



Original / *Pediatría*

Efecto del zinc sobre el crecimiento lineal en menores de cinco años de Latinoamérica; revisión sistemática

Elsa Jiménez-Morán, Montserrat Bacardí-Gascón y Arturo Jiménez-Cruz

Universidad Autónoma de Baja California. Facultad de Medicina y Psicología. Tijuana. México.

Resumen

Antecedentes: En la mayoría de los países latinoamericanos existe una deficiencia de micronutrientes, retraso en el crecimiento, y altas tasas de morbilidad y mortalidad infantil. En la actualidad se ha asociado la deficiencia de zinc con el retraso del crecimiento infantil. El propósito de esta revisión, fue analizar artículos sobre estudios aleatorizados que evaluaron el efecto de la suplementación con zinc y el crecimiento infantil.

Metodología: Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en la base de datos de PubMed con las palabras claves “Micronutrient supplementation and growth”, publicados de enero de 2005 a abril de 2013. Se identificaron 34 estudios aleatorizados controlados (EAC) realizados en Latinoamérica, de los cuales cinco reunieron los criterios de inclusión. Se añadió un estudio referido por otros autores.

Resultados: Los estudios se realizaron en Brasil, Cuba, Perú, Ecuador, y Guatemala. En ningún estudio se observó el efecto positivo del zinc sobre el crecimiento lineal.

Conclusión: La revisión realizada sugiere que la suplementación con zinc no tiene un efecto significativo sobre el crecimiento lineal; sin embargo, podría tener beneficios sobre el crecimiento en niños con deficiencia de zinc si se añaden otros nutrientes en deficiencia.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:1574-1579)

DOI:10.3305/nh.2013.28.5.6771

Palabras clave: *Infantes. Zinc. Suplementación. Crecimiento lineal. Estudios aleatorizados.*

EFFICACY OF ZINC ON LINEAL GROWTH ON LATIN AMERICAN CHILDREN YOUNGER THAN 5 Y; SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Background: In most Latin American countries, the prevalence of micronutrient deficiencies, growth stunting, morbidity and mortality are highly present in children. Single micronutrient deficiencies such as zinc have been associated to growth retardation. The purpose of this study was to conduct a systematic review of randomized control trials that examined the association between zinc supplementation and children s growth in Latin America.

Methodology: An electronic literature search was conducted with the keywords “Micronutrients supplementation and growth” in the PubMed databases, of RCT, published from January 2005 to April 2013. There were 279 RCT found assessing the effect of zinc supplementation on linear growth; 34 were conducted in Latin American countries, of which five met the inclusion criteria. A study referred by other authors was also included.

Results: Six studies were analyzed. The studies were conducted in Brazil, Cuba, Peru, Ecuador, and Guatemala. None of the studies analyzed observed the positive effect of zinc on linear growth.

Conclusions: The conducted review suggests that zinc supplementation has not a significant effect on linear growth; however, zinc supplementation might be beneficial over lineal growth to zinc-deficient children, if other deficient nutrients are added.

(*Nutr Hosp.* 2013;28:1574-1579)

DOI:10.3305/nh.2013.28.5.6771

Key words: *Infants. Zinc. Supplementation. Lineal growth. RCT. Systematic review.*

Correspondencia: Arturo Jiménez Cruz.
Facultad de Medicina, UABC, Otay.
Av. Universitaria 14418.
Tijuana, BC, México.
E-mail: arturojimenezc@yahoo.com

Recibido: 13-VI-2013.

Aceptado: 26-VI-2013.

