distribución similar. Es necesario tener en cuenta que en algunos períodos hay vacaciones de los niños y no todos los citados a la guardería pudieron asistir a las sesiones dentro del programa trazado. El dato de peso y talla en cada medida corresponde a la media de edad en esa visita.

La dieta mostró una adecuación promedio de energía de 120% y de proteínas más elevada (211%). La adecuación promedio de consumo de hierro (129%), Zn (137%) y otros minerales y vitaminas es adecuada. Se encontraron algunos niños con adecuaciones bajas para hierro (29%), para Zn (15%) y para vitamina A (21%). La contribución a la energía de grasa y azúcar es alta (29.7) y 21.3% superior a las recomendadas. La concentración promedio de Zn plasmático antes de la intervención fue 11.1 $\mu\text{mol/l}$ (10.9 en el grupo que recibió complemento de Zn y 11.3 en el control). Los niveles séricos se elevaron en forma similar en los dos grupos al finalizar el período de complementación a 15.6 y 16.6 $\mu\text{mol/l}$, no significativa entre la medida inicial y final con una varianza muy elevada sobre todo en la última muestra. Los niveles iniciales eran inferiores a 12.2 $\mu\text{mol/l}$ (80 $\mu\text{g/dl}$) que se ha sugerido como límite que puede reflejar deficiencias en una población (Cuadro 2).

Cuadro 1
Promedio de edad, peso y talla al comienzo (\pm desviación estándar en paréntesis) fin de la primera fase, comienzo de la segunda fase y final del estudio para los dos grupos

Toma	Edad	Peso		Talla	
		Sin Zn	Con Zn	Sin Zn	Con Zn
1 mes comienzo	39.0 (± 8.4)	13.9 (± 2.2)	14.1 (± 2.3)	96.14 (± 6.1)	95.54 (± 5.9)
8 mes final primera fase	45.2 (± 8.4)	15.6 (± 2.4)	15.7 (± 2.6)	100.08 (± 5.8)	99.46 (± 6.0)
9 mes complemento	46.2 (± 8.3)	15.8 (± 2.4)	15.8 (± 2.7)	100.81 (± 5.8)	100.05 (± 6.0)
17 mes final segunda fase	54.7 (± 8.4)	17.1 (± 2.4)	17.2 (± 3.1)	105.01 (± 5.7)	104.50 (± 6.0)

Cuadro 2
Media de concentración de Zn en suero inicial y final por grupo ($\mu\text{mol/l}$)

	Con Zinc	Sin Zinc	Total
Antes de suplementación	10.9	11.3	11.1
Al final de la suplementación	15.6	16.6	16.1

La velocidad de crecimiento en centímetros por mes (Cuadro 3) entre cada una de las visitas, muestra diferencias pequeñas entre los grupos en la fase experimental. Hay correlación de la velocidad entre la toma 1 a 9 y las tomas 12 a 13, 13 y 14, 15 y 16 (correlación de muestras apareadas $p=0.03$, 0.01 y 0.001). Hay diferencia significativa entre la velocidad de crecimiento entre la visita 1 y 9 (sin suplemento) y la visita 9 y 17 (con suplemento) (Tukey y Bonferroni <0.05). El grupo total aumentó en promedio 0.5864 cm por mes entre la toma 1 y la 9 y 0.5298 entre la 9 y la final. Esta disminución de velocidad por mes es similar a la observada en la población de referencia.

Se observan diferencias en la media de velocidad de crecimiento entre los grupos que reciben una u otra de las mezclas, que no son significantes. La diferencia entre velocidad de crecimiento entre la primera y la última toma (1 a 17), es mayor en el grupo que recibió Zn (0.55 cm/mes para B-51

Cuadro 3
Media de velocidad en centímetros por mes entre cada una de las mediciones para todo el grupo (Primera fase) y para grupos de complementación (Segunda fase)¹

