Nutrición Materno-Infantil 1

Desnutrición y sobrepeso materno-infantil en países de ingresos bajos y medios

Robert E Black, Cesar G Victora, Susan P Walker, Zulfi qar A Bhutta, Parul Christian*, Mercedes de Onis*, Majid Ezzati*, Sally Grantham-McGregor*, Joanne Katz*, Reynaldo Martorell*, Ricardo Uauy*, y el Grupo de Estudio de Nutrición Materno-Infantil†*

La malnutrición materno-infantil en países de ingresos bajos y medios no comprende únicamente la desnutrición, sino un creciente problema de sobrepeso y obesidad. El bajo índice de masa corporal, que es indicativo de desnutrición materna, de algún modo ha disminuido en las últimas dos décadas, pero continúa prevaleciendo en Asia y África. La prevalencia de sobrepeso materno ha incrementado de forma continua desde 1980 y excede la prevalencia de desnutrición en todas las regiones. La prevalencia en el retraso del crecimiento lineal en niños menores de 5 años ha disminuido en las últimas dos décadas, pero es mayor en Asia del Sur y África Subsahariana que en cualquier otro lugar y a nivel mundial afectó al menos a 165 millones de niños en 2011; la emaciación afectó al menos a 52 millones de niños. La deficiencia de vitamina A y Zinc provoca muertes; la deficiencia de yodo y hierro, junto con el retraso del crecimiento; puede contribuir a que los niños no alcancen su potencial desarrollo. La desnutrición materna contribuye a la restricción del crecimiento fetal, lo que incrementa el riesgo de muerte neonatal y, para los sobrevivientes, de retraso en el crecimiento a los 2 años de edad. La lactancia materna por debajo del nivel óptimo ocasiona un incremento de riesgo de mortalidad en los primeros 2 años de vida. Estimamos que la desnutrición en su totalidad—incluyendo restricción de crecimiento fetal, retraso en el crecimiento, emaciación y deficiencia de vitamina A y Zinc, junto con lactancia materna por debajo del nivel óptimo—es la causa de 3·1 millones de muertes infantiles al año, o el 45% de la totalidad de las muertes infantiles en 2011. El sobrepeso y obesidad materna ocasionan un aumento en la morbilidad materna y en la mortalidad infantil. El sobrepeso en la niñez se está convirtiendo gradualmente en un factor que contribuye a la obesidad en adultos, diabetes y enfermedades no transmisibles. La alta carga de enfermedad actual y futura ocasionada por la malnutrición en mujeres en edad reproductiva, durante el embarazo, y en niños durante los primeros dos años de vida, debe llevarnos a realizar intervenciones enfocadas en estos grupos.

Publicado **en línea**
6 de junio, 2013
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X
Este es el primero de una **Serie** de cuatro documentos sobre nutrición materno-infantil

* Los miembros aparecen en orden alfabético
†Los miembros se listan al final del documento
***Johns Hopkins University,* Escuela Bloomberg de Salud Pública, Baltimore, MD, EUA** (Prof R E Black MD, Prof P Christian DrPH, Prof J Katz ScD); ***Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sol*, Brasil** (Prof C G Victora MD); ***The University of the West Indies*, Instituto de Investigación de Medicina Tropical, Campus Mona, Kingston, Jamaica** (Prof S P Walker PhD); **Universidad y Centro Médico Aga Khan, Departamento de Pediatría, Karachi, Pakistán** (Prof Z A Bhutta PhD);

Introducción

La malnutrición materno-infantil, que incluye tanto la desnutrición como el sobrepeso; son problemas a nivel mundial con importantes consecuencias para la sobrevivencia, incidencia de enfermedades agudas y crónicas, desarrollo saludable y productividad económica de individuos y sociedades. La desnutrición materno-infantil, incluyendo el retraso en crecimiento, emaciación y deficiencia de vitaminas y minerales esenciales, fue el tema de una Serie 1–5 en *The Lancet,* en 2008, que cuantificó su prevalencia, consecuencias a corto y largo plazo y su potencial reducción a través de una cobertura amplia y equitativa de intervenciones nutricionales comprobadas. La Serie identificó la necesidad de enfocarse en el periodo crucial del embarazo y los primeros 2 años de vida—los 1000 días desde la concepción hasta el segundo cumpleaños de un niño, durante el cual la buena nutrición y el crecimiento saludable tienen beneficios que perduran a lo largo de la vida. La Serie 2008 hizo también un llamado para una mayor priorización de los programas nacionales de nutrición, mayor integración con los programas de salud, mejores enfoques intersectoriales y un mayor enfoque y coordinación en el sistema mundial de nutrición de agencias internacionales, donantes, academia, sociedad civil y el sector privado. Cinco años después de dicha serie, no pretendemos únicamente re-evaluar los problemas de desnutrición materno-infantil, sino también examinar los crecientes problemas de sobrepeso y obesidad en mujeres y niños y sus consecuencias en países de ingresos medios y bajos (PIBMs).

Muchos de estos países, se dice que sufren la llamada doble carga de la malnutrición, con retraso continuo en el crecimiento y deficiencias de nutrientes esenciales, junto con obesidad en las poblaciones nacionales y en las familias. También queremos evaluar el progreso de los programas nacionales de nutrición y las acciones internacionales, según nuestras recomendaciones previas.

Mensajes Clave

- Las deficiencias de hierro y calcio contribuyen sustancialmente a la mortalidad materna.
- La deficiencia de hierro en las madres está asociada con el bajo peso de los bebés al nacer (<2500 g).
- La desnutrición materno-infantil y los ambientes poco estimulantes en el hogar contribuyen al déficit en el desarrollo de los niños y en la salud y productividad en la adultez.
- El sobrepeso y la obesidad en las madres están asociados a la morbilidad materna, nacimientos prematuros y el incremento en la mortalidad infantil.
- La restricción del crecimiento fetal se asocia con la baja estatura y bajo peso de la madre y causa el 12% de las muertes neonatales.
- La prevalencia en el retraso del crecimiento ha disminuido lentamente a nivel mundial, pero afectó al menos a 165 millones de niños menores de 5 años en 2011; la emaciación afectó al menos a 52 millones de niños.
- La lactancia materna por debajo del nivel óptimo ocasiona más de 800 000 muertes infantiles al año.
- La desnutrición, incluyendo la restricción en el crecimiento fetal, lactancia materna por debajo del óptimo, retraso en el crecimiento, emaciación y deficiencia de vitamina A y zinc, causa el 45% de mortalidad infantil, resultando en 3.1 millones de muertes al año.
- La prevalencia de sobrepeso y obesidad está incrementando en niños menores de 5 años a nivel mundial, y es un importante factor que contribuye a la diabetes y otras enfermedades crónicas en la adultez.
- La desnutrición durante el embarazo, que afecta el crecimiento fetal y los dos primeros años de vida, es un determinante importante tanto en el retraso de crecimiento lineal, como de la posterior obesidad y enfermedades no transmisibles en la adultez.

Organización Mundial de la Salud, Departamento de Nutrición para la Salud y el Desarrollo, Ginebra, Suiza (M de Onis MD)**; *Imperial College of London*, Campus St. Mary's, Escuela de Salud Pública, MRC-HPA Centro para el Ambiente y la Salud, Departamento de Epidemiología y Bioestadística, Londres, Reino Unido** (Prof. M Ezzati PhD)**; Instituto de Salud Infantil, Colegio Universitario, Londres, Londres, Reino Unido** (Prof. S Grantham-McGregor FRCP)**; *The University of the West Indies*, Mona, Jamaica** (Prof. S Grantham-McGregor)**; Universidad de Emory, Atlanta, GA, EUA** (Prof. R Martorell PhD)**; y Escuela de Higiene y Medicina Tropical de Londres, Reino Unido** (Prof R Uauy, PhD)

Correspondencia a: Prof. Robert Black, Johns Hopkins University, Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD 21205, USA **rblack@jhsph.edu**

La presente serie se guía por un marco (figura 1) que muestra los medios para el crecimiento y desarrollo óptimo del feto y del niño, en lugar de los factores determinantes de la desnutrición, como se muestra en el modelo conceptual desarrollado por UNICEF y que se utiliza en la Serie 2008.[1] En este nuevo marco se muestran los factores determinantes de la dieta, comportamiento y salud para la nutrición, crecimiento y desarrollo óptimos, y cómo estos se ven afectados por la seguridad alimentaria, los recursos para el cuidado y las condiciones ambientales subyacentes que se forman a su vez por las condiciones económicas y sociales, contextos globales y nacionales, recursos y gobernabilidad. Esta Serie examina cómo estos determinantes pueden cambiarse para mejorar el crecimiento y el desarrollo. Estos cambios incluyen intervenciones nutricionales específicas que aborden las causas inmediatas del crecimiento y desarrollo sub-óptimos. Este marco muestra los efectos potenciales de las intervenciones sensibles a la nutrición que aborden los determinantes subyacentes de la desnutrición e incorporen metas y acciones específicas para la nutrición. También muestra cómo se puede construir un entorno favorable para apoyar las intervenciones y los programas que mejoren el crecimiento y el desarrollo y sus consecuencias en la salud. En el primer documento evaluamos la prevalencia de condiciones nutricionales y sus consecuencias en la salud y el desarrollo. Consideramos que una perspectiva a lo largo de la vida es esencial para conceptualizar los efectos nutricionales y beneficios de las intervenciones. El estado nutricional de la mujer al momento de la concepción y durante el embarazo es importante para el crecimiento y desarrollo fetal, y estos factores, junto con el estado nutricional en los primeros 2 años de vida, son determinantes importantes tanto de la desnutrición y la obesidad en la niñez, así como de enfermedades relacionadas en la edad adulta. Por lo tanto, organizamos este trabajo para considerar la prevalencia y las consecuencias de las condiciones nutricionales durante el ciclo de la vida, desde la adolescencia hasta el embarazo y la infancia y discutir las implicaciones para la salud en adultos. En el segundo documento, describimos la evidencia que respalda las intervenciones nutricionales específicas y los efectos en la salud y costos de incrementar la cobertura de la población. En el tercer documento examinamos las intervenciones y abordajes sensibles a la nutrición y su potencial para mejorar la nutrición. En el cuarto documento examinamos las características de un ambiente favorable, que son necesarias para proporcionar apoyo a los programas de nutrición, y cómo se pueden cambiar favorablemente. Finalmente, examinaremos en un comentario[6] la respuesta nacional y mundial deseada para abordar las necesidades nutricionales y de desarrollo para mujeres y niños en PIBMs.

Prevalencia y consecuencias de las condiciones nutricionales

Nutrición en Adolescentes

La nutrición en adolescentes es importante para la salud de las niñas y tiene relación con la nutrición materna. Hay 1·2 mil millones de adolescentes (de 10–19 años) en el mundo, el 90% de los cuales viven en PIBMs. Los adolescentes constituyen el 12% de la población de los países industrializados, comparado con el 19% in PIBMs (El anexo p 2 muestra valores de diez países estudiados a profundidad).[7] La adolescencia es un periodo de crecimiento y maduración rápidos, de la niñez a la edad adulta. De hecho, algunos investigadores han argumentado que la adolescencia es un período con cierto potencial para nivelar la altura en niños con retraso en el crecimiento en la primera infancia. [8]

Ver el anexo **en línea**

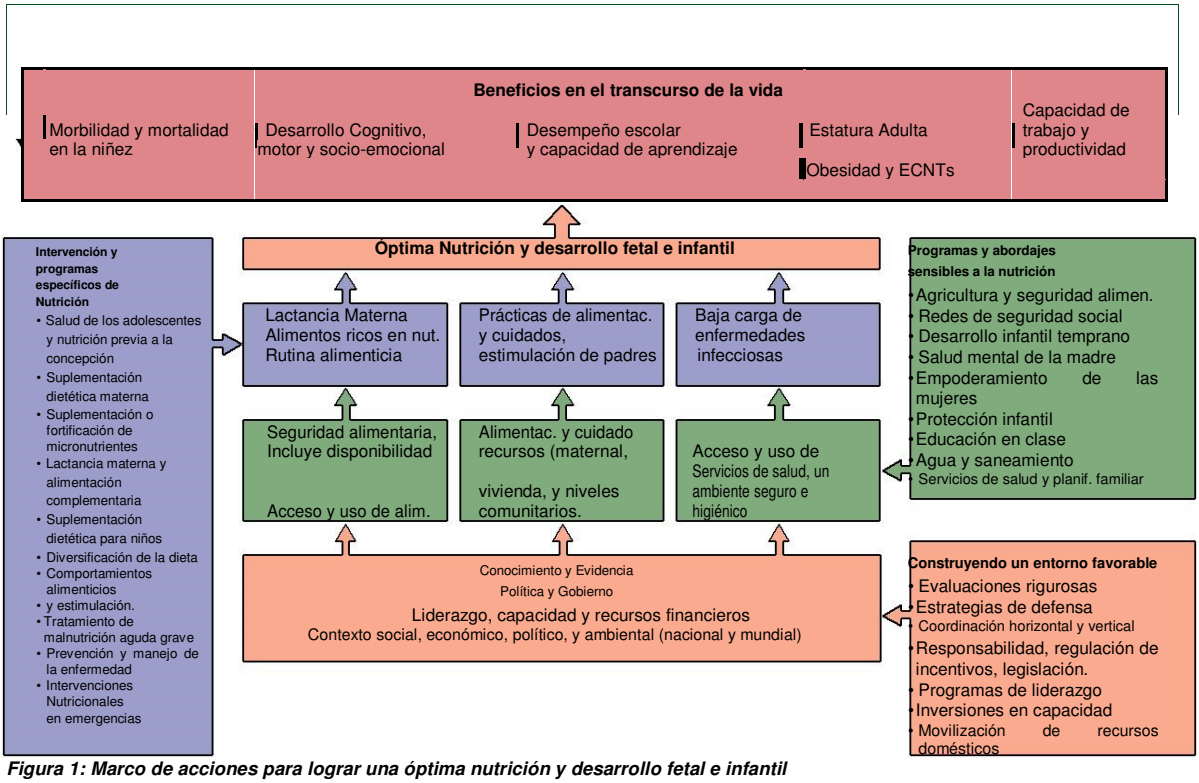

Figura 1: Marco de acciones para lograr una óptima nutrición y desarrollo fetal e infantil

La fertilidad en adolescentes es tres veces más alta en los PIBMs que en los países de ingresos altos. Los embarazos en adolescentes tienen un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad en madres[9] y niños[10] y resultados menos favorables en el nacimiento que en los embarazos de mujeres mayores.[10,11] Además, los embarazos en adolescentes retrasa y estanca el crecimiento de las niñas.[12,13] En algunos países, hasta la mitad de los adolescentes tienen retraso en el crecimiento, (talla para edad, puntaje *Z* [HAZ] <–2), incrementando el riesgo de resultados perinatales adversos en sus hijos (anexo p 2). Utilizamos límites del índice bajo de masa corporal (IMC) específicos por edad (IMC *Z* puntaje [IMCZ] <–2) según la referencia de la OMS para niños de 5 a 19 años, para examinar diez países seleccionados; en estos lugares, hasta un 11% (India) de las adolescentes son delgadas. En estos países, la prevalencia de índice alto de masa corporal para la edad, que se define como IMCZ >2 (obesidad), es tan alto como un 5% (Brasil; anexo p 2). Las adolescentes tienen una prevalencia de anemia tan alta como la de las mujeres de 20–24 años.