Introducción

Existe evidencia de que varios micronutrientes afectan el crecimiento y desarrollo infantil¹⁻³. El retraso en el crecimiento durante la infancia continúa siendo un problema de salud en los países en vías de desarrollo, como se demuestra en los altos índices de desnutrición y de baja estatura². La prevalencia mundial en la deficiencia de micronutrientes es uno de los problemas nutricionales más frecuentes, y especialmente en Latinoamérica⁴. Se ha descrito la asociación entre la deficiencia de zinc y el retraso en el crecimiento⁵. El zinc es un oligoelemento indispensable para el adecuado desarrollo humano principalmente en los períodos prenatal y postnatal⁶. Debido a que el zinc es indispensable en la síntesis de DNA y RNA, contribuye al crecimiento celular, la diferenciación y el metabolismo⁷. Además el aporte adecuado de zinc es esencial para el crecimiento infantil y para la función adecuada del sistema inmune⁸. Por lo que se ha considerado que la deficiencia de zinc es una de las 10 causas prevenibles de mortalidad en niños menores de 5 años de edad^{2,9}.

En infantes que son alimentados al seno materno, el período de mayor riesgo para presentar deficiencia de zinc es después de los seis meses de edad, y continúa en las siguientes etapas de la infancia¹⁰. La principal razón para que este riesgo se incremente son: 1) la disminución acelerada de la concentración de zinc en la leche materna, en períodos tardíos de la lactancia¹¹; 2) la baja ingesta de zinc procedente de los alimentos complementarios y, 3) la ingesta alta de fitatos procedentes de la dieta, especialmente de los cereales de grano entero y leguminosas¹², los cuales conforman la base de la dieta en diversos países.

Se han realizado múltiples intervenciones en niños de comunidades con bajo ingreso socioeconómico, y se ha observado que la suplementación con zinc disminuye la tasa de morbilidad en infecciones comunes como la diarrea, la neumonía¹³, y en las tasas de mortalidad¹⁴⁻¹⁷. En un estudio realizado por Sayeg et al., 2000¹⁸, se observó que el zinc posee un efecto semejante a la insulina tipo I sobre los niveles del factor de crecimiento en la maduración esquelética. Así mismo se ha observado que la suplementación con zinc incrementa el crecimiento en niños emaciados¹⁹.

El Grupo Internacional Consultivo de Zinc del Instituto de Medicina de los EEUU y de la OMS, recomiendan 3 mg de zinc/día en niños de 1-3 años de edad^{20,21}. Otros expertos recomiendan niveles más altos de ingesta de zinc, entre 7 y 23 mg/día^{13,19}.

Se han publicado varios meta-análisis sobre el efecto de la suplementación con zinc y el crecimiento lineal en los niños. En 2011 Imdad y Bhutta^{13,22}, analizaron 26 estudios. Concluyeron que la suplementación con zinc en dosis de 10 mg/día durante 24 semanas influyó positivamente sobre el crecimiento ($0,37 \pm 0,25$ cm), en niños menores de 5 años de edad, al ser comparados con los controles. Así mismo en dos meta-análisis

realizados por Brown et al. (2002, 2009)^{19,23}, en adolescentes pre-puberales se concluyó, que la suplementación con zinc tenía un efecto significativo sobre el crecimiento. Sin embargo en el meta-análisis realizado por Ramakrishnan et al. (2009)³, concluyeron que la suplementación con zinc no tuvo efecto alguno sobre el crecimiento lineal en niños menores de cinco años. Es decir, en menores de cinco años de edad, se han encontrado dos meta-análisis con resultados inconsistentes sobre el efecto de la suplementación del zinc en el crecimiento^{3,22}.

Por otro lado, no hemos encontrado revisiones sistemáticas o meta-análisis de estudios aleatorizados, sobre el efecto de la suplementación de zinc sobre el crecimiento en menores de 5 años de edad, realizados en Latinoamérica.

Debido a que los hábitos alimentarios en los niños menores de cinco años y la interrelación con nutrientes de la dieta son diferentes en Latinoamérica que en otras latitudes, el propósito de esta revisión sistemática fue analizar estudios aleatorizados realizados en niños de Latinoamérica, que valoren el efecto de la suplementación de zinc sobre el crecimiento infantil en menores de cinco años de edad.