Toma de medida	Primera fase (sin complemento) media velocidad crecimiento	
1 a 2	$0.581 \pm 0.620-0.384$ (226)	
2 a 3	$1.048 \pm 0.797-0.635$ (212)	
3 a 4	$0.626 \pm 0.393-0.154$ (222)	
4 a 5	$0.414 \pm 0.509-0.259$ (258)	
5 a 6	$0.476 \pm 0.494-0.244$ (254)	
6 a 7	$0.523 \pm 0.394-0.156$ (259)	
7 a 8	$0.594 \pm 0.436-0.190$ (277)	
8 a 9	$0.658 \pm 0.441-0.194$ (272)	
Toma de medida	Segunda fase (con complemento)	
	Sin Zn	Con Zn
9 a 10	$0.788 \pm 0.531-0.282$ (109)	$0.840 \pm 0.525-0.276$ (115)
10 a 11	$0.618 \pm 0.451-0.204$ (107)	$0.632 \pm 0.448-0.200$ (114)
11 a 12	$0.868 \pm 0.654-0.427$ (118)	$0.857 \pm 0.599-0.359$ (126)
12 a 13	$0.423 \pm 0.464-0.215$ (125)	$0.516 \pm 0.503-0.253$ (130)
13 a 14	$0.354 \pm 0.365-0.133$ (127)	$0.366 \pm 0.387-0.150$ (131)
14 a 15	$0.544 \pm 0.526-0.276$ (127)	$0.527 \pm 0.506-0.257$ (133)
15 a 16	$0.350 \pm 0.263-0.069$ (115)	$0.392 \pm 0.289-0.083$ (122)
16 a 17	$0.508 \pm 0.825-0.681$ (112)	$0.487 \pm 0.742-0.551$ (120)

1. Media \pm desviación estándar. Varianza (número)

y 0.57 para el B-52) y entre la toma 9 y la 17 con complemento con una ganancia de 0.022 cm por mes (0.52 para B-51 y 0.54 para el B-52) significativa a <0.07 (ANOVA). Esto es explicable por la disminución de velocidad que ocurre en este grupo de edad (Cuadro 3). No se encontraron diferencias significantes de medias por género, talla y peso. Se observaron diferencias en la distribución de la velocidad de crecimiento y la varianza entre los dos grupos complementados y en la comparación antes y después de todo el grupo ($T 6.129$ dos colas 0.0000).

La relación del crecimiento en talla es similar con la población de referencia durante el período inicial de observación con el escore Z para el grupo total entre 0.0 y -0.11 con una desviación similar a la referencia. La proporción de niños en la primera visita por debajo de -2 desviaciones estándar, aceptado como estimativo de baja talla o «desnutrición crónica» fue menor que el esperado en la distribución normal de la población de referencia, con sólo 1.6% de hombres y 1.9% de mujeres y escore Z promedio de 0.03 .

El promedio del escore Z para talla y peso talla en la primera visita estuvo muy cerca a cero y su distribución con desviaciones cercanas a 1 indica una población muy similar a la de referencia (Cuadro 4). Hay aumento moderado de peso para la talla en el grupo total. El escore Z promedio de talla por toma parece ser mayor en B-51 (sin Zn), pero los casos que subieron su canal son más en B-52 (con Zn) (Cuadro 5) (Gráfica 1).

Después de los 12 meses de edad la velocidad de crecimiento disminuye progresivamente hasta los 8-10 años. Para la interpretación del crecimiento en centímetros por mes es necesario tener en cuenta esta disminución por el envejecimiento de la población.

Se corrieron varios modelos con el propósito de ajustar los cambios observados con los cambios esperados en una población de referencia con edad, género y talla al nacimiento. El modelo con velocidad de crecimiento ajustada por la velocidad de la población de referencia o por edad en la primera visita produjo la mejor aproximación en la relación entre la velocidad de crecimiento y la edad.

El escore Z de talla en relación con la población de referencia permite agrupación de edades de tal modo que es una medida que refleja la posición del grupo en relación con la población de referencia y por tanto la velocidad de crecimiento ajustada por la edad.

Se utilizó una regresión lineal con métodos de estimación de mínimos cuadrados de dos etapas para probar el efecto del complemento en la velocidad mensual de creci-

Cuadro 4
Escore Z de talla para edad (HAZ) y de peso por talla (WHZ) al comienzo, al terminar la primera fase y al final del estudio para los dos grupos