En India, por ejemplo, un 55.8% de adolescentes de 15–19 años, y un 56·7% de mujeres de 20–24 años, son anémicas;[14] los valores correspondientes para Guatemala son 21·0% y 20·4 %, respectivamente.[15]

Nutrición Materna

La prevalencia de índice bajo de masa corporal (<18·5 kg/m²) en mujeres adultas ha disminuido en África y Asia 1980, pero permanece mayor al 10% en estas dos grandes regiones en desarrollo (figura 2). En el mismo periodo, la prevalencia de sobrepeso (IMC ≥25 kg/m²) y obesidad (IMC ≥30 kg/m²) ha estado incrementándose en todas las regiones, hacienda un total de más del 70% in las Américas y el Caribe, y más del 40% en África en 2008.[16,17]

Pocos estudios han examinado el riesgo de la mortalidad materna en relación a la antropometría materna con un diseño prospectivo. En un estudio en Nepal,[18] de cerca de 22 000 mujeres, la circunferencia media del brazo superior durante el embarazo fue asociada inversamente con la

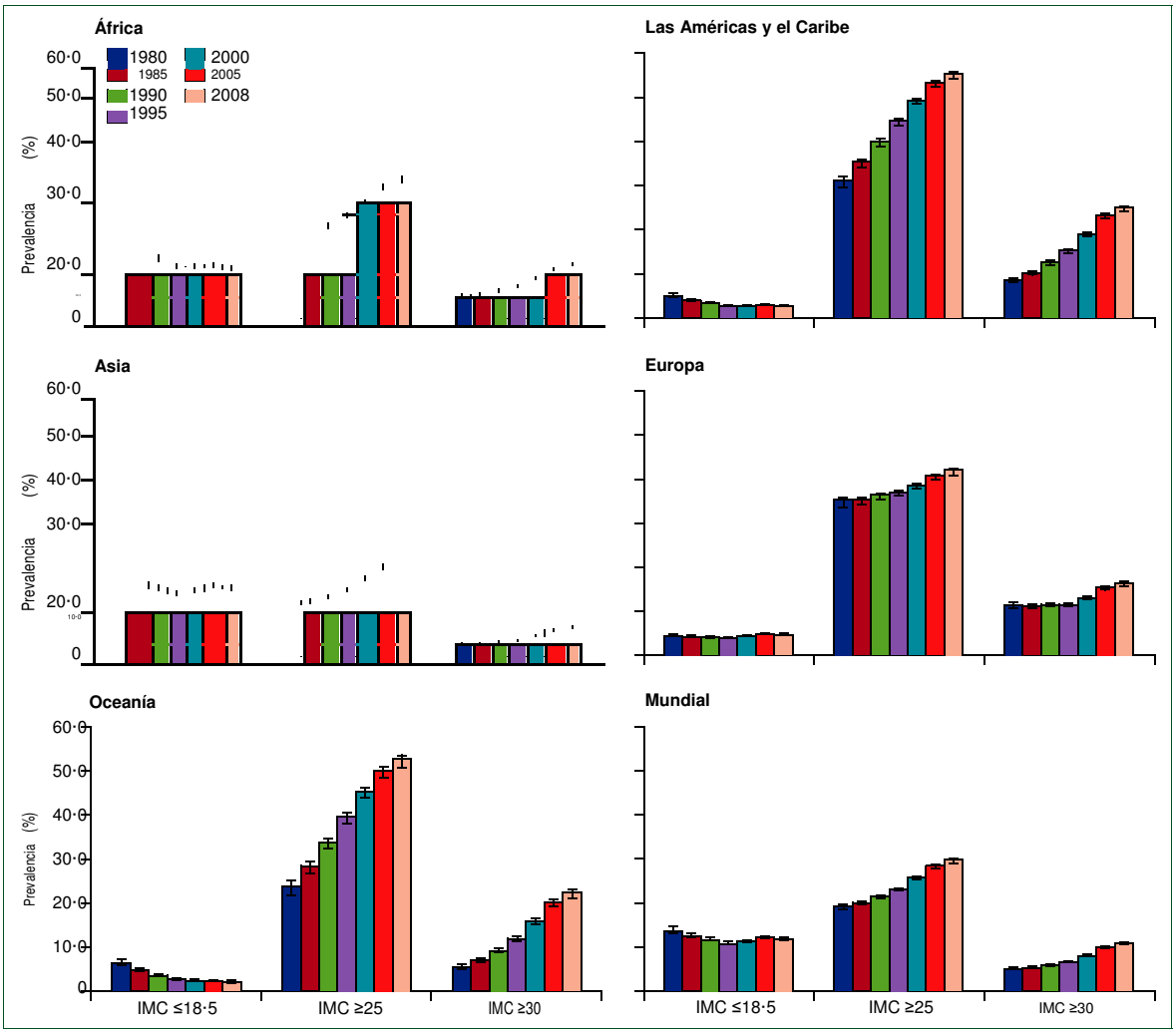

Figura 2: **Tendencias de delgadez (IMC <18·5 kg/m²), sobrepeso (IMC≥25 kg/m²) y obesidad (IMC≥30 kg/m²), usando prevalencias con promedio ponderado de la población de 20–49 años de regiones de las Naciones Unidas y en el mundo, 1980–2008**
Las barras de error son de 95% CIs. IMC=índice de masa corporal.

la mortalidad materna por todas las causas, hasta 42 días después del parto, después de ajustar numerosos factores. Existe una relación inversa entre la talla materna y el riesgo de distocia (parto difícil), medida por la desproporción céfalo-pélvica, partos asistidos o cesáreas.[19–23]

La Figura 2 muestra también las tendencias de sobrepeso y obesidad en mujeres de 20–49 años en diferentes regiones de las Naciones Unidas (UN). Oceanía, Europa, y las Américas tenían la proporción más alta de mujeres obesas; sin embargo, África del Norte y del Sur y Asia Central y Occidental también tenían prevalencia alta (anexo p 3).

La obesidad materna lleva a diversas complicaciones adversas en la madre y en el feto, durante el embarazo y después del parto.[24] Las mujeres embarazadas obesas (IMC ≥30 kg/m² previo al embarazo) son cuatro veces más propensas a desarrollar diabetes mellitus gestacional, y dos veces más propensas a desarrollar preeclampsia, en comparación con las mujeres con un IMC 18·5–24·9 kg/m^2).[25–28] Durante la labor y el parto, la obesidad maternal se asocia con mortalidad maternal, hemorragia, partos por cesárea o infección;[29–31] y un riesgo más alto de muerte neonatal e infantil, [32] trauma del nacimiento y bebés macrosómicos. [33–37] En el periodo post-parto, las mujeres obesas tienen más probabilidades de tener retraso o fracasar al dar lactancia y de tener más retención de peso que las mujeres de peso normal.[38] Las mujeres obesas con una historia de diabetes gestacional tienen mayor riesgo del subsecuente desarrollo de diabetes tipo dos, síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular.[39] El ambiente intrauterino temprano juega un papel en el fenotipo de programación, que afecta a la salud en la vida posteriormente. El sobrepeso y la obesidad materna durante el embarazo incrementa el riesgo de obesidad infantil que continua en la adolescencia y en la edad adulta temprana, lo cual potencia la transmisión transgeneracional de la obesidad.[40,41]

Deficiencias de Vitaminas en la Madre

La anemia y el hierro

La anemia (hemoglobina <110 g / L), que se podría atribuir al bajo consumo o absorción en la dieta o a la pérdida de sangre, por ejemplo, con los parásitos intestinales; es muy frecuente durante el embarazo. Ésta Serie se centra en la anemia que es susceptible de corrección con suplementos de hierro.[42] Se utilizaron los resultados de ensayos de suplementos de hierro para establecer la importancia de la deficiencia de hierro como una causa de la anemia materna, para calcular el cambio en la distribución de hemoglobina de la población. Un meta-análisis de los efectos de los ensayos de suplementos de hierro mostró que, entre las mujeres embarazadas con anemia al inicio del estudio, los suplementos de hierro llevaron a un aumento de 10 • 2 g / L de la hemoglobina.[43] La cifra correspondiente para los niños fue de 8 • 0 g/L.44 Aplicamos estos cambios a las actuales distribuciones de hemoglobina estimadas por Stevens y colegas[42] y se calculó la proporción de mujeres embarazadas con anemia cuya hemoglobina en la sangre aumentaría al menos 110 g / L . Asimismo, se calculó la proporción de anemia severa que aumentaría al menos a 70 g / L. Estos resultados constituyen la prevalencia de anemia ferropénica o por deficiencia de hierro, o anemia ferropénica severa, definida como la proporción de la anemia o la anemia grave que se reduciría si se proporciona únicamente hierro, dejando sin cambios los otros determinantes de la anemia. Con este enfoque en 2011, África tuvo la mayor proporción de anemia ferropénica en mujeres embarazadas, seguida de cerca por Asia (tabla 1,[45–47] anexo p 4). De igual forma, África tuvo la mayor prevalencia de anemia ferropénica severa, pero la prevalencia en todas las regiones fue menor de 1%.

Nuestros análisis previos[48] mostraron que la anemia en el embarazo incrementa el riesgo de la mortalidad materna. Un análisis actualizado[49] con diez estudios (cuatro más que el análisis previo)

	Deficiencia de Vitamina A[45]				Yodo deficiencia[46] (UIC <100 µg/L)	Deficiencia de Zinc[47] (promedio Ponderado de las medias de los países)	Anemia ferropénica (hemoglobina <110 g/L)	
	Niños <5 años		Mujeres embarazadas				Niños <5 años	Mujeres Embarazadas
	Ceguera nocturna	Suero de retinol <0·70 µmol/L	Ceguera nocturna	Suero de retinol <0·70 µmol/L				
Mundial	0·9% (0·1–1·8)	33·3% (29·4–37·1)	7·8% (6·5–9·1)	15·3% (6·0–24·6)	28·5% (28·2–28·9)	17·3% (15·9–18·8)	18·1% (15·6–20·8)	19·2% (17·1–21·5)
África	2·1% (1·0–3·1)	41·6% (34·4–44·9)	9·4% (8·1–10·7)	14·3% (9·7–19·0)	40·0% (39·4–40·6)	23·9% (21·1–26·8)	20·2% (18·6–21·7)	20·3% (18·3–22·4)
Américas Y el Caribe	0·6% (0·0–1·3)	15·6% (6·6–24·5)	4·4% (2·7–6·2)	2·0% (0·4–3·6)	13·7% (12·5–14·8)	9·6% (6·8–12·4)	12·7% (9·8–16·0)	15·2% (11·7–18·6)
Asia	0·5% (0·0–1·3)	33·5% (30·7–36·3)	7·8% (6·6–9·0)	18·4% (5·4–31·4)	31·6% (30·7–32·5)	19·4% (16·9–22·0)	19·0% (14·5–23·4)	19·8% (15·8–23·5)
Europa	0·7% (0·0–1·5)	14·9% (0·1–29·7)	2·9% (1·1–4·6)	2·2% (0·0–4·3)	44·2% (43·5–45·0)	7·6% (6·2–9·1)	12·1% (7·8–16·2)	16·2% (12·6–19·7)
Oceanía	0·5% (0·1–1·0)	12·6% (6·0–19·2)	9·2% (0·3–18·2)	1·4% (0·0–4·0)	17·3% (16·6–18·1)	5·7% (1·0–10·3)	15·4% (7·0–25·2)	17·2% (9·7–25·6)

Los datos son % (95% CI). UIC=concentración de yodo en orina.

