

Curso 2009/10
CIENCIAS Y TECNOLOGÍAS/16
I.S.B.N.: 978-84-7756-956-5

CARMEN CORTABARRIA BAYONA

**Suplementos de cinc y factores de crecimiento
en lactantes con bajo peso al nacimiento**

Directores

**EDUARDO DOMÉNECH MARTÍNEZ
NIEVES MARTA DÍAZ GÓMEZ**



SOPORTES AUDIOVISUALES E INFORMÁTICOS
Serie Tesis Doctorales

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, muy especialmente a la Dra. Marta Díaz-Gómez, por su talante científico, constante atención y ánimo permanente. Sin su ayuda, este trabajo no se hubiera podido realizar, y al Dr. Doménech, Catedrático de Pediatra y reconocido neonatólogo, por sus enseñanzas, su ayuda y su amistad.

A la Dra. Flora Barroso, fundamental en los estudios analíticos.

A la Dra. Silvia Castell por su aportación en las encuestas dietéticas.

Al Dr. Jose Miguel Díaz-Gómez, por su contribución en el análisis estadístico de los datos.

A Ignacio Ayala Barroso médico y amigo, por su importante aportación en la evaluación del desarrollo mental.

A Mariela Robayna DUE y Ana Delia Rodríguez Brito técnico de laboratorio, por su inestimable ayuda, en las extracción y preparación de las muestras hemáticas.

INDICE	página
1. INTRODUCCION.....	1
1.1 Hormona y factores de crecimiento.....	4
1.2 Cinc.....	8
1.2.1 Cinc y factores de crecimiento en los niños con bajo peso al nacimiento	11
1.2.2 Recomendaciones sobre el aporte de cinc en la dieta del lactante	12
1.2.3 Valoración de la situación nutricional del cinc	14
1.2.4 Respuesta a la suplementacion con cinc	15
1.3 Cobre	16
1.4 Toxicidad por cinc y cobre	18
2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS	
2.1 Justificación.....	19
2.2 Objetivos	20
3. MATERIAL Y METODOS	
3.1 Sujetos de estudio.....	21
3.2 Diseño del estudio.....	22
3.2.1 Aleatorización	22
3.2.2 Técnicas de enmascaramiento	22
3.2.3 Esquemas de tratamiento	22
3.2.4 Desarrollo del estudio.....	24
3.2.5 Número de sujetos.....	26
3.2.6 Variables estudiadas	27
3.2.7 Descripción de los métodos.....	28
3.2.8 Aspectos éticos	
3.2.8.1 Consideraciones generales	33
3.2.8.2 Información al paciente y consentimiento informado	33
3.2.8.3 Confidencialidad.....	34
3.2.9 Medidas para valorar el cumplimiento	34
3.2.10 Análisis estadístico	34
4. RESULTADOS	36
4.1 Datos basales	38

4.2 Ingesta nutricional	41
4.3 Efecto de la suplementacion en las variables estudiadas	
4.3.1 Variables antropométricas	43
4.3.2 Impedancia bioeléctrica	56
4.3.3 Edad ósea.....	58
4.3.4 Variables analíticas	59
4.3.5 Escala de Mac Carthy	68
4.4 Correlaciones entre las variables estudiadas	69
5. DISCUSIÓN.....	75
5.1 Efecto a corto plazo de la suplementación en el crecimiento y composición corporal	76
5.2 Cambios en los niveles de fosfatasas alcalinas totales y fosfatasas óseas.....	80
5.3 Cambios en los factores de crecimiento.....	81
5.4 Efecto de la suplementación en el cinc sérico eintraeritrocitario.....	82
5.5 Interacciones del cinc	83
5.6 Efecto de la suplementación a medio plazo	84
5.6.1 Crecimiento hasta los 4 años.....	84
5.6.2 Maduración ósea.....	85
5.6.3 Desarrollo mental	85
6. CONCLUSIONES.....	88
7. BIBLIOGRAFIA.....	91
8. ANEXO I	
8.1 Información al paciente.....	107
8.2 Consentimiento informado.....	110

1. INTRODUCCION

En las últimas décadas se ha venido observando un descenso continuado en la morbi-mortalidad del prematuro (Wegman ME. 2001) que probablemente se acentuará en los próximos años, como consecuencia de la creciente mejora en la asistencia prenatal, obstétrica y de las unidades de cuidados intensivos neonatales, con la introducción de nuevas terapias y de mejores medios técnicos e instrumentales (Doménech E. 1999) lo que hace que debamos plantearnos nuevos objetivos tales como el disminuir el número y gravedad de las posibles secuelas (retraso del crecimiento, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, sordera, retraso psicomotor, parálisis cerebral, trastornos del aprendizaje...).

Hay numerosas publicaciones que consideran que proporcionar una adecuada nutrición al recién nacido pretérmino (RNPT), contribuirá a disminuir la morbi-mortalidad y mejorará su desarrollo psicomotor, por acontecer en un período crítico de su desarrollo cerebral (Dobbing J. 1974) en el que una desnutrición puede dar lugar a trastornos del desarrollo (Lucas A. 1998).

Se han descrito los efectos globales del peso bajo al nacer con relación a su mayor morbilidad grave (Pharoah POD.1990), así como con repercusiones del tipo de trastornos del lenguaje e incapacidades motoras (Hall A. 1995) máxime si se asocia con una disminución del perímetro cefálico (Strauss RS. 1998), mostrando una peor evolución los que tienen un menor crecimiento (Yadav M. 2000)

Existe un interés considerable por el concepto de programación, definido por Lucas como el proceso por el cual, un estímulo o trauma aplicado en un periodo crítico o sensible del desarrollo, produce un efecto prolongado o permanente sobre la estructura o función del organismo (Lucas A 1991).

En diversos estudios epidemiológicos se ha señalado que las influencias nutricionales que actúan durante la vida intrauterina y postnatal precoz, podrían tener consecuencias a largo plazo sobre la tensión arterial, diabetes y cardiopatía isquémica (Barker DJP. 1993), (Godfrey KM. 2000). Una posible

interpretación pudiera ser que la programación neuroendocrina podría alterarse por la elevación de los corticoides de origen materno, producidos en casos de estrés (Philipps DI. 1998), y ocasionar una alteración duradera en los procesos de reparación celular y del ADN bajo el efecto de un déficit nutricional precoz (Sayer AA. 1997).

Los niños pretérmino constituyen un grupo extraordinariamente adecuado para evaluar la influencia de la nutrición precoz en la programación del desarrollo, porque se encuentran en una fase de crecimiento y maduración cerebral rápida. Morley y Lucas (Morley R. 1993) (Lucas A. 1998), realizaron un estudio en el que comparaban diferentes métodos de alimentación en niños pretérmino, comprobando que a los 7,5-8 años de edad los niños que habían recibido leche materna realizaron las pruebas de desarrollo significativamente mejor que los que no la recibieron, incluso después de ajustar los resultados para las diferencias sociales y demográficas entre los grupos (Lucas A. 2001)

En general la nutrición óptima para el neonato se ha definido como la que da lugar a un normal crecimiento y desarrollo sin exceder las capacidades metabólicas y excretoras del RN (Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. 1985). El objetivo más concreto para los pretérminos consiste en mantener el índice de crecimiento intrauterino y la composición normal del organismo que el prematuro habría logrado en caso de que el embarazo hubiera llegado al término feto de referencia (Ziegler EE. 1976) (Fomon SJ. 1982), y aunque existen discrepancias respecto a lo apropiado de la curva de crecimiento intrauterino como un estándar del crecimiento postnatal en el RN de muy bajo peso al nacer (Wharton B. 1990), se ha aceptado como un objetivo nutricional razonable (Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. 1985).

Las recomendaciones nutricionales actuales para el RN pretérmino (ESPGAN.1991) (IDACE.1998) (Canadian Pediatric Society, Nutrition Committee .1995), son: energía 105-130 kcal/kg/d; proteínas 3.5-4 g/kg/d, lípidos 4.4-6 g/100 kcal; hierro 2-4 mg/kg/d (máximo 15 mg/d); Ca 70-250

mg/Kg/d; Pi 60-125 mg/kg/d; cinc 0.5 a 1.5 mg/100 kcal;vitamina D 400 UI/d; Una ingesta de leche materna de 200 ml/kg/d. ó una formula de inicio para recién nacidos a término (RNT) (densidad energética de 65 kcal/100 ml.) puede alcanzar la ingesta energética recomendada, pero no el aporte necesario de proteínas y minerales. Con la administración de 150 a 180 ml/kg/día de leche materna fortificada o de formulas para pretérminos se pueden alcanzar las recomendaciones anteriormente señaladas y ello se ha mostrado seguro y beneficioso (Schanler RJ. 1999), pero hasta ahora no ha sido claramente establecido si debe continuar con una ingesta de nutrientes similar después del alta hospitalaria, y por cuanto tiempo, para mejorar su crecimiento durante el primer año de vida (Yadav M. 2000).

1.1. HORMONA Y FACTORES DE CRECIMIENTO

El parto pretérmino, suele asociarse a un compromiso nutricional y a una alteración del crecimiento. Se cree que la relación entre nutrición y crecimiento esta mediada por los cambios en el eje de la hormona y los factores de crecimiento. (Díaz-Gómez NM, 1997).

La hormona de crecimiento (GH) estimula la síntesis proteica y la replicación celular. La mayoría de sus efectos están mediados por factores séricos conocidos como Insulin-like growth factors (IGFs). Estos péptidos (IGF-I e IGF-II) pueden actuar a través de mecanismos autocrinos/paracrinos, mediante los IGFs producidos en las células diana o cerca de ellas, o a través de mecanismos endocrinos, mediante los IGFs circulantes producidos en el hígado.

La biodisponibilidad de los IGFs está en gran medida determinada por los niveles de sus proteínas transportadoras, las IGFBP, a las que va unida en el suero y en otros fluidos extracelulares. Las IGFBP evitan la degradación de los IGFs y sirven como un reservorio para su almacenamiento, prolongando su vida media en la circulación. También se ha sugerido que facilitan el acceso de los IGFs a los receptores celulares, funcionando como los principales moduladores de sus efectos biológicos.

Se han identificado 6 formas moleculares de IGFBP que difieren en su regulación y su afinidad por los IGFs. (Veldhuis JD, 2006) En la vida postnatal más del 95% del IGF-I circula unido a la IGF-BP3. Otra de las principales proteínas transportadoras, la IGF-BP1 es un potencial inhibidor de la acción del IGF-I. Se sabe que los niveles de IGF-BP1 varían en proporción inversa a los niveles de insulina (Le Roith D. 1997).

Se cree que el IGF-I y sus proteínas transportadoras, la IGFBP-3 y la IGFBP-1, son los principales factores que regulan el crecimiento en el periodo fetal y en los primeros meses de vida postnatal y que el papel de los otros posibles reguladores endocrinos (GH, insulina, hormonas tiroideas, lactógeno placentario) está mediado en parte por el sistema del IGF.

En estudios realizados en animales de experimentación se ha demostrado que la placenta posee receptores con una alta afinidad para la IGF-I, planteando la hipótesis de que la IGF-I sintetizada por el feto se podría unir a estos receptores localizados en la placenta y actuar regulando la utilización o transferencia de glucosa por la placenta, influyendo de esta manera en el crecimiento fetal (Gluckman PD 1994).

A pesar de que la GH se encuentra en concentraciones elevadas en sangre de cordón y en el recién nacido, se cree que no interviene en el crecimiento fetal, aunque continua sin conocerse con exactitud el significado fisiológico de la elevada secreción de esta hormona en el periodo perinatal (Salardi S. 1991), (Domenech E. 1994), (Díaz-Gómez NM. 1997), (Fuse Y. 1993) ,(Miller JD. 1993), (Gluckman PD. 1990).

El estudio de la secreción de GH ha tropezado con serias dificultades clínicas, ya que esta hormona no se secreta de forma continua, sino siguiendo un patrón de secreción pulsátil, con los picos de máxima amplitud durante la noche. Por esta razón requiere para su estudio la administración de fármacos que estimulen su secreción antes de la extracción de sangre, y el realizar repetidas determinaciones, lo que es inviable en los recién nacidos y lactantes pequeños, ya que supondría una sangría para estos niños. Por otro lado, la determinación de GH en orina, tropieza con importantes dificultades técnicas, ya que se excreta en cantidades muy inferiores a las existentes en el plasma, por lo que requiere un método de alta sensibilidad.

La proteína transportadora de la GH (GH-BP) tiene una estructura idéntica a la porción extracelular del receptor de la GH. Sus niveles reflejan el número de receptores de GH. Se cree que la síntesis de GH-BP en el hígado, está regulada por la insulina. Se ha demostrado que la concentración de GH-BP es muy baja en el periodo neonatal. Los niveles circulantes de IGF-I y de IGFBP-3 también son bajos en el feto y en el recién nacido y van aumentando progresivamente a lo largo de la infancia, hasta alcanzar un pico máximo en la adolescencia. Los niveles de IGF-BP1, por el contrario, son altos en el

recién nacido, en comparación con los niños de más edad y los adultos (Le Roith D. 1997), (Gluckman PD. 1994).

La producción de IGF-I y de IGFBP-3 puede ser influenciada, además de la GH, por otros factores hormonales, como las hormonas sexuales y las hormonas tiroideas, y por factores no hormonales, fundamentalmente la nutrición, que es el principal regulador de la producción de IGF-I en el periodo perinatal, ya que al existir una inmadurez de los receptores de GH, la síntesis de IGF-I en este periodo no está bajo el control de la GH (Gluckman PD. 1994), (Lassarre C. 1991), (Ginies JL. 1992) ,(Diaz-Gómez NM. 1997), (Doménech E. 1995.)

Se ha comprobado que diversos factores que influyen negativamente sobre el crecimiento fetal, como la malnutrición materna, y el consumo de alcohol y de tabaco durante la gestación, condicionan un descenso en los niveles de IGF-I. Este descenso ocurre incluso antes de que se puedan detectar cambios en las medidas antropométricas, con un aumento también rápido en sus niveles cuando se recupera el estado de nutrición, por lo que actualmente se considera que el IGF-I y la IGFBP-3 constituyen los dos parámetros más importantes para evaluar el estado de nutrición en condiciones subclínicas, para realizar el control evolutivo de los hipocrecimientos de origen nutricional y para valorar la respuesta de estos pacientes a diferentes tratamientos e intervenciones dietéticas (Davenport ML. 1990).

Por otro lado se cree que la disminución de la disponibilidad de glucosa que ocurre en estas circunstancias produce un descenso en los niveles de insulina, lo que condiciona un aumento en la producción de IGF-BP1 que reduce la biodisponibilidad del IGF-I (Le Roith D. 1997). Estos cambios hormonales asociados a la malnutrición probablemente representan un mecanismo de adaptación diseñado para reducir la síntesis de proteínas y la producción de energía, permitiendo así la redistribución de nutrientes hacia órganos más vitales (Gluckman PD. 1994).

Para algunos autores las modificaciones en el eje de las GH-IGFs relacionadas con la malnutrición podrían ser explicadas en parte por el déficit de cinc, que conduciría a una inhibición de la síntesis de factores de crecimiento (Roth HP. 1994).

1.2 CINC

El aporte de energía es imprescindible para el crecimiento normal, ya que de él dependen todos los procesos bioquímicos intracelulares. Junto con la energía es imprescindible el aporte de cantidades mínimas y equilibradas de los nutrientes esenciales, siendo la acción de éstos sobre el crecimiento diferente según el papel que desempeñan en el metabolismo celular.

En relación a los nutrientes esenciales, se sabe que tanto en clínica como en modelos animales, la carencia de distintos micronutrientes si es lo suficiente intensa y prolongada repercute sobre el estado de nutrición y crecimiento longitudinal.- Existen sin embargo diferencias en las manifestaciones que provocan la deficiencia de cada uno de ellos. La alteración del crecimiento es en unos casos una manifestación precoz y constante, mientras que en otros es un síntoma secundario que aparece tardíamente., y esta diferencia entre los tipos de respuesta, ha permitido a Golden, (Golden MHN. 1992) clasificar los nutrientes de acuerdo a la repercusión que su carencia tiene sobre el crecimiento en dos grupos: Tipo I y Tipo II. La respuesta a la deficiencia de los Nutrientes Tipo I, se expresa por signos carenciales específicos sin afectación primaria del crecimiento.- En el caso de los Nutrientes Tipo II, la manifestación inicial es la detención del crecimiento.

El selenio y el cinc son los dos nutrientes que mejor ejemplifican ambos tipos de respuesta.

Los denominados nutrientes tipo I como el hierro, el calcio, el selenio y la mayor parte de las vitaminas, tienen órganos de depósito y cumplen funciones específicas en el organismo. Su déficit da lugar a enfermedades o cuadros clínicos que afectan solamente a algunos órganos o funciones del organismo manifestándose por tanto de forma específica

Por el contrario, los nutrientes tipo II, también llamados nutrientes del crecimiento, entre los que se encuentra el cinc, no tienen depósitos conocidos en el organismo, forman parte de la estructura y de las vías metabólicas de todas las células del organismo y es difícil identificar el déficit por las técnicas

habituales de estudio ya que durante largo tiempo se manifiestan solamente por la detención del crecimiento en longitud. (Milner JA. 1990)

El Cinc es un oligoelemento esencial (Fomon SJ. 1995), tiene un peso atómico de 65,37. Generalmente se encuentra como un ión divalente Zn (II). El cinc esta contenido en productos de origen marino (ostras, crustáceos) carnes rojas, derivados lácteos, huevos y cereales integrales (Rubio C, 2007).

El cinc procedente de alimentos vegetales esta menos biodisponible debido a la presencia de ácido fítico, que inhibe su absorción. Esta sustancia se encuentra en elevadas concentraciones en semillas de cereales (en el germen de maíz un 90 %, mientras que en el trigo y arroz se localiza en las cubiertas externas), leguminosas y oleaginosas. El contenido en fitatos de los cereales es variable, ya que guarda relación con los procedimientos a los que se les someta, como: el tratamiento térmico, la fermentación (citaza endógena) y panificación (levadura), la molienda (al separar el salvado, se eliminan grandes cantidades), la extracción selectiva, etc.

El cinc, es un componente clave de la arquitectura y la función celular en el organismo. El cinc, actúa como cofactor y como integrante de al menos 200 enzimas, como aldolasas, deshidrogenasas, esterasas, peptidasas, fosfatasa alcalina, las metaloproteínas, las oxido-reductasas, transferasas, anhidrasa carbónica, superóxido-dismutasa (acción anti-oxidante) y ADN y ARN polimerasas, implicadas en el metabolismo energético y de los hidratos de carbono, en las reacciones de biosíntesis y degradación de proteínas, en procesos biosintéticos de ácidos nucleicos y compuestos hemo, en el transporte de CO₂, en las funciones inmunitarias, en la replicación celular (Schlesinger L. 1992) (Shankar AH. 1998) (Roy SK. 1997). También desempeña un papel importante en la mineralización ósea y en la resistencia celular al daño de los radicales libres, mediante la estabilización de las membranas celulares.

El cinc es también uno de los principales elementos traza con mayor prevalencia en el cerebro (Sawashita J. 1997). Diversos estudios evidencian

que puede ser desempeñar un papel importante en el desarrollo cerebral durante el periodo fetal y la infancia (Sandstead HH. 1998) (Black MM. 1998) (Ashworth A. 1998)

El cinc desarrolla también un importante papel en la transcripción génica. Numerosos factores de transcripción contienen un territorio funcional denominado "dedo de cinc" compuesto por aproximadamente 30 aminoácidos alrededor de un ión de cinc. El "dedo de cinc", que contiene factores de transcripción desempeña un importante papel en las interacciones proteína-ADN, ó proteína-ARN. (Dreosti IE. 2001).

El cinc es un nutriente esencial para la embriogénesis y el crecimiento fetal. Se ha demostrado que el déficit de cinc durante la gestación, si es severo, puede condicionar abortos y malformaciones congénitas (anencefalia). El déficit moderado aumenta el riesgo de bajo peso al nacimiento, retraso del crecimiento intrauterino, parto prematuro, parto instrumental y cesárea. También se ha comprobado que la administración de suplementos de cinc durante el embarazo aumenta la duración de la gestación en 0.3-1 semana y reduce la incidencia de partos pretérmino en un 36% (Caulfield LE. 1998). En la infancia, el déficit de cinc tiene una repercusión negativa en el sistema endocrino, interfiriere en el metabolismo de las hormonas tiroideas, los andrógenos y la GH, condicionando, entre otras manifestaciones clínicas, un fallo en el crecimiento (Milner JA. 1990) (Fomon SJ. 1995) (Hambidge KM. 1986).