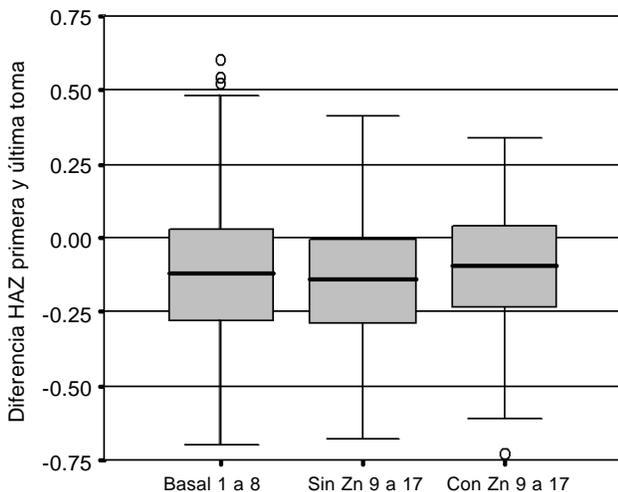
Toma	Sin complemento					
	Grupo				Total	
	Sin Zn		Con Zn			
	HAZ	WHZ	HAZ	WHZ	HAZ	WHZ
1	0.03±1.1	-0.55±1.0	-0.03±0.9	-0.34±0.9	0.00±1.0	-0.44±1.0
8	-0.08±1.0	-0.10±1.0	-0.16±1.0	0.07±1.0	-0.12±1.0	-0.01±1.0
	Con complemento					
9	-0.06±1.0	-0.15±0.9	-0.15±0.9	0.01±1.0	-0.11±1.0	-0.07±1.0
17	-0.24±1.0	-0.04±0.9	-0.26±1.1	0.12±1.1	-0.25±1.0	0.04±1.0

Cuadro 5
Número y proporción de niños que modificaron su escore Z de talla durante las fases del estudio¹

	Sin complemento (mes 1- 8)	Intervención (mes 9-17)	Sin Zn (mes 9-17)	Con Zn (mes 9-17)	Sin Zn (mes1-17)	Con Zn (mes 1-17)
Igual o disminuyeron	161 (72.9%)	160 (69.3%)	84 (52.5%)	76 (47.5%)	84 (52.8%)	75 (47.2%)
Aumentaron	60 (27.1%)	71 (30.7%)	27 (38.0%)	44 (61.9%)*	20 (38.4%)	32 (61.5%)*

1. Número (%)

* Significante p<0.029 Prueba de Fisher



Gráfica 1. Promedio de la diferencia de escore Z de talla para edad entre primera fase y cada uno de los grupos (sin Zn y con Zn) de la segunda fase.

miento y en la talla ajustando por edad inicial o por velocidad de crecimiento mensual de la población de referencia por edad. Al ajustar por edad en la primera visita o por la velocidad en cada mes de vida de la población de referencia se encuentra regresión significativa.

Los residuos del modelo mejor ajustado presentaron una distribución normal y no se identificaron casos extremos. La correlación de los cambios en escore Z de talla con la velocidad ajustada por la referencia es mayor de 0.8. La regresión logística por mínimos cuadrados al comparar velocidad de crecimiento entre la medida 9 y 17 en el grupo que recibe complemento con y sin Zn ajustado por edad, es significativa según el índice de verosimilitud (log. Likelihood -2.000. F 25.51997 y significancia de F 0.00). Igualmente al ajustar por crecimiento de la población de referencia (log. Likelihood function 1500. F 26.74069 significancia de F 0.00).

Al esperar los casos entre aquellos que mantuvieron, disminuyeron o aumentaron el escore Z o velocidad de crecimiento, complemento con y sin Zn se calculó el riesgo (OR) que fue de 1.8 (1.018-3.188 prueba de Fisher una cola p=0.029) y para velocidad ajustada por edad de 1.5 (IC 95% 0.954-1.251 prueba de Fisher 0.047). Entre la toma inicial y final del todo el estudio el OR fue 1.76 (0.9-3.48 Chi² 3.24 p=0.076). El OR de disminución del escore Z de talla con el complemento sin Zn fue de 1.8 (LC 95% 1.0-3.32 con una p de Fisher de 0.0387). Esto sugiere que existe una probabilidad superior a 1 de presentar deficiencias de Zn y otros nutrientes.

La población de las guarderías seleccionadas corres-

ponde a estratos 2 y 3 que de acuerdo con las encuestas nacionales tienen una mayor proporción de individuos por debajo de -2 DE. Se encuentran diferencias entre los promedios de HAZ antes y después del suministro de suplemento. Alrededor de 80% de los niños mantuvieron su escore Z de talla igual o disminuyó. La diferencia entre el escore Z de talla al comienzo y al final de la observación y entre la toma 9 que corresponde al inicio del suplemento y la toma final muestra que un número mayor de niños subieron su escore en el grupo que recibió el suplemento B-52 con diferencia mayor de 0 (prueba exacta de Fisher 0.029). Se encuentra un mayor número de casos que reciben el suplemento B-52 que subió y un número menor que bajó de escore (Cuadro 5). Hay diferencia de varianza, medias y proporciones de escore Z de talla entre el grupo total antes y después del suplemento. La media de Z subió de -0.1363 a -0.1186 alrededor de 0.02 de desviación.