Tabla 1: **Prevalencia de deficiencia de vitamin A (1995–2005), deficiencia de yodo (2013), consumo inadecuado de zinc (2005), y anemia por deficiencia de hierro (2011)**

www.thelancet.com Publicado en línea **6 de junio, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X**

Mostró que la razón de probabilidades (OR) para la mortalidad maternal era de 0·71 (95% CI 0·60–0·85) para una media mayor 10 g/L de hemoglobina al final del embarazo. Sólo dos de los diez estudios se ajustaron por variables socioeconómicas confusas; uno no mostró ninguna atenuación, y el otro mostró una atenuación de 20% del efecto.

Hay una fuerte viabilidad biológica de una relación causal entre la anemia ferropénica materna y los resultados adversos en el nacimiento, incluyendo bajo peso al nacer e incremento en la mortalidad perinatal.[50–52] Un meta-analysis[53] que incluyó 11 ensayos, identificó una reducción significativa del 20% en el riesgo de bajo peso al nacer, asociado con la suplementación prenatal con hierro solo o combinado con ácido fólico (riesgo relativo [RR] 0·80, 95% CI 0·71–0·90). Una revisión anterior de Cochrane tuvo casi los mismos resultados. Dibley y sus colegas combinaron los datos de las encuestas demográficas y de salud de Indonesia de 1994, 1997, 2002-03 y 2007 y mostraron que el riesgo de muerte de niños menores de 5 años se reduce en un 34% cuando la madre consume suplementos de hierro y ácido fólico (radio de riesgo [HR] 0·66; 95% CI 0·53–0·81). Dibley y sus colegas mostraron además que el efecto protector fue mayor en relación a las muertes en el primer día de vida. (0·40; 0·21–0·77), pero el mismo también se mostró en las muertes neonatales (0·69; 95% CI 0·49–0·97) y post-neonatales (0·74; 0·56–0·99). Un ensayo controlado aleatorio[56] de China mostró una reducción significativa de 54% (RR 0·46, 95% CI 0·21–0·98) en la mortalidad neonatal con suplementos prenatales de hierro y ácido fólico, comparado con suplementos de ácido fólico únicamente, como control. En Nepal, la mortalidad desde el nacimiento hasta los 7 años se redujo en un 31% (HR 0 • 69, 95% CI 0 • 49-0 • 99) en los hijos de madres que recibieron hierro y ácido fólico durante el embarazo, en comparación con los controles que recibieron únicamente vitamina A.[57]

Ensayos controlados aleatorios de los países de ingresos altos han demostrado beneficios de los suplementos con hierro, que mejora la salud mental materna y reduce la fatiga.[58] Es muy escasa la evidencia de los efectos de la anemia por deficiencia de hierro (IDA, por sus siglas en inglés) en la salud mental de las madres y en la interacción madre-niño en los PIBMs. En un pequeño ensayo realizado en África del Sur,[59] el suplemento de hierro en mujeres con anemia ferropénica de las 10 semanas post-parto a los 9 meses llevó a niveles más bajos de depresión y estrés percibidos, comparados con el placebo. A los 9 meses, las madres que recibieron el suplemento tuvieron una mejor interacción madre-niño.[60] En contraste, en Bangladesh los niveles mayores de suplementos con hierro en las madres disminuyó la calidad de la interacción madre-niño a la edad de 3-4 meses y no tuvo efecto en el nivel de estrés de las madres (ansiedad y depresión).[61]

Existe cierta evidencia sobre la posibilidad de que la anemia ferropénica en las madres afecte el desarrollo de los niños. Los bebés de las madres a las que se les identificó anemia ferropénica a los 6-8 semanas después del parto tenían niveles menores de desarrollo a las 10 semanas y 9 meses, comparados con los bebés de las madres control sin anemia ferropénica.[60] En Nepal, los niños cuyas madres recibieron suplementos de hierro y folato durante el embarazo tenían un mejor nivel de inteligencia en general y funcionamiento cognitivo a la edad de 7-9 años comparados con los niños de las madres que recibieron placebo, lo cual sugiere que los beneficios se se pueden detectar más tarde en la niñez, cuando se pueden medir tareas más complejas.[62]

Vitamina A

La deficiencia de vitamina A en las madres maternal deficiencia puede causar deterioro visual y posiblemente otras consecuencias para la salud. La deficiencia se evalúa en las mujeres embarazadas, ya sea como una historia de ceguera nocturna o concentraciones de suero o plasma de retinol inferiores a 0 • 70 mmol / L (Deficiencia subclínica de vitamina A). La OMS proporciona estimaciones de prevalencia de 1995–2005, de 64 países, que utilizamos para realizar estimaciones para las regiones de las Naciones Unidas (tabla 1).[45] Se estima que la prevalencia de ceguera nocturna a nivel mundial en mujeres embarazadas es de 7·8% (95% CI 7·0–8·7), afectando a 9·7 millones de mujeres. Un estimado del 15·3% (7·4–23·2) de mujeres embarazadas a nivel mundial (19·1 millones de mujeres) tienen concentraciones séricas de retinol deficientes. El grado al cual la ceguera nocturna y el bajo retinol sérico se traslapan no se calcula en esta estimación, pero se sabe que la ceguera nocturna está asociada con probabilidades cuatro veces más altas de retinol sérico bajo (OR 4·02, 95% CI 2·2–7·4).[63] La ceguera nocturna es reducida con la suplementación de vitamina A en el embarazo.[63,64] La ceguera nocturna materna ha sido asociada con un incremento en el bajo peso al nacer[64] y la mortalidad infantil,[65] aunque los ensayos sobre la vitamina A en el embarazo no ha mostrado efectos significativos en estos resultados.[66–69]

Zinc

El zinc es un micronutriente clave con un papel ubicuo en las funciones biológicas, incluyendo la síntesis de proteínas, la división celular, y el metabolismo de los ácidos nucleicos. Las estimaciones revisadas en 2012 indican que el 17% de la población mundial está en riesgo de deficiencia de zinc, sobre la base de un análisis de las dietas nacionales.[47] El exceso de pérdidas de zinc durante la diarrea también contribuye a la deficiencia de zinc. Es poco conocido el efecto que tiene la deficiencia de zinc subclínica (que se define como la baja concentración de zinc en plasma, sin signos evidentes de deficiencia de zinc) en mujeres en edad reproductiva y durante el embarazo, sobre los resultados de salud y desarrollo, aunque la deficiencia de zinc se ha considerado como un factor de riesgo con efectos adversos a largo plazo en el crecimiento, la inmunidad y estado metabólico de los hijos sobrevivientes.[70] La deficiencia de zinc debido a una rara anormalidad genérica —acrodermatitis enteropática—en el embarazo provoca alto riesgo de trabajo de parto prematuro y prolongado, hemorragia post-parto y restricción en el crecimiento fetal.[70,71] Una revisión de ensayos sobre suplementos con zinc en el embarazo mostró una restricción significativa del 14% de los nacimientos prematuros, en las mujeres en ambientes de bajos ingresos, pero no mostró efectos significativos en el bajo peso al nacer.[72]

Yodo

La deficiencia de yodo materna es motivo de preocupación en cuanto a los efectos adversos en el desarrollo fetal, sin embargo, pocos países tienen datos representativos a nivel nacional de las encuestas a gran escala de la concentración urinaria de yodo en mujeres embarazadas. Debido a la correlación entre la concentración urinaria de yodo en mujeres embarazadas, y niños de 6 a 12 años (r^2 0•69),[73]

se utiliza la evaluación del estado de niños en edad escolar para estimar la prevalencia de la deficiencia de yodo a nivel nacional, regional y mundial. Las estimaciones mundiales de deficiencia de yodo sugieren que el 28·5% de la población mundial, o 1·9 mil millones de individuos tienen deficiencia de yodo (tabla 1).[46,74] Esta cifra representa en gran medida una deficiencia leve (definida como la concentración de yodo en la orina de 50-99 ug / L).

La deficiencia grave de yodo durante el embarazo causa cretinismo, que puede ser eliminado con la administración de suplementos de yodo antes de la concepción o durante el primer trimestre del embarazo.[75] Además, dos meta-análisis mostraron déficits promedio de cociente de inteligencia de (IQ)12•5–13•5 puntos en niños, asociado con la deficiencia de yodo de sus madres durante el embarazo; sin embargo, estos controlaban sólo un número limitado de factores de confusión socioeconómicos.[76,77] Una revisión de los efectos de la suplementación con yodo en poblaciones deficientes mostró un pequeño aumento en el peso al nacer.[78] Los efectos de la deficiencia de yodo leve o moderada en el desarrollo del cerebro no están bien establecidos.[78,79] El índice de deficiencia de yodo (concentración de yodo en la orina) es una medida poblacional y no individual,[80] por lo tanto, algunas personas en las regiones con deficiencia leve a moderada podrían tener una deficiencia más grave.

Folato

La prevalencia global de deficiencia de ácido fólico no se ha calculado debido a la escasez de datos basados en la población.[81] Una proporción considerable de los defectos del tubo neural (malformaciones congénitas de la médula espinal y el cerebro) están relacionados con el consumo inadecuado de ácido fólico en la época de la concepción, que para algunas poblaciones está asociado a factores genéticos que aumentan la necesidad de ácido fólico en la dieta. Una revisión de Cochrane[82] en 2010 incluyó cinco ensayos de suplementación con ácido fólico (una forma sintética de ácido fólico) e identificó un 72% (RR 0 • 28, 95% CI 0 • 15-0 • 52) de reducción en el riesgo de defectos del tubo neural. Una revisión sistemática más reciente tuvo mucha similitud en los resultados, y estima que en 2005, 56000 muertes fueron atribuibles a la insuficiencia de ácido fólico[83] en la dieta. Estas muertes no se han añadido a las muertes totales asociadas con la desnutrición en el presente análisis, debido a la incertidumbre en estas estimaciones.

Calcio y Vitamina D

El calcio es un nutriente esencial para varias funciones corporales, incluyendo la homeostasis enzimática y hormonal. La evidencia de la asociación entre la ingesta de calcio en la dieta materna y la densidad ósea y la mineralización materno fetal es inconsistente.[84] Los datos epidemiológicos demuestran una relación inversa entre la ingesta de calcio y el desarrollo de la hipertensión en el embarazo.[85, 86] Los trastornos de hipertensión gestacional son la segunda causa de mortalidad materna, la morbilidad y la mortalidad, y se asocian con un mayor riesgo de parto prematuro y la restricción del crecimiento fetal.[87,88]

La evidencia sustancial sugiere que los suplementos de calcio durante el embarazo se asocian con una reducción en los trastornos hipertensivos gestacionales y parto prematuro.[89,90] Sin embargo, el efecto varía en función de la ingesta de calcio de la línea de base de la población y los factores de riesgo pre-existentes. Una revisión de 1591 ensayos controlados aleatorios sugiere que los suplementos de calcio durante el embarazo se asociaron con una reducción en el riesgo de hipertensión gestacional y una reducción del 52% en la incidencia de la preeclampsia, junto con una reducción del 24% en el parto prematuro y un aumento en peso al nacer de 85 g. No hubo efecto en el bajo peso al nacer o en la mortalidad perinatal o neonatal. El efecto se notó principalmente en poblaciones con baja ingesta de calico.[92] Los efectos de las intervenciones con suplementos de calcio se describen en el informe adjunto de Zulfiqar A Bhutta y colegas.[93]

El Instituto de Medicina de EE.UU. ha definido como estado adecuado de vitamina D al tener concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D ([OH] D) mayores de 50 nmol / L, tanto en la población general como en las mujeres embarazadas;[94] las concentraciones séricas de menos de 25 nmol/L denotan deficiencia de vitamina D mientras que las concentraciones de menos de 50 nmol/L denotan insuficiencia de vitamina D.[95] Aunque existen pocas encuestas representativas sobre el estado de vitamina D, un estimado de 1 mil millones de personas a nivel mundial viviendo en diversas áreas geográficas, muchas de ellas en PIBMs, podrían tener deficiencia o insuficiencia de vitamina D. [96–103]

La vitamina D tiene un papel esencial en el desarrollo fetal, asegurando el suplemento de calcio al feto para el desarrollo de los huesos, permitiendo la adaptación inmunológica requerida para mantener un embarazo normal, previniendo las pérdidas e impulsando un desarrollo mental normal.[99,104–108] El estado deficiente de vitamina D en las madres ha sido asociado con preeclampsia severa (nueva aparición gestacional de hipertensión y proteinuria después de 20 semanas de gestación) conduciendo a su vez a un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad perinatal.[99,19,110] La deficiencia de vitamina D en las madres, especialmente temprano en el embarazo, ha sido asociada al riesgo de preeclampsia (OR 2·09, 95% CI 1·50–2·90), nacimiento prematuro (1·58, 1·08–2·31), y tamaño pequeño para la edad gestacional (PEG; 1·52, 1·08–2·25).[109,111] Una revisión sistemática de tres ensayos sobre vitamina D en el embarazo mostró una reducción en general de bajo peso al nacer, de significación marginal (riesgo relativo [RR] 0·48; 95% CI 0·23–1·01).[111] Estas asociaciones necesitan cuantificarse mejor antes de que puedan ser incluidas en la carga de enfermedad mundial relacionada a la desnutrición.