Se ha comprobado que en los niños con déficit de hormona de crecimiento (GH) tratados con dicha hormona, se produce un descenso significativo en los niveles séricos de cinc y que la administración de suplementos de cinc aumenta la tasa de crecimiento en estos pacientes (Cheruvanky T. 1982) Algunos estudios han demostrado que la suplementación con cinc durante la lactancia mejora el desarrollo motor de los niños (Black MM. 1998) (Friel JK. 1985) (Lonnerdal B. 1994) (Walravens PA. 1992), aunque en otros estudios no se objetiva este efecto (Black MM. 2004).

Estudios realizados en animales de experimentación con déficit de cinc han constatado que se produce un descenso en los niveles séricos de IGF-I durante la depleción de cinc, aumentando de nuevo tan pronto como se aporta cinc en la dieta (Cossack ZT. 1988).

Un metaanálisis de estudios de suplementación con cinc, llevado a cabo en niños menores de 13 años (Brown KH, 1998), demuestra que la suplementación con cinc tiene un efecto positivo en el crecimiento lineal.

Otro metaanálisis (Lukacik M. 2008) demuestra que además de las ventajas terapéuticas de este nutrientes en las diarreas ya informadas, (Patel AB. 2005) la administración de suplementos de cinc oral reduce la duración y gravedad de los episodios de diarrea aguda y de diarrea persistente, si bien los mecanismos por los que el cinc ejerce su efecto antidiarreico no son aclarados.

1.2.1 Cinc y factores de crecimiento en los niños con bajo peso al nacimiento.

La repercusión de los desequilibrios nutricionales en el crecimiento es más intensa en los periodos en los que la velocidad de crecimiento es mayor, como ocurre en el primer año de vida. Dentro de esta etapa el riesgo de repercusión de los trastornos nutritivos en el crecimiento es mayor si se trata de un niño con bajo peso al nacimiento.

La relación entre el status de cinc y el crecimiento en este grupo de niños ha centrado la atención de algunos autores, dado que estos niños tienen un riesgo elevado de déficit de cinc (Shaw JC. 1979) (Díaz-Gómez NM. 1996) (O'Brien KO. 1999), y con frecuencia presentan un retraso del crecimiento. Hay múltiples factores que pueden contribuir a ello. Por una parte, las reservas de nutrientes, que en condiciones normales el feto va adquiriendo al final de la vida intrauterina, en el prematuro van a estar muy reducidas. Por otro lado, los requerimientos de nutrientes en estos niños son mucho mayores por su rápido ritmo de crecimiento. A todo ello debemos de sumar su limitada

capacidad para absorber y retener nutrientes, debido al menor desarrollo de su aparato digestivo, la inmadurez renal y la frecuente presentación de patología asociada que compromete aún más su alimentación aumentando el riesgo de deficiencias nutricionales (Friel JK. 1994).

Todo ello explica que los recién nacidos prematuros tengan menores reservas totales de cinc y concentraciones hepáticas más bajas que nacidos a término (Altigani M. 1989) (Friel .1984).

Los niños que nacen con bajo peso, debido a un retraso del crecimiento intrauterino, presentan problemas metabólicos y nutricionales específicos. Durante el periodo fetal, pueden haber estado sometidos a un flujo sanguíneo placentario disminuido, que condiciona un menor intercambio placentario de minerales. Por otro lado, estos niños muestran una disminución de la absorción de grasas y de proteínas y un hipermetabolismo relativo. Si desde las primeras semanas de vida no se les proporciona un aporte energético elevado es posible que no se produzca un crecimiento de recuperación adecuado (Reifen. 1993).

Se han descrito varios casos de deficiencia de cinc en recién nacidos prematuros menores de 1500 g, especialmente en los alimentados con leche materna exclusiva y en los que recibían nutrición parenteral de forma prolongada (Obladen M. 1998).

Los cuadros de déficit de cinc en la infancia se caracterizan por cursar con: detención del crecimiento, anorexia, irritabilidad, dermatitis, (Piela Z. 1998) defectos de la función inmune, trastornos del comportamiento y cognitivos.

1.2.2. Recomendaciones sobre el aporte de cinc en la dieta del lactante.

La principal fuente de cinc en la dieta del lactante es la leche. Su concentración en la leche materna, cambia a lo largo de la lactancia (Poiffait A. 1994). La concentración de cinc en el calostro humano varía 4 a 10 mg/L y

disminuye durante las primeras semanas de lactancia, de tal manera que en la leche humana madura su concentración media es de 0.6-3.7 mg/L (Paupé A. 1996). El contenido de cinc es mayor en la leche producida tras un parto prematuro (3.9-5.3 mg/L durante el primer mes de lactancia) (Anderson GH. 1985). Su concentración en la leche materna es inferior a la de vaca, pero su biodisponibilidad y absorción es mejor que el de las leches artificiales (Wastney ME. 1999) (Krebs NF. 1994), se cree que ello es debido en parte al hecho de que mientras que el cinc de la leche materna está unido fundamentalmente al citrato, (Casey CE. 1995) el de la leche artificial está unido a la caseína, lo que dificulta su absorción.

El National Research Council (Food and Nutrition Board) de 1989 ha aumentado en un 67% las recomendaciones sobre aportes de cinc en el primer año de la vida, pasando de 3 mg/día a la cifra actual de 5 mg/día. Por otro lado, las normas para la elaboración de las fórmulas lácteas fijan como límites permitidos para el contenido en cinc, entre 0.5 y 1.5 mg/100 kcal (FAO/OMS Codex Alimentarius Commission, ESPGAN Committee on Nutrition). En nuestro país el contenido declarado de cinc de la mayor parte de las leches artificiales comercializadas para lactantes normales es de 0.50-0.75 mg/100 kcal (3.6-5.0 mg/L).

En cuanto a las fórmulas para lactantes con bajo peso al nacer, la Asociación Americana de Pediatría y la ESPGAN recomiendan que estas fórmulas contengan entre 0.55 y 1.1 mg de cinc/100 kcal, lo que conduce a una ingesta de cinc entre 0.7 y 1.4 mg/Kg./día (Hambidge KM. 1989). Sin embargo, autores, como Friel, y cols. (Friel JK. 1993) sostienen que la cantidad de cinc contenida en las fórmulas lácteas (0.5 mg/100 kcal) habitualmente utilizadas para la alimentación de los niños prematuros tras ser dados de alta del hospital, puede ser insuficiente y podría estar relacionada en parte, con el retraso de crecimiento que se presenta en muchos niños con bajo peso al nacimiento. Estos autores demuestran una mejora en la velocidad de crecimiento longitudinal y en el desarrollo motor en prematuros a los que se administró durante 6 meses una fórmula láctea con un contenido de 1.6 mg de cinc/100 kcal. Esta es una de las razones por las que se ha

recomendado aumentar el límite superior del contenido en cinc de las fórmulas para niños con bajo peso al nacimiento, ampliándose hasta 1.5 mg/100 kcal en la propuesta de IDACE (1998). En la misma se fija como contenido mínimo de cinc 0.5 mg/100 kcal, mientras que las últimas recomendaciones de LSRO (2002) establece unas cifras mínimas superiores: 1.1 mg/100 kcal.

Se ha demostrado que la ingesta de cantidades moderadas de cinc puede interferir en la absorción del cobre (Ballabriga A. 1998). El hecho de que una excesiva ingestión de cinc reduzca la absorción del cobre es un motivo de preocupación. Por esta razón se recomienda que la proporción molar cinc/cobre no supere el valor de 20 en las fórmulas infantiles. (Klein CJ. 2002)

También se ha descrito una interacción entre el cinc y el hierro, pero ésta solo se presenta con la ingesta de cantidades elevadas de cinc, y es poco probable que ocurra por añadir cinc a la alimentación del lactante (Fomon SJ. 1995) (Whittaker P. 1998).

1.2.3. Valoración de la situación nutricional del cinc

Los niveles séricos de cinc se pueden afectar por diversas circunstancias. En estados catabólicos el cinc es liberado de los tejidos y pasa a los líquidos extracelulares, por lo que las concentraciones plasmáticas pueden ser normales e incluso elevadas pese a existir una carencia de cinc.

Por otro lado, en adultos se ha comprobado que las infecciones causan un descenso en los niveles circulantes de cinc, aunque en los estudios realizados en niños no se ha observado esta asociación (Brown KH. (2) 1998)

La mayoría de los autores consideran que los niveles séricos de cinc constituyen un índice útil de la ingesta dietética reciente. Al contrario de lo que sucede con el cinc sérico, la concentración de cinc en los eritrocitos disminuye lentamente en los periodos de carencia de cinc y puede reflejar su

estado nutricional a largo plazo (Van Wouwe JP. 1991) En la actualidad existen pocos datos sobre la concentración de cinc intraeritrocitario en el recién nacido y lactante.

1.2.4 Respuesta a la suplementación con cinc

Las dificultades para valorar la situación nutricional del cinc hacen que la respuesta del crecimiento al suplemento de cinc constituya un medio útil para detectar el déficit de cinc. Se han realizado algunos estudios con intervenciones nutricionales controladas dirigidos a mejorar el crecimiento de los niños con bajo peso al nacer (Friel JK. 1993) (Castillo-Durán C. 1995) (Lira PIC. 1998) (Díaz-Gómez M.2003)

1.3 COBRE

Es un elemento traza esencial. Su principal papel biológico consiste en una transferencia intermedia de electrones en las reacciones redox. El cobre funciona como cofactor de la actividad catalítica en numerosos enzimas con importante actividad redox, como la citocromo- c- oxidasa, la ceruloplasmina, las aminaoxidadas, y las superóxido dismutasa. Las primeras de estas enzimas participan en la síntesis de tejido conectivo y colágeno, sistema de transporte de electrones y el metabolismo energético, metabolismo del hierro (la ceruloplasmina), mientras que la superóxido dismutasa, es un agente oxidante de radicales libres. Todos los signos de deficiencia de cobre, suelen relacionarse con la actividad deficiente de estas enzimas (Manual de Nutrición Pediátrica. 2006)

El consumo de cobre de lactantes suele ser bajo, debido a que la leche materna solo tiene 0,2 a 0,4 mg de cobre/L,, y las fórmulas para lactantes se fortifican en general en una concentración parecida (0,4-0,6 mg/L)

Estudios realizados en lactantes prematuros con isótopos estables, así como balances llevados a cabo en recién nacidos término y, estudios con radioisótopos en animales de experimentación, demuestran mayor disponibilidad de cobre en la leche materna que en fórmulas a base de leche de vaca ó en la propia leche de vaca, siendo la absorción del cobre en la leche materna es de un 25%, mientras que en la leche de vaca es del 18% . Este nivel de consumo de cobre parece adecuado en los recién nacido a término sanos, ya que la deficiencia de cobre es rara en niños alimentados exclusivamente con leche humana. (Lonnerdal B, 1998).

Entre los factores de la dieta que se sabe afectan la absorción de cobre de forma negativa, se encuentra la concentración elevada de ácido ascórbico, cinc y hierro.

Las recomendaciones de contenido de cobre en las fórmulas lácteas para la alimentación de recién nacidos prematuros se establecen en 90 µg/100 Kcal. (AAP 1985) (ESPGAN 1987), y para la alimentación de recién nacidos

prematuros tras el alta, 79-120 $\mu\text{g}/100 \text{ Kcal}$.(Lucas A, 2001) (Carver JD,2001) (Hall RT, 2000)

Los recién nacidos prematuros, tienen reservas hepáticas de cobre sustancialmente mas bajas, (se acumulan sobre todo en el tercer trimestre). Se han documentado las manifestaciones clínicas de la deficiencia de cobre, que consisten en anemia, neutropenia, anomalías esqueléticas, despigmentación de la piel y del cabello, y posiblemente alteraciones del sistema nervioso central (Uauy R. 1998). También se afecta el sistema inmunitario, que se refleja en una menor capacidad fagocítica de los neutrófilos y defecto en células inmunitarias.

Los parámetros empleados para evaluar el estado del cobre incluyen cobre y ceruloplasmina en suero, cobre en cabello (valor limitado) y, superóxido dismutasa en eritrocito.

1.4 TOXICIDAD POR COBRE Y CINC

La toxicidad clínica por cinc y por cobre, de causa dietética, es prácticamente inexistente. Solo se han descrito la presentación de toxicidad aguda con dosis muy altas, superiores a los 200 mg de cinc, con síntomas consistentes en: dolor abdominal, diarreas, náuseas y vómitos, irritabilidad, dolor de cabeza y letargia. Para que se presente una intoxicación crónica, que se manifiesta por una insuficiencia grave de cobre, con anemia y neutropenia, y anomalías en la función inmunitaria, se requiere la ingestión de dosis superiores a los 100 mg de cinc durante varios meses.

Por lo que respecta al cobre, los pocos casos de intoxicación aguda que se han presentado han coincidido con concentraciones séricas de cobre extremadamente altas (superiores a 1000 µg/dl); los síntomas son: náuseas, vómitos y diarreas, anemia hemolítica, lesión tubular renal y lesión hepática. La intoxicación crónica es también infrecuente, se da en la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar y otros síndromes colestáticos (Fomon SJ. 1995) .

2. JUSTIFICACION Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACION

Los recién nacidos pretérmino, corren grave riesgo de presentar deficiencias de cinc, cobre y otros micronutrientes, y a menudo presentan retraso del crecimiento. Son muchos los factores contribuyentes que pueden explicar esta situación.

Como consecuencia de la menor duración del embarazo y de la inmadurez del tracto gastrointestinal, estos recién nacidos poseen unos menores depósitos corporales. Los recién nacidos prematuros, tienen también una gran demanda de nutrientes debido a al rápido crecimiento postnatal y un mayor riesgo representar enfermedades intercurrentes, lo que significa que la ingestión de nutrientes puede ser inadecuada los primeros meses de vida.

Se han realizado diversos estudios controlados de intervención nutricional en un intento de mejorar el crecimiento de los recién nacidos prematuros. Estos estudios han demostrado que el suplemento de cinc ejerce una influencia positiva sobre el crecimiento lineal (Castillo-Duran C. 1995) (Friegel JK. 1993), el desarrollo motor, el aumento ponderal y la menor prevalencia de diarrea. (Lira PIC. 1998).

Ni estos estudios realizados en recién nacidos prematuros ni otros ensayos clínicos sobre suplementos con cinc a distintas edades (vida fetal, infancia, adolescencia), han investigado el efecto de cinc sobre la composición corporal estimada mediante análisis de impedancia bioeléctrica y sobre los factores de crecimiento similares a la insulina (IGFs) y sus proteínas transportadoras.

Por esta razón, decidimos abordar este campo de la investigación.

2.2. OBJETIVOS:

Objetivo principal:

El principal objetivo de este estudio fué determinar si la administración de suplementos de cinc tenía algún efecto en el crecimiento y en la composición corporal de los lactantes prematuros.

Objetivos secundarios:

1- Analizar la relación que pueden guardar el IGF-I, IGBFP-1 e IGFBP-3 entre si y con el crecimiento de los lactantes prematuros durante el primer año de vida postnatal y la influencia que sobre ellos ejerce la administración de suplementos de cinc.

2- Determinar si la administración de cinc tenía algún efecto sobre el desarrollo cognitivo a los 4 años de edad, valorado por el test de Mc Carthy (Mc Carthy D, 1997)

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 SUJETOS DE ESTUDIO:

Incluimos en el estudio a 40 lactantes prematuros seleccionados al azar de entre aquellos niños ingresados en un servicio de neonatología, que cumplieran los siguientes criterios:

Criterios de inclusión:

- Peso al nacimiento comprendido entre 1000 y 2500 gr.
- Edad gestacional inferior a las 37 semanas.
- Peso adecuado para su edad gestacional (AEG) (peso al nacimiento entre el percentil 10 y 90 de las curvas de peso-edad gestacional de Lubchenco).
- Situación clínica estable.
- Alimentación con una fórmula láctea, administrada por succión o por sonda nasogástrica.
- Consentimiento informado de los padres para participar en el estudio.

Criterios de exclusión:

- Lactancia materna.
- Imposibilidad de acudir a las consultas de seguimiento previstas a Las 40 semanas, 3, 6, 9, 12 meses de edad corregida y 4 años.
- Presentar cualquier alteración o enfermedad grave que afectase al sistema nervioso central (como hemorragia cerebral o hidrocefalia), a la función pulmonar (como broncodisplasia pulmonar severa), a la función renal o hepática.
- Presentar cualquier malformación congénita.

3.2 DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio unicéntrico prospectivo, de distribución aleatoria, doble ciego, controlado con placebo, en dos grupos paralelos de lactantes.

3.2.1. Aleatorización

Entre las 34-35 semanas de edad postconcepcional, se seleccionaron aquellos lactantes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Una vez que los padres fueron informados sobre los procedimientos del estudio (Anexo I) y dieron su consentimiento por escrito, una persona que no intervino en los controles evolutivos de seguimiento, usando tablas de randomización, asignó a cada niño a uno de los dos grupos de estudio (al grupo placebo, alimentados con una fórmula infantil, o al grupo suplementado, alimentados con la fórmula infantil suplementada con cinc y cobre), mediante una letra (A o B) a razón de 1:1.

3.2.2. Técnicas de enmascaramiento.

Para mantener el carácter ciego del estudio solamente la persona encargada de suministrar a los padres las fórmulas lácteas conocía a que letra (A o B) correspondía cada grupo de estudio (suplementado o placebo). Esta persona no intervino en los controles evolutivos. Con el fin de evitar la subjetividad de los resultados, los investigadores encargados del examen físico y de las pruebas analíticas desconocieron el grupo al que había sido asignado el paciente. Los padres tampoco conocieron el grupo en el que fue incluido su hijo. Por esta razón en la etiqueta de las muestras no se especificó su contenido.

3.2.3 Esquema de tratamiento

Los suplementos se prepararon añadiendo sulfato de cinc y cobre a la fórmula láctea durante su elaboración (por la industria láctea de alimentación infantil),

de manera que se alcanzara una concentración final de cinc de 10 mg/L (1.49 mg/100 Kcal.) y de cobre de 0.6 mg/L. (0.08 mg/100 Kcal.)

En el grupo placebo se administró la misma fórmula sin suplementar, con un contenido de 5 mg/L de cinc (0.75 mg/100 Kcal.) y 0.4mg/L de cobre. Todos los demás componentes de la fórmula eran los mismos. (Tabla 1)

COMPOSICION DE NUTRIENTES DE LAS FÓRMULAS DE ESTUDIO ESTANDAR Y SUPLEMENTADA (por 100 ml.)

	Fórmula estándar	Fórmula suplementada
Energía (kcal)	67.0	67.0
Proteínas (gr)	1.5	1.5
Grasas (gr)	3.4	3.4
Hidratos carbono (gr)	7.7	7.7
Sodio (mg)	16.0	16.0
Potasio (mg)	66.0	66.0
Calcio (mg)	42.0	42.0
Fósforo (mg)	21.0	21.0
Cloro (mg)	44.0	44.0
Hierro (mg)	0.8	0.8
Cinc (mg)	0.5	1.0
Cobre (µg)	40.0	60.0

Tabla 1.-Las concentraciones de cinc y cobre en las fórmulas se confirmaron en nuestro laboratorio mediante análisis químico.

Los lactantes prematuros incluidos en los dos grupos de estudio recibieron a partir del primer mes de vida postnatal, como prevención de la anemia ferropénica, 5 mg/día de sulfato ferroso y como prevención del raquitismo: 200 UI/día de vitamina D3, ambas por vía oral.

Se indicó a los padres que administraran el preparado de hierro 20-30 minutos antes de la toma de leche, para mejorar su absorción.

Se ha descrito que el hierro, cuando se administra en dosis altas, puede interferir en la absorción del cinc (Whittaker P. 1998). La pauta de

administración seguida en nuestro estudio (una sola vez al día, 20 minutos antes de la toma y a una dosis baja) es poco probable que pueda haber afectado la absorción del cinc suministrado con la fórmula.

Los fitatos de la dieta inhiben la absorción del cinc. Se ha comprobado que la biodisponibilidad del cinc en las leches artificiales a base de proteína de soja es menor que la de las fórmulas a base de leche, lo que guarda relación con el mayor contenido en fitato de la proteína de soja. También se sabe que el ácido fólico en dosis alta puede interferir con la absorción intestinal de cinc (Fuller NJ. 1992) Por este motivo se comprobó que ningún niño recibiese leches a base de proteínas de soja, ni ácido fólico durante el periodo de estudio.

3.2.4 Desarrollo del estudio.

Los datos iniciales fueron recogidos en la unidad neonatal a las 36 semanas de edad postconcepcional, momento en que se inició la administración de los suplementos de cinc o el placebo.