DISCUSIÓN

El diseño del estudio se basó en la premisa de que existía un déficit de talla similar al promedio nacional de 13% en la población preescolar por debajo de -2 DE (prevalencia de baja talla) y que este déficit se podría explicar por insuficiencia de Zn. Probablemente hubiese sido necesario un mayor número de casos si se emplea la prevalencia encontrada (1.8%). Se utilizó suministro de una mezcla de minerales y vitaminas con y sin Zn para tratar de identificar deficiencia de este mineral independiente de los otros nutrientes pues varios de ellos se asocian con procesos relacionados con división celular. Esto se observó en el estudio al aumentar la velocidad de crecimiento en niños que recibieron el complemento sin Zn. En un estudio efectuado en Guatemala³⁴ en un grupo de niños con un promedio de escore Z de talla de -2.11 y peso-talla de 0.75. Se encontraron diferencias significantes de talla sólo en los niños con mayor retardo. El grupo de niños en Cali se mantiene en el período de base entre 0.03 y -0.15 y -0.03 y -0.3 como promedio de escore Z para talla; para estos indicadores las diferencias encontradas son mínimas. Existen movimientos hacia arriba de un mayor número de niños con el complemento que contenía Zn y en este mismo grupo menor número de niños que desciende en su escore Z.

Se observaron diferencias significantes entre las observaciones periódicas efectuadas sin intervención (fase 1) y en el período siguiente de igual duración donde recibían el comple-

mento. Es probable que a pesar de que este grupo de niños tuvieran una adecuada ingesta de energía y proteínas existieran deficiencias de otros nutrientes que podrían ser factores limitantes en su crecimiento.

Las medias de talla de velocidad de crecimiento o escore Z y su distribución indicarían una población preescolar en buenas condiciones de salud y estado nutricional. Sin embargo, dentro de ella existen casos que no están ubicados en su propio canal. Estos son los niños que sin ser clasificados como desnutridos con los puntos de corte usados internacionalmente (-2 DZ), sí lo son por haber disminuido en media o una desviación estándar de su propio canal de crecimiento. Si el análisis se hubiera efectuado sólo con las medias o utilizando los puntos de corte la intervención no se requeriría y no se habría encontrado respuesta a ella.

Al ser un seguimiento en el tiempo, la velocidad promedio de crecimiento disminuye de 0.76 a 0.59 cm por mes en la población de referencia. Si se toma la velocidad encontrada, la diferencia tiene que ser entre quienes disminuyeron menos o más. Hay diferencia entre el grupo total antes y después del suministro del complemento lo cual podría indicar la existencia de deficiencias de otros nutrientes. La diferencia de los promedios de velocidad en centímetros por mes sin ajustar es discreta entre los dos grupos (suplemento con y sin Zn) y no es significativa. El ajuste por edad o el uso del escore Z de talla sugiere que existía un déficit de Zn y probablemente de otros nutrientes en el grupo de niños estudiados.

Los resultados indican una respuesta en crecimiento a la administración de un complemento de minerales y vitaminas basado en la diferencia encontrada entre la velocidad de la fase inicial y la de intervención. Existe además mayor velocidad de crecimiento entre el grupo que recibió el complemento con Zn que aquellos que no lo recibieron.

Las concentraciones de Zn se aumentaron en ambos grupos suplementados (con Zn y sin Zn). En resultados de otros estudios se pueden observar cambios positivos en niveles de Zn en suero tras la suplementación, con una gran heterogeneidad en los cambios registrados^{35,36}. El hecho de encontrar un aumento similar en el grupo sin Zn, obliga a plantear hipótesis en términos de interacciones entre micronutrientes. Como enfoque de estudio reciente, la relación entre vitamina A y Zn se ha evaluado en modelo animal y humano con evidencia de aumento de la absorción intestinal de Zn tras la administración de vitamina A, así como disminución de concentraciones plasmáticas de Zn concomitante con el incremento de los depósitos de Zn hepático en deficiencia de vitamina A³⁶. Es posible que la

suplementación con otros nutrientes afecte los niveles de Zn por liberación de depósitos y modificación de la biodisponibilidad. Esto podría explicar el hallazgo de niveles en plasma y faneros sin asociación con alguno de los complementos en forma significativa y que tampoco se encuentre relación con cambios en puntaje Z de talla, peso para talla en centímetros por mes.