Metodología

Se realizó una búsqueda electrónica de la literatura en la base de datos de PubMed con las palabras claves "Micronutrient supplementation and growth", publicados del uno de enero de 2005 al uno de abril de 2013. Se encontraron 5.042 publicaciones, de los cuales 2.076 fueron realizados en humanos, se identificaron 279 como estudios aleatorizados controlados (EAC). Treinta y cuatro estudios fueron realizados en Latinoamérica, de los cuales cinco estudiaron el efecto de la suplementación del zinc sobre el crecimiento. Se añadió un estudio referido por otros autores (Flujograma).

Resultados

Se analizaron cinco estudios, realizados en Brasil (Silva, 2006), Cuba (Jiménez, 2006), Perú (Arsenault, 2007; Brown, 2007), Ecuador (Wuehler, 2008), y Guatemala (Mazariegos, 2010).

Silva et al., 2005²⁴; realizaron un estudio clínico aleatorizado doble ciego con enmascaramiento, en 60 niños de 1 a 5 años de edad, de familias con bajo ingreso en Brasil. La intervención fue de cuatro meses y tuvo un poder estadístico del 80% y una adherencia al final de la intervención de 96,6%. Al grupo de intervención (GI) se le proporcionó leche fortificada con hierro y se le suplementó con 10 mg/día de sulfato de zinc, mientras que al grupo control (GC) se le proporcionó únicamente la leche fortificada con hierro y un placebo. Aunque hubo una mejoría en el peso y talla en ambos

grupos, se observó que la suplementación con sulfato de zinc no tuvo una influencia significativa en los parámetros antropométricos. Tampoco se observó diferencia entre grupos; sin embargo se observó diferencia en los valores medios de Hb ($p = 0,0002$), Hcto ($p = 0,0001$), de zinc sérico ($p = 0,023$) y de hierro sérico ($p = 0,013$). Los niveles plasmáticos de Zn se incrementaron en el GI de 61 mcg/dl a 87 mcg/dl. El porcentaje de anemia disminuyó en un 25% en el GI, y 6,6% en el GC ($p = 0,032$). La aceptación a la leche suplementada fue del 100%, y del Zn del 98%. El apetito se mejoró en un 64,3% ($n = 18$) en el GI, y en un 23% ($n = 7$) en el GC, ($p = 0,001$). No se realizó análisis de intención de tratar (tabla I).

En el estudio realizado por Jiménez et al., 2007²⁵; se suplementaron a 163 recién nacidos con bajo peso al nacer, hasta los seis meses de edad (con 10 mg de sulfato de zinc) y se realizó un seguimiento hasta los 12 meses de edad. El estudio fue prospectivo, controlado, doble ciego, aleatorizado con enmascaramiento. Se observó un incremento de peso en los niños con suplemento ($p < 0,000$), sin embargo no se reportaron diferencias de talla entre grupos. Se concluyó que la suplementación con zinc a niños con bajo peso al nacer es benéfica para el incremento del peso. El estudio presentó una adherencia del 76,9%, sin embargo no hubo análisis de intención de tratar y no se reportó el poder estadístico (tabla I).