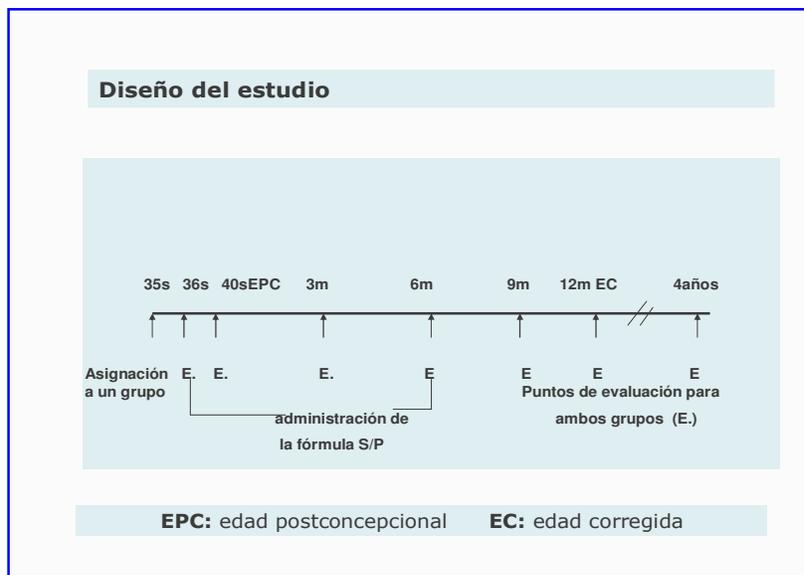
Tras ser dados de alta del hospital se proporcionó a los padres las fórmulas lácteas y se les dio instrucciones sobre como prepararlas. Se les indicó, que no dieran ningún otro alimento distinto de la fórmula infantil hasta la visita de los 3 meses. Se mantuvo un registro de la cantidad de envases proporcionados a los padres de cada paciente incluido en el estudio.

Los niños acudieron a controles clínicos a las 40 semanas de edad postconcepcional, y a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad corregida (calculada descontando a su edad postnatal el tiempo de prematuridad) y a los 4 años de edad.

En cada visita, se realizó al paciente un examen físico, se midieron las variables antropométricas, se estimó el agua corporal total por impedancia bioeléctrica y se recogió una encuesta alimentaria de los 3 días anteriores, validado por el método Goldberg y cols (Goldberg GR. 1991) anotándose el

tipo y la cantidad de alimentos consumidos. La ingestión diaria media de calorías , proteínas , cinc y cobre, se calculó utilizando la tabla de composición de los alimentos (Mataix J, 1998) (Holland B, 1991) Los registros dietéticos hasta los 3m de edad corregida, solo consistieron en el volumen diario de ingestión de fórmula láctea. Los alimentos sólidos se incluyeron en todos los casos después de la evaluación de los tres meses Al inicio del estudio (36 semanas de edad postconcepcional), y en los controles de las 40 semanas de edad postconcepcional, 3, 6, 9 y 12 meses de edad corregida, se obtuvieron muestras de sangre. A los 4 años de edad, se les tomaron medidas antropométricas para valorar el efecto de la suplementación sobre el crecimiento a largo plazo, y se les aplicó la escala de desarrollo de Mc Carthy.

En cada visita se registró toda la medicación, incluidas las vitaminas y minerales, que el niño había recibido desde la última revisión y las razones de su empleo.



3.2.5. Número de sujetos y justificación del mismo:

El objetivo del estudio fue comprobar si se rechaza o acepta la hipótesis nula de no haber diferencias de los suplementos de cinc frente al placebo con respecto a la variable principal de valoración (crecimiento en longitud). Para calcular el tamaño de la muestra, se aplicó la fórmula de Carne X:

$$n = [(2 \times s^2) / \theta^2] \times f$$

donde **n** es el número de sujetos a estudiar, **s** es la varianza de la variable investigada, **θ** es el nivel de sensibilidad en la comparación, la diferencia de medias que se pretende detectar entre los dos grupos de estudio en la variable investigada y **f**, cuantifica el nivel de protección ante los errores de primera y de segunda especie (**α** y **β**), es igual a: **(Z_α + Z_β)²**. Los valores **Z** son los valores de la distribución normal o gaussiana a que corresponden la probabilidad de error **α** y **β**.

Para una potencia del 90% (**β=0.10**), un riesgo de cometer un error de primera especie del 5% (**α=0.05**) y una prueba estadística de una cola, o unilateral (solo considera la posibilidad de que las diferencias en la variable investigada sean debidas a la suplementación con cinc, pues se descarta por ilógica la posibilidad de que el placebo sea más eficaz que el cinc), en las correspondientes tablas se obtiene un valor de **f** de 8.56.

Se sabe que la velocidad de crecimiento en el primer año de vida es de unos 24 cm/año y que la desviación típica es de 2 cm.

Para detectar una diferencia en la velocidad de crecimiento en talla de 2 cm, aplicando la fórmula anterior:

- Sensibilidad: $\theta=2$
- Variabilidad: $s^2= 2^2= 4$
- Protección errores: $\alpha=0.05$ y $\beta=0.10$; $f=8.56$
- Tamaño muestral: $n = [(2 \times 4) / 2^2] \times 8.56$

$$n = 34$$

se consideró como previsible un 15% de pérdidas, debidas a que los padres no cumplieran el protocolo, o no acudieran a los controles en las consultas de

seguimiento a la edad indicada, o abandonarían el estudio. Para compensar estas pérdidas se ajustó el cálculo del tamaño muestral, mediante la fórmula de Carne X:

$$N = n \times [1/(1-d)]$$

siendo **d** el porcentaje esperado de pérdidas (15%)

$$N = 34 \times [1/(1-0.15)]$$

$$N = 40, \text{ aproximadamente.}$$

En base a ello se consideró que se necesitaba la aleatorización del tratamiento a un total de 40 niños, 20 en cada grupo de estudio.

3.2.6 Variables estudiadas:

Se incluyeron en el estudio las siguientes variables:

Variables principales:

- ◆ Velocidad de aumento de longitud.
- ◆ Niveles séricos del insulín growth factor-I (IGF-I).

Variables secundarias:

- ✿ Peso al nacimiento, expresado en gramos.
- ✿ Edad gestacional, expresada en semanas.
- ✿ Sexo.
- ✿ Talla diana.
- ✿ Variables antropométricas:
 - Peso (gr)
 - Longitud (cm)
 - Perímetro cefálico (cm)
 - Perímetro braquial (cm)
 - Pliegues cutáneos (mm)
 - Agua corporal total, estimada por impedancia Bioeléctrica
- ✿ Ingesta diaria de energía, proteínas, cobre y cinc.
- ✿ Niveles de cinc y de cobre en suero y en las fórmulas administradas.

-
- ✿ Niveles de cinc intraeritrocitario.
 - ✿ Niveles séricos de fosfatasas alcalinas.
 - ✿ Niveles séricos de IGF-1
 - ✿ Niveles séricos de IGFBP-3.
 - ✿ Niveles séricos de IGFBP-1

3.2.7 Descripción de los métodos:

1. La **edad gestacional** fue estimada a partir de la historia materna y el test de Dubowitz.
2. El **peso al nacimiento** se recogió del historial clínico del paciente.
3. La **talla diana** se calculó a partir de la talla de los padres.
4. Las **medidas antropométricas** fueron obtenidas siempre por la misma persona, siguiendo la técnica descrita por Tanner, empleando los siguientes instrumentos
 - ✿ Longitud:(cabeza-talón), se midió en posición supina, con una aproximación de 0.1 cm, utilizando un tallímetro pediátrico Holtain (Holtain Limited. Reino Unido) de lectura directa en una escala en mm. de 300 a 940.
 - ✿ Perímetro cefálico y braquial: fueron medidos con una cinta métrica metálica que al ser inextensible evita los errores debidos a este factor.
 - ✿ Pliegues cutáneos : tricipital, bicipital, subescapular y suprailiaco: se midieron empleando un medidor Holtain (Holtain Limited. Reino Unido), graduado en mm. de 0 a 48, y que ejerce una presión constante entre los brazos de la pinza de 10 g/mm². Se realizaron dos medidas sucesivas de cada uno de los pliegues, tomando como valor la media de esas dos medidas, con una aproximación de 0.1. En cada niño se calculó la suma de los cuatro pliegues.

• Peso del niño desnudo, utilizando una báscula pesabebés electrónica, con una precisión de ± 5 gr. (Soehnle, Alemania).

5. La **velocidad de crecimiento** fue calculada determinando la diferencia entre las variable antropométricas en cada visita

6. El **nivel socioeconómico** de la familia se estableció según la puntuación de Álvarez-Dardet, (Álvarez-Dardet C.1995) teniendo en cuenta el nivel de estudios realizados por cada uno de los miembros de la pareja y la profesión desempeñada en el momento de la encuesta o en el ultimo año por ambos. Estos datos se obtuvieron mediante entrevista con los padres.

Clasificación de la clase social basada en la ocupación:

Grupo I

- I a:** Trabajadores manuales cualificados.
- I b:** Trabajadores manuales semicualificados.
- I c:** Trabajadores manuales no cualificados.
- I d:** Amas de casa.

Grupo II

- II a:** Empleados de tipo administrativo.
Trabajadores de los servicios personales y de seguridad.
- II b:** Trabajadores por cuenta propia.
- II c:** Supervisores de trabajadores manuales.

Grupo III

Profesiones asociadas a titulaciones universitarias.

Clasificación del nivel de estudios:

Se clasificaron mediante la titulación de mayor nivel obtenida, agrupándolos en 3 niveles:

Nivel I

1. a: Sin estudios
1. b: primer grado (primaria)

Nivel II:

2. a: ESO
2. b: bachiller

Nivel III:

Universitarios

Para calcular la **puntuación Z** (ó score de desviación estándar) de cada variable antropométrica, se utilizaron como valores de referencia las tablas de crecimiento intrauterino de Largo y cols (Largo RH. 1980), hasta las 40 semanas de edad postconcepcional y las tablas de Hernández y cols (Hernández M. 1985) en los controles posteriores, teniendo en cuenta la edad corregida para el tiempo de prematuridad.

Para la valoración del **agua corporal total por Impedancia Bioeléctrica**, (Ω) utilizamos el instrumento Maltron BF 905, con una configuración de electrodos tetrapolar, que introduce una corriente alterna de 800 μ A a una frecuencia fija de 50 KHz. Se calculó el índice de impedancia bioeléctrica (I.IB), dividiendo la longitud al cuadrado por el valor de la impedancia bioeléctrica (L^2 / Ω). Aplicamos la ecuación predictiva de Kushner y cols

(Kushner RF. 1992) para estimar el agua corporal total (TBW). (TBW= $0.59 \times \text{longitud}^2/\Omega + 0.065 \times \text{peso}$).

El mismo día se tomaron muestras de sangre para las determinaciones analíticas y se registró la ingesta media de alimentos de los 3 días anteriores.

Las muestras de suero fueron procesadas de inmediato o congeladas en microtubos Eppendorf a -40°C hasta el momento de su utilización.

La **ingesta diaria media** de energía, proteínas, cinc y cobre fue calculada usando la información proporcionada por los fabricantes de la fórmula infantil y tablas de composición de alimentos de Paúl y Southgate (Paul AA. 1988)

El **cinc y el cobre** se midieron mediante espectrofotometría de absorción atómica empleando un espectrofotómetro Pelkin Elmer de llama, modelo 2380. Se determinaron asimismo el contenido en cinc y cobre de 4 lotes de la fórmula láctea utilizada en el estudio (dos lotes de la fórmula suplementada y dos de la fórmula sin suplementar). Para ello se calcinaron 20 muestras de 100 mg de leche en polvo. Los valores medios y desviación estándar obtenidos para los minerales analizados fueron:

Fórmula suplementada:	cinc: 9.3 ± 0.8 mg/100 gr
	cobre: 0.65 ± 0.06 mg/100 gr

Fórmula sin suplementar:	cinc: 4.1 ± 0.3 mg/100 gr
	cobre: 0.50 ± 0.03 mg/100 gr

Las muestras de suero no necesitaron tratamiento previo para la determinación de cobre y cinc.

Para medir el **cinc intraeritrocitario**, se realizó un lavado previo de los hematíes con solución fisiológica. Se colocaron en crisoles de porcelana y a continuación se secaron en estufa de vacío. Tras pesarlos con precisión fueron calcinados. Las cenizas se diluyeron en agua desionizada estando de este modo la muestra en condiciones de ser analizada siguiendo las condiciones de trabajo del espectrofotómetro de absorción atómica especificadas por el fabricante.

Se utilizó material plástico desechable. El resto del material utilizado (crisoles, tubos de pirex, etc.) fue previamente lavado con ácido nítrico 1:1 y agua destilada y secado en estufa a 150°C, para evitar la contaminación de las muestras con los minerales que se van a estudiar.

Las **fosfatasas alcalinas** fueron medidas por el "método standard optimizado" utilizando los reactivos suministrados por Boehringer Mannheim.

La **IGFBP-3** fue medida por RIA y el **IGF-I** por RIA tras extracción con etanol y ácido clorhídrico para separar el IGF-I de sus proteínas transportadoras, evitando así que interfieran con la técnica. En ambos casos se utilizaron kits suministrados por Nichols Institute. La **IGFBP-1** fue medida por ELISA, empleando kits suministrado por Medix Biochemica.

Todas las determinaciones se efectuaron por duplicado.

La **edad mental**, se calculó aplicando la escala de desarrollo de Mc Carthy de Aptitudes y Sicomotricidad para Niños (MSCA). Esta escala es aplicable a todos los niños de edades comprendidas entre los dos años y medio y los ocho años y medio. El material y preguntas de la prueba tienen un aspecto lúdico; se presentan en forma de juego para que no provoquen tensiones. El MSCA, tiene 18 test que han sido agrupados en 6 escalas: Verbal, Perceptivo-manipulativa, Numérica, General Cognitiva, Memoria y Motricidad. El contenido de las tres primeras escalas, cuando se consideran conjuntamente constituye la Escala General Cognitiva.

-
1. Escala Vebal (V): Los test que constituyen esta escala evalúan la aptitud del niño para expresarse verbalmente, así como la madurez se sus conceptos verbales.
 2. Escala perceptivo-manipulativa (PM): Esta formada por tareas de tipo lúdico que no exigen del niño respuestas verbales, y evalúan su capacidad de razonamiento mediante la manipulación de materiales.
 3. Escala numérica(N): Evalúa la facilidad del niño para los números y su comprensión de términos cuantitativos.
 4. Escala general cognitiva (CG): esta constituida por todos los test que forman las escalas V,PM.y N. Todas estas tareas son de naturaleza cognitiva y, en su conjunto, permiten una evaluación de los procesos mentales generales del niño.
 5. Escala de memoria: cada uno de los test que la componen, evalúa en el niño la memoria de materias ó contenidos de pequeña amplitud.
 6. Escala de motricidad : Estos test evalúan la coordinación del niño en la ejecución de diferentes tareas motoras finas y no finas.

3.2.8. Aspectos éticos

3.2.8.1. Consideraciones generales.

El presente estudio, fue aprobado por el Comité Ético de investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, y se realizó de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki.

3.2.8.2. Información al paciente y consentimiento informado.

Antes de la realización del estudio, al tratarse de sujetos menores de edad, su representante legal debió otorgar el consentimiento por escrito, tras ser

informado de los objetivos del estudio, beneficios, incomodidades y riesgos previstos.

Se obtuvo el consentimiento informado de los representantes legales de cada niño que se incluyó en este estudio, según el modelo de consentimiento informado que se adjunta en el Anexo I de este Protocolo, y se entregó a los representantes legales del paciente una Hoja de Información sobre el producto y los procedimientos del estudio (Anexo I).

Quedó claro, sin la menor ambigüedad, que el representante legal del paciente podía denegar la participación en el estudio o revocar su consentimiento en cualquier momento y por la razón que fuera, sin que por ello se derivara responsabilidad ni perjuicio alguno.

3.2.8.3 .Confidencialidad.

Todos los informes y documentos relativos a pacientes incluidos en el estudio identificaron a estos únicamente mediante las iniciales de su nombre y apellidos y el número de identificación asignado en el estudio

3.2.9. Medidas para valorar el cumplimiento.

El cumplimiento fue valorado manteniendo una entrevista telefónica con los padres de cada paciente incluido en el estudio cada 2-4 semanas, en ella se les preguntó la cantidad de envases que les quedaba de las fórmulas lácteas que le entregaron. La comprobación de niveles séricos de cinc más altos en los niños suplementados también habló a favor del cumplimiento.

3.2.10. Análisis estadístico.

Los análisis estadísticos fueron realizados utilizando el paquete estadístico SPSS V 15.0

Se realizó en primer lugar un estudio descriptivo en el que se determinaron los estadísticos tanto de tendencia central como de dispersión que definen cada una de las variables incluidas en el estudio.

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas, la mediana, la media y la desviación estándar para el total de casos y para cada uno de los grupos establecidos.

Las comparaciones de medias para los grupos experimentales entre periodos de medida fueron realizadas utilizando el análisis de varianza para medidas repetidas. Los contrastes a posteriori se realizaron con procedimiento de desviación y la primera categoría de referencia. La comparación de medias en periodos transversales se realizó por medio de la prueba t de student.

Las comparaciones de proporciones se realizaron con la prueba χ^2 de Pearson.

Las correlaciones bivariadas se realizaron con el coeficiente de correlación de Pearson.

Como límite de significación se tomó el valor de $p < 0.05$.

4.RESULTADOS

Tras la asignación al grupo de estudio, los padres de un paciente rehusaron seguir con el ensayo y el recién nacido fue sustituido por otro, con objeto de mantener un número comparable de casos en ambos grupos (Figura 1).

El resto de los participantes de ambos grupos, recibió el tratamiento asignado, y completó el protocolo de estudio. En la última revisión (4 años de edad corregida) por falta de colaboración de algunos niños no se pudo obtener las medidas de los pliegues de grasa subcutánea (9 casos) ó de impedancia bioeléctrica (13 casos) ó no es pudo valorar el desarrollo mental con la Escala de Mc Carthy (8 casos).

Por problemas presupuestarios la determinación de los niveles séricos de fosfatasas óseas solo se pudo realizar al inicio del estudio y en los controles de los 3, 6 y 12 meses, pero no a las 40 semanas de edad postconcepcional, ni a los 9 meses de edad cronológica.

En algunos niños no pudimos obtener muestra de sangre suficiente para realizar los análisis por problemas en la extracción (hemólisis o cantidad insuficiente) por lo que en el total de niños estudiados no se pudieron realizar algunas determinaciones analíticas. En las tablas de resultados se indica el número de casos en que se midió cada parámetro analítico en los diferentes periodos de estudio.

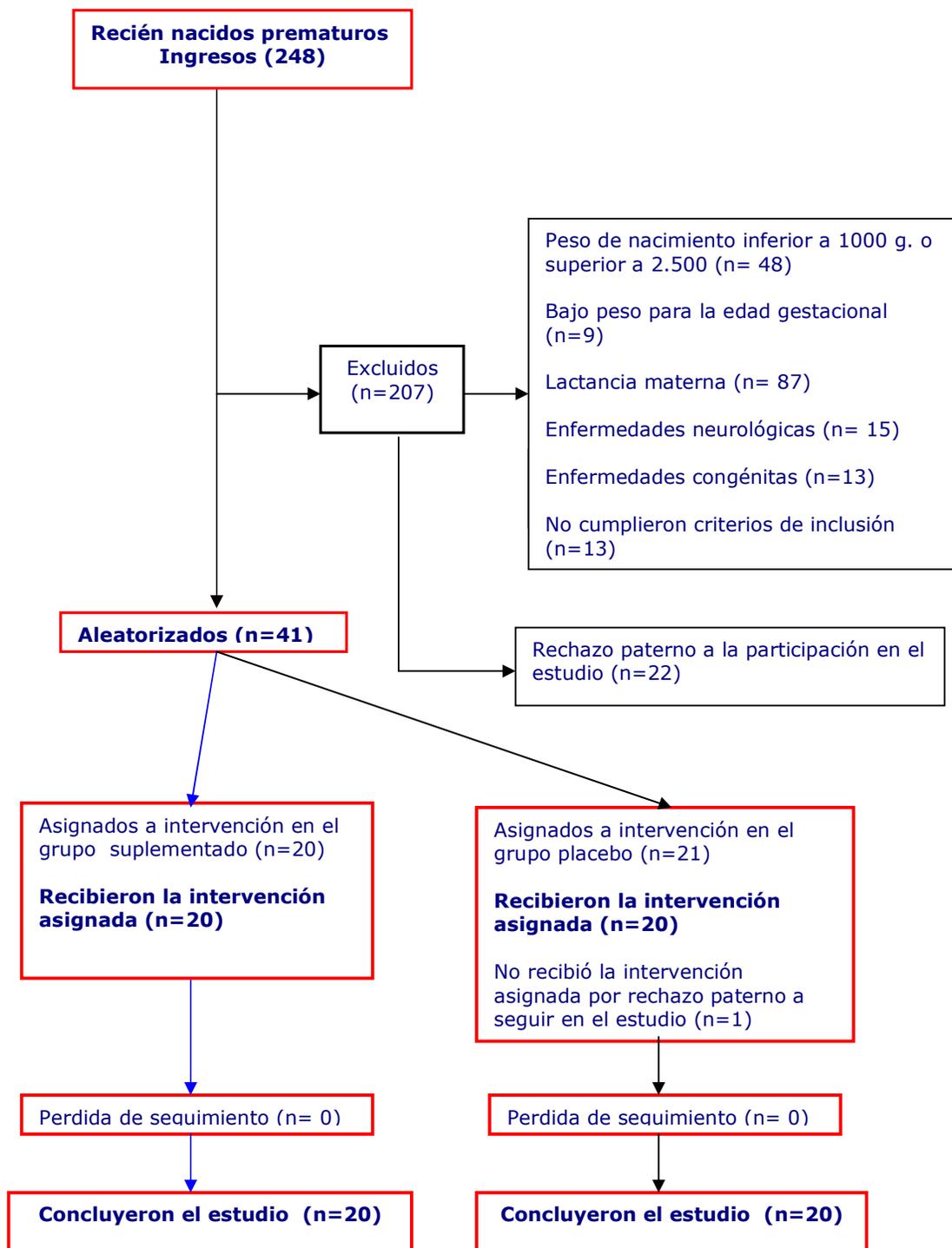


Fig. 1. Diagrama de flujo del protocolo de aleatorización de los pacientes.