Efecto de la estatura maternal o IMC en la restricción de crecimiento fetal o crecimiento post-natal

Características Maternas

La Serie de Desnutrición Materno-Infantil de 2008 examinó la asociación del estado nutricional materno (IMC y baja estatura), con la restricción del crecimiento fetal definido como bajo peso al nacer en término. Aquí, utilizamos datos de nueve (altura) y siete (IMC) estudios de cohorte poblacionales

y datos perinatales de los establecimientos de salud de la OMS en 24 países, para examinar de forma separada asociaciones de bebés pequeños para la edad gestacional (PEG) en término y prematuros, en los PIBMs.[112–121] El crecimiento atrofiado en las madres (altura <145 cm) pone a los bebés en riesgo de ser PEG en nacimientos en término prematuros (anexo p 5). El bajo IMC en las madres durante el embarazo temprano también pone a los bebés en gran riesgo de ser PEG (anexo p 5). El IMC de 25 o mayor de alguna forma protege a los bebés de ser PEG en término o prematuro (anexo p 5). De forma notable, en la mayoría de mujeres en la categoría de IMC mayor a 25 kg/m² se encuentra sobrepeso muy leve y muy pocas mujeres obesas, lo que podría explicar el efecto protector.

La estatura de la madre es un indicador compuesto que representa los efectos genéticos y ambientales en el período de crecimiento en la niñez. En un estudio[122] que incluye 109 Encuestas de Salud Demográfica, los análisis ajustados de riqueza, educación y residencia urbana o rural mostró que el riesgo absoluto de muerte en niños menores de 5 años, nacidos de las madres de mayor estatura (≥160 cm) es de 0·073 (95% CI 0·072–0·074) y aquellos nacidos de las madres de menor estatura (<145 cm) es de 0·128 (0·126–0·130). El correspondiente riesgo de retraso en el crecimiento para los niños nacidos de las madres de mayor estatura es de 0•194 (0•192–0•196) y el de los niños nacidos de las madres de menor estatura es de (0·673–0·690). La relación con la emaciación fue significativa, pero mucho más débil. [122]

Restricción de Crecimiento Fetal

Anteriormente las estimaciones a nivel mundial y regional sobre la restricción del crecimiento fetal utilizaban el término *bajo peso al nacer* como un indicador de ser PEG, debido a la falta de datos poblacionales sobre la edad gestacional y peso al nacer existente en ese momento.[1] A través de análisis recientes, ahora tenemos estimaciones de la prevalencia de bebés PEG de 22 estudios de cohorte poblacional y de países con datos de los establecimientos de salud,[114] que se utilizaron para modelar PEG como una función de bajo peso al nacer y otras covariables (tasa de mortalidad neonatal, representatividad de partos en establecimientos de salud) para obtener la prevalencia de bebés PEG específica por país para 2010.[123] Las cifras en las que se basa el modelo incluye todos los nacimientos vivos, pero excluye a los bebés que murieron tan pronto después de nacer, que no fueron pesados. Incluir el peso al nacer de estos bebés no cambió las estimaciones de prevalencia de bebés PEG, aunque sí incrementó el riesgo de mortalidad asociado con ser PEG al nacer. La Figura 3 muestra la prevalencia de bebés PEG separando los de término y los prematuros. Según nuestros cálculos, en 2010 32·4 millones de bebés nacieron pequeños para la edad gestacional (PEG), y 27% de todos los nacimientos fueron en regiones de PIBMs. Al comparar el número estimado de niños PEG, con los afectados por el retraso en el crecimiento o emaciación, es importante tener en cuenta que el punto de corte de PEG es el percentil 10 de la población de referencia, mientras que los puntos de corte para emaciación o retraso del crecimiento son dos puntos Z por debajo de la media, o el 2·3er percentil. El Anexo p 8 muestra la prevalencia con 95% CIs de bebés PEG en término y prematuros por subregiones de las Naciones Unidas. Es importante notar que únicamente el 20% de los nacimientos prematuros en PIBMs fueron también PEG. El Anexo p 8 muestra los diez países con el número más alto de nacimientos de bebés PEG en 2010.

La relación entre la restricción en el crecimiento fetal y la sobrevivencia infantil ha sido reportada previamente,[124–129] estudios que utilizan diferentes poblaciones de referencia para bebés PEG.

Los estudios previos tampoco separaron bebés PEG en término y prematuros. En un análisis combinado[130] de 22 estudios de cohorte poblacionales en PIBMs de Asia, África Subsahariana y América Latina, el RR de mortalidad neonatal (1–28 días) relacionada con bebés PEG (<10th percentil) era de 1·83 (95% CI 1·34–2·50) y la mortalidad post-neonatal (29–365 días) era de 1·90 (1·32–2·73), comparada con bebés de tamaño apropiado para la edad gestacional (AEG). El RR para bebés PEG en término era 3·06 (95% CI 2·21–4·23) para mortalidad neonatal y 1·98 (1·39–2·81) para mortalidad post-neonatal

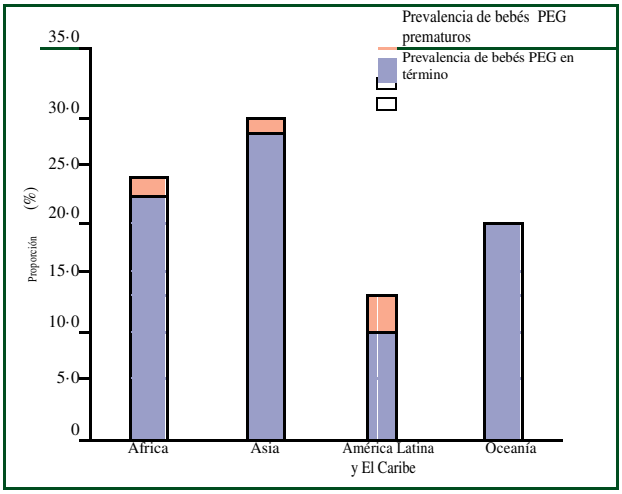

Figura 3: **Prevalencia de nacimientos de bebés pequeños para la edad gestacional , por regiones de UN**

	Muertes Atribuibles con Prevalencias de NU*	Proporción de Muertes totales De niños Menores de 5 años	Muertes Atribuibles con Prevalencias de NIMS†	Proporción de Muertes totales De niños Menores de 5 años
Restricción de crecim. fetal (<1 mes)	817 000	11·8%	817 000	11·8%
Retraso en crecim. (1–59 meses)	1 017 000*	14·7%	1 179 000†	17·0%
Bajo peso (1–59 meses)	999 000*	14·4%	1 180 000†	17·0%
Emaciación (1–59 meses)	875 000*	12·6%	800 000†	11·5%
Emaciación severa (1–59 meses)	516 000*	7·4%	540 000†	7·8%
Deficiencia de zinc (12–59 meses)	116 000	1·7%	116 000	1·7%
Deficiencia de vitamina A (6–59 meses)	157 000	2·3%	157 000	2·3%
Lactancia no óptima (0–23 meses)	804 000	11·6%	804 000	11·6%
Efectos de restricción de crecimiento fetal y lactancia no optima en neonatos	1 348 000	19·4%	1 348 000	19·4%
Efectos de restricción de crecimiento fetal y lactancia no óptima, retraso en crecim. emaciación y deficiencias de vitamina A y zinc (<5 años)	3 097 000	44·7%	3 149 000	45·4%

Datos aproximados al millar más cercano. *Estimaciones de prevalencia de NU. †Estimaciones de prevalencia del Estudio Modelo de Impacto en Nutrición (NIMS, por sus siglas en inglés).

Tabla 2: Muertes de niños menores a 5 años a nivel mundial, atribuidas a desórdenes nutricionales

en relación a los bebés AEG en término. Los bebés nacidos prematuramente y PEG tenían mayor riesgo con un RR de 15·42 (9·11–26·12) para la mortalidad neonatal y 5·22 (2·83–9·64) para mortalidad post-natal, en relación con los nacidos AEG en término.

Al aplicar las fracciones atribuibles de muertes al total de muertes neonatales y post-neonatales para 2011, obtenidas del Grupo Interinstitucional para Estimaciones de Mortalidad de las NU,[131] estimamos que el número de muertes atribuidas a bebés PEG en 2011 fue de 817 000 en neonatos y 418 000 en bebés de 1–11 meses, utilizando métodos estándar.[1] El mayor número de las muertes atribuidas fue en Asia (anexo p 22). Para el cálculo en el grupo donde eran tanto PEG como prematuros, la contrafactual fueron los bebés AEG y prematuros, de manera que el efecto de ser PEG se separó del efecto de ser prematuro. En las estimaciones de las muertes atribuidas a diversas condiciones nutricionales, atribuimos únicamente las muertes neonatales al factor de ser PEG, para los niños de 1–59 meses, atribuimos las muertes a la emaciación y retraso en el crecimiento, para lo cual contribuyó el factor de ser PEG (tabla 2).

Las causas de los trastornos del crecimiento son multifactoriales, pero la restricción del crecimiento fetal puede contribuir de forma importante en el retraso en el crecimiento y emaciación en los niños. Para cuantificar la relación entre restricción en el crecimiento fetal y desnutrición en la niñez, realizamos una búsqueda sistemática de literatura científica para identificar estudios longitudinales que hayan tomado medidas de peso al nacer, edad gestacional y antropometría en los niños. Fue posible obtener la información de 19 estudios de cohortes de nacimientos, los cuales se sometieron a un meta-análisis para examinar las probabilidades de retraso en crecimiento, emaciación y bajo peso en niños de 12–60 meses, relacionadas con el factor de ser PEG y nacimientos prematuros.[132] Se crearon cuatro categorías de exposición que se excluyen mutuamente: AEG y prematuro; PEG y en término; PEG y prematuro; y AEG y en término (como el grupo de referencia). El meta-análisis mostró que el factor de ser PEG por sí solo, y el de ser prematuro por sí solo, estaban relacionados con un aumento general de los cocientes de probabilidades (ORs) de 2·43 (95% CI 2·22–2·66) y 1·93 (1·71–2·18), respectivamente, mientras que ambos, el factor PEG y prematuro, incrementaron el cociente de probabilidades a 4·51 (3·42–5·93) para el retraso en el crecimiento (anexo p 23).

Panel 1: **Determinantes de retraso en el crecimiento y sobrepeso en la niñez**

Los determinantes del crecimiento y desarrollo óptimo (figura 1) constan de factores que operan en diferentes niveles de la causalidad, que van desde los determinantes socioeconómicos y políticos más distales al nivel próximo, donde la comida, la enfermedad y el cuidado juegan un papel crucial. Una imagen de espejo de la figura 1 muestra los factores determinantes del fracaso del crecimiento lineal - proceso que conduce a retraso en el crecimiento- y sobrepeso infantil. Las grandes desigualdades en la prevalencia del retraso del crecimiento en casi todos los países de ingresos bajos y medios (PIBMs) muestran la gran importancia de los determinantes distales. En particular, la educación materna se relaciona con prácticas de cuidado de niños relacionados con la mejora de la salud y la nutrición y con la reducción de las probabilidades de retraso en el crecimiento y una mejor capacidad de acceder y los beneficios de las intervenciones.

Casi todo el retraso en el crecimiento se da en los primeros 1000 días después de la concepción. Los pocos ensayos controlados aleatorios de la promoción de la lactancia materna[145] que incluían resultados del estado nutricional no mostraron ningún efecto en el peso o longitud de los bebés. Por el contrario, existe una fuerte evidencia de que la promoción de las prácticas adecuadas de alimentación complementaria reduce la incidencia de desnutrición crónica.[93] Un meta-análisis de ensayos de suplementación de zinc[146] demostró un efecto protector significativo contra el retraso en el crecimiento.

Las enfermedades infecciosas severas en la niñez temprana – tales como sarampión, diarrea, neumonía, meningitis y malaria— pueden ocasionar emaciación severa y tener efectos a largo plazo en el crecimiento lineal. Sin embargo, los estudios han demostrado consistentemente que la diarrea es la enfermedad infecciosa más importante que determina el retraso en el crecimiento linear. En un análisis combinado[147] de nueve estudios comunitarios en países de bajos ingresos, con diarrea diaria, morbilidad en el hogar y antropometría longitudinal, las probabilidades de retraso en el crecimiento a los 24 meses de edad incrementaron multiplicativamente con cada episodio de diarrea o cada día de diarrea antes de esa edad.

La proporción del retraso en el crecimiento atribuible a cinco episodios previos de diarrea fue de 25% (95% CI 8–38).

La enteropatía ambiental (o tropical) es un desorden adquirido, caracterizado por capacidad reducida de absorción intestinal, integridad de la barrera alterada e inflamación de la mucosa, que le sucede a los niños pequeños que viven en ambientes insalubres.[148] Estos niños también tienen altas tasas de infecciones sintomáticas y asintomáticas con patógenos entéricos, pero la relación exacta de estas infecciones o de otras posibles exposiciones tóxicas entéricas con la enteropatía no está clara. Algunos investigadores han sugerido que estos cambios funcionales y la inflamación relacionada tienen efectos significativos adversos en el crecimiento de los niños. Alternativamente, estos cambios podrían ser una consecuencia de déficits nutricionales muy temprano en la vida, incluyendo el útero, que lleva la colonización microbiana en el intestino.

El crecimiento óptimo en los primeros 1000 días de vida es también algo esencial para la prevención de sobrepeso. Mientras que el peso alcanzado a cualquier edad en los primeros años de vida está relacionado positivamente con el índice de masa corporal en la adultez en los cohortes de los PIBMs,[2,149,150] los aumentos de peso rápidos en los primeros 1000 días están fuertemente asociados con la masa magra en la adultez, mientras que los aumentos de peso más tarde en la niñez llevan principalmente a la masa grasa en la adultez. En particular, la evidencia sugiere que los bebés que tuvieron trastornos de crecimiento en la edad temprana y que ganaron peso rápidamente después en la niñez, pueden estar en riesgo particular de obesidad y enfermedades no transmisibles en la edad adulta.[2]

El sobrepeso en la infancia también está relacionado al crecimiento en un ambiente propenso a la obesidad, en los cuales los cambios de actividad física y dieta en la población son los principales conductores. Los factores de riesgo modificables para la obesidad infantil son la diabetes gestacional materna, tiempos prolongados de ver televisión; bajos niveles de actividad física, inactividad de los padres, y alto consumo de grasas en la dieta, carbohidratos y bebidas azucaradas; sin embargo, pocas intervenciones han sido probados rigurosamente.[151–153]

www.thelancet.com Publicado en línea, 6 de junio, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X

Estos cocientes de probabilidades elevados se notaron también en las Regiones de las NU de Asia, África y América Latina.