Arsenault et al., 2007, y Brown, et al., 2007^{26,27}; realizaron una intervención durante seis meses, en 302 niños peruanos, con una edad entre 6 y 8 meses. La asignación fue aleatoria doble ciego, sin enmascaramiento, en niños con z-score longitud/edad $< -0,05$, z-score peso/longitud > -3 y Hb $> 8,0$ g/dl y un poder estadístico del 80%. Dividieron la muestra en tres grupos: Grupo de Intervención 1: papilla de trigo fortificado con hierro, no adicionado con zinc, más un polivitamínico con zinc. Grupo de Intervención 2: papilla de trigo fortificado con hierro adicionado con zinc, y polivitamínicos sin zinc y el grupo control, con papilla de trigo fortificado con hierro y sin polivitamínicos. Los niños en general tuvieron una ganancia de peso de aproximadamente 1,32 kg, e incrementaron 7 cm en longitud durante los seis meses de observación. El z-score de talla/edad disminuyó en promedio -0,17 y la media global final para el z-score talla/edad fue de -1,33. No se observaron diferencias significativas en los incrementos del crecimiento ni en los índices antropométricos entre los grupos. Se observaron diferencias significativas en la media de la concentración de zinc plasmático (GC: $-3,9 \pm 15,2$, GI1: $4,3 \pm 15,3$ y GC2: $-1,5 \pm 13,7$ mcg/dl), ($p < 0,001$). La media de la concentración plasmática de zinc disminuyó significativamente en el grupo control ($p = 0,009$) y ligeramente pero no significativo en el grupo fortificado con zinc ($p = 0,18$). En el grupo suplementado se incrementó significativamente la concentración plasmática de zinc ($p = 0,004$). Se observó que aun cuando se suplementaron con 3 mg/día de sulfato de zinc, no hubo

un efecto significativo sobre el crecimiento, pero hubo un aumento en la masa libre de grasa de 0,41 kg ($p = 0,05$). Los niños con un z-score de talla para la edad menor de -1,1, y que recibieron el zinc en forma líquida, presentaron mayor ganancia de masa libre de grasa. La suplementación con zinc en ninguna de las presentaciones cambió de manera significativa el crecimiento físico ni la morbilidad por infecciones. El estudio tuvo una retención del 86,9%, y no reportó análisis de intención de tratar (tabla I).

Wuehler et al., en 2008²⁸; realizaron una intervención con una duración de seis meses en 631 niños ecuatorianos de 12 a 30 meses de edad, con z-score Talla/E dad $< -1,3$ para los niños de 12-20 meses de edad y z-score Talla/Edad $< -1,5$ para los niños de 21-29 meses de edad. El estudio fue aleatorizado doble ciego, con enmascaramiento, y con un 80% de poder estadístico. Se dividió la muestra en cinco grupos: G1: 3 mg/día sulfato de Zinc, G2: 7 mg/día sulfato zinc, G3: 10 mg/día sulfato zinc, G4: 10 mg Zn + 0,5 Cu mg/día, y G5: placebo. El porcentaje de niños con zinc plasmático basal menor de 65 mcg/dl oscilaba entre 27 y 40%. El aumento de la concentración de zinc plasmática al final del estudio fue de 0,2 en el grupo de placebo y 20,8 en los niños suplementados con 10 mg/día ($p < 0,01$). No se observaron diferencias de los indicadores antropométricos entre grupos. El estudio tuvo una retención del 84%. Se realizó análisis de intención de tratar (tabla I).

Mazariegos, et al., en 2010²⁹; realizaron una intervención de 6 meses, en 410 niños de 6 a 12 meses de edad, hijos de familias de bajos ingresos en Guatemala. El estudio fue aleatorio con doble ciego y un poder estadístico del 80%. Se asignaron aleatoriamente a dos grupos con harina de maíz fortificadas con 2,6 g de zinc/100 g y con diferente contenido de fitatos (710 vs 140 mg/100 g). Cada grupo se subdividió en un grupo con suplemento de 5 mg de sulfato de zinc y otro grupo sin suplemento. No se observaron diferencias significativas sobre el z-score de talla para edad, peso para talla o en el de perímetro cefálico, entre los grupos. Al final del estudio el porcentaje de baja talla aumentó a 83% y el de emaciados a 2%. El estudio tuvo una retención del 91%. Se realizó análisis de intención de tratar (tabla I).

Discusión

En la presente revisión sistemática no se observaron diferencias entre grupos en los indicadores de crecimiento. Sin embargo, en un estudio se observó en el grupo de intervención una reducción del 25% de la anemia (Silva, et al., 2005)²⁴; en otro estudio se observó mayor incremento de peso (Jiménez et al., 2007)²⁵; en otro estudio se observó mayor porcentaje de masa libre de grasa (Arsenault, et al., 2007)²⁶ y en otro se observó en el grupo de intervención que el porcentaje de baja talla aumentó a 83% y el de emaciación a 3%.