4.1- DATOS BASALES:

En el momento de ingreso en el estudio, los grupos S y P, no difirieron en las variables estudiadas demográficas, clínicas ni analíticas (Tablas I, II y III).

TABLA I. CARACTERÍSTICAS DE AMBOS GRUPOS AL INICIO DEL ESTUDIO (36 SEMANAS DE EDAD POSTCONCEPCIONAL).

	GRUPO S	GRUPO P	p
Nº de sujetos	20	20	
Sexo H/M	13/7	8/12	0.113
E. Gestacional en semanas (m±ds)	32.2±2.3	31.9±1.8	0.595
Peso nacimiento en gramos (m±ds)	1.645±440	1750±387	0.656
Apgar 1 minuto (m±ds)	6.9±2.4	5.8±2.5	0.262
Apgar 5 minutos (m±ds)	8.0±1.9	7.8±1.3	0.769
Talla diana niños en cm. (m±ds)	175.2±4.7	175.8±4.8	0.788
Talla diana niñas en cm.(m±ds)	162.2±6.4	159.6±4.2	0.220
Ocupación materna (n y %)			
Nivel I	14 (70)	15 (75)	0.925
Nivel II	6 (30)	5 (25)	
Estudios maternos (n y %)			
Nivel I	1 (5)	2 (10)	0.831
Nivel II	14 (70)	13 (65)	
Nivel III	5 (25)	5 (25)	
Ocupación paterna (n y %)			
Nivel I	2 (10)	2 (10)	0.105
Nivel II	14 (70)	18 (90)	
Nivel III	4 (20)	0 (0)	
Estudios paternos (n y %)			
Nivel I	4 (20)	0 (0)	0.104
Nivel II	13 (65)	17 (85)	
Nivel III	3 (15)	3 (15)	

Grupo S: Grupo suplementado **Grupo P:** Grupo placebo Los valores se expresan como media ± desviación estándar ó como número de casos y porcentaje

Ocupación: **Nivel I:** Trabajadores manuales. **Nivel II:** Empleados de tipo administrativo. Trabajadores de los servicios personales y de seguridad. Trabajadores por cuenta propia. Supervisores de trabajadores manuales. **Nivel III:** Profesiones asociadas a titulaciones universitarias.

Estudios: **Nivel I:** Sin estudios. Educación primaria. **Nivel II:** Estudios de ESO y bachiller. **Nivel III:** Estudios universitarios

TABLA II. VARIABLES ANTROPOMETRICAS EN AMBOS GRUPOS AL INICIO DEL ESTUDIO (36 SEMANAS DE EDAD POSTCONCEPCIONAL).

	GRUPO S m±ds	GRUPO P m±ds	p
Peso (gr.)	2.267±280	2.292±147	0.810
Longitud (cm.)	45,2±2,1	45,9±1,6	0.308
Índice ponderal	2,4±0,2	2,4±0,2	0.283
Perímetro cefálico (cm.)	32,9±1,3	32,9±0,7	0.961
Perímetro braquial (cm.)	8,4±0,6	8,5±0,4	0.541
Suma de los 4 pliegues de Grasa subcutánea (mm.)	15,8±2,5	17,2±2,8	0.078
Impedancias bioeléctrica (Ω)	716,6±29,5	728,8±59,7	0.693
Índice IB	2,89±0,26	2,92±0,31	0.611
Agua corporal estimada (%)	82,2±4,6	83,1±5,9	0.340

Grupo S: Grupo suplementado. (N: 20) **Grupo P:** Grupo placebo.(N: 20)

Índice IB: Índice de Impedancia Bioeléctrica =Longitud²/ Impedancia

TABLA III. VARIABLES ANALITICAS EN AMBOS GRUPOS AL INICIO DEL ESTUDIO (36 SEMANAS DE EDAD POSTCONCEPCIONAL).

	GRUPO S		GRUPO P		P
	m±ds	N	m±ds	N	
Hemoglobina (g/dl)	10,2±1,8	19	10,7±2,6	20	0,723
Cinc en eritrocitos (µg/dl)	28,3±10,9	17	25,3±11,9	20	0,584
Cinc en suero (µg/dl)	66,6±19,7	20	77,9±22,9	20	0,113
Cobre en suero (µg/dl)	50,0±18,9	12	58,2±23,9	15	0,324
Fosfatasas alcalinas (UI/L)	329,8±88,2	19	333,8±124,4	19	0,799
Fosfatasas óseas (UI/L)	70,0±27,2	18	74,0±21,6	15	0,643
IGF-1 (ng/ml)	67,7±26,8	20	74,6±28,3	20	0,670
IGFBP-3 (ng/ml)	1.199±444	20	1.582±1.044	19	0,292
IGFBP-1 (ng/ml)	35,8±33,9	18	32,3±30,1	18	0,804

Grupo S: grupo suplementado **Grupo P:** grupo placebo

4.2- INGESTA NUTRICIONAL

Las ingestas calculadas de calorías y proteínas, no fueron mayores en el grupo suplementado respecto al grupo placebo en ningún momento del estudio (Tabla IV).

A las 40 semanas de edad postconcepcional, la ingesta media de cinc en el grupo suplementado, fue casi el doble que en el grupo control, y lo mismo ocurrió a los 3 y 6 meses de edad corregida.

La ingesta de cobre también fue significativamente mayor en el grupo suplementado respecto al grupo placebo durante el periodo de suplementación, ya que en la fórmula suplementada con cinc, también se añadió cobre. (contenido en cobre de la fórmula que recibió el grupo suplementado: 60µg/100 ml; contenido de la fórmula del grupo placebo: 40µg/100ml).

La introducción de alimentación complementaria a los 6 meses de edad corregida, se acompañó de una disminución de la ingestión de leche en ambos grupos

No hubo diferencia significativa entre ambos grupos, en los datos de ingesta nutricional, después de terminar el periodo de suplementación (9 y 12 meses de edad corregida).

Las fórmulas lácteas administradas a los niños incluidos en el estudio fueron bien toleradas. Ningún lactante presentó reacciones adversas ó efectos secundarios.

TABLA IV. INGESTA NUTRICIONAL EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	INGESTA	GRUPO S m±ds	GRUPO P m±ds	P
36 semanas EPC	Vol.leche(ml/Kg/d) Energía (Kcal/Kg/d) Proteínas (g/Kg/d) Cinc (mg/Kg/d) Cobre (mg/Kg/d)	170±23 123±14 3.5±0.4 0.88±0.09 0.11±0.01	184±20 129±13 3.6±0.4 0.91±0.09 0.11±0.01	0.10 0.18 0.57 0.18 0.35
40 semanas EPC	Vol.leche(ml/Kg/d) Energía (Kcal/Kg/d) Proteínas (g/Kg/d) Cinc (mg/Kg/d) Cobre (mg/Kg/d)	217±34 143±24 3.2±0.5 1.94±0.58 0.13±0.02	203±23 136±16 3.0±0.3 1.00±0.11 0.08±0.09	0.14 0.27 0.14 0.0001 0.0001
3 meses EC	Vol.leche(ml/Kg/d) Energía (Kcal/Kg/d) Proteínas (g/Kg/d) Cinc (mg/Kg/d) Cobre (mg/Kg/d)	146±26 109±16 2.4±0.3 1.43±0.24 0.09±0.01	130±30 104±13 2.3±0.4 0.71±0.11 0.06±0.01	0.19 0.56 0.63 0.0001 0.0001
6 meses EC	Vol.leche(ml/Kg/d) Energía (Kcal/Kg/d) Proteínas (g/Kg/d) Cinc (mg/Kg/d) Cobre (mg/Kg/d)	77 ± 19 113± 22 2.5± 0.4 0.94±0.17 0.09±0.01	77±21 109±16 2.5±0.4 0.55±0.09 0.08±0.01	0.65 0.95 0.91 0.0001 0.01
9 meses EC	Vol.leche(ml/Kg/d) Energía (Kcal/Kg/d) Proteínas (g/Kg/d) Cinc (mg/Kg/d) Cobre (mg/Kg/d)	67±11 125±19 4.0±0.8 0.63±0.10 0.09±0.03	65±12 119±20 3.6±0.6 0.59±0.11 0.08±0.02	0.61 0.36 0.16 0.33 0.20
12 meses EC	Vol.leche ml/Kg/d) Energía Kcal/(Kg/d) Proteínas (g/Kg/d) Cinc (mg/Kg/d) Cobre (mg/Kg/d)	54±10 107±12 4.0± 0.5 0.47±0.06 0.07±0.01	57±7 106±12 3.7±0.5 0.51±0.10 0.07±0.01	0.22 0.83 0.06 0.16 0.18

Grupo S: grupo suplementado **Grupo P:** grupo placebo **EPC:** edad postconcepcional
EC. edad corregida

4.3-EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN EN LAS VARIABLES ESTUDIADAS

4.3.1. Variables antropométricas.

Tanto el peso como la talla, el perímetro cefálico y el perímetro del brazo, tuvieron valores medios más altos en el grupo suplementado respecto al grupo placebo a lo largo del estudio, pero las diferencias solo fueron significativas, cuando se compararon ambos grupos mediante el test de la t de Student, en algunos de los puntos de evaluación: 40 semanas para el peso y perímetro craneal, 6 meses para el perímetro braquial y 12 meses para la talla (Tablas V-VIII).

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la suma de pliegues (Tabla IX).

TABLA V. PESO (en Kg.) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S m±ds N	GRUPO P m±ds N	p
36 semanas EPC	2,26±0,28 20	2,29±0,14 20	0.7 28
40 semanas EPC	3,57±0.56 20	3,24±0.28 20	0. 024
3 meses EC	6,27±0,74 20	5,99±0,79 20	0.2 51
6 meses EC	7,70±0,73 20	7,34±0,79 20	0.1 45
9 meses EC	8,86±0,87 20	8,54±1,03 20	0.3 13
12 meses EC	9,84±0,83 20	9,35±1,06 20	0.1 21
4 años	17,15±2,45 20	16,10±1,79 20	0.1 47

Grupo S: grupo suplementado **Grupo P:** grupo placebo
EPC: edad postconcepcional. **EC:** edad corregida

TABLA VI. TALLA (en cm.) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
36 semanas EPC	45,2±2,1	20	45,9±1,6	20	0.261
40 semanas EPC	50,1±2,7	20	49,5±1,7	20	0.392
3 meses EC	60,9±3,2	20	60,0±1,9	20	0.288
6 meses EC	67,2±2,3	20	66,0±1,8	20	0.136
9 meses EC	71,9±2,4	20	70,7±2,1	20	0.112
12 meses EC	76,7±2,7	20	74,8±2,0	20	0.021
4 años	104,6±3,9	20	102,7±3,0	20	0.104

Grupo S: grupo suplementado **Grupo P:** grupo placebo.
EPC: edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

TABLA VII. PERÍMETRO CRANEAL (en cm.) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
36 semanas EPC	32,9±1,3	20	32,9±0,7	20	0.988
40 semanas EPC	36,9±1,8	20	35,9±1,2	20	0.039
3 meses EC	41,9±1,4	20	41,4±1,3	20	0.218
6 meses EC	44,5±1.5	20	44,0±1.5	20	0.289
9 meses EC	46,1±1.6	20	45,5±1,7	20	0.281
12 meses EC	47,6±1,8	20	46,6±1,8	20	0.085
4 años	51,1±1,7	20	50,4±1,8	20	0.191

Grupo S: Grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo.
EPC: edad postconcepciona. **EC:** edad corregida.

TABLA VIII. PERÍMETRO BRAQUIAL (en cm.) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
6 semanas EPC	8,4±0,6	20	8,5±0,4	20	0.481
40 semanas EPC	10,9±1,1	20	10,4±0,6	20	0.067
3 meses EC	13,6±1,0	20	13,1±1,0	20	0.128
6 meses EC	14,6±0,8	20	14,0±0,9	20	0.034
9 meses EC	15,4±0,9	20	14,9±1,4	20	0.285
12 meses EC	15,5±0,9	20	15,0±1,1	20	0.134
4 años	16,8±1,4	20	16,4±1,9	20	0.364

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo.
EPC: edad postconcepcional. **EC:** edad corregida

TABLA IX. SUMA DE PLIEGUES (en mm.) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		P
	m±ds	N	m±ds	N	
36 semanas EPC	15,9±2,5	20	17,2±2,8	20	0.121
40 semanas EPC	24,2±4,7	20	22,2±4,0	20	0.159
3 meses EC	33,0±5,6	20	30,6±6,3	20	0.212
6 meses EC	30,4±5,2	20	30,3±6,8	20	0.981
9 meses EC	29,4±6,5	20	29,7±6,5	20	0.866
12 meses EC	26,5±4,8	20	28,8±7,4	20	0.272
4 años	28,2±13,1	17	28,4±6,9	14	0.952

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo.
EPC: edad postconcepcional. **EC:** edad corregida

Comprobamos que los niños del grupo suplementado presentaron un mayor incremento en talla (en cm y en sds) y peso (en sds) que los del grupo placebo durante los tres primeros meses del periodo de suplementación, correspondientes al periodo de alimentación láctea exclusiva. Por otro lado, tanto el incremento de talla, expresado en cm y en sds, como el incremento en peso, expresado en sds, a lo largo de todo el estudio (inicio-4 años) fué significativamente mayor en el grupo suplementado (Tablas X, XI).

El incremento de perímetro cefálico (en cm y sds) en el grupo suplementado, también fue mayor que en el grupo placebo a lo largo del estudio, pero las diferencias solo fueron significativas entre los 6 y los 12 meses de edad corregida (Tabla XII).

TABLA X. INCREMENTO DE TALLA (en cm y sds) EN AMBOS GRUPOS, DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

INCREMENTO DE TALLA	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
Inicio- 3 m EC (cm)	15,7±2,6	20	14,1±1,1	20	0,022
Inicio-3 m EC (sds)	1,30±0,77	20	0,44±0,82	20	0,001
3 - 6 m EC (cm)	6,3±2,0	20	6,0±0,9	20	0,860
3 - 6 m EC (sds)	0,05±0,70	20	-0,03±0,50	20	0,638
6 - 12 m EC (cm)	9,3±1,6	20	8,6±1,3	20	0,164
6 - 12 m EC (sds)	0,31±0,76	20	0,14±0,59	20	0,447
12 m EC- 4 años (cm)	28,4±2,2	20	27,9±2,0	20	0,469
12 m EC- 4 años (sds)	-0,40±0,77	20	-0,36±0,50	20	0,815
Inicio-4 años (cm)	58,3±3,8	20	56,8±2,4	20	0,017
Inicio-4 años (sds)	1,20±0,84	20	0,19±1,06	20	0,002

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EC:** edad corregida.
sds: score deviation standart

TABLA XI. INCREMENTO DE PESO (en Kg y sds) EN AMBOS GRUPOS, DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

INCREMENTO DE PESO	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
Inicio-3 m EC (Kg)	4.0±0.7	20	3.7±0.7	20	0.18
Inicio-3 m EC (sds)	1.39±0.94	20	0.69±1.24	20	0.05
3 -6 m EC (Kg)	1,4±0,5	20	1,3±0,4	20	0,56
3 - 6 m EC (sds)	0,47±0,66	20	0,42±0,56	20	0,82
6 - 12 m EC (Kg)	2.1±0.6	20	2.0±0.5	20	0.66
6 - 12 m EC (sds)	-0.02±0.66	20	-0.01±0.50	20	0.95
12 m EC - 4 años (Kg)	7.5±2.0	20	6.7±1.3	20	0.17
12 m EC - 4 años (sds)	0.05±0.76	20	-0.05±0.58	20	0.62
Inicio- 4años (Kg)	14.8±2.4	20	13.8±1.7	20	0.13
Inicio-4 años (sds)	0.89±1.08	20	0.20±0.95	20	0.04

Grupo S: grupo suplementado . **Grupo P:** grupo placebo.
EC: edad corregida. **sds:** score deviation standard

TABLA XII. INCREMENTO DE PERÍMETRO CRANEAL (en cm. y sds) DURANTE EL PERIODO DE ESTUDIO.

INCREMENTO DEL PERIMETRO CRANEAL	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
Inicio -3m EC (cm)	9,0±1,1	20	8,5±0,9	20	0.11
Inicio - 3m EC (sds)	0,80±0,93	20	0,38±0,75	20	0.12
3 - 6 m EC (cm)	2,6±0,7	20	2,6±0,5	20	0,942
3 - 6 m EC (sds)	-0,29±0,58	20	-0,17±0,50	20	0,49
6 - 12 m EC (cm)	2,9±0,5	20	2,5±0,6	20	0.03
6 - 12 m EC (sds)	-0,22±0,48	20	-0,57±0,52	20	0.04
12 m EC - 4 años (cm)	3,7±0,6	20	3,8±0,6	20	0.49
12 m EC - 4 años (sds)	-0,27±0,50	20	-0,20±0,48	20	0.66
Inicio - 4 años (cm)	18,2±1,7	20	17,4±1,4	20	0,136
Inicio - 4 años (sds)	-0,06±1,10	20	-0,57±1,03	20	0,137

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo.
EC: edad corregida. **sds:** score deviation standard.

Para comprobar el efecto del tratamiento sobre los parámetros antropométricos estudiados (peso, talla, perímetro cefálico y perímetro de brazo), se realizaron cuatro análisis de varianza mixtos. Las dos variables independientes incluidas fueron: la suplementación (intersujetos) y el momento del estudio (de medidas repetidas). Los resultados se presentan para cada una de las variables por separado, si bien la pauta general de los resultados coincide en gran parte.

En el caso del peso y la talla, tal como se puede observar en las tablas XIII y XIV, hubo tanto efecto significativo de las dos variables independientes como de su interacción.

En el caso del perímetro cefálico el efecto de la suplementación por si solo no llega a ser significativo pero si en interacción con el momento del estudio (Tabla XV).

En el caso de perímetro del brazo (tabla XVI), el efecto de la suplementación no es significativo, ni por si solo, ni en interacción con el momento del estudio.

Para los cuatro parámetros estudiados, las medias fueron siempre superiores (excepto en el momento basal) en el grupo suplementado, incluso después de finalizado el periodo de suplementación (figuras 2-5).

No se hicieron análisis de varianza para el resto de las variables antropométricas ni para las variables analíticas incluidas en el estudio, por haber valores perdidos en alguno de los puntos de la evaluación.