El Zn es uno de los nutrientes en los cuales los niveles en sangre se mantienen constantes a pesar de deficiencias, excepto en condiciones extremas, por esto se requieren pruebas de respuesta de sus funciones a su administración^{19,20}. El consumo y los niveles en plasma y faneros, como se menciona en la literatura, no se asocian con ninguno de los complementos en forma significativa. Tampoco se encuentra relación entre cambios en escore Z de talla, peso para talla por mes.

El hecho que un grupo de niños sanos de hogares infantiles donde se recibe una proporción significativa de los requerimientos diarios que pudiera compensar deficiencias en su hogar tenga una respuesta al suministro de un complemento de vitaminas y minerales y al Zn podría explicarse por la elevada proporción encontrada de energía derivada de grasa (29.7%) y azúcar simple (21.3%). Este tipo de dieta es por lo general limitada en alimentos que suplen algunas vitaminas y minerales sobre todo de frutas y verduras.

Se recomienda que en pruebas donde se utilice velocidad de crecimiento se ajuste por edad calculando el escore Z de talla/edad comparando con la referencia para conocer lo que realmente sucede en cada etapa de edad.

El estudio de esta población de estratos 2 y 3 de Cali, Colombia, de niños con buena salud y que reciben alimentación dentro de la guardería, indica que existen deficiencias de algunos micronutrientes y específicamente de Zn. Aunque no puede inferirse sobre toda la población infantil por no ser un muestreo aleatorio de la población. Es posible suponer que poblaciones infantiles de iguales o menores ingresos puedan tener aun más deficiencias. Igualmente como se ha encontrado en grupos sociales de altos ingresos una dieta en la cual alrededor de 50% de la energía proviene de grasa y azúcar limita el consumo de fuentes de los más de 50 nutrientes esenciales. Sería útil efectuar otros estudios en diferentes estratos para determinar deficiencias porque este problema se está observando en población de países europeos y en Estados Unidos.

El hallazgo de un consumo elevado de calorías vacías en este grupo de población y el aumento de peso desde el

principio podría sugerir que deben tomarse acciones para promover alimentación saludable en las casas y en las mismas guarderías infantiles. Hay un grupo de población difícil de estudiar y que probablemente presenta deficiencias de macro y micronutrientes y es el de grupos de desplazados y de niños y jóvenes que no asisten a instituciones.

Una forma de determinar si existen estas deficiencias es el mantenimiento de un sistema de vigilancia nutricional para identificar niños que cambian su canal de crecimiento, presentan anemia u otras manifestaciones de lo que se llama «hambre oculta». El uso indeterminado de programas de subsidios alimentarios a todos los niños posiblemente no permite observar el impacto que tendría si se seleccionan sólo aquellos que lo necesitan.

REFERENCIAS

1. Kelly A. *Medium and Long range forecasts of prevalence and numbers of malnourished children. Global and regional estimates.* WHO/NUT/92.1. Geneva: World Health Organization; 1992.
2. de Onis M, Frongillo EA, Blosner M. Is malnutrition declining? An analysis of changes in levels of child malnutrition since 1980. *Bull WHO* 2000; 78: 1222-1233.
3. Eveleth PB, Tanner JM. *Worldwide variation in human growth.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 1990.
4. Habicht JP, Martorell R, Yarbrough C. Height and weight standards for pre-school children. How relevant are ethnic differences in growth potential. *Lancet* 1974; 1: 611-615.
5. Kohler L, Jakobsson G. *Children's health and well-being in the Nordic countries.* London: MacKeith Press, Oxford Blackwell Sc. Pub. Ltd; 1987.
6. Pradilla AG. *Geographic distribution of malnutrition in infant and child nutrition world wide: Issues and perspective.* Falkner F (ed.). Ann Arbor: CRC Press Inc; 1991. p. 21-30.
7. Nelson M. *Assessing dietary intake and its relation to growth in British children. Proceedings of the Nutrition Society.* Vol. 39, abstract 35. London: Nutrition Society of England; 1980.
8. Ordoñez PA, Polanía D. *Cambios de estatura en Colombia durante el presente siglo.* Bogotá: Fedesarrollo y el Instituto SER de Investigación; 1992.
9. Pradilla A, Gracia B. Interacciones entre alimentación, salud y ambiente. *Colomb Med* 1995; 26: 93-102.
10. Allen LH. Nutritional influences on linear growth: a general review. *Eur J Clin Nut* 1994; 48 (Suppl 1): 75-89.
11. Barker DJP. Prenatal influences on disease in later life. En: Shetty PS, McPherson K (eds.). *Diet, nutrition & chronic diseases. Lessons from contrasting worlds.* New York: Jhon Wiley and Sons; 1997.
12. Harris B. Commentary: The child is father of the man. The relationship between child health and adult mortality in the 19th and 20th Centuries. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 688-696.
13. Kee F, Nicaud V, Tiret L, Evans A, O'Reilly D, De Backer G. Short stature and heart disease: ¿nature or nurture? *Int J Epidemiol* 1997; 26: 748-755.