Tabla I
Estudios aleatorizados sobre el efecto del zinc sobre el crecimiento lineal en menores de cinco años

Autor	Edad (meses)	Muestra	Poder estadístico	Tipo de estudio	Tipo intervención	Tiempo de intervención (meses)	Porcentaje de adherencia	Diferencias entre grupos
Silva, 2006 Brasil	12-59	60 Bajos ingresos	80%	Ciego Enmascaramiento de la asignación	G1: 10 mg/5 ml día de sulfato de zinc, y leche fortificada con Fe GC: placebo	4	96,6	Hb: p=0,002; Hcto: p=0,001; He sérico: p=0,013; Zn sérico: p=0,023
Jiménez J, 2006, Cuba	1-12	212 Bajo peso al nacer	ND	Doble ciego Enmascaramiento de la asignación	G1: 10 mg/día de sulfato de zinc. GC: 10 ml/día de solución fisiológica)	6	76,9	Mayor ganancia de peso y talla en los niños con suplemento (p<0,000)
Arsenault J, 2007 Brown, 2007, Peru	6-8	360 Baja talla	80%	Doble ciego Sin enmascaramiento de la asignación	G1: Papilla de trigo fortificado con Fe, más polivitamínico con zinc G2: Papilla de trigo fortificado con Fe, adicionado con zinc, y polivitamínicos sin zinc GC: Papilla de trigo fortificado con He sin zinc y sin polivitamínicos	6	86,9	La ganancia promedio de peso fue de 1,32 kg, y de longitud de 7 cm, sin embargo no hubo diferencia significativa entre grupos
Wuehler, 2008 Ecuador	12-30	631 Baja talla	84%	Doble ciego Enmascaramiento de la asignación	G1: 3 mg/día sulfato de zinc G2: 7 mg/día sulfato zinc G3: 10 mg/día sulfato zinc G4: 10 mg Zn + 0.5 Cu mg/día G5: placebo	6	84,0	No se observaron diferencias significativas en cambios de estatura, peso o z-scores
Mazariegos, 2010, Guatemala	6-12	412 Bajos ingresos	80%	Doble ciego Enmascaramiento de la asignación	G1 y GC consumieron harinas fortificadas con 2.6 g de zinc/100 g, y con diferentes niveles de fitatos G1a: Aproximadamente 80% menos fitatos que el GC. Subgrupos: con suplementación de 5 mg/d de sulfato de zinc y sin suplementación G1b: papilla de maíz con 710 mg de fitatos /100 g de maíz Subgrupos: con suplementación de 5 mg/d de sulfato de zinc y sin suplementación	6	91,4	No se observaron diferencias significativas en cambios de estatura en ningún grupo

Estos estudios son consistentes con los observados por Allen et al., en 1998³⁰; quienes analizaron 25 estudios realizados para analizar el efecto de la suplementación con sulfato de zinc y el crecimiento infantil. En esa revisión no se observaron diferencias entre el efecto en el crecimiento y el tipo de suplementación. Así mismo, Dijkhuizen et al, en 2001 y Lind et al., en 2003^{31,32}; realizaron estudios en niños de Indonesia, en quienes valoraron el efecto de la suplementación de hierro, zinc y grupos control sin ningún suplemento. Se observó un efecto positivo sobre la reducción de la prevalencia de anemia, la deficiencia de hierro y de zinc, pero no se observaron cambios en el crecimiento. La falta de resultados sobre el crecimiento, podría deberse a la falta de control de un adecuado aporte de energía, proteínas y ácidos grasos poliinsaturados y otros micronutrientes, como la vitamina A³³⁻³⁸. De hecho, se ha recomendado la necesidad de intervenciones agresivas para prevenir y atender deficiencias nutricionales en niños que vivan en entornos desfavorables³⁹. Sin embargo la falta de control sobre la dieta total durante la intervención, el corto período de estudio o la necesidad de mayor dosis de zinc también son factores que podrían enmascarar el efecto del zinc sobre el crecimiento. Las fortalezas del presente estudio son el hecho de que fue realizado en Latinoamérica, con una alimentación basada en los patrones culturales sobre la alimentación del infante de la región, la alta calidad de la mayoría de los estudios (poder estadístico, análisis de intención de tratar, enmascaramiento y la alta adherencia). Por otro lado son limitaciones el reducido número de estudios encontrados y analizados (seis), que el seguimiento de 12 meses solamente fue realizado en un estudio, el corto tiempo de intervención (4-6 meses) en la mayoría de estudios, que no se reportaron control de otros elementos de la dieta (ingesta calórica y nutrientes) y la baja cantidad del zinc suplementado.