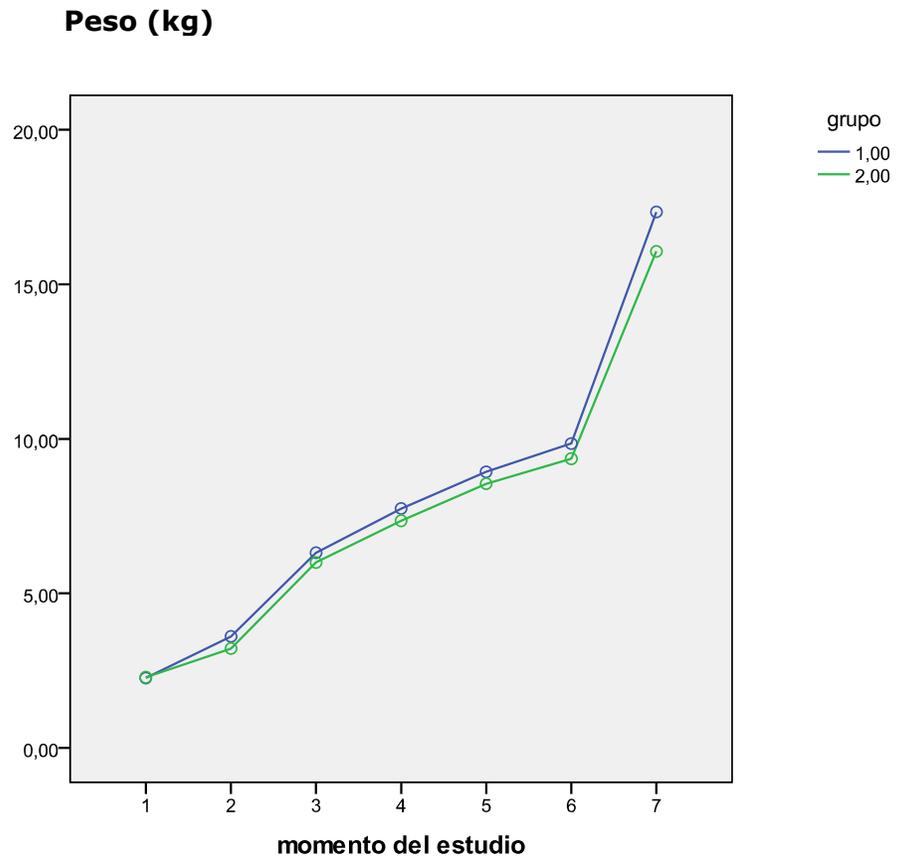


Figura 2. Valores medios del peso (kg), a lo largo del estudio en ambos grupos. **Grupo 1:** grupo suplementado. **Grupo 2:** grupo placebo

TABLA XIII. ANALISIS DE VARIANZA MIXTA PARA VALORAR EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN SOBRE EL PESO.

Efecto	Estadístico
Momento del estudio	$F(6, 216) = 1229'04; p < 0'01$
Suplementación	$F(1, 36) = 4'20; p < 0'05$
Suplementación x Momento	$F(6, 216) = 2'11; p < 0'05$

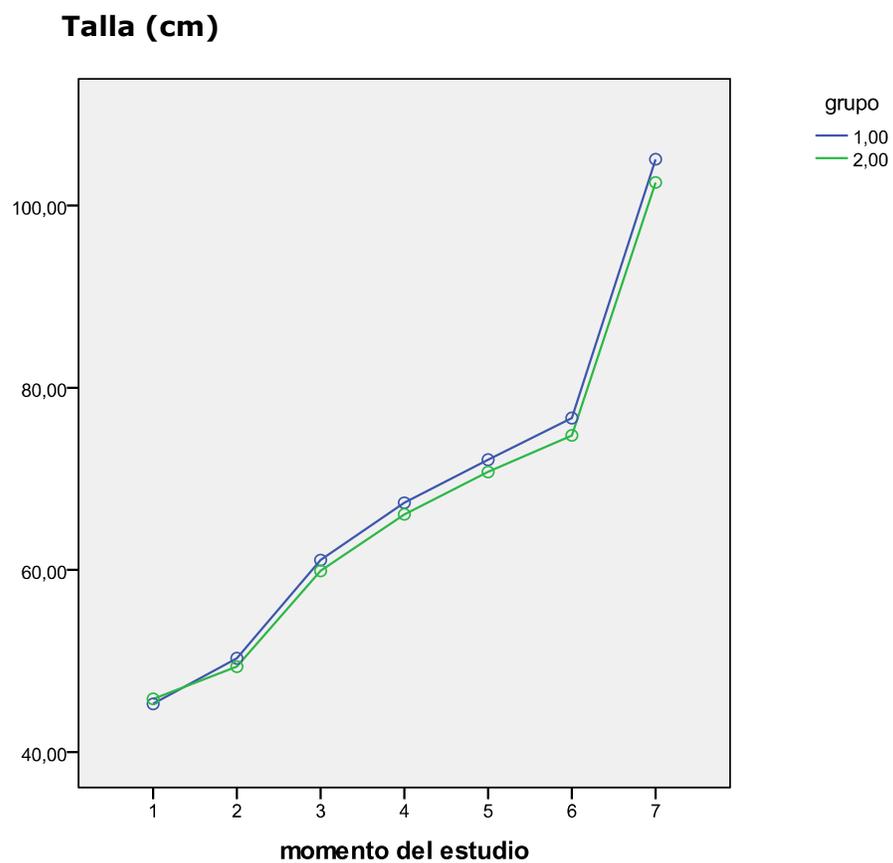


Figura 3. Valores medios de talla (cm) a lo largo del estudio en ambos grupos. **Grupo 1:** grupo suplementado **Grupo 2:** grupo placebo

TABLA XIV ANALISIS DE VARIANZA MIXTA PARA VALORAR EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN SOBRE LA TALLA.

Efecto	Estadístico
Momento del estudio	$F(6, 216) = 6257,45; p < 0,01$
Suplementación	$F(1, 36) = 4,20; p < 0,05$
Suplementación x Momento	$F(6, 216) = 3,75; p < 0,01$

Perímetro cefálico (cm)

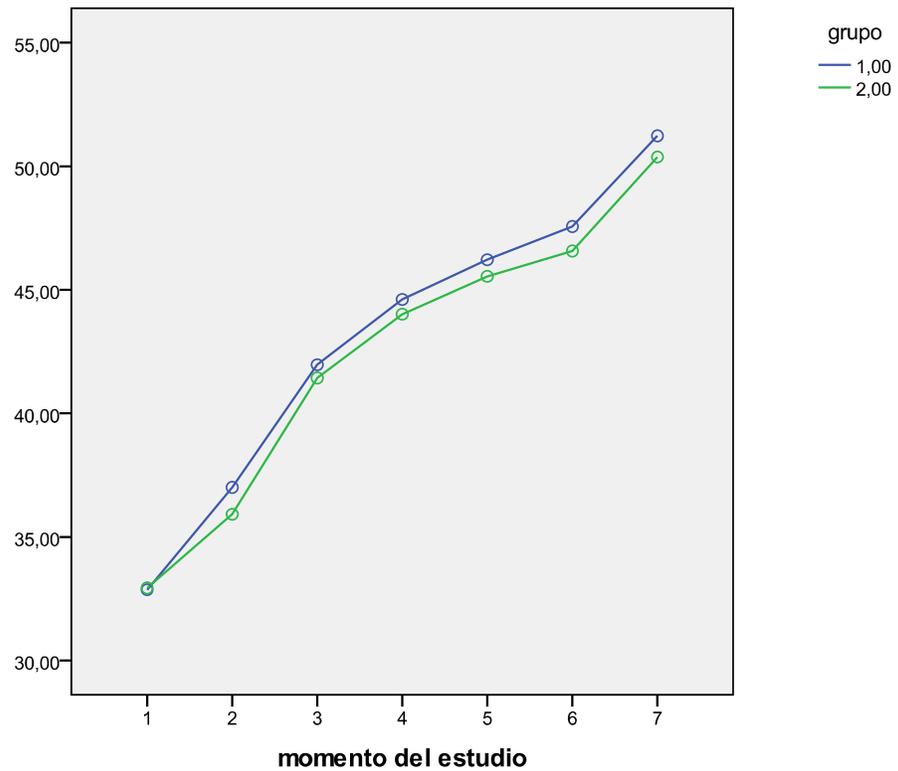


Figura 4. Valores medios del perímetro cefálico (cm) a lo largo del estudio en ambos grupos. **Grupo 1:** grupo suplementado. **Grupo 2:** grupo placebo.

TABLA XV ANALISIS DE VARIANZA MIXTA PARA VALORAR EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN SOBRE EL PERIMETRO CEFÁLICO.

Efecto	Estadístico
Momento del estudio	$F(6, 216) = 3240,87; p < 0,01$
Suplementación	n. s.
Suplementación x Momento	$F(6, 216) = 3,10; p < 0,01$

Perímetro del brazo (cm)

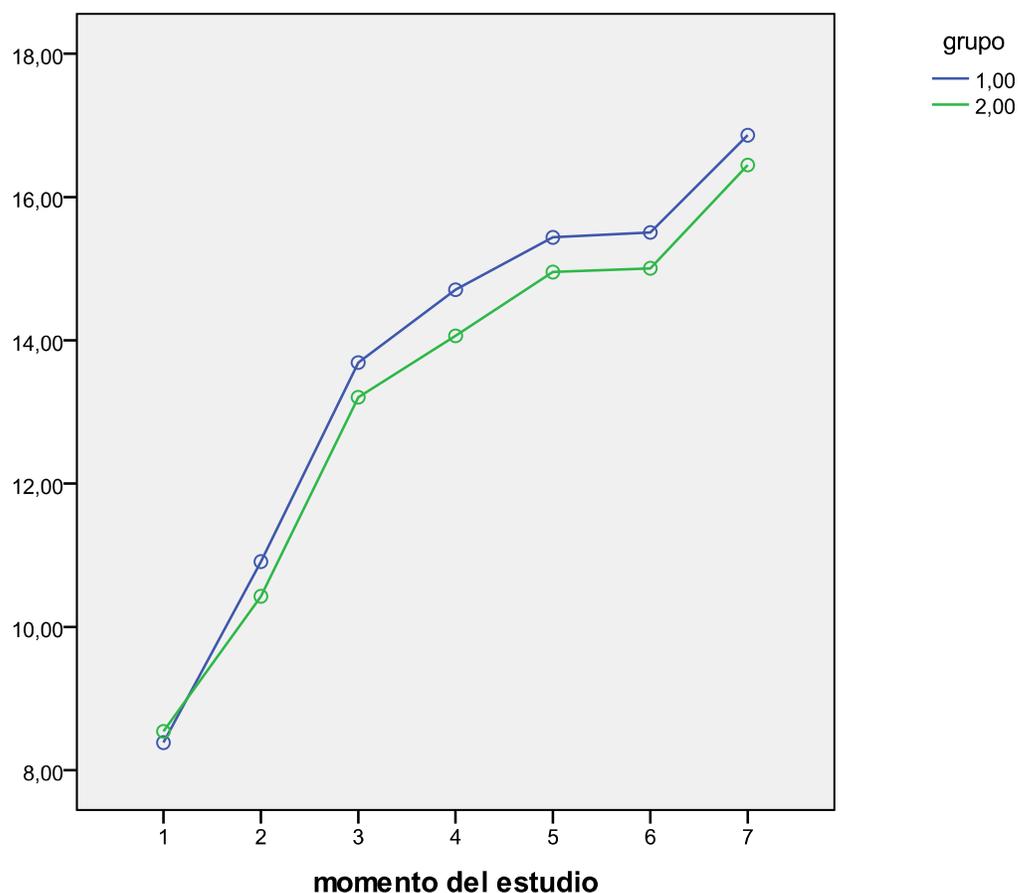


Figura 5. Valores medios del perímetro del brazo (cm) a lo largo del estudio en ambos grupos. **Grupo 1:** grupo suplementado. **Grupo 2:** grupo placebo.

TABLA XVI ANALISIS DE VARIANZA MIXTA PARA VALORAR EL EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN SOBRE EL PERIMETRO DEL BRAZO.

Efecto	Estadístico
Momento del estudio	$F(6, 216) = 491,00$; $p < 0,01$
Suplementación	n. s.
Suplementación x Momento	n. s.

4.3.2. Impedancia bioeléctrica.

Tanto el índice de impedancia bioeléctrica ($\text{Longitud}^2/\text{Impedancia}$) como el agua corporal total estimada partir de dicho índice (utilizando la fórmula de Kushner), tuvieron un valor medio mas alto en el grupo suplementado respecto al grupo placebo a lo largo del estudio. Cuando se compararon ambos grupos mediante el test de la t de Student, las diferencias fueron significativas a las 40 semanas de edad postconcepcional y a los 9 meses de edad corregida (Tablas XVII y XVIII).

TABLA XVII.ÍNDICE DE IMPEDANCIA BIOELÉCTRICA LONGITUD²/IMPEDANCIA) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO

EDAD	GRUPO S m±ds	N	GRUPO P m±ds	N	P
36 semanas EPC	2,89±0,26	20	2,90±0,31	20	0.897
40 semanas EPC	3,81±0,54	20	3,48±2,49	20	0.029
3 meses EC	5,54±0,88	20	5,14±0,63	20	0.114
6 meses EC	6,59±0,91	20	6,19±0,66	20	0.126
9 meses EC	7,88±1,19	20	7,08±0,88	20	0.030
12 meses EC	9,03±1,17	20	8,42±0,91	20	0.082
4 años	15.91±1.66	9	14.77±1.49	18	0.082

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional **EC:** edad corregida.

TABLA XVIII. AGUA CORPORAL TOTAL (en Kg.) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±	N	
36 semanas EPC	1,89±0,17	20	1,90±0,42	20	0,913
40 semanas EPC	2,53±0,35	20	2,31±0,16	20	0,026
3 meses EC	3,71±0,56	20	3,46±0,41	20	0,122
6 meses EC	4,43±0,58	20	4,16±0,43	20	0,118
9 meses EC	5,62±0,75	20	4,77±0,58	20	0,035
12 meses EC	6,00±0,73	20	5,62±0,58	20	0,080
4 años	10,57±1,03	9	9,81±0,98	18	0,077

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

4.3.3. Edad ósea.

No encontramos diferencias significativas entre el grupo suplementado y el grupo control en la edad ósea a los 12 meses ni a los 4 años de edad corregida (Tabla XIX).

TABLA XIX. EDAD ÓSEA A LOS 12 MESES Y 4 AÑOS DE EDAD CORREGIDA EN AMBOS GRUPOS.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
12 meses EC	13,4±3,3	20	14,0±2,3	20	0,52
4 años EC	4,2±0,7	20	3,9±0,7	20	0,20

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EC:** edad corregida

4.3.4. Variables analíticas

Encontramos diferencias significativas entre el grupo suplementado y el grupo control, en las concentraciones séricas de cinc, en las determinaciones a los 3 y 6 meses de edad corregida, con valores mas altos como era previsible en el grupo suplementado (Tabla XX).

TABLA XX. NIVELES SÉRICOS DE CINCO (EN µg/dl) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S m±ds		GRUPO P m±ds N		p
36 semanas EPC	66,6±19,8	20	77,9±22,9	20	0.103
40 semanas EPC	76,6±20,1	20	67,4±14,5	20	0.108
3 meses EC	113,4±23,8	20	79,5±21,0	19	0.0001
6 meses EC	120,8±36,8	17	86,9±28,6	19	0.004
9 meses EC	79,8±30,3	17	78,0±14,9	17	0.848
12 meses EC	90,1±30,4	18	97,9±20,0	20	0.362

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** Edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

La concentración intraeritrocitaria media de cinc en el grupo suplementado, fue mayor que en el grupo placebo, siendo las diferencias significativas a partir de los 3 meses de edad corregida (Tabla XXI).

TABLA XXI. CINC INTRAERITROCITARIO ($\mu\text{g/ gr.de Hb}$) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		P
	m \pm ds	N	m \pm ds	N	
36 semanas EPC	28,3 \pm 10,9	17	25,1 \pm 11,6	20	0.437
40 semanas EPC	28,2 \pm 10,1	19	23,3 \pm 9,7	19	0.137
3 meses EC	30,0\pm7,5	19	19,9\pm4,4	19	0.0001
6 meses EC	37,0\pm5,6	16	26,2\pm4,8	20	0.0001
9 meses EC	40,3\pm8,9	18	31,2\pm11,6	17	0.014
12 meses EC	39,8\pm9.0	20	30,2\pm8.1	17	0.002

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo..
EPC: Edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

La concentración sérica de cobre aumentó en ambos grupos a lo largo del estudio, siendo los niveles medios en el grupo suplementado menor que en el grupo placebo. Las diferencias fueron significativas a partir de la evaluación de los 3 meses de edad corregida (Tabla XXII).

TABLA XXII. NIVELES SÉRICOS DE COBRE (en $\mu\text{g}/\text{dl}$) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S m \pm ds N	GRUPO P m \pm ds N	P
36 semanas EPC	50,0 \pm 18,9 12	58.2 \pm 23,9 15	0.342
40 semanas EPC	59,2 \pm 19,2 13	63,6 \pm 15,9 17	0.497
3 meses EC	71,6\pm22,0 17	103,0\pm26,5 16	0.001
6 meses EC	99,4\pm34,2 11	144,7\pm21,7 16	0.0001
9 meses EC	109,8\pm27,4 13	149,7\pm31,5 16	0.001
12 meses EC	117,6\pm25,0 18	165,9\pm31,8 18	0.0001

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** Edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

Los valores de fosfatasas alcalinas totales experimentaron un incremento importante durante las primeras semanas del estudio en ambos grupos. La concentración media fue significativamente mayor en el grupo suplementado, respecto el grupo placebo, durante el periodo de suplementación (Tabla XXIII).

TABLA XXIII. NIVELES SÉRICOS DE FOSFATASAS ALCALINAS (UI/L) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		P
	m±ds	N	m±ds	N	
36 semanas EPC	329,8±88,2	19	333,8±124,4	19	0.910
40 semanas EPC	580,2±126,0	18	437,5±150,2	20	0.003
3 meses EC	519,3±120,7	19	415,0±116,3	19	0.010
6 meses EC	421,3±137,9	14	317,4±62,3	19	0.018
9 meses EC	346,5±78,3	19	340,9±89,2	17	0.842
12 meses EC	378,2±114,0	20	365,9±106,0	19	0.729

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** Edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

Los niveles séricos de fosfatasas óseas también fueron más altos en el grupo suplementado que en el grupo placebo durante el periodo de suplementación. Las diferencias fueron significativas a los 3 meses de edad corregida (tabla XXIV).

TABLA XXIV. NIVELES SÉRICOS DE FOSFATASAS ÓSEAS (UI/L) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
36 semanas EPC	70,0±27,2	18	74,0±21,6	15	0,643
3 meses EC	143,8±43,0	18	118,6±19,2	18	0,030
6 meses EC	95,1±23,1	20	92,9±21,7	19	0,756
12 meses EC	88,2±32,4	19	97,3±22,2	19	0,337

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** Edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

En ambos grupos los niveles de hemoglobina experimentaron un ligero descenso a las 40 semanas de edad postconcepcional y después aumentaron. No encontramos diferencias significativas entre el grupo suplementado y el grupo placebo en los niveles medios de hemoglobina a lo largo del estudio, excepto a los 12 meses de edad corregida, con valores mas altos en el grupo placebo (Tabla XXV).

TABLA XXV. HEMOGLOBINA (g/dl) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		P
	m±ds	N	m±ds	N	
36 semanas EPC	10,7±1,8	19	10,7±2,8	20	0.471
40 semanas EPC	9,5±0,9	20	9,4±1,0	20	0.795
3 meses EC	11,9±0,9	19	11,7±0,9	19	0.588
6 meses EC	12,1±1,1	17	12,2±0,9	20	0.746
9 meses EC	12,1±0,8.	20	12,1±0,7	17	0.799
12 meses EC	12,0±0,8	19	12,6±0,6	20	0.015

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo.
EPC: Edad postconcepcional **EC:** edad corregida

Los niveles medios de IGF-1 en el grupo suplementado, fueron más altos que en el grupo control en todas las evaluaciones, excepto al inicio del estudio, aunque las diferencias no fueron significativas (Tabla XXVI).

TABLA XXVI. NIVELES SÉRICOS DE IGF 1 (ng/ml) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S m±ds	N	GRUPO P m±ds	N	P
36 semanas EPC	67,8±26,8	20	74,6±28,3	20	0.438
40 semana EPC	91,0±24,5	20	85,5±31,3	18	0.544
3 meses EC	131,3±46,0	20	104,4±46,1	19	0.076
6 meses EC	103,0±66,8	17	83,2±31,7	20	0.246
9 meses EC	129,3±71,7	20	103,2±46,5	17	0.443
12 meses EC	108,7±81,0	19	87,6±44,3	20	0.361

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional
EC: edad corregida.

A partir de la evaluación a los 3 meses de edad corregida, la concentración sérica de IGFBP-3, tuvo un valor medio más alto en el grupo suplementado. Las diferencias fueron significativas a los 9 y 12 meses de edad corregida (Tabla XXVII).

TABLA XXVII. NIVELES SÉRICOS DE IGFBP-3 (ng/ml) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S m±ds	N	GRUPO P m±ds	N	P
36 semanas EPC	1199.5±447.4	20	1582.6±1044.7	19	0.142
40 semanas EPC	1721.5±914.4	20	1921.2±1097.6	16	0.555
3 meses EC	2700.0±1256.2	19	2343.8±1401.0	18	0.421
6 meses EC	2966.2±1279.3	16	2595.2±1532.6	20	0.443
9 meses EC	3417.6±1766.3	19	2307.9±1155.3	17	0.035
12 meses EC	4537.5±1077.0	20	2542.5±1120.0	20	0.0001

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

Las concentraciones séricas de IGFBP-1, no mostraron en ninguno de los momentos del estudio diferencias significativas entre ambos grupos (suplementado y placebo) (Tabla XXVIII).