Se estimó el riesgo de retraso en el crecimiento infantil atribuible a la población en las categorías de riesgo de PEG y parto prematuro. Debido a que las estimaciones de riesgo se derivaron como cocientes de probabilidades utilizando análisis de regresión logística, utilizamos un método para aproximar el radio de riesgo propuesto por Zhang y Yu[133] para la estimación del riesgo atribuible a la población. Utilizando las estimaciones aproximadas de RR a través de los 19 cohortes, el riesgo atribuible a la población de PEG-en término para retraso en el crecimiento fue de 0·16 (0·12–0·19), la de PEG-prematuro fue 0·04 (0·02–0·05), y la de AEG-prematuro fue de 0·04 (0·02–0·06). El riesgo combinado atribuible a la población relacionado a PEG para retraso en el crecimiento fue de 0·08. Por lo tanto, en consideramos que en general cerca de una quinta parte del retraso en el crecimiento infantil, podría tener sus orígenes en el periodo fetal, como se puede ver en los nacimientos de bebés PEG.

La mayoría de estudios sobre restricción de crecimiento fetal y desarrollo cognitivo y motor en PIBMs involucran bebés en término con bajo peso al nacer, o examinan el peso al nacer ajustado para la edad gestacional. Existe evidencia consistente de la relación de la restricción del crecimiento fetal con niveles menores de en los primeros años de la infancia (hasta 36 meses de edad) con magnitud de pequeña a moderada en el efecto, en comparación con niños de peso normal al nacer.[134,135] Un estudio[136] de Bangladesh mostró las mismas asociaciones en gran medida para el desarrollo tanto mental como motor. La evidencia sugiere que hay un efecto en el desarrollo que es atribuible al tamaño al nacer, independiente de aquel atribuible al crecimiento postnatal deficiente. [137]

La evidencia de los efectos de la restricción de crecimiento fetal en el área cognitiva y del comportamiento después de la primera infancia es menos consistente. El peso al nacer fue asociado con la escolaridad alcanzada en los análisis de las cohortes;[138] sin embargo, no fue ajustado para la edad gestacional. El tamaño al nacer no fue relacionado a los logros educativos de las mujeres en Guatemala[139] y el bajo peso al nacer en término no fue relacionado con el IQ y el comportamiento en los niños en edad escolar en Brasil[140] y Jamaica,[141] o comportamiento en África del Sur.[142] En Taiwán, los bebés en término con bajo peso al nacer tuvieron un menor logro académico a la edad de 15 años que aquellos que tuvieron peso normal al nacer,[143] y en Tailandia, la talla al nacer fue asociada con el IQ a la edad de 9 años, independiente del crecimiento postnatal a la edad de 1 año;[144] sin embargo, en ambos casos la magnitud de los efectos fue pequeña.

Nutrición Infantil

Retraso en el crecimiento, bajo peso y emaciación

El panel 1[2,145–153] describe los determinantes de retraso en el crecimiento y sobrepeso en niños. Las estimaciones de la prevalencia del retraso en el crecimiento, bajo peso y emaciación a nivel mundial y para las subregiones de las NU se basan en análisis realizados en conjuntamente por UNICEF, OMS y el Banco Mundial[154] de 639 encuestas nacionales de 142 países en la base de datos de la OMS, utilizando métodos estándar.[1,155,156] En 2011 a nivel mundial, 165 millones de niños menores de 5 años tenían una altura-para-edad con puntaje *Z* (HAZ) de –2, o menor (con retraso en el crecimiento), con base en los estándares de crecimiento infantil de la OMS (tabla 3)—un descenso del 35% de un estimado de 253 millones en 1990.

	Retraso en Crecimiento (HAZ <–2)				Emaciación (WHZ <–2)				Emaciación Severa (WHZ <–3)				Bajo peso (WAZ <–2)			
	NU[155]		NIMS[158]		NU		NIMS		NU		NIMS		NU		NIMS	
	Proporción	Número (millones)	Proporción	Número (millones)	Proporción	Número (millones)	Proporción	Número (millones)	Proporción	Número (millones)	Proporción	Número (millones)	Proporción	Número (millones)	Proporción	Número (millones)
África	35·6% (33·3–38·0)	56·3 (52·5–60·0)	35·5% (34·4–36·6)	56·6 (54·3–57·8)	8·5% (7·4–9·6)	13·4 (11·6–15·2)	7·9% (7·3–8·6)	12·5 (11·5–13·6)	3·5% (2·9–4·1)	5·5 (4·5–6·4)	2·8% (2·5–3·3)	4·4 (4·0–5·2)	17·7% (15·7–19·7)	27·9 (24·7–31·1)	18·4% (17·4–19·1)	29·0 (27·5–30·1)
Asia	26·8% (23·2–30·5)	95·8 (82·8–108·8)	29·5% (26·4–31·3)	103·5 (92·5–109·8)	10·1% (7·9–12·3)	36·1 (28·2–44·0)	10·0% (8·2–11·4)	5·2 (4·3–5·9)	3·6% (2·4–4·8)	12·9 (8·4–17·3)	3·6% (2·7–4·7)	12·7 (9·4–16·4)	19·3% (14·6–24·1)	69·1 (52·1–86·1)	21·9% (18·8–24·0)	76·6 (65·9–84·1)
América Latina Y El Caribe	13·4% (9·4–17·7)	7·1 (4·8–9·4)	14·6% (13·6–15·5)	7·8 (7·3–8·2)	1·4% (0·9–1·9)	0·7 (0·5–1·0)	1·5% (1·3–1·8)	0·8 (0·7–1·0)	0·3% (0·2–0·4)	0·2 (0·1–0·2)	0·4% (0·4–0·6)	0·2 (0·2–0·3)	3·4% (2·3–4·5)	1·8 (1·2–2·4)	3·7% (3·5–4·1)	2·0 (1·8–2·2)
Oceanía	35·5% (16·0–61·4)	0·5 (0·2–0·8)	34·7% (27·8–39·5)	0·4 (0·3–0·5)	4·3% (3·0–6·2)	0·1 (0·0–0·1)	5·1% (3·3–6·8)	0·1 (0·0–0·1)	0·7% (0·5–1·1)	0·0 (0·0–0·0)	1·5% (0·9–2·4)	0·0 (0·0–0·0)	14·0% (8·0–23·2)	0·2 (0·1–0·3)	13·9% (10·7–16·8)	0·2 (0·1–0·2)
PIBMs	28% (25·6–30·4)	159·7 (145·9–173·4)	29·9% (27·9–31·0)	168·3 (157·3–174·6)	8·8% (7·4–10·3)	50·3 (42·1–58·4)	9·3% (8·4–10·4)	52·6 (47·4–58·5)	3·3% (2·5–4·0)	18·5 (14·0–23·1)	3·1% (2·6–3·8)	17·3 (14·4–21·5)	17·4% (14·3–20·4)	99·0 (81·7–116·3)	19·4% (17·3–20·5)	109·1 (97·2–115·4)
Países ingresos altos	7·2% (4·1–12·6)	5·1 (2·9–8·9)	..	..	1·7% (0·8–3·5)	1·2 (0·6–2·5)	..	..	0·3% (0·0–1·3)	0·2 (0·0–0·9)	..	..	2·4% (1·7–3·4)	1·7 (1·2–2·4)	..	..
Mundial	25·7% (23·5–27·9)	164·8 (150·8–178·8)	..	..	8·0% (6·8–9·3)	51·5 (43·3–59·6)	..	..	2·9% (2·2–3·6)	18·7 (14·2–23·2)	..	..	15·7% (13·0–18·4)	100·7 (83·3–118·0)	..	..

Datos son % (95% CI). HAZ= puntaje *Z* altura para edad e. WHZ= Puntaje *Z* peso para altura. WAZ=puntaje Z peso para edad. PIBMs=países ingresos bajos y medios.

Tabla 3: **Prevalencia y cantidades de niños menores de 5 años con retraso en crecimiento, emaciación, emaciación severa y bajo peso, usando estimaciones de NU y NIMS, por regiones de NU, 2011**

La prevalencia disminuyó de un estimado de 40% en 1990, a un estimado de 26% en 2011—una tasa promedio de reducción anual de 2·1% por año (figura 4154). África Oriental y Occidental y Asia Central tienen las estimaciones de prevalencia más altas de las subregiones de las NU, con 42% (África Oriental) y 36% (África Occidental y Centro-Sur de Asia); el mayor número de niños afectados por retraso en el crecimiento, 69 millones, viven en el Centro-Sur de Asia (anexo p 9).

Las encuestas de la base de datos de la OMS y otros datos representativos de la población también fueron analizados con un modelo jerárquico Bayesiano mixto para estimar el puntaje Z de la distribución de los índices antropométricos, por el Estudio Modelo de Impacto en Nutrición (NIMS, por sus siglas en inglés).157 Estas distribuciones se utilizaron para evaluar las tendencias de retraso en el crecimiento y bajo peso en niños, la prevalencia actual de estas medidas y la prevalencia actual de emaciación. Estos métodos tienen la ventaja de estimar la distribución total de las variables antropométricas, y así medir el alcance total de la desnutrición leve-a-severa, sin supuestos restrictivos. También permiten las tendencias temporales no lineales. Los análisis de NIMS resultaron en estimaciones casi iguales de la prevalencia de retraso en el crecimiento, bajo peso y emaciación a las de las NU en 2011 (tabla 3, anexo p 10). El análisis completo de tendencias mostró que las mayores reducciones en retraso en el crecimiento desde 1985 han sido en Asia, mientras que África tuvo un incremento hasta mediados de los 90s y posteriormente una modesta reducción en la prevalencia.157

Sin embargo, con el incremento en la población de África, esta es la única región grande del mundo con un incremento en el número de niños con retraso en el crecimiento en la década pasada.

La compleja interacción de determinantes sociales, económicos y políticos de la desnutrición (figura 1) ocasiona desigualdades sustanciales entre subgrupos poblacionales. En nuestro análisis realizado con los métodos descritos anteriormente,[158] of 79 países con encuestas poblacionales desde el año 2000 (figura 5), la prevalencia de retraso en el crecimiento en niños menores de 5 años fue 2·47 veces (rango 1·00–7·64) más alto en el quintil más pobre de hogares que en el quintil más rico. Las desigualdades por género en la nutrición infantil tienden a ser sustancialmente más pequeñas que las desigualdades económicas (anexo p 24). En 81 países con datos, la prevalencia de retraso en el crecimiento es levemente mayor (1·14 veces, rango 0·83–1·53) en niños que en niñas. Este hallazgo es consistente con la mortalidad más alta en los niños que en las niñas menores de 5 años en la mayoría de los países del mundo. El lugar de residencia es una correlación importante también del riesgo de retraso en el crecimiento (anexo p 24). En 81 países con datos, el retraso en el crecimiento fue 1·45 veces más alto (rango 0·94 a 2·94) en las áreas rurales que en las áreas urbanas.

Según las estimaciones de las NU, en 2011 a nivel mundial más de 100 millones de niños menores de 5 años, o el 16%, tenían bajo peso (puntaje Z peso-para-edad [WAZ] <–2 con base en los estándares de crecimiento infantil de la OMS), una disminución de 36% de un estimado de 159 millones en 1990.[154] Las prevalencias estimadas en NIMS fueron levemente más altas en 110 millones (19•4%).155.