En conclusión, los estudios aleatorizados realizados en Latinoamérica, no demuestran un efecto positivo de la suplementación de zinc sobre el crecimiento de los menores de cinco años de edad. Por lo que se recomiendan estudios con mayores cantidades de suplemento de zinc, con la inclusión y control de otros nutrientes que podrían afectar el crecimiento, estudios realizados en períodos mayores de intervención, y el control de los diferentes subgrupos de edades en los niños menores de cinco años de edad.

Referencias

- López de Romaña G, Cusirramos S, López de Romaña D, Gross R. Efficacy of multiple micronutrient supplementation for improving anemia, status, growth, and morbidity of Peruvian infants. *J Nutr* 2005; 135: S646-52.
- Black RE, Allen LH, Buttha ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzi M, Mathers C, Rivera J, Maternal and Child Undernutrition Study Group. Maternal and children undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371: 243-60.
- Ramakrishnan U, Nguyen P, Martorell R. Effects of micronutrients on growth of children under 5 y of age: meta-analyses of single and multiple nutrient interventions. *Am J Clin Nutr* 2009; 89:191-203.
- World Health Organization (1999). Nutrition for Health and Development. Progress and Prospects on the Eve of the 21st Century. WHO, Geneva, Switzerland.
- Moynahan EJ. Acrodermatitis enteropathica: a lethal inherited human zinc-deficiency disorder. *Lancet* 1974; 2 (7877): 399-400.
- Castillo-Durán C, Perales CG, Hertrampf ED, Marín VB, Rivera FA, Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr* 2001; 138: 229-35.
- Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. History of zinc as related to brain function. *J Nutr* 2000; 130 (2 Suppl.): 496S-502S.
- International Zinc Nutrition Consultative Group. Assessment of the risk of zinc status in populations and options for the control of zinc deficiency. Boston: International Nutrition Foundation for United Nations University Press; 2004.
- Jones G, Steketee RW, Black RE, Butta ZA, Morris SS. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362: 65-71.
- Krebs NF, Hambidge KM. Complementary feeding: clinically relevant factors affecting timing and composition. *Am J Clin Nutr* 2007; 85: S639-45.
- Krebs NF, Reidinger CJ, Hartley S, Robertson AD, Hambidge KM. Zinc supplementation during lactation: effects on maternal status and milk zinc concentrations. *Am J Clin Nutr* 1995; 61: 1030-6.
- Hambidge KM, Miller Lv, Westcott JE, Krebs NF. Dietary reference intakes for zinc may require adjustment for phytate intake. *J Nutr* 2008; 138: 2363-6.
- Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A, Khatun F, Martorell R, Ninh NX, et al. prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr* 1999; 135: 689-97.
- Sazawal S, Black RE, Menon VP et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108: 1280-6.
- Müller O, Becher H, van Zweeden AB et al. Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in west African children: randomized double blind placebo controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 1567.
- Baqui AH, Black RE, El Arifeen S et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomized trial. *BMJ* 2002; 325: 1059.
- Brooks WA, Santosham M, Naheed A et al. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 999-1004.
- Sayeg-Porto MA, Oliveira HP, Cunha AJ, Miranda G, Guimaraes MM, Oliveira WA et al. Linear growth and zinc supplementation in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1121-8.
- Brown KH, Peerson 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.
- International Zinc Nutrition Consultive Group (IZiCG). Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. Hotz C, Brown KH (Eds). *Food Nutr Bull* 2004; 25: S99-S203.
- World Health Organization. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2004.
- Imdad A, Buttha ZA. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 year of age in devel-