TABLA XXVIII. NIVELES SÉRICOS DE IGFBP-1 (ng/ml) EN AMBOS GRUPOS A LO LARGO DEL ESTUDIO.

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
36 semanas EPC	35,8±34,0	18	32,3±30,1	18	0.784
40 semana EPC	26,5±32,1	18	34,3±33,6	15	0.506
3 meses EC	19,0±14,7	16	23,7±16,5	17	0.329
6 meses EC	44,3±20,7	17	38,4±28,1	20	0.477
9 meses EC	42,0±26,4	20	57,0±35,3	17	0.152
12 meses EC	46,3±25,7	20	37,8±28,2	16	0,357

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** Grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

4.3.5. Escala de Mc Carthy .

El desarrollo mental evaluado a los 4 años, aplicando la escala de Mc Carthy no mostró diferencias significativas entre el grupo que recibió suplementos de cinc y el grupo placebo. (Tabla XXIX).

TABLA XXIX. EDAD MENTAL ESTIMADA MEDIANTE LA ESCALA DE MC CARTHY A LOS 4 AÑOS DE EDAD CORREGIDA, EN AMBOS GRUPOS.

	GRUPO S		GRUPO P		p
	m±ds	N	m±ds	N	
EDAD MENTAL (escala de McCarthy)	4,1±0,6	18	4,3±0,3	14	0,065

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** Grupo placebo.

4.4. CORRELACIONES ENTRE LAS VARIABLES ESTUDIADAS

En los análisis de correlación incluimos el total de los niños estudiados (40), ya que la ingesta de cinc y de cobre en el grupo placebo si bien fue inferior a la del grupo suplementado durante los primeros 6 meses del estudio, no fue nula (Tabla IV). Comentaremos las que fueron significativas.

4.4.1. Correlaciones entre el cinc sérico, el cinc intraeritrocitario y la ingesta de cinc.

Las concentraciones séricas de cinc se correlacionaron de forma positiva y significativa con los valores de cinc intraeritrocitarios al inicio del estudio y en las evaluaciones a los 3 y 6 meses de edad corregida. También comprobamos que existía una correlación positiva y significativa entre la ingesta de cinc y los niveles de cinc en suero e intraeritrocitarios, durante el periodo de suplementación (Tabla XXX).

TABLA XXX ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES CINC SÉRICO E INTRAERITROCITARIO Y LA INGESTA DE CINC DURANTE EL PERIODO DE SUPLEMENTACIÓN.

	N	r	p
Zn sérico y Zn intraeritrocitario:			
36 semanas EPC	37	0,395	0,016
3 meses EC	38	0,478	0,002
6 meses EC	35	0,491	0,003
Ingesta de Zn y Zn sérico:			
40 semanas EPC	40	0,500	0,001
3 meses EC	34	0,599	0,0001
6 meses EC	34	0,584	0,0001
Ingesta de Zn y Zn intraeritrocitario:			
3 meses EC	33	0,570	0,001
6 meses EC	32	0,722	0,0001

EPC: edad postconcepcional **EC:** edad corregida. **N:** numero de casos.
r: coeficiente de correlación de Pearson. **p:** significación estadística.

4.4.2. Correlaciones entre el IGF-1 y sus proteínas transportadoras

La IGF-1 circulante, se correlacionó de forma positiva y significativa con la IGFBP-3, al inicio del estudio y a los 9 meses de edad corregida, y de forma negativa y significativa con la IGFBP-1 a las 40 semanas de edad postconcepcional (Tabla XXXI).

TABLA XXXI. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES DE IGF-1, IGFBP-3 E IGFBP-1.

	N	r	p
IGF-1 e IGFBP-3 a las 36 semanas EPC	39	0,438	0,005
IGF-1 e IGFBP-1 a las 40 semanas EPC	33	-0,390	0,025
IGF-1 e IGFBP-3 a los 9 meses de EC	36	0,441	0,007

EPC: Edad postconcepcional. **EC:** edad corregida. **N:** numero de casos. **r:** coeficiente de correlación de Pearson. **p:** significación estadística.

4.4.3. Correlaciones entre la talla diana y la talla a lo largo del estudio

La talla diana, no se correlacionaba con la talla al inicio del estudio ni a las 40 semanas de edad postconcepcional, pero si existía una correlación positiva y significativa con la talla a los 3, 6, 9 y 12 meses y a los 4 años de edad corregida (Tabla XXXII).

TABLA XXXII. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN, ENTRE LA TALLA DIANA Y LA TALLA DEL NIÑO A LO LARGO DEL ESTUDIO.

	N	R	p
36 semanas de EPC	40	0,122	0,454
40 semanas de EPC	40	0,112	0,255
3 meses de EC	40	0,499	0,01
6 meses de EC	40	0,492	0,01
9 meses de EC	40	0,610	0,001
12 meses de EC	40	0,590	0,001
4 años de EC	40	0,421	0,007

EPC: Edad postconcepcional. **EC:** edad corregida. **N:** número de casos.
r: coeficiente de correlación de Pearson . **p:** significación estadística.

4.4.4. Correlaciones entre la ingesta de cinc y el incremento de talla.

El incremento de talla desde el inicio del estudio hasta los 3 meses de edad corregida, se correlaciono de forma positiva y significativa con la ingesta de cinc a los 3 meses (Tabla XXXIII).

TABLA XXXIII. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LA INGESTA DE CINCO A LOS 3 MESES DE EDAD CORREGIDA, Y EL INCREMENTO (Δ) DE TALLA ENTRE EL INICIO DEL ESTUDIO Y LOS 3 MESES DE EDAD CORREGIDA.

	N	r	p
Ingesta de cinc e Δ talla cm	40	0,315	0,065
Ingesta de cinc e Δ talla sds	40	0,442	0,008

sds: score deviation Standard. **N:** número de casos. **r:** coeficiente de correlación de Pearson. **p:** significación estadística.

4.4.5. Correlaciones entre variables analíticas y el incremento de talla.

También comprobamos que existía una correlación positiva y significativa entre el incremento de talla durante los 3 primeros meses del estudio y los niveles de IGF-1 a los 3 meses de edad corregida (Tabla XXXIV).

El incremento de peso y talla en los 3 primeros meses del estudio se correlacionó asimismo de forma positiva y significativa con la concentración sérica de IGFBP-3 a los 3 meses de edad corregida. Comprobamos asimismo que existía una correlación significativa entre el incremento de talla entre los 6 y los 12 meses de edad corregida y los niveles séricos de IGFBP-3 a los 12 meses de edad corregida (Tabla XXXV)

Por último, el incremento de talla entre los 3 y los 6 meses de edad corregida se correlacionó de forma positiva y significativa, tanto con los niveles séricos de fosfatasas alcalinas totales como con los niveles de fosfatas óseas a los 3 meses de edad corregida (Tabla XXXVI).

TABLA XXXIV. ANALISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE IGF-1 A LOS 3 MESES DE EC Y EL INCREMENTO (Δ) DE TALLA ENTRE EL INICIO DEL ESTUDIO Y LOS 3 MESES DE EDAD CORREGIDA.

	N	r	p
IGF-1 e Δ talla cm	39	0,307	0,057
IGF-1 e Δ talla sds	39	0,368	0,021

sds: score deviation standard. **N:** numero de casos.
r: coeficiente de correlación de Pearson. **p:** significación estadística

TABLA XXXV. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SERICOS DE IGFBP-3 Y EL INCREMENTO (Δ) DE PESO Y TALLA.

	N	r	p
IGFBP-3 a los 3 m EC e Δ peso 0-3 m de EC			
gr	37	0,359	0,029
sds	37	0,389	0,017
IGFBP-3 a los 3 m de EC e Δ talla 0-3 m de EC			
cm	37	0,326	0,049
sds	37	0,397	0,015
IGFBP-3 a los 12 m de EC e Δ talla 6-12 m EC			
cm	39	0,365	0,022
sds	39	0,309	0,056

EC: edad corregida **sds:** score deviation standard **N:** numero de casos.
r: coeficiente de correlación de Pearson **p:** significación estadística

TABLA XXXVI. ANÁLISIS DE CORRELACIÓN ENTRE LOS NIVELES SÉRICOS DE FOSFATASAS ALCALINAS TOTALES (FA) y FOSFATASAS ÓSEAS A LOS 3 MESES DE EDAD CORREGIDA Y EL AUMENTO DE TALLA (Δ) ENTRE LOS 3 Y 6 MESES DE EDAD CORREGIDA.

	N	r	p
FA e Δ talla 3-6 m. EC (cm)	38	0,311	0,057
FA e Δ talla 3-6 m. EC (sds)	38	0,421	0,009
F óseas e Δ talla 3-6 m EC (cm)	36	0,182	NS
F óseas e Δ talla 3-6 m EC (sds)	36	0,336	0,045

EC: edad corregida. **sds:** score deviation standard. **N:** numero de casos.
r: coeficiente de correlación de Pearson. **p:** significación estadística.

5.DISCUSION

Los recién nacidos de bajo peso, constituyen una población de máximo riesgo de déficit de cinc y, de sufrir un fallo persistente en el crecimiento.

La relación entre el estado del cinc y el crecimiento en los recién nacidos de bajo peso al nacimiento ha centrado la atención de varios autores, dado que estos recién nacidos corren grave riesgo de presentar deficiencia de cinc y a menudo presentan retraso de crecimiento. (Díaz-Gómez NM 1996, Obladen M, 1998, Sazawal S, 2001, Díaz Gómez NM, 2003)

Aunque en el hueso y en el músculo se acumulan cantidades significativas de cinc, estas reservas son demasiado pequeñas. Así pues, la homeostasis sérica del cinc, depende en gran medida de la ingestión dietética.

Utilizando como base el contenido en oligoelementos de la leche humana y teniendo en cuenta que la absorción del cinc de la leche humana (60%) es mayor que la del cinc de la leche de fórmula, (30%), se han fijado como límites para el contenido de cinc en la fórmula de 0,5 a 1.5 mg/100 Kcal. (Klein CJ,2002) En nuestro estudio, utilizamos fórmulas que contenían 0,75 mg de cinc/100 Kcal y, 1,5 mg de cinc/ 100 Kcal. para los grupos placebo y suplementado respectivamente.

En nuestro estudio, ambos grupos fueron comparables respecto a la edad gestacional y el peso de nacimiento. Sin embargo, a las 36 semanas de EPC (inicio del estudio), el peso y la longitud media del grupo suplementado eran menores que esas medidas en el grupo placebo (diferencias no significativas). Se conoce que muchos recién nacidos pretérmino desarrollan un déficit energético y proteico durante el periodo inicial de hospitalización (Ehrenkranz RA,1998) (Embleton NE,2001). Estas variaciones individuales de la velocidad de crecimiento durante las primeras semanas después del nacimiento pueden explicar las diferencia observadas en nuestro estudio a las 36 semanas de edad postconcepcional (basal). Pero aun cuando el grupo suplementado presentó valores medios de longitud y peso menores al inicio del estudio,

estos niños tuvieron una mayor velocidad de crecimiento lineal durante el periodo de intervención nutricional, en comparación con el grupo placebo.

Entre las manifestaciones clínicas del déficit de cinc en la infancia se incluye la pérdida de apetito. Se ha comprobado que la administración de suplementos de cinc produce en estos niños una recuperación del apetito. Esto podría explicar que el volumen de leche ingerido en el grupo suplementado a los 40 semanas de edad postconcepcional, fuera ligeramente superior que en el grupo placebo. A las 40 semanas de edad postconcepcional y a los 3 meses de edad corregida, la ingesta media estimada de cinc en el grupo suplementado, prácticamente duplica a la del grupo placebo. A partir de los 4 meses de edad la introducción de los alimentos complementarios motivó un descenso en la ingesta de leche, lo que explica que las diferencias en la ingesta de cinc entre ambos grupos al terminar el periodo de suplementación (6 meses de edad corregida) no fueran significativas.

La constatación de que la talla diana, calculada a partir de la talla de los padres, que refleja el determinante genético del crecimiento, solo se correlacionaba de forma significativa con la talla del niño a partir de los 3 meses de edad corregida, probablemente traduce la mayor importancia de factores extrínsecos, especialmente la alimentación, en el crecimiento durante los primeros meses de vida postnatal.

5.1 Efecto a corto plazo de la suplementación en el crecimiento y composición corporal.

En nuestro estudio, la ingesta de cinc en la dieta, se correlacionó con el incremento de la talla durante los primeros meses de vida. Por otra parte, la mejoría del crecimiento lineal y del agua corporal total que se observó en el grupo suplementado durante el periodo de seguimiento así como el hallazgo de unos valores significativamente mayores de fosfatasa alcalina total y ósea, indica que el suplemento de cinc, ejerce un efecto positivo sobre el crecimiento lineal de los recién nacidos prematuros. Este efecto fue más pronunciado durante los 3 primeros meses, periodo durante el que los recién nacidos se alimentaron

exclusivamente con fórmula y la ingesta de cinc en el grupo suplementado fue mayor. Otra posible explicación es que, durante los primeros meses de vida, en el periodo de crecimiento de recuperación de los recién nacidos prematuros, la respuesta a la suplementación sería mayor.

Hasta la fecha se han realizado 6 estudios previos de suplementación con cinc en niños de bajo peso al nacimiento, cinco de ellos comprueban, coincidiendo con nosotros, un efecto positivo del cinc sobre el crecimiento durante el periodo de suplementación. Ninguno de estos estudios previos, evalúa el efecto de la suplementación a medio-largo plazo

Friel y colaboradores (Friel JK, 1993) en un estudio realizado en Canadá, en el que incluyen 52 recién nacidos prematuros asignados de forma aleatoria a 2 grupos, el grupo suplementado, recibió durante 6 meses una fórmula con contenido de 11 mg/L de cinc y el grupo placebo la misma fórmula pero con un contenido de 6,7 mg/L de cinc, estos autores comprueban una mejoría de la velocidad del crecimiento lineal y de la puntuación del desarrollo motor en los recién nacidos pretérmino que recibieron la fórmula suplementada.

El estudio realizado por Castillo-Duran y colaboradores (Castillo-Duran, 1995) en Chile, lo componían 68 niños con bajo peso de nacimiento, pequeños para la edad gestacional, que fueron aleatoriamente asignados al grupo suplementado, que recibió diariamente una solución que contenía 3 mg de cinc durante 6 meses ó al grupo placebo, que no recibió suplementos de cinc. En este estudio, el efecto positivo de la suplementación con cinc sobre el crecimiento longitudinal solamente fue observado en los niños alimentados con fórmula, pero no en los que recibieron lactancia materna exclusiva durante al menos 4 meses. Esto puede atribuirse a la menor biodisponibilidad del cinc contenido en la fórmula, comparada con la del cinc en la leche materna, lo que situaría a los recién nacidos alimentados con lactancia artificial en mayor riesgo de presentar deficiencia de cinc. Por esta razón, el efecto de la suplementación con cinc en estos recién nacidos sería mas importante.

En el estudio realizado por Lira (Lira PIC, 1998) en Brasil, incluye 205 niños nacidos a término, con bajo peso al nacer, asignados a tres grupos, a los que se les administró: 5 mg/día de cinc, 1 mg/día de cinc ó un placebo, durante los dos primeros meses de vida. La suplementación con 5 mg/día de cinc se asoció con una reducción del 25% en la prevalencia de diarreas durante los 5 primeros meses de vida. En este grupo, el aumento de peso entre los 4 y 6 meses también fue mayor, pero no hubo diferencias significativas en el aumento de talla.

El estudio de Sur y colaboradores (Sur, 2003) realizado en la India, incluye un grupo de 100 niños de bajo peso al nacer (menos de 2.500 gr, con edad gestacional desconocida) y alimentados con lactancia materna, que fueron asignados de forma aleatoria en 2 grupos. El grupo suplementado recibió diariamente 5 mg. de cinc elemental en forma de sulfato de cinc en una solución de 1 ml con vitamina B. El grupo placebo recibió la misma cantidad de solución de vitamina B. La intervención se llevo a cabo durante 12 meses. En el grupo suplementado con cinc se observó que la incidencia de diarreas (1,36 episodios/niño) era significativamente menor que en el grupo placebo (1,93 episodios/ niño). Los autores de este estudio comprobaron también un mayor crecimiento en longitud y peso en el grupo suplementado, solamente al final del primer año.

El estudio de Jiménez y colaboradores (Jiménez R, 2007), realizado en Cuba, controlado, doble ciego, aleatorizado, incluye 163 niños, con bajo peso al nacimiento, distribuidos en 2 grupos. El grupo suplementado compuesto por 87 niños, recibió una dosis de 10 mg/día de una solución de sulfato de cinc durante los 6 primeros meses de vida. El grupo no suplementado, lo componían 76 niños, que recibieron un placebo (suero fisiológico) durante el mismo periodo de tiempo. Los autores comprueban que los niños del grupo suplementado presentan una velocidad de ganancia de peso superior a la del grupo placebo durante los primeros seis meses de vida, pero no encuentran el mismo efecto en la talla.

El estudio de Bueno y colaboradores (Bueno O, 2008), realizado en España, incluye 31 recién nacidos término con retraso de crecimiento intrauterino asimétrico, aleatorizados en 2 grupos: suplementado (n=14) y placebo (n=17). El grupo suplementado recibió 3 mg/día de cinc elemental (en forma de sulfato de cinc). Los niños fueron evaluados a los 1, 3 y 6 meses de edad. Este es el único estudio que no encuentra efecto positivo de la suplementación con cinc en el crecimiento (peso y longitud) de RN de bajo peso de nacimiento.

A diferencia de trabajos anteriores, en nuestro estudio no solo incluimos las variables antropométricas habituales, sino que también incorporamos el análisis la composición corporal por impedancia bioeléctrica y las determinaciones del factor de crecimiento IGF-1 y sus dos principales proteínas transportadoras la IGFBP-3 y la IGFBP-1. Por último, además de evaluar el efecto de la suplementación con cinc a corto plazo, realizamos un seguimiento de los niños hasta los 4 años de edad para valorar el efecto a medio plazo.

La impedancia bioeléctrica es una técnica sencilla y no invasiva, que permite valorar la composición corporal en los recién nacidos y en los niños (Díaz-Gómez NM, 2000; Tang W, 1997; Kabir I, 1994; Mayfield SR, 1991). Se basa en el hecho de que la conducción de una señal eléctrica aplicada es mayor en los tejidos libres de grasa (debido a su contenido en agua y electrolitos), que en los tejidos grasos. De esta manera, la impedancia (Z), puede ser utilizada para estimar el volumen total de agua corporal que es proporcional al índice de impedancia ($\text{Índice de impedancia bioeléctrica} = \text{longitud}^2 / Z$).

El índice de impedancia bioeléctrica, ha sido validado por varios investigadores en la evaluación del agua corporal total en neonatos, tanto término como pretérminos y en lactantes (Kushner RF, 1992; Fjeld CR, 1990; Raghavan CV, 1998). Estos estudios confirman que el índice de impedancia se correlaciona positivamente con el tamaño de los compartimentos de líquido corporal, medido con métodos de referencia (utilizando el método de agua isotópica ó dilución con Deuterio), por lo que es un predictor significativo del

agua corporal total. También se ha demostrado que el índice de impedancia (Índice de impedancia bioeléctrica = longitud²/impedancia) es mejor predictor del agua corporal total que solamente la longitud ² y que la exactitud de la predicción del agua corporal total mediante la impedancia bioeléctrica mejora significativamente con la inclusión de otras variables como el peso (Díaz-Gómez NM, 2000). La ecuación de regresión de Kushner (TBW= 0.59 x longitud²/Ω + 0.065 x peso) (Kushner RF, 1992), utilizada en nuestro estudio, que incluye el índice de impedancia y el peso, ofrece además la ventaja de poder aplicarse a todos los grupos de edad. Es importante garantizar que se observen unas condiciones normalizadas de medición al utilizar estas ecuaciones especialmente respecto a la correcta colocación de los electrodos, dado el pequeño tamaño de estos recién nacidos. Si los electrodos se colocan muy próximos, podría condicionar un error de medición debido a la interacción de los mismos. La distancia de 3 cm. entre los electrodos utilizada en nuestro estudio se ha comprobado que es la separación adecuada para la medición en los recién nacidos y niños de corta edad (Fjeld CR 1990).

Nuestro hallazgo de mayores valores de agua corporal total en el grupo suplementado sin diferencias significativas en la acreción de grasa subcutánea (valorada por la suma de 4 pliegues de grasa subcutánea), corrobora el efecto positivo de la suplementación con cinc, sobre la masa corporal magra.