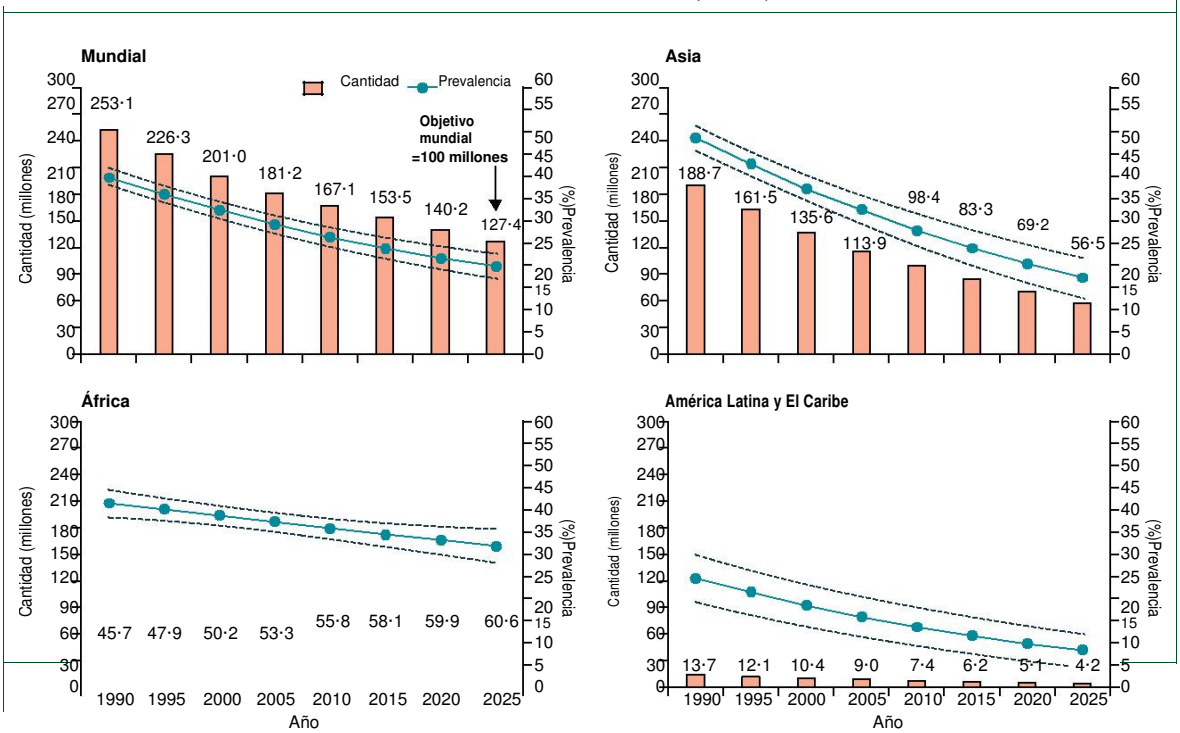

Figura 4: **Tendencias en la prevalencia y cantidades de niños con retraso en el crecimiento (HAZ <–2), por regiones seleccionadas de las NU y mundiales, 1990–2010, y proyectadas al 2025 con base en las estimaciones de prevalencia de NU**
HAZ=Puntaje Z Altura-para-edad. Datos de UNICEF, OMS, Banco Mundial.[154]

www.thelancet.com **Publicado en línea, 6 de junio 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X**

Las prevalencias fueron más altas en el Sur-Centro de Asia y África Occidental, donde el 30% y el 22%, respectivamente, tuvieron bajo peso (anexo p 9).

Las estimaciones de las NU para emaciación (puntaje Z peso-para-altura [WHZ] <–2 con base en los estándares de crecimiento infantil de la OMS

fueron 8% (52 millones) a nivel mundial en 2011, una disminución de 11% de un estimado de 58 millones en 1990.[154] El 70% de los niños con emaciación en el mundo viven en Asia, la mayoría en el Sur-Centro de Asia, donde un estimado de 15% (28 millones) están afectados. Casi el mismo patrón regional ocurre para emaciación severa (WHZ <–3),

Figura 5: **Prevalencia de retraso en crecimiento (HAZ <–2 puntaje *Z debajo de la media*) y sobrepeso (BAZ >2 *puntaje Z sobre la media*) para los quintiles más altos y más bajos de riqueza en países seleccionados**

Los círculos azules son los quintiles de riqueza más bajos, los círculos rojos son los quintiles de riqueza más altos. HAZ=Puntaje Z altura-para-edad. DHS=Encuesta de Demografía y Salud MICS=Encuesta de Indicadores Múltiples por Conglomerados. BAZ=puntaje Z índice de masa corporal para edad.

con una prevalencia mundial en 2011 de 3% ó 19 millones de niños. Los porcentajes más altos de niños con emaciación severa están en el Centro-Sur de Asia (5·1%) y África Central (5·6%).

Se ha demostrado que el crecimiento deficiente, de acuerdo con las medidas antropométricas indicativas de retraso del crecimiento, emaciación y bajo peso, aumenta el riesgo de muerte por enfermedades infecciosas en la infancia.[159,160] Esta asociación se ha reexaminado recientemente con el análisis conjunto de los datos a nivel individual de diez estudios longitudinales que incluyeron más de 55 000 niños-año en seguimiento y 1315 muertes en niños menores de 5 años.[161] Al igual que con análisis previos, todos los grados de retraso en el crecimiento, emaciación y bajo peso tuvieron mayor mortalidad, y el riesgo se incrementaba a medida que los puntajes Z disminuían. (anexo p 11). La desnutrición puede considerarse la causa de la muerte en una relación sinérgica con las enfermedades infecciosas, si no existiera la desnutrición, no habrían ocurrido las muertes.[1] Todas las medidas antropométricas de desnutrición se relacionaron con el aumento de los riesgos de muerte por diarrea, neumonía y sarampión; la relación también se notó en otras enfermedades infecciosas, excepto en malaria. Calculamos las fracciones atribuibles de retraso en el crecimiento, bajo peso, emaciación y su subgrupo de emaciación severa en la población utilizando los datos de prevalencia de las NU y NIMS, con métodos estándar.[1] Estas fracciones se multiplicaron por las correspondientes muertes con edad y causa específica[162] para calcular el número de muertes atribuibles a cada medida antropométrica (tabla 2).[162] El denominador para el porcentaje de muertes totales es 6·934 millones.[131] Los detalles de estos cálculos para las subregiones de las NU y las causas de muerte están en el anexo pp 12–13. El retraso en el crecimiento y el bajo peso tienen las proporciones más altas de muertes infantiles atribuibles, alrededor del 14% para ambas; la emaciación tiene el 12·6% (emaciación severa 7·4%) de muertes infantiles. La tabla 2 y anexo pp 14–15 muestran las estimaciones utilizando los datos de prevalencia de NIMS. En estas estimaciones el retraso en el crecimiento y bajo peso tienen cada una un 17% de muertes infantiles y la emaciación tiene un 11·5% (emaciación severa 7·8%).

El retraso en el crecimiento es un factor de riesgo bien establecido en el bajo desarrollo infantil, con numerosos estudios transversales que muestran la relación entre el retraso en el crecimiento y el desarrollo cognitivo. Varios estudios longitudinales muestran cómo el retraso en el crecimiento antes de los 2–3 años pronostica peores resultados cognitivos y educacionales más tarde en la niñez y adolescencia.[135,163] Las magnitudes del efecto de los estudios longitudinales comparando a niños con HAZ de –2 o menos, con niños que no son estudiantes (HAZ ≥1) son de moderadas a grandes.[163] El puntaje Z longitud-para-edad (LAZ) a la edad de 2 años estaba relacionado consistentemente con puntuaciones Z cognitivas más altas en niños de 4–9 años (0·17–0·19 LAZ por unidad de cambio) a través de cuatro cohortes con prevalencia en el retraso en crecimiento moderada (24–32%) o alta (67–86%).[164] También se han reportado algunas asociaciones con el bajo peso.[163]

Los niños con retraso en el crecimiento muestran diferencias en el comportamiento en la primera infancia, incluyendo apatía, mayores efectos negativos y disminución en la actividad, el juego y la exploración.[165,166] Los primeros dos años de vida son un periodo crucial, vinculando el crecimiento y el desarrollo; el crecimiento desde el nacimiento hasta los 24 meses se relacionó con el desarrollo del niño en Guatemala, no así el crecimiento de los 24 a los 36 meses,[167] y el incremento de peso en los primeros dos años pronosticó resultados escolares en cinco cohortes.[138] Un análisis del grupo de cohortes que se presentan aquí sugiere que el crecimiento en los dos primeros años de vida se está relacionado con las calificaciones alcanzadas en los adultos, aunque no en edades mayores.[168] Sin embargo, alguna evidencia sugiere que el crecimiento después de los 24 meses de edad puede relacionarse también con una menor habilidad cognitiva, pero con una magnitud del efecto menor que para el crecimiento temprano.[169] En una cohorte de Malawi, el aumento de altura de los 18 a los 60 meses pronosticó habilidad matemática a los 12 años. El aumento de altura al mes y el cambio de 1 a 6 meses y de 6 a 18 meses no fueron indicadores significativos.[170]

Analizamos los cambios en la prevalencia de retraso en el crecimiento entre 1996 y 2008 en Bangladesh, Brasil, y Nigeria, según el nivel de riqueza y la residencia en áreas urbanas o rurales. (panel 2, figura 6)**.**

Sobrepeso y obesidad

La prevalencia de sobrepeso a nivel mundial y para las regiones de las NU está basado en el análisis conjunto realizado por UNICEF, OMS, y el Banco Mundial.[154] En 2011, a nivel mundial, un estimado de 43 millones de niños menores de 5 años, o el 7%, tenían sobrepeso (ie, Puntaje Z de peso-para-edad mayor de dos puntos Z sobre la media estándar de la OMS), con base en los Estándares de Crecimiento Infantil de la OMS (anexo p 9)—un incremento del 54% de un estimado de 28 millones }en 1990. Se espera que esta tendencia continúe y alcance una prevalencia de 9·9% en 2025, ó 64 millones de niños (figura 7). Los incrementos en las tendencias de sobrepeso infantil están ocurriendo en la mayoría de las regiones del mundo, no solamente en países de ingresos altos, donde la prevalencia es la más alta (15% en 2011). Sin embargo, la mayoría de los niños menores de 5 años (32 millones en 2011) viven en PIBMs. En África, la prevalencia estimada incremento de 4% en 1990 a 7% en 2011, y se espera alcanzar 11% en 2025 (figura 7). La prevalencia de sobrepeso es menor en Asia (5% en 2011), pero el número de niños afectados es más alto, comparado con África (17 y 12 millones, respectivamente).

Las diferencias en la prevalencia del sobrepeso infantil entre los quintiles más ricos y más pobres son pequeñas en la mayoría de los países (figura 5), y en general la prevalencia tiende a ser mayor en el quintil más rico que en el pobre. En 78 países con datos, la prevalencia en el quintil más rico era en promedio de 1·31 (rango 0·55–3·60) veces más alta que en el quintil más pobre. El sobrepeso es casi lo mismo entre géneros (anexo p 24) y ligeramente más prevalente en áreas urbanas que en áreas rurales; la prevalencia urbana fue de 1·08 veces más alta en promedio (rango 0·44–1·46) que la prevalencia rural.

El sobrepeso infantil ocasiona riesgos a la salud inmediatos o a largo plazo. Entre los riesgos inmediatos están las anormalidades metabólicas, incluyendo colesterol elevado, triglicéridos, glucosa, diabetes tipo 2 e hipertensión[171].

El sobrepeso infantil también es un factor de riesgo para la obesidad en la adultez y sus consecuencias.[2,172]

Deficiencia de vitaminas en la infancia

Anemia y hierro

Los porcentajes de niños con anemia (hemoglobina <110 g/L) y anemia severa (hemoglobina <70 g/L) debido al consume inadecuado de hierro, (ie, anemia que puede corregirse con suplementos orales de hierro, según los cálculos descritos anteriormente) son 18·1% y 1·5%, respectivamente. La prevalencia es mayor en África y Asia para la anemia ferropénica y en África para la Anemia Ferropénica Severa. (tabla 1). Sin embargo, la proporción de la anemia infantil corregida con suplementos de hierro oscila entre 63% en Europa a 34% en África, donde hay otras causas importantes de anemia; la proporción de anemia severa corregida con suplementos de hierro en África es de 57% (anexo p 4).

El suplemento de hierro en niños de 5 años y más con anemia ferropénica en general beneficia su cognición, pero estudios de niños menores de 3 años han tenido hallazgos negativos en su mayoría .[135,173–175] La mayoría de estudios transversales y de cohortes de los últimos 15 años proporcionan evidencia de cambios neurofisiológicos que sugieren retraso en la maduración cerebral.[135] Sin embargo, la anemia ferropénica está asociada con muchas desventajas sociales que también afectan el desarrollo del niño, por lo que son necesarios ensayos aleatorios controlados para establecer una relación causal. Una revisión sistemática previa mostró que la suplementación con hierro dio como resultado una pequeña mejoría en los puntajes de desarrollo mental en niños mayores de 7 años con anemia ferropénica, pero no tuvo ningún efecto en niños menores de 27 meses.[173] A fin de evaluar mejor esta literatura científica, identificamos siete ensayos aleatorios controlados doble ciegos[176–182] de hierro con duración de al menos 8 semanas en niños menores de 4 años. Cinco ensayos[177–180,181,182] mostraron beneficios en el desarrollo motor y dos no.[176,180] Solo uno mostró beneficios en el lenguaje,[178] y un pequeño estudio mostró beneficios en el desarrollo mental.[177] En un octavo ensayo aleatorio controlado,[183] los niños que recibieron hierro en su infancia no mostraron beneficios cognitivos al darles seguimiento a los 9 años. Cuatro ensayos aleatorios controlados más[184–187] examinaron los efectos combinados de suplementación con hierro y folato en niños menores de 36 meses. Uno mostró beneficios en el desarrollo motor[185,186] o de lenguaje[186] y otro no mostró ningún beneficio en la función cognitive.[187] Por lo tanto, hay alguna evidencia de que la deficiencia de hierro afecta el desarrollo motor en los niños menores de 4 años, pero no hay evidencia consistente de que tenga algún efecto en el desarrollo mental. Sin embargo, muchos de los ensayos de suplementación dieron solo pequeñas diferencias entre los grupos tratados y los grupos control, limitando posiblemente su habilidad de afectar el desarrollo. También es posible que el desarrollo mental tome más tiempo para mejorar que la duración de los ensayos, o que los efectos de la deficiencia de hierro en los primeros años de vida, sean irreversibles.

***Panel 2:* ¿De qué manera evolucionan con el tiempo las desigualdades en el retraso del crecimiento?**

La mayor disponibilidad de datos de encuestas, incluso de diferentes años, he permitido el análisis de tendencias temporales en los indicadores nutricionales, según los sub-grupos de población. La Figura 6A compara las tendencias en retraso del crecimiento por quintil de riqueza en tres países. En Nigeria casi no hubo cambio en la prevalencia de retraso en el crecimiento de 2003 a 2008, y el grado de desigualdad permaneció casi sin cambios. En Bangladesh, la prevalencia de retraso en crecimiento disminuyó en todos los subgrupos, pero la desigualdad también permaneció en la misma magnitud. En Brasil, donde la prevalencia de retraso en crecimiento es mucho menor, la equidad mejoró debido a una disminución sustancial en el retraso del crecimiento en las poblaciones más pobres.