- oping countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health* 2011; (Suppl. 3): S22.
23. Brown KH, Peerson JM, Baker SK, Hess SY: Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull* 2009; 30 (1 Suppl.): S12-40.
 24. Silva APR, Vitolo MR, Fabrício Zara LF, Castro CF. Effects of zinc supplementation on 1- to 5-year old children. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82 (3): 227-31.
 25. Jiménez R, Martínez M, Peñalver R, Efecto del zinc sobre el crecimiento y desarrollo del niño con bajo peso al nacer. *Colombia Médica* 2007; 38 (Suppl. 1): 6-13.
 26. Arsenault JE, López de Romaña D, Penny ME, Van Loan MD, and Kenneth H. Brown. Additional Zinc Delivered in a Liquid Supplement, but Not in a Fortified Porridge, Increased Fat-Free Mass Accrual among Young Peruvian Children with Mild-to-Moderate Stunting. *J Nutr* 2008; 138: 108-14.
 27. Brown 2007, Brown KH, López de Romaña D, Arsenault JE, Peerson JM, Penny ME. Comparison of the effects of zinc 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.
 28. Wuehler SE, Sempértegui F, Kenneth H, Brown KH. Dose-response trial of prophylactic zinc supplements, with or without copper, in young Ecuadorian children at risk of zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 723-33.
 29. Mazariegos M, Hamdige KM, Westcott JE, Solomons NW, Raboy V, Das A, Goco N, Kindem M, Wright LL and Krebs N. Neither a Zinc Supplement nor Phytate-reduce Maize nor Their Combination Enhance Growth of 6-to-12- Month-old Guatemalan Infants. *J Nutr* 2010; 140: 1041-8.
 30. Allen LH. Zinc and micronutrient supplements for children. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (Suppl. 2): 495-8.
 31. Dijkhuizen MA, Wieringa FT, West CE. Effects of iron and zinc supplementation in Indonesian infants on micronutrient status and growth. *J Nutr* 2001; 131: 2860-5.
 32. Lind T, Lonnerdal G, Stenlund H. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 883-90.
 33. Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Hambidge KM. Growth and intakes of energy and zinc in infants fed human milk. *J Pediatr* 1994; 124: 32-9.
 34. Smith JC, Makdani D, Hegar A, Rao D, Douglass LW. Vitamin A and zinc supplementation of preschool children. *J Am Coll Nutr* 1999, 18 (3): 213-22.
 35. Chagan MK, den Broeck JV, Luabeya KKA, Mpontshane N, Tomkins A, Bennish ML. Effect on longitudinal growth and anemia of zinc or multiple micronutrients added to vitamin A: a randomized controlled trial in children aged 6-24 months. *BMC Public Health* 2010; 10: 145.
 36. Pizarro F, Olivares M, Kain J. Hierro y zinc en la dieta de la población de Santiago. *Rev Chil Nutr* 2005; 32: 19-27.
 37. Rivera JA, Gonzales-Cossio T, Flores M, Romero M, Rivera M, Telles-Rojo M, Rosado JL, Brown KH. Multiple micronutrients supplementation increases the growth of Mexican infants. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 657-63.
 38. Hambidge KM. Human zinc deficiency. *J Nutr* 2000; 130 (Suppl. 1): 1344-9.
 39. Bacardí-Gascón M, Jiménez-Morán E, Santillana-Marín E, Jiménez-Cruz A. Catch up Growth in orphanage children. *Nutr Hosp* 2012; 27 (6): 1824-9.