5.2 Cambios en los niveles de fosfatasas alcalinas totales y fosfatasas óseas.

Se sabe, que el cinc es necesario para el normal crecimiento y desarrollo óseo. Estudios realizados en osteoblastos humanos indican que el cinc aumenta la vida media de la fosfatasa ósea que es esencial para la formación y mineralización ósea (Hall SL, 1999). Nuestro estudio, es el primero que aborda el efecto de la suplementación con cinc, sobre las concentraciones de este enzima in vivo. Observamos que las concentraciones séricas de fosfatasa alcalinas totales y óseas aumentan desde el inicio del estudio y durante en periodo de suplementación en ambos grupos, alcanzando valores

significativamente mayores en el grupo suplementado en comparación con el placebo. También observamos que a los 3 meses de edad corregida, los valores de las fosfatasas alcalinas totales y de fosfatasas óseas se correlacionaron de forma positiva y significativa con el incremento de longitud. Todo ello indica que el suplemento de cinc, ejerce un efecto positivo sobre el crecimiento lineal de los recién nacido prematuros.

5.3 Cambios en los factores de crecimiento

Los cambios en los niveles séricos de IGF-1 a lo largo del estudio, siguieron un patrón similar a los cambios en el ritmo de crecimiento, existiendo una correlación significativa entre los niveles de IGF-1 a los 3 meses de edad corregida y el incremento de la talla desde el inicio del estudio hasta esa edad. Varios autores sostienen la hipótesis de que la síntesis de IGF-1 podría estar regulada por algunos nutrientes específicos, como el cinc, que de esta manera funcionaría como un mediador entre nutrición y crecimiento (Michaelsen KF). En nuestro estudio si bien, el aumento de las concentraciones de séricas de IGF-1 durante el periodo de crecimiento rápido, fue mayor en los recién nacidos del grupo suplementado que en el grupo placebo, las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas. Esto puede obedecer al pequeño tamaño de la muestra, ó por el hecho de que el cinc pudiera ser necesario para algún aspecto de la regulación del crecimiento a nivel celular que sea independiente de los efectos observados en la IGF-1 circulante, y también puede guardar relación con el hecho de que los niveles circulantes de IGF-1 son un reflejo de la producción hepática de estos factores de crecimiento, pero no reflejan la situación del IGF-1 que es sintetizado en las células diana o cerca de ellas.

En relación con los niveles séricos de IGFBP-3, aumentaron en ambos grupos con un valor medio más alto en el grupo suplementado, con diferencias significativas a los 9 y 12 meses de edad corregida. También comprobamos que los niveles circulantes de IGFB-3 alcanzados a los 3 meses de edad corregida, se correlacionaban de forma positiva y significativa con el incremento de peso y talla. Estos datos apoyan la hipótesis de que los factores de crecimiento están

relacionados con el estado de nutrición del lactante (Lassarre C, 1991, Ginies JL, 1992).

La existencia en nuestro estudio de una correlación inversa entre los valores circulantes de IGF-1 y los de IGFBP-1, apoya la hipótesis de que esta proteína transportadora, inhibe la acción del IGF-1 (Le Roith D, 1997).

5.4 Efecto de la suplementación en el cinc sérico e intraeritrocitario.

Para valorar el estado de nutrición del cinc, determinamos sus niveles en suero y en los eritrocitos. Los niveles séricos de cinc se pueden afectar por diversas circunstancias. En estados catabólicos, el cinc es liberado de los tejidos y pasa a los líquidos extracelulares, por lo que las concentraciones plasmáticas, pueden ser normales e incluso elevadas pese a existir una carencia de cinc. Por otro lado en adultos se ha comprobado que las infecciones causan un descenso de los niveles circulantes de cinc, aunque en los estudios realizados en niños no se ha observado esta asociación (Brown KH, (2)1998).

La mayoría de los autores consideran que los niveles séricos de cinc constituyen un índice útil de la ingesta dietética reciente. Al contrario de lo que sucede con el cinc sérico, la concentración de cinc en los eritrocitos disminuye lentamente en los periodos de carencia de cinc y puede reflejar su estado nutricional a largo plazo (Van Wouwe JP, 1991). La verificación de mayores concentraciones séricas e intraeritrocitarias de cinc en los recién nacidos del grupo suplementado, confirma la correcta aplicación del tratamiento, que fue mas fácil en nuestro estudio por el hecho de que los suplementos se administraron dentro de la fórmula láctea, y no requería una participación especial de los padres.

El retraso en el aumento de los valores de cinc intraeritrocitarios encontrados en nuestro estudio, (niveles significativamente más altos a partir de los 3 meses de edad corregida), puede obedecer a que hay mayores requerimientos de cinc en el periodo de crecimiento de recuperación que ocurre durante los primeros meses de vida. Esto puede impedir su almacenamiento en los eritrocitos. Una

vez lentificada la velocidad de crecimiento, la mayor cantidad de cinc administrada al grupo suplementado puede condicionar un aumento de los depósitos intraeritrocitarios.

Por otro lado, la existencia de una correlación significativa entre los niveles de cinc en suero, en los eritrocitos y la ingesta dietética de cinc sugiere que la concentración plasmática de cinc puede ser un buen indicador del estado nutricional del cinc en los niños.

5.5 Interacciones del cinc.

Añadimos una pequeña cantidad de cobre a la fórmula del grupo suplementado, y pese a ello estos recién nacidos presentaron menores concentraciones séricas de cobre que el grupo placebo. Estos hallazgos apoyan la hipótesis de la inhibición de la absorción del cobre por el cinc (Klein CJ ,2002), e indican la necesidad de aumentar ligeramente la cantidad de cobre en la fórmula que contiene suplemento de cinc. Durante el estudio, ninguno de los recién nacidos del grupo suplementado presentó valores de cobre inferiores al rango normal.

La toxicidad clínica por cinc y por cobre, de causa dietética, es prácticamente inexistente. Solo se han descrito la presentación de toxicidad aguda con dosis muy altas, superiores a los 200 mg de cinc, con síntomas consistentes en: dolor abdominal, diarreas, náuseas y vómitos, irritabilidad, dolor de cabeza y letargia. Para que se presente una intoxicación crónica, que se manifiesta por una insuficiencia grave de cobre, con anemia y neutropenia, y anomalías en la función inmunitaria, se requiere la ingestión de dosis superiores a los 100 mg de cinc durante varios meses. Por lo que respecta al cobre, los pocos casos de intoxicación aguda que se han presentado han coincidido con concentraciones séricas de cobre extremadamente altas (superiores a 1000 µg/dl); los síntomas son: náuseas, vómitos y diarreas, anemia hemolítica, lesión tubular renal y lesión hepática. La intoxicación crónica es también infrecuente, se da en la enfermedad de Wilson, la cirrosis biliar y otros síndromes colestáticos (Fomon SJ. 1995) Ninguno de los niños incluidos en nuestro estudio presentó signos que

hicieran sospechar reacciones adversas o toxicidad relacionada con el aporte suplementario de cinc y cobre.

Se ha descrito una interacción del entre el cinc y el hierro asociada a la ingestión de grandes cantidades de cinc (Whittaker P, 1992). Sin embargo es probable que el efecto sea menor cuando se suplementan con cinc los alimentos infantiles. En un estudio reciente realizado en un grupo de lactantes suplementados con hierro y un grupo control, no se observan diferencias en la absorción del cinc y de cobre a los 9 meses de edad (Domellöf M, 2009). Nuestro hallazgo de niveles más bajos de hemoglobina en el grupo suplementado a los 12 meses de edad corregida, podría obedecer a esta posible interacción del cinc que, dificulta la absorción del hierro o a la mayor velocidad de crecimiento del grupo suplementado que condiciona mayores necesidades de hierro.

5.6 Efecto de la suplementación a medio plazo

5.6.1 Crecimiento hasta los 4 años

En la bibliografía consultada, no encontramos ninguna referencia del efecto de la suplementación con cinc sobre el crecimiento a medio-largo plazo. Los trabajos de Castillo-Duran (1995), Lira (1998) y Bueno (2008) realizan un seguimiento de los niños hasta los 6 meses de edad, mientras que Friel (1993), Sur (2003) y Jiménez (2007) lo hacen hasta los 12 meses de edad.

En nuestro estudio realizamos un seguimiento hasta los 4 años de edad y encontramos que el incremento de talla entre el inicio del estudio y los 4 años de edad, expresado en cm. y sds, y el incremento de peso expresado en sds, fue significativamente mayor en el grupo suplementado. Creemos que este mayor crecimiento constatado en nuestro estudio en el grupo que recibió el suplemento de cinc, se debe a la acción de este micronutriente en un momento crítico como es el catch-up que se produce en los primeros meses de vida postnatal en los recién nacidos de bajo peso prematuros.

5.6.2 Maduración ósea

En la bibliografía consultada, el único estudio que hemos encontrado en el que se analiza el efecto de la administración de cinc en la maduración ósea, fue realizado por Yang y colaboradores, en 156 niños preescolares con retraso del crecimiento. Los autores de este estudio (Yang YX, 2002) coincidiendo con nosotros comprueban que, tras la suplementación con cinc, la talla de este grupo de niños fue significativamente mayor que la del grupo no suplementado, sin que existieran diferencias en la edad ósea, lo cual indica que la administración de suplementos de cinc estimulan el crecimiento en talla sin acelerar la maduración ósea.

5.6.3 Desarrollo mental.

Existen fuertes evidencias de que el cinc juega un papel importante en la función cerebral, basadas en estudios en experimentación animal, realizados en monos, ratas y ratones gestantes, en los que se constata que el déficit de cinc produce alteraciones en el aprendizaje y reduce la memoria y la capacidad de atención en sus descendientes. En cambio, los datos en humanos, son escasos y no concluyentes (Wasantwisut E, 1997, Bhatnagar 2001).

Nosotros no encontramos diferencias significativas en la puntuación del desarrollo mental a los 4 años de edad valorada por la escala de Mc-Carthy. Los estudios previos, realizados en hijos de madres a las que se les suplementó con cinc durante la gestación y en lactantes evaluados hasta los 12 meses de edad, ofrecen resultados dispares.

En dos estudios, realizados uno de ellos en Bangladesh (Hamadani JD, 2002) y el otro en USA. (Tamura T, 2003) en los que se administra suplementos de cinc durante la segunda mitad de la gestación y se evalúa el efecto en el desarrollo psicomotor de los hijos de estas gestantes suplementadas a los 13 meses (Hamadani JD, 2002) y a los 5 años de edad (Tamura T, 2003), los autores no encuentran efectos beneficiosos de este micronutriente en el desarrollo mental ni en el comportamiento.

En un estudio en el que participan 221 lactantes de Banglades con riesgo de déficit de micronutrientes, aleatorizados en 5 grupos, cada uno de los cuales recibió semanalmente un suplemento diferente: hierro (20 mg) y riboflavina, cinc (20 mg) y riboflavina, hierro, cinc y riboflavina, una mezcla de vitaminas y minerales (incluidos hierro y cinc y riboflavina) ó solamente riboflavina desde los 6 a los 12 meses de edad. Los autores del estudio (Black MM-1, 2004) comprueban que el hierro y el cinc administrados juntos y con otros micronutrientes tienen un efecto beneficioso en el desarrollo motor evaluado con la escala de Bayley a los 12 meses de edad y en la capacidad de orientación.

Gadner y cols (Gadner JM, 2005) en un estudio aleatorio, doble ciego controlado con placebo, realizado en 114 niños malnutridos jamaicanos entre 9 y 30 meses de edad, en los que el déficit de cinc es muy frecuente, comprueban que la administración de 10 mg de sulfato de cinc durante 6 semanas, tenía un efecto positivo en el desarrollo motor de los niños, valorado por la coordinación visual y manual, aplicando la escala de desarrollo de Griffiths, pero solo cuando la suplementación con cinc se asociaba a un programa de estimulación psicosocial.

El estudio de Jiménez y cols (Jiménez R, 2007), realizado en Cuba en niños con bajo peso al nacimiento, anteriormente comentado, encuentra una mejoría del desarrollo motor en el grupo suplementado cuando evalúan a los niños al año de edad aplicando la escala de Bayley, pero no encuentran mejoría en el desarrollo mental.

Ashworth y cols (Ashworth A, 1998), realizan en Brasil un estudio también en niños con bajo peso al nacimiento (205 recién nacidos termino con peso al nacimiento entre 1.500 y 2499 gr.) distribuidos de forma aleatoria en 3 grupos, a los que administraron seis días a la semana suplementos de 1 ó 5 mg de cinc, ó placebo desde el nacimiento hasta los 2 meses de edad. Evalúan el desarrollo psicomotor, mental y la conducta a los 6 y 12 meses de edad, mediante la aplicación de la escala de Bayley. Los autores escala de valoración de la conducta.

Por último, tanto el estudio realizados por Taneja S y cols (Taneja S, 2005) en lactantes entre 12 y 18 meses de edad, como el realizado por Black y cols (Black MM-2, 2004) en niños nacidos término pequeños para su edad gestacional, evaluados a los 6 y 10 meses de edad, ambos en New Delhi -India, coincidiendo con nosotros, no observan diferencias en la puntuación del desarrollo mental (mediante la escala de Bayley), entre los niños que habían recibido suplemento de cinc y los que no lo habían recibido. Black y cols (Black MM,-2) 2004) señalan como posible explicación para ello: 1) efectos sutiles del cinc que no pueden ser detectados por la escala de Bayley, 2) posibles interferencias con otras deficiencias nutricionales, y 3) la posibilidad de que el déficit de cinc, no tenga ningún efecto sobre el desarrollo y el comportamiento de estos niños.

6. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES POR OBJETIVOS

Objetivo principal:

El principal objetivo de este estudio fué determinar si la administración de suplementos de cinc tenía algún efecto en el crecimiento y en la composición corporal de los lactantes prematuros.

Conclusiones:

1. Los siguientes hallazgos indican que la administración de suplementos de cinc tiene un efecto positivo sobre el crecimiento lineal en los recién nacidos prematuros:

a. La mejoría del crecimiento lineal y del agua corporal total constatada en el grupo suplementado, que fue mas pronunciada durante los 3 primeros meses, periodo durante el que los recién nacidos se alimentaron exclusivamente con fórmula y la ingesta de cinc en el grupo suplementado fue mayor.

b. Los valores significativamente más altos de fosfatasas alcalinas totales y óseas observados en el grupo suplementado durante el periodo de suplementación.

c. La existencia de una correlación significativa entre la ingesta de cinc y el incremento de talla durante los primeros meses de vida.

2. El hallazgo de mayores valores de agua corporal total en el grupo suplementado, sin diferencias en el acumulo de grasa subcutánea señala el efecto positivo de la suplementacion con cinc, sobre la masa corporal magra.

3. La constatación en el grupo suplementado de una talla significativamente mayor a los 12 meses de edad corregida y un mayor incremento de talla y

peso entre el inicio del estudio y los 4 años de edad, indican que el efecto positivo de la suplementación con cinc sobre el crecimiento de los niños prematuros se mantiene a medio plazo.

4. La no existencia de diferencias significativas para la edad ósea entre ambos grupos en la edad ósea indica que la suplementación con cinc estimula el crecimiento en talla sin acelerar la maduración ósea.

Objetivo secundario 1.

Analizar la relación que pueden guardar el IGF-I, IGBFP-1 e IGFBP-3 entre sí y con el crecimiento de los lactantes prematuros durante el primer año de vida postnatal y la influencia que sobre ellos ejerce la administración de suplementos de cinc.

Conclusiones:

a. En nuestro estudio comprobamos que, en ambos grupos (suplementado y placebo), existía una correlación significativa entre los niveles séricos de IGF-1 a los 3 meses de edad corregida y el incremento de talla desde el inicio del estudio hasta esa edad. Los niveles de IGFBP-3 a los 3 meses también se correlacionaban con el incremento de talla y de peso en ese intervalo de edades. Por último existía una correlación significativa entre los niveles de IGFBP-3 a los 12 meses de edad corregida y el incremento de talla entre los 6 y los 12 meses. Todo ello indica que estos factores de crecimiento están relacionados con el crecimiento y el estado de nutrición del lactante.

b. Los niveles circulantes de IGF-1 se correlacionaban de forma negativa con los de IGFBP-1, lo que apoya la hipótesis de que esta proteína transportadora inhibe la acción de la IGF-1.

c. La administración de suplementos de cinc parece influir en los niveles séricos de IGFBP-3, ya que en nuestro estudio comprobamos

unos valores de esta proteína transportadora significativamente más altos en el grupo suplementado.

Objetivo secundario 2:

Determinar si la administración de cinc tenía algún efecto sobre el desarrollo cognitivo a los 4 años de edad, valorado por el test de Mc Carthy (Mc Carthy D, 1997)

Conclusiones:

a. No encontramos un efecto positivo de la suplementación con cinc en la puntuación del desarrollo mental a los 4 años de edad, valorado por la escala de Mc Carthy.

OTRAS CONCLUSIONES:

- 1.** La constatación de valores más altos en las concentraciones séricas e intraeritrocitarias de cinc en los niños del grupo suplementado, confirma la correcta aplicación del tratamiento.
- 2.** La existencia de una correlación significativa entre los niveles de cinc en suero, en los eritrocitos y el ingesta dietética de cinc, sugiere que la concentración sérica de cinc puede ser un buen indicador del estado nutricional del cinc en los niños.
- 3.** La comprobación de niveles séricos de cobre más bajos en el grupo suplementado con cinc, apoyan la hipótesis de la inhibición de la absorción del cobre por el cinc.

7. BIBLIOGRAFIA

Altigani M, Murphy JF3333, Gray OP. Plasma zinc concentration and catch up growth in preterm infants. *Acta Paediatr Scand* .1989; Suppl 357: 20-22

Alvarez-Dardet C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología. La medición de la clase social en Ciencias de la Salud. SG Editores. Barcelona 1995 :26

Anderson GH. Alimentación con leche humana. *Clin Pediatr Norteamérica* (ed español). 1985; 2: 353-372

Ashworth A, Morris SS, Lira PIC, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation, mental development and behaviour in low birth weight term infants in northeast Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52:223 -227

Ballabriga A, Carrascosa A. Elementos traza en la nutrición en la infancia y la adolescencia. En: *Nutrición en la infancia y adolescencia* Ediciones Ergon. Madrid 1998; 465-498

Barker DJP, Gluckman PD, Godfrey KM et al. Review, Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet*. 1993; 341: 938-941

Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br Nutr*. 2001; 85 (suppl 2): 139-145.

Black MM. Zinc deficiency and child developmental. *Am J Clin Nutr*.1998; 68 (suppl):46:4S- 9S

Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. *J Nutr* .2003. (5 Suppl 1): 1473 S-1476S

Black MM, (2) Sazawal S, Black RE, Khosla S, Kumar J, Menon V. Cognitive and motor development among small-for-gestational-age-infants: impact on zinc supplementation, birth weight, and caregiving practices. *Pediatrics*. 2004; 113 (5): 1297-305

Black MM,(1) Baqui AH, Zaman K, Ake Persson L, El Arifeen S, Le K, McNary SW et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr*. 2004; 80 (4): 903-910

Brown KH, (1)) Peerson JM, Allen LH. Effect of zinc supplementation on children's growth: a meta-analysis of intervention trials. *Bibl Nutr Dieta*. 1998; 54: 76-83

Brown KH. (2) Effect of infections on plasma zinc concentration and implications for zinc status assessment in low-income countries. *Am J Clin Nutr* .1998; 68(suppl):425S-429S

Bueno O, Bueno G, Moreno LA, Nuvalia RJ, Perez-Gonzalez JM, Bueno M. Zinc supplementation in infants with asymmetric intra uterine growth retardation; effect on growth,nutritional status and leptin secretion. *Nutr Hosp*. 2008; 23(3): 212-219

Canadian Pediatric Society, Nutrition Committee. Nutrients needs and feeding of premature infants. *Can Med Assoc J*. 1995; 152:1765-1785

Carne X, Moreno V, Porta Serra M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med Clin (Bar)*. 1989; 92: 72-77

Casey CE, Smith A, Zhang PC. Microminerals in human and animal milks. En: Jensen RG (Ed). *Handbook of milk composition*. San Diego: Academic Press, 1995; 622-674

Castillo-Durán C, Rodríguez A, Venegas G, Alvarez P, Icaza G. Zinc supplementation and growth of infants born small for gestational age. *J Pediatr*. 1995; 127: 206-211

Caulfield LE, Zavaleta N, Shankar AH, Merialdi M. Potential contribution of maternal zinc supplementation during pregnancy to maternal and child survival. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68 (suppl):499S-508S

Committee on Nutrition, American Academy of Pediatrics. "Nutritional needs of low-birth-weight infants". *Pediatrics*. 1985; 75: 976-986

Cossack ZT. Effect of zinc level in the refeeding diet in previously starved rats on plasma somatomedin C levels. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1988; 7: 441-445

Cheruvanky T, Castro-Magana M, Chen SY, Collipp PJ, Ggavami-Moibodi Z. Effect of growth hormone on hair, serum, and urine zinc in growth hormone-deficient children. *Am J Clin Nutr*. 1982; 35: 668-670

Davenport ML, D'Ercole AJ, Underwood LE. Effect of maternal fasting on fetal growth, serum insulin-like growth factors (IGFs) and tissue IGF messenger ribonucleic acids. *Endocrinology*. 1990; 126: 2062-2067

Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F. Elementos traza y factores de crecimiento en el periodo perinatal. *An Esp Pediatr.* 1996; 44: 351-356

Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F. Influencia de la GH y de la nutrición sobre el crecimiento en el periodo neonatal. *An Esp Pediatr.* 1997; 46: 41-46

Díaz-Gomez NM, Domenech E, Barroso F. Breast-feeding and growth factors in preterm newborn infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24: 322-327.