14. Galton F. *Natural inheritance*. London, New York: McMillan; 1889.
15. Robson EB. The genetics of birth weight. Vol 1. En: Falkner F, Tanner JM (eds.). *Human growth, principals and prenatal growth*. New York: Plenum Press; 1978. p. 285-297.
16. Lampi M, Veldhuis JD, Johnson ML. Saltation and stasis: A model of human growth. *Science* 1992; 256: 801-803.
17. Karlberg P, Taranger J. Physical growth from birth to 16 years and longitudinal outcome of the study during the same age period. *Acta Paediatr* 1976; 258 (Suppl): 7-76.
18. Brown KH, Wuehler SA, Pearson JM. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food Nutr Bull* 2001; 22: 113-132.
19. Sanstead HH, Evans GW. *Zinc. Present knowledge in nutrition*. Washington D.C.: Nutrition Foundation Inc.; 1984.
20. Hotz C, Brown KH. Identifying populations at risk of zinc deficiency: The use of supplementation trials. *Nutr Rev* 2001; 59: 80-84.
21. Prasad AS. A century of research on the metabolic role of zinc. *Am J Clin Nutr* 1969; 22: 1215-1221.
22. WHO, FAO and IAEA. *Trace elements in human nutrition and health*. Geneva: WHO, FAO and IAEA; 1996.
23. Alvira MX, Bogotá IB, Botero R, Guerrero MA, Londoño LJ, Lopez J, Ojeda CF, Robledo G. *Compendio de investigación clínico-científica. El zinc y la vida*. Bogotá: PLA Export Editores Ltda.; 2001.
24. Golden BE, Golden MHN. Plasma zinc, rate of weight gain, and the energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition on a cow's milk or soya protein based diet. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 892-899.
25. Ronaghy HA, Reinhold JG, Mahloudji M, Ghavami P, Fox S, Halsted JA. Zinc supplementation of malnourished schoolboys in Iran: Increased growth and other effects. *Am J Clin Nutr* 1974; 27: 112-121.
26. Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (2 Suppl): 476-479.
27. Krebs NF, Hambidge KM, Walravens PA. Increase food intake of young children receiving a zinc supplement. *Am J Clin Nutr* 1984; 138: 270-273.
28. PROFAMILIA. *Salud sexual y reproductiva en Colombia*. Encuesta Nacional de Demografía y Salud. PROFAMILIA: Bogotá; 2000.
29. Menchú MT. *Revisión de las metodologías aplicadas en estudios sobre consumo de alimentos*. OPS/INCAP Guatemala: Publicación INCAP ME/4351 OPS/INCAP; 1992.
30. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. *Anthropometric standardization. Reference Manual*. Champaign: Human Kinetics Books; 1988.
31. WHO TRS N° 854. *Physical status: The use and interpretation of anthropometry*. Report of a WHO Expert Comitee. Geneva: WHO; 1995.
32. Quintero D, Alzate MC, Moreno S. *Centro de atención nutricional. Tabla de composición de alimentos*. 2ª ed. Medellín: L. Vieco e hijas Ltda.; 2001.
33. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar, Ministerio de Salud. *Recomendaciones de consumo diario de calorías y nutrientes para la población colombiana*. Bogotá: ICBF-MinSalud; 1990.
34. Rivera JA, Ruel MT, Santizo MC, Lonerdall Bo, Brown KH. Zinc supplementation improves the growth of stunted Guatemalan children. *Am J Clin Nutr* 1997; 128: 556-562.
35. 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 randomised controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1062-1071.
36. Parul C, Weat KP. Interactions between zinc and vitamin A: an update. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl): 435-441.