La figura 6B muestra los resultados correspondientes a las diferencias urbanas y rurales a través del tiempo. En Nigeria, la prevalencia en áreas rurales era más grande que en áreas urbanas en 2003 y ambas permanecieron en niveles similares para 2008. En Bangladesh, tanto las tasas urbanas como rurales disminuyeron, pero la brecha se redujo con el tiempo. En Brasil, donde hubo una brecha doble rural-urbana en 1996, se alcanzó una plena igualdad en 2006.

La mayor disponibilidad de datos con el tiempo ha llevado a la habilidad de estudiar tendencias para grupos subnacionales. Dichos datos debieran utilizarse para propósitos de abogacía, mostrando cuáles grupos poblacionales requieren mayor atención, así mismo, deben utilizarse como un medio para evaluar el efecto de intervenciones nutricionales específicas y sensitivas, así como de programas e iniciativas de desarrollo más amplios.

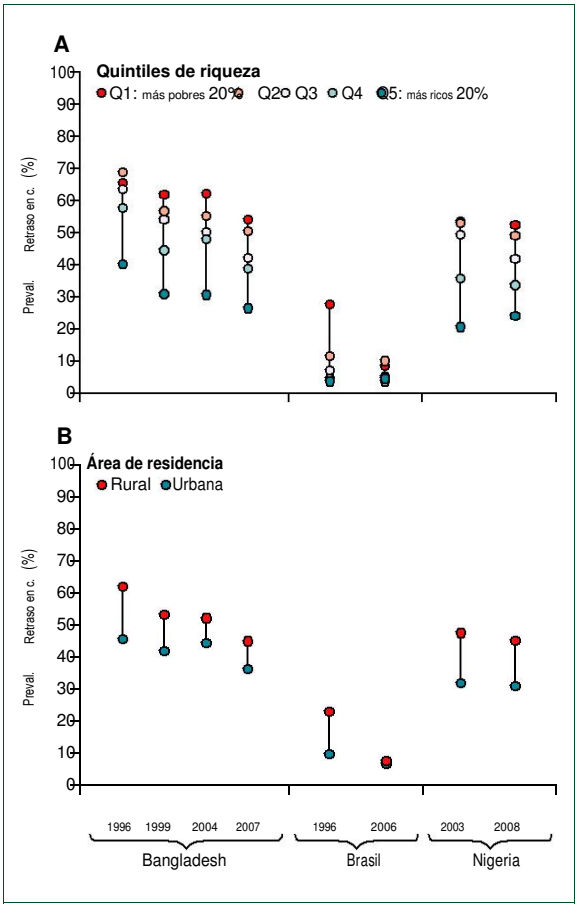

Figura 6: **Cambios en retraso en crecim. a través del tiempo, en Bangladesh, Brasil, y Nigeria**
(A) Preval. de retraso en crecim. por quintil de riqueza. Cuanto más larga la línea entre dos grupos, mayor es la desigualdad.
(B) Preval. De retraso en crecim. por población rural o urbana

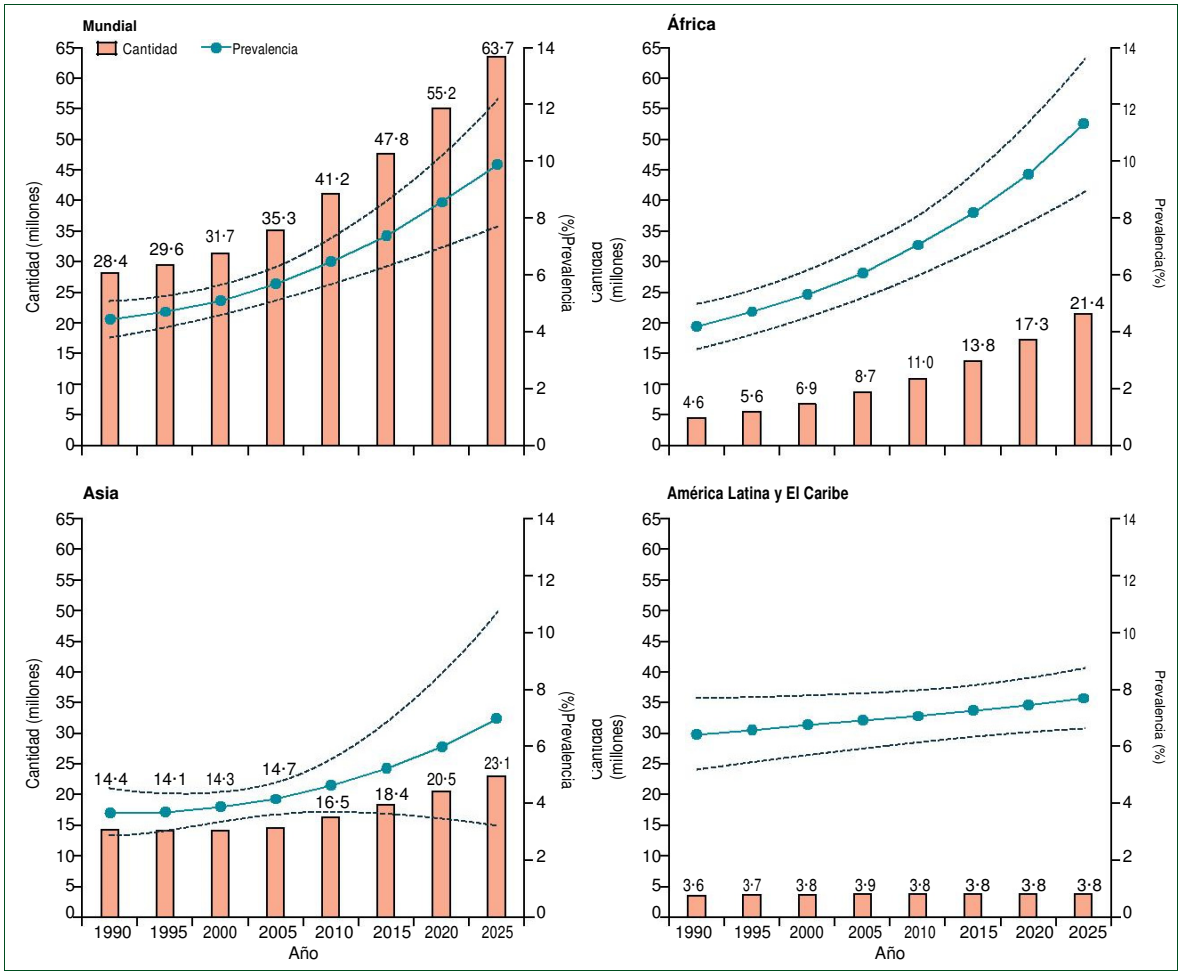

Figura 7: **Tendencias de sobrepeso en prevalencia y cantidades (WHZ >2) en niños, por regiones seleccionadas de las NU y a nivel mundial, 1990–2010; y proyección al 2025 con base en las estimaciones de prevalencia de las NU.**
WHZ= peso-para-talla, puntaje Z

Vitamina A

La evaluación clínica de síntomas oculares y signos de xeroftalmía y la evaluación bioquímica de las concentraciones séricas de retinol son dos métodos comunes para estimar la prevalencia de deficiencia de vitamina A en encuestas poblacionales. La OMS proporciona estimaciones de prevalencia de deficiencia de vitamina A en niños preescolares (<5 años) de 1995–2005 en 99 países.[45] A nivel mundial, se estima que 0·9% (95% CI 0·3–1·5) ó 5·17 millones de niños preescolares padecen de ceguera nocturna y 33·3% (31·1–35·4) ó 90 millones tienen deficiencia subclínica de vitamina A, que se define como concentración sérica de retinol menor de 0·70 µmol/L. La deficiencia de la vitamina A utilizando la prevalencia de ceguera nocturna se puede definir como un problema mundial de importancia leve para la salud pública ,[45] aunque la prevalencia en África (2%) es más alta que en cualquier otro lugar. Aunque la prevalencia de síntomas clínicos ha declinado, probablemente debido a los programas a gran escala de suplementación con vitamina A en muchos países, la deficiencia subclínica de vitamina A afecta a grandes proporciones de niños en África y el Sudeste de Asia (tabla 2).

Se han realizado muchos ensayos aleatorios controlados para examinar el efecto de la suplementación cada 4-6 meses y la fortificación en niños que sobreviven de 6 meses y más; estos estudios proporcionan la mejor evidencia de muertes atribuibles a la deficiencia de vitamina A.[188–191] Los meta-análisis de estos ensayos muestran una reducción en la mortalidad de 23%,[188] 30%,[189] y 24%[190] en niños de 6–59 meses. Con la publicación de un estudio grande sobre efectividad de programas en India, un meta-análisis revisado muestra un efecto en la mortalidad de 11%, que es aún un beneficio estadísticamente significativo.[192] En nuestros cálculos utilizamos únicamente los efectos en los ensayos en causas particulares de muerte, no los efectos en las muertes en general, ya que las causas de muerte al momento del ensayo y ahora probablemente son diferentes (ej., diarrea y sarampión provocan una proporción mucho menor de muertes infantiles ahora que hace 10-20 años.[162])

www.thelancet.com **Publicado en línea, 6 de junio, 2013 http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60937-X**

Para derivar el riesgo de la de la deficiencia de la vitamina A, se consideró la inversa (1/reducción de riesgo) de la reducción en la mortalidad con causa específica identificada en los ensayos, como el riesgo de la deficiencia y se ajustó con el supuesto de que todo el efecto estaba en el subconjunto de la población del ensayo con retinol sérico bajo (anexo p 16).

Un ajuste muy similar se realizó para el efecto de la deficiencia de vitamina A en la incidencia de diarrea (anexo p 17). Esto permite que el RR ajustado sea aplicado a la prevalencia presente de retinol sérico bajo para estimar las muertes atribuibles o episodios de enfermedad. Aunque algunos resultados de ensayos[193–195] en Asia del Sur muestran un efecto de la suplementación en la mortalidad de niños en los primeros 6 meses de vida, la evidencia de África no es tan clara, y están en proceso mayores estudios. Por lo tanto, no realizamos estimaciones de muertes atribuibles a deficiencia de vitamina A en los primeros 6 meses de vida. Las muertes infantiles atribuibles a deficiencia de vitamina A para 2011 están estimadas en 157 000 (tabla 2).

Zinc

La deficiencia de zinc en las poblaciones se podría evaluar por un cambio en la distribución poblacional de concentraciones séricas de zinc a valores más bajos, según fue recomendado por el Grupo Consultivo de Zinc en la Nutrición ;[196] sin embargo, no existen suficientes datos para clasificar los países o poblaciones subnacionales. En su lugar, se utiliza la proporción de la población nacional que se estima que tiene una ingesta inadecuada de zinc con base en la disponibilidad alimentaria nacional y requerimientos dietéticos.[70] Según este método, un estimado de 17% de la población mundial tiene una ingesta inadecuada de zinc; existen variaciones regionales sustanciales, con África y Asia que tienen las prevalencias más altas. (tabla1). Una revisión sistemática[197] mostró que la suplementación con zinc resultó en una reducción del 9% (RR 0·91, 95% CI 0·82–1·01) de significación marginal, en la mortalidad infantil por todas las causas. Un análisis separado de los ensayos disponibles mostró una reducción significativa del 18% (RR 0·82, 0·70–0·96) en la mortalidad por todas las causas en niños de 1–4 años.[198] Hubo beneficios sugeridos en la mortalidad específica por diarrea (RR 0·82, 95% CI 0·64–1·05) y específica por neumonía (0·85, 0·65–1·11)[197] Estos y previos análisis han incluido efectos de mortalidad por causa específica, aún cuando no fueran estadísticamente significativos, cuando el efecto en la mortalidad por todas las causas era estadísticamente significativo.[199,200] Estos ensayos no tuvieron mucho peso en los efectos en mortalidad por causa específica. La evidencia de respaldo para los efectos de la mortalidad por causa específica viene de ensayos aleatorios controlados que mostraron reducciones significativas en la incidencia de diarrea (RR 0·87, 95% CI 0·81–0·94) y neumonía (0·81, 0·73–0·90).[197] Para derivar el riesgo de la deficiencia de zinc, ajustamos el inverso de la mortalidad por causa específica (anexo p 18) y reducciones de incidencia (anexo p 19) identificadas en los ensayos con el supuesto de que todo el efecto estaba en el subgrupo de la población del ensayo en riesgo de deficiencia de zinc, según se estimó de la disponibilidad alimentaria en dietas nacionales.[70] Éste método permite que los RRs ajustados sean aplicados a la prevalencia presente de ingesta inadecuada de zinc en los países para estimar las muertes atribuibles. Las fracciones atribuibles de la población para diarrea y neumonía se multiplicaron por el número de estas muertes en 2011.[162] El número de muertes infantiles atribuidas a la deficiencia de zinc en 2011 es de 116 000 (tabla 2).

La deficiencia de zinc también tiene un pequeño efecto negativo en el crecimiento. Un meta-análisis de ensayos aleatorios controlados de suplementación con zinc mostraron un beneficio significativo en el crecimiento lineal en niños de 0–5 años.[201] El efecto fue un incremento de 0·37 cm en los niños que recibieron el suplemento de zinc. Los ensayos que utilizaron una dosis de zinc de 10 mg por día por 24 semanas, en lugar de una dosis más pequeña, mostraron un mayor beneficio de 0·46 cm.