Díaz-Gómez NM, Hernández JM, González NL, Domenech E, Cortabarría C, Clemente I. Análisis de la composición corporal en el recién nacido de madre diabética. *An Esp Pediatr.* 2000; 52, (supl. 4): 209-210

Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Cortabarría C, Jiménez A. The effect of Zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics.* 2003; 111: 1002-1009.

Dobbing J. Later growth of the brain: its vulnerability. *Pediatrics.* 1974; 53: 2-6

Domellöf M. Iron supplementation does not affect copper and zinc absorption in breastfed. *Am J Clin Nutri.* 2009; 89:185-190

Domenech E, Diaz-Gomez NM, Barroso F, Castro R. Urinary excretion of Growth Hormone (GH) in newborns. *Biol Neonate.* 1994; 66: 158A

Domenech E, Diaz-Gomez NM, Barroso F. Perinatal growth: hormonal and nutritional factors. In: Battaglia F, Falkner F, Garza C. et al (eds). Madrid, Ediciones Ergon, 1995: 143-160

Doménech E. Avances en Neonatología. An Esp Pediatr. 1999; 51: 97- 106.

Dreosti IE. Zinc and the gene. Mutat Res.2001; 475:161 –167

Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low weight infants. Pediatrics.1999; 104 :280 –289

Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? Pediatrics. 2001; 107:270 –274

ESPGAN. Committee on Nutrition. Committee Report: "Comment on the content and composition of lipids in infants formulas". Acta Paediatr Scand. 1991; 80: 887-896

Fjeld CR, Freundt-Thurne J, Schoeller DA. Total body water measured by ¹⁸O dilution and bioelectrical impedance in well and malnourished children. Pediatr Res.1990; 27:98 –102

Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE et al. Body composition of reference children from birth to age 10 years. Am J. Clin Nutr. 1982; 35: 1169-1176

Fomon SJ. Cinc, cobre y manganeso. En: Fomon SJ (ed) Nutrición del lactante. Mosby/Doyma: Madrid; 1995: 258-277

Friel JK, Gibson S, Balassa R, Watts JL. A comparison of the zinc, copper and manganese status of very low birth weight preterm and full-term infants during the first twelve months. *Acta Paediatr Scand.* 1984; 73: 596-601

Friel JK, Gibson RS, Kawash GF et al. Dietary zinc intakes and growth during infancy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1985; 4: 746-51

Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox AM et als. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993; 17: 97-104

Friel JK, Andrews WL. Zinc requirement of premature infants. *Nutrition.* 1994; 10: 63-65

Fuller NJ, Bates CJ, Evans PH, Lucas A. High folate intakes related to zinc status in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1992; 151: 51-53

Fuse Y, Nemoto Y, Wakae E, Tada H, Miyachi Y, Irie M. Maturation changes of urinary growth hormone excretion in the premature infant. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 76: 1511-1515

Gardner JM, Powell CA, Baker-Henningham H, Walker SP, Cole TJ, Grantham Mc Gregor SM. Zinc Supplementation and psychosocial stimulation. : effects on the development of undernourished Jamaican children. *Im J Clin Nutr.* 2000; 82(2) : 399-405

Ginies JL, Joseph MG, Chomienne F et al. Insulin-like growth factor-I (somatoméline) chez le prématuré en nutrition parentérale exclusive. Relations avec l'état nutritionnel et les apports protido-énergétiques. *Arch Fr Pediatr.* 1992; 49: 429-432

Gluckman PD, Breier BH, Oliver M, Harding J, Bassett N: Fetal growth in late gestation a constrained pattern of growth. *Acta Paediatr Scand.* 1990; Suppl 367: 105-110

Gluckman PD, Harding JE. Nutritional and hormonal regulation of fetal growth: Evolving concepts. *Acta Paediatr.* 1994; Suppl 399: 60-63

Godfrey KM, Barker DJ. Fetal nutrition and adult disease. *Am J Clin Nutr.* 2000; 71(5 Suppl):1344S-1352S

Goldberg GR, Black AE, Jebb SA. Critical evaluation of energy intake data using fundamental principles of energy physiology: Derivation of cut-off limits to identify underrecording. *Eur J Clin Nutr.* 1991; 45:569-581

Golden MHN. Nutritional deficiency as a cause of growth. *Basic and clinical aspects.* Amsterdam: Elsevier; 1992: 175-182

Hall A, McLeod A, Counsell C, Thomson L, Mutch L. School attainment, cognitive ability and motor function in a total Scottish very-low-birthweight population at eight years: a controlled study. *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37: 1037-503

Hall SL, Dimai HP, Farley JR. Effects of zinc on human skeletal alkaline phosphatase activity in vitro. *Calcif Tissue Int.* 1999; 64 :163 –172

Hamadani JD, Fucha GJ, Oserdarp SJ, Huda SN, Grantham-Mc Gregor SM. Zinc supplementation during pregnancy and effect on mental development and behaviour of infants: a follow-up study. *Lancet.* 2002; Jul 27; 360 (9329): 290-294.

Hambidge KM. Zinc deficiency in the weanling: How important? Acta Paediatr Scand. 1986; Suppl. 323: 52-58

Hambidge KM, Krebs NF. Upper limits of zinc, copper and manganese in infant formulae. J Nutr. 1989; 119: 1861-4

Hernández M, Castellet J, García M y cols. Curvas de crecimiento. Madrid, Spain:Editorial Garsi; 1985

IDACE: Proposal for Guidelines on the Composition of Low-Birth-Weight Infant Formula for marketing in the European Union 97/322. Mayo 1998: 1-47

Jiménez R, Martínez M, Peñalver R. Efecto del zinc sobre el crecimiento y desarrollo del niño con bajo peso al nacer. Colomb Med 2007;38(Supl 1): 6-13

Kabir I, Malek MA, Rahman MM. Changes in body composition of malnourished children after dietary supplementation as measured by bioelectrical impedance. Am J Clin Nutr. 1994; 59: 5-9

Klein CJ. Nutrition requirement for preterm infant formulas. J Nutr.2002; 132: 1395S -1577S

Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Hambidge KM. Growth and intakes of energy and zinc in infants fed human milk. J Pediatr. 1994; 124: 32-39

Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is the impedance index significant in predicting total body water?. Am J Clin Nutr .1992; 56:835-839

Largo RH, Walli R, Duc G, Fanconi A, Prader A. Evaluation of perinatal growth. *Helv Pediatr Acta.* 1980; 35: 419-436

Lassarre C, Hardouin S, Daffos F, Forestier F, Frankenne F, Binoux M. Serum insulin-like growth factors and insulin-like growth factors binding proteins in the human fetus. Relationships with growth in normal subjects and in subjects with intrauterine growth retardation. *Pediatr Res* .1991; 29: 219-25

Le Roith D. Seminars in Medicine of the Beth Israel Deaconess Medical Center. Insulin-like growth factors. *N Engl J Med.* 1997; 336: 633-640

Lira PIC, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birth-weight, full-term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(suppl): 418 S- 824 S

Lonnerdal B, Hernell O. Iron, zinc, copper and selenium status of breast-fed infants and infants fed trace element fortified milk-based infant formula. *Acta Paediatr.* 1994; 83: 367-373

LSRO: Life Sciences Research Office of the American Society for Nutritional Sciences; *J Nutr* 132: 1395S-1577S, 2002.

Lucas A. Programming by early nutrition in man. En: CIBA Foundation Symposium 156. The childhood environment and adult disease. Chichester: Wiley, 1991:25-38.

Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998; 317: 1481-1487

Lucas A: Long-term outcome trials of early nutrition on later health and development. In Perman JA, Rey J (eds). Clinical trials in infant nutrition. Nestlé Nutrition Workshop Series, vol. 40. Nestlé Ltd. Vevey. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia. 1998: 181-201

Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics* .2001; 108: 703-711

Lukacik M, Thomas RL; Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics*. 2008; 121: 326-336

Manual de Nutricion Pediatrica. Quinta edicion. (Edicion en español) American Academy of Pediatrics. Intersistemas SA. 2006 (Mexico)

Mataix J, Mañas M, LlopisJ, Martinez H, eds. Tabla de Composición de los Alimentos Españoles, 3er ed Granada: Universidad de Granada, 1998

Mayfield SR, Uauy R, Waidelich D. Body composition of low-birth-weight infants determined by using bioelectrical resistance and reactance. *Am J Clin Nutr*. 1991; 54: 296-303

Mc Carthy D. Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños. Madrid :TEA,1997

Michaelsen KF, Samuelson G, Gram. TW, Lonnerdal B. Zinc intake, zinc status and growth in a longitudinal study of healthy Danish infants. *Acta Paediatr*. 1994; 83: 1115-1121

Miller JD, Esparza A, Wright NM et als. Spontaneous growth hormone release in term infants: changes during the first four days of life. J Clin Endocrinol Metab. 1993; 76: 1058-1062

Milner JA. Trace minerals in the nutrition of children. J Pediatr. 1990; 117: S147-S155

Morley R, Lucas A: Influencia de la dieta precoz sobre la evolución de los niños pretérmino En Jiménez R, Herrera E, Morán J (eds). IV Workshop sobre Nutrición y metabolismo Perinatal: Nuevos conceptos en la nutrición del pretérmino. ERGON S.A. Madrid. 1993: 47-54

National Research council (Food and nutrition Board). Recommended dietary allowances. 10th ed. National Academy Press. Washington, 1989

O'Brien KO. Regulation of mineral metabolism from fetus to infant: metabolic studies. Acta Paediatr .1999; Suppl 433: 88-91

Obladen M, Loui A, Kampmann W, Renz H. Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. Acta Paediatr .1998; 87: 685-691

Patel AB, Dhande LA, Rawat MS. Therapeutic evaluation of zinc and copper supplementation in acute diarrhea in children: double blind randomized trial. Indian Pediatr. 2005; 42 (5) 433-442

Paul AA, Southgate DAT. McCance and Widdowson's. The composition of foods. Fourth edition. London. Her Majesty's Stationery Office. 1988

Paupe A, Lenclen R, André MC, Mesnage R, Campet R, Blanc P et al. Carence en zinc chez un prématuré nourri au lait maternel. Arch Pédiatr. 1996; 3: 507-508

Pharoah POD, Cooke T, Cooke RWI, Rosenbloom L. Birthweight specific trends in cerebral palsy. Arch Dis Child. 1990; 65: 602-606

Philipps DI, Barker DJ, Fall CH, Seckl JR, Whorwood CB, Wood PJ, et al. Elevated plasma cortisol concentrations: a link between low birth weight and the insulin resistance. J Clin Endocrinol Metab. 1998; 83: 757-600

Piela Z, Szuber M, Mach B, Janniger CK. Zinc deficiency in exclusively breast-fed infants. Cutis .1998; 61: 197-200

Poiffait A, Adrian J. Composition minérale du lait maternel:1 Oligoéléments. Médecine et Nutrition. 1994; 30:63-71

Raghavan CV, Super DM, Chatburn RL, Savin SM, Fanaroff AA, Kalhan SC. Estimation of total body water in very-low-birth-weight infants by using anthropometry with and without bioelectrical impedance and H₂ [¹⁸O]. Am J Clin Nutr.1998; 68 :668 –674

Reifen RM, Zlotkin S. Microminerals . In Nutritional needs of the preterm infant. RC Tsang , A Lucas, R Uauy , S Zlotkin (eds). Waverley Europe Ltd. William & Willkins. London 1993: 183-95

Roth HP, Kirchgessner M. Influence of alimentary zinc deficiency on the concentration of growth hormone (GH), insulin-like growth factor I (IGF-I) and insulin in the serum of force-fed rats. Horm Metab Res. 1994; 26: 404-408

Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzamen SM. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child.* 1997; 77: 196-200

Rubio C, Gonzalez Weller D, Martin izquierdo RE, Revert C, Rodiguez I, Harddisson A. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp.* 2007; 22: 101-107

Salardi S, Orsini LF, Cacciari E, Righetti F, Donati S, Mandini M, Cicognani A, Bovicelli L. Growth hormone, insulin-like growth factor I, insulin and C-peptide during human fetal life: in utero study. *Clin Endocrinol.*1991; 34, 187-190

Sandstead HH, Penland JG, Alcock NW. Effect of repletion with zinc and other micronutrients on neuropsychologic performance and growth of Chinese children. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68:470S-475S

Sayer AA, Cooper C, Barker DJ. Is lifespan determined in utero? *Arch Dis Child.* 1997; 77:F162-F164

Sawashita J, Takeda A, Osaka S. Change of zinc distribution in rat brain with increasing age. *Brain Res Dev Res.* 1997; 102; 285-288

Sazawal S, Black RE, Menon VP: Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics.*2001; 108 :1280 -1286

Schlesinger L, Arevalo M, Arredondo S, Diaz M, Lonnerdal B, Stekel A. Effect of a zinc-fortified formula on immunocompetence and growth of malnourished infants. *Am J Clin Nutr.* 1992; 56: 491-498

Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C. Feeding Strategies for Premature Infants: Beneficial Outcomes of Feeding Fortified Human Milk Versus Preterm Formula. *Pediatrics*. 1999; 103: 1150-1157

Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68 (suppl):447S-463S

Shaw JC. Trace elements in fetus and young infants. I *Cinc Am J Dis Child*. 1979; 133: 1260-1268

Strauss RS, Dietz WH: Growth and development of term children born with low birth weight: Effects of genetic and environmental factors. *J Pediatr*. 1998; 133: 67-72

Sur D, Gupta DN, Mondal SK, Ghosh S, Manna B, Rajendran K, Bhattacharya SK. Impact of zinc supplementation on diarrheal morbidity and growth pattern of low birth weight in Kolkata, India: a randomized, double-blind, placebo-controlled, community-based study. *Pediatrics*. 2003; 112:1327-1332.

Tang W, Ridout D, Modi N. Assessment of total body water using bioelectrical impedance analysis in neonates receiving intensive care. *Arch Dis Child*. 1997; 77: F123-F126

Tamura T, Goldenberg RL, Ramy SL, Nelson KG, Chapman VR. Effect of zinc supplementation of pregnant women on the mental and psychomotor development of their children at 5 y of age. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jun; 77(6): 1512-1526.

Teneja S, Bhandari N, Bhal R, Bhan MK. Impact of zinc supplementation on mental and psychomotor scores of children aged 12 to 18 months. *J Pediatr.* 2005 Apr; 146(4): 506-511

Uauy R, Olivares M, González M. Essentiality of copper in humans. *Am J Clin Nutr.* 1998 ;67 :952S -959S

Van Wouwe JP, Veldhuizen M, De Goeij JJM, Van den Hamer CJA. Laboratory assessment of early dietary subclinical zinc deficiency: a model study on weaning rats. *Pediatr Res.* 1991; 29: 391-395

Veldhuis Jd, Roemmich JN, Richmond EJ, Bowers CY. Somatotropic and Gonadotropic Axes Linkages in Infancy, Childhood, and Puberty-Adult Transition. *Endocrine Reviews.* 2006; 27 (2): 101-140.

Walravens PA, Chakar A, Mokni R, Denise J, Lemonnier D. Zinc supplements in breast-fed infants. *Lancet.* 1992; 340: 683-685

Wasantwisut E. Nutrition and development: other micronutrients' effect on growth and cognition. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1997; 28 Suppl 2: 78-82

Wastney ME, Angelus PA, Barnes RM, Siva RV. Zinc absorption, distribution, excretion and retention by healthy preterm infants. *Pediatr Res.* 1999; 45: 191-196

Wegman ME. Infant mortality in the 20th century, dramatic but uneven progress. *J Nutr.* 2001; 131: 401S-408S

Wharton B.: Nutrición del prematuro y recién nacido de bajo peso: una visión global. En Brines J, Fons J, Marco V, Paredes C, Moran J (Eds). Metabolismo, nutrición y alimentación del recién nacido de bajo peso. XII Reunión Nacional de Medicina Perinatal. II Workshop Neonatal Valencia 1990 pp. 19-33

Whittaker P. Iron and zinc interactions in humans. Am J Clin Nutr. 1998; 68 (suppl): 442S-446S

Yadav M, Thomas AG. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2000; 31: 462-463

Yang YX, Han JH, Shao XP, He M, Bian LH, Wang Z, Wang GD, Men JH. Effect of micronutrient supplementation on the growth of preschool children in China. Biomed Environ Sci. 2002; 15 (3): 196-202

Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE et al. Body composition of the reference fetus. Growth. 1976; 40: 329-341

ANEXO I

INFORMACION PARA EL PACIENTE

Proyecto de investigación: "Suplementos de cinc y factores de crecimiento en lactantes con bajo peso al nacimiento"

Investigación principal: Dra. NM .Díaz Gómez.

Otros investigadores: D^a C. Cortabarría, Dra. NM. Díaz, Dr. E. Doménech, Dra. F. Barroso,

Nºde identificación del paciente: _____ Iniciales: _____

Objetivos:

El objetivo de este estudio es evaluar si la administración de suplementos de cinc tiene una influencia positiva en los factores que regulan el crecimiento y en el estado de nutrición de los lactantes que han nacido con bajo peso.

Esta sustancia (el cinc) es un nutriente que se encuentra contenido en la leche materna, en las leches artificiales y en otros alimentos, así como en diversos medicamentos comercializados tanto dentro como fuera de nuestro país. Nosotros nos proponemos administrar a un grupo de lactantes con bajo peso al nacimiento un suplemento diario de cinc. Para valorar su influencia en el crecimiento y en las principales hormonas que lo regulan, lo compararemos con otro grupo de lactantes que solo reciba el cinc contenido en los alimentos, sin suplementar.

Procedimientos:

Si usted decide que su hijo participe en este estudio, el niño recibirá el suplemento de cinc, o una fórmula láctea que no lo contenga, indistintamente, hasta los 6 meses de edad. Las exploraciones y análisis realizados serán los mismos.

Desde que sea dado de alta del hospital hasta los 4 años de edad, deberá acudir a revisión en 6 ocasiones. En cada una de estas visitas se le realizará un examen médico que incluirá una serie de mediciones corporales para

valorar su crecimiento y su composición corporal (peso, talla, perímetros, pliegues cutáneos, grasa corporal,..). En las cinco primeras visitas se tomara una muestra de sangre (2 ml) para los análisis clínicos (niveles de cinc y factores de crecimiento). En el Hospital se les entregarán los envases necesarios de la fórmula láctea que administrará a su hijo hasta los 6 meses de edad. Se les telefonara cada 2- 4 semanas para conocer la cantidad de envases que les quedan.

Beneficios:

El cinc es un nutriente necesario para el crecimiento. Se ha demostrado que los niños con bajo peso al nacimiento tienen mayor riesgo de presentar un déficit de cinc y sufrir un fallo en el crecimiento. El tratamiento con cinc carece de efectos adversos y podría resultar beneficioso para su hijo si mejora su crecimiento. Por otro lado, la participación de su hijo en este estudio ayudará a acumular conocimientos que pueden beneficiar a otros niños.

Tratamientos alternativos:

Se les informo: Su hijo dispondrá de los tratamientos y procedimientos habituales en caso de que decida que no participe en el estudio.

Confidencialidad:

Toda la información referente a la participación de su hijo en este estudio se tratará de forma confidencial. El personal médico sin embargo, puede enseñar los datos a los representantes autorizados de las Autoridades Sanitarias, al investigador y a las personas que él designe para verificar todos los datos del estudio. No se harán informes o publicaciones de estos datos en los que se revele la identidad de su hijo.

Abandono del estudio:

Tanto el médico como el investigador podían dar fin a la participación de su hijo en este estudio si lo consideraban apropiado, debido la falta de cumplimiento de los procedimientos o en el propio beneficio de su hijo. Debera entender que autoriza voluntariamente la participación de su hijo en este estudio y que lo puede abandonar en cualquier momento sin temor a que

dicha decisión repercute en el tratamiento o en la atención médica que va a recibir.

Nº identificación del paciente: _____

Iniciales del paciente:

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL REPRESENTANTE.

Título del estudio: suplementos de cinc y factores de crecimiento en lactantes con bajo peso al nacimiento.

Yo, _____

en calidad de _____ (relación con el participante) de

_____ (nombre del participante)

- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio.
- He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
- He recibido suficiente información sobre el estudio.
- He hablado con(nombre del investigador).

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- 1º Cuando quiera.
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Y presto mi conformidad con que _____

_____ (nombre del participante) participe en este estudio.

Fecha

Firma del representante