Prácticas de lactancia materna

Las recomendaciones actuales indican que el bebé debe ponerse al pecho en la 1ra. hora después del nacimiento, recibir lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses y recibir lactancia junto con alimentación complementaria por otros 18 meses o más. No hay complicaciones de datos sistemáticos publicados recientemente sobre patrones de lactancia materna, así que analizamos datos de 78 países con encuestas realizadas en PIBMs durante 2000–10 (anexo p 20). El inicio temprano en la lactancia materna (en la 1ra. hora) es mayor en América Latina (media de 58%, 95% CI 50–67), intermedio en África (50%, 45–55) y Asia (50%, 42–58), y menor en Europa Oriental (36%, 23–50). Excepto por Europa Oriental, que registra las tasas más bajas de lactancia maternal, a nivel mundial cerca de la mitad de los niños menores de 1 mes y tres de cada diez niños de 1–5 meses son alimentados exclusivamente con lactancia maternal. La lactancia materna en niños de 6–23 meses es más frecuente en África (media de 77%, 95% CI 73–81) seguido de Asia (62%, 54–71) y América Latina (60%, 50–69), con menor ocurrencia en Europa Oriental. (33%, 24–42).

Los riesgos del incremento en la mortalidad y morbilidad por causa de desviaciones de las recomendaciones actuales de lactancia materna están bien documentados.[1] Las revisiones sistemáticas actualizadas de los riesgos tienen resultados muy similares a nuestras estimaciones previas (anexo p 21).[1,202,203] El número de muertes infantiles atribuidas a lactancia materna deficiente en 2011 es de 804 000 ó 11·6% de todas las muertes (tabla 2).

Tres estudios prospectivos de cohorte de casos proporcionan datos que relacionan la iniciación temprana de la lactancia materna (menos de 24 h) con la mortalidad neonatal.[204] Aunque la iniciación temprana fue relacionada con una menor mortalidad neonatal (RR 0·56, 95% CI 0·46–0·79), en bebés que fueron alimentados exclusivamente con lactancia materna, el riesgo de mortalidad no se redujo significativamente (0·69, 0·27–1·75). El posible beneficio de la iniciación temprana de la lactancia materna no fue por lo tanto considerado como aditivo a los efectos de lactancia materna exclusiva en nuestros análisis.

Una revisión sistemática mostró que la lactancia maternal está consistentemente relacionada con un incremento de alrededor de 3 puntos en el IQ,[205] incluso después de un ajuste por diversos factores de confusión, incluyendo el IQ materno.

La evidencia de la protección otorgada por la lactancia maternal contra los factores de riesgo de enfermedades no transmisibles es menos consistente.

Una serie de meta-análisis,[205] basado sobre todo en adultos de ingresos altos, no mostró ninguna evidencia de protección contra niveles de colesterol total o presión arterial diastólica. Cuando el meta-análisis se restringió a estudios de alta calidad, la lactancia maternal fue asociada en promedio con una reducción de 1 mm en la presión arterial sistólica y con un 12% de reducción en el riesgo de sobrepeso y obesidad. Los estudios de diabetes o niveles de glucosa fueron muy pocos para permitir una conclusión firme.

Efectos conjuntos de las condiciones nutricionales en la mortalidad infantil

Para estimar la fracción atribuible a la población y el número de muertes atribuibles a diversos factores de riesgo, utilizamos métodos comparativos de evaluación de riesgo.[206] Calculamos las muertes atribuibles de cuatro causas específicas de mortalidad (diarrea, sarampión, neumonía y otras infecciones, excluyendo malaria), asociadas con diferentes medidas del estado nutricional. En el periodo neonatal, se consideró que todas las muertes estaban relacionadas únicamente con lactancia materna deficiente y restricción de crecimiento fetal. Los métodos comparativos de evaluación de riesgo permitieron la estimación de la reducción de muertes que resultaría si los factores de riesgo fueran reducidos a un nivel teórico mínimo o a un nivel contrafactual de exposición [206] La siguiente fórmula se utiizó para la evaluación:

$$PAF = \frac{\sum_{i=1}^{n} P_i \cdot RR_i - 1}{\sum_{i=1}^{n} P_i \cdot RR_i - 1 + 1}$$

Para el propósito de este análisis, RR_i se iguala al RR de mortalidad para la i-ésima categoría de exposición, asociado con regiones específicas de las NU. P_i iguala la proporción de niños en la i-ésima exposición en categoría teórica o contrafactual. P iguala la población media ponderada de las estimaciones de prevalencia de los países para diferentes niveles de restricción de crecimiento fetal, retraso en crecimiento, emaciación, deficiencias de vitamina A y Zinc y prácticas deficientes de lactancia materna, en sus grupos de edad relevantes.

Ya que las causas específicas de muertes potencialmente podrían deberse a más de un factor, las fracciones atribuibles a la población para múltiples factores de riesgo que afectan los mismos resultados de la enfermedad se traslapan y no pueden combinarse por simple adición. Por esta razón, la fracción conjunta atribuible a la población se estimó con la fórmula: Conjunta FAP_i=1–producto (1–FAP_i), donde FAP_i es igual a la fracción atribuible a la población de los diferentes factores de riesgo[207] Todos los análisis se realizaron para grupos de edad relevantes a ese factor de riesgo, y luego se sumaron los resultados de los grupos de edad. Para el retraso en crecimiento y la emaciación hicimos cálculos por separado con las estimaciones de prevalencia de las NU y NIMS.

Las 3·1 millones de muertes resultantes constituyen el 45% de las muertes a nivel mundial en niños menores de 5 años en 2011, atribuidas conjuntamente a restricción de Crecimiento fetal, lactancia maternal deficiente, retraso en crecimiento, emaciación y deficiencias de vitamina A y Zinc. Los resultados en general fueron los mismos utilizando las estimaciones de prevalencia de las NU o NIMS. Como parte de este total, la distribución conjunta de lactancia maternal deficiente y restricción en el crecimiento fetal en el periodo neonatal contribuye con 1·3 millones de muertes, o 19% de todas las muertes de niños menores de 5 años.

Efectos de la desnutrición fetal o infantil en la salud del adulto

En la Serie de *The Lancet* 2008 sobre desnutrición materno-infantil,[2] las consecuencias de la nutrición en la infancia temprana en la salud y composición corporal del adulto fueron evaluadas revisando la literatura científica y realizando meta-análisis de cinco cohortes de nacimientos de PIBMs (India, Filipinas, África del Sur, Guatemala, Brasil), un esfuerzo que dio lugar a la colaboración de COHORTES.[208] Por un lado, las conclusiones fueron que el tamaño pequeño al nacer y a los 2 años de edad (particularmente en la talla), fueron asociados con capital humano reducido: menor talla en adultos, menor escolaridad, productividad económica reducida, y en los hijos de las mujeres, menor peso al nacer. Por el otro lado, un mayor tamaño en los niños a los 24 meses de edad resultó un factor de riesgo para concentraciones altas de glucosa, presión arterial y niveles peligrosos de lípidos, una vez que los ajustes para el IMC en adultos se habían realizado, sugiriendo que un incremento rápido en el peso, especialmente después de la infancia, está ligado con estas condiciones.

Posteriormente el grupo de COHORTES realizó análisis combinados que utilizan variables condicionales de crecimiento que eliminan la correlación entre las medidas de crecimiento a través de las edades, permitiendo hacer inferencias sobre la relativa asociación entre el crecimiento durante intervalos de edad específicos y los resultados.[149] Así mismo, debido a que los incrementos de peso y talla están correlacionados, estos análisis usan condicionales que separan el crecimiento lineal del incremento de peso. Las conclusiones fueron que un mayor peso al nacer y un crecimiento lineal más rápido de los 0 a los 2 años llevan a grandes ganancias en capital humano, pero tienen poca relación con los factores de riesgo cardiovasculares en los adultos. Además, el incremento de peso más rápido independiente del crecimiento lineal tiene muy poco beneficio para el capital humano. Los incrementos rápidos de peso después de los 2 años y particularmente después de los 4 años, muestran efectos adversos en el riesgo cardiovascular en adultos. Los análisis de COHORTES controlan los factores de confusión y los hallazgos son en gran medida los mismos en las cinco cohortes.

Algunos estudios longitudinales adicionales reportan efectos posteriormente en la salud mental con mayores niveles de depresión y ansiedad, así como menor autoestima en adolescentes que tuvieron retraso en el crecimiento a los 2 años, en comparación con aquellos que no lo tuvieron;[209] mayor depresión en adolescentes que tuvieron desnutrición aguda grave en la infancia;[210] mayor riesgo de ideas suicidas relacionadas con HAZ a los 24 meses,[211] y mayores niveles de hiperactividad al final de la adolescencia y déficit de atención en adultos.[209,212] Aunque observacional, los hallazgos son persuasivos y consistentes con la poca y cuasi-experimental evidencia disponible. Estudios de seguimiento de un ensayo comunitario aleatorio en la comunidad en Guatemala ha mostrado

efectos a largo plazo de la exposición a una nutrición mejorada durante los primeros 2–3 años, pero no después de los 3 años; en educación,[213] e ingresos.[214] Los efectos de la nutrición mejorada en los primeros años de vida sobre los factores de riesgo de enfermedades crónicas fueron menores, pero en algunos casos beneficiosos.[215] La exposición a una nutrición mejorada durante la niñez afectó el crecimiento de la siguiente generación en las niñas y sus hijos.[2]

Las hambrunas son otra fuente de información sobre los efectos a largo plazo de la mala nutrición en los primeros años de vida. La hambruna holandesa de1944–45 (breve, intense, pero que afectó a la población que estaba bien nutrida previamente) sugiere efectos de exposición prenatal a esquizofrenia, ningún efecto en capital humano (talla, función cognitiva) y efectos débiles e inconsistentes en factores de riesgo cardiovascular.[216] La hambruna China de 1959–61 (prolongada, severa, y que afectó a población que ya estaba malnutrida) sugiere efectos de exposición durante el embarazo y los primeros dos años de vida en la talla, ingresos, salud mental y efectos intergeneracionales en el peso al nacer.[217–220] Sorprendentemente, algunos hallazgos sugieren efectos protectores de la exposición a la hambruna, lo cuales pueden explicarse por la alta mortalidad y la intensa selección de los más fuertes. [219–221]

Discusión

La nutrición tiene efectos profundos en la salud durante todo el ciclo de la vida humana y está indisolublemente vinculada con el desarrollo cognitivo y social, especialmente en la primera infancia. En los lugares con material y recursos sociales insuficientes, los niños no son capaces de alcanzar su pleno potencial de crecimiento y desarrollo. Las consecuencias varían ampliamente, desde elevadas tasas de mortalidad por enfermedades infecciosas y la disminución de la capacidad de aprendizaje en la infancia, hasta el aumento de las enfermedades no transmisibles en la edad adulta.

La nutrición y el crecimiento en la adolescencia es importante para la salud de las niñas y la estatura en la edad adulta. Las mujeres con estatura pequeña están en riesgo de sufrir complicaciones en el parto, tales como parto obstruido. El estado nutricional al momento de la concepción y durante el embarazo es crucial para el crecimiento fetal. Los bebés con restricción de crecimiento fetal, tal como se mostró al ser PEG, tienen un mayor riesgo de muerte en la infancia. Estimamos que 32 millones de bebés nacen PEG, 27% de los nacimientos en los PIBMs, y cerca de 800 000 muertes neonatales y 400 000 muertes post-neonatales pueden atribuirse al incremento del riesgo asociado con la restricción de crecimiento fetal. El uso de métodos más apropiados que aquellos usados en nuestra revisión previa[1] para entender la prevalencia y riesgos presentados aquí de ser PEG, resultaron en estimaciones de más del doble de nuestras estimaciones previas, de muertes neonatales atribuibles, relacionadas al bajo peso al nacer en bebés en término. Este nuevo hallazgo contradice la suposición generalizada de que los bebés PEG, en contraste con los bebés prematuros, no están en un riesgo de muerte sustancialmente mayor. Además, los bebés PEG tienen un mayor riesgo de trastornos en el crecimiento en los dos primeros años de vida; nuestras estimaciones sugieren que el 20% de retraso en el crecimiento puede atribuirse a la restricción de crecimiento fetal. Los vínculos entre la restricción de crecimiento fetal y las condiciones nutricionales de la madre, baja estatura y bajo IMC, debería conducir a dar un mayor énfasis a las intervenciones nutricionales antes y durante el embarazo. Estas intervenciones tendrían beneficios para la salud de los adolescentes y mujeres, podrían reducir las complicaciones del embarazo y parto para la madre, y mejorarían el crecimiento y desarrollo fetal.

El retraso en el crecimiento lineal se ha convertido en el principal indicador de la desnutrición infantil, ya que tiene alta prevalencia en todas las regiones en desarrollo del mundo y tiene consecuencias importantes para la salud y el desarrollo. Debería sustituir al bajo peso como el indicador antropométrico más importante para los niños. Los índices de bajo peso incluyen a los niños que son bajos de estatura, pero que pueden tener un mayor WHZ, estando por lo tanto en riesgo de resultados adversos en la salud a largo plazo. La evaluación del crecimiento lineal en la atención primaria es un componente esencial de los esfuerzos de los países para reducir el retraso en el crecimiento infantil. Se necesita más experiencia en los aspectos operacionales de la evaluación e interpretación del crecimiento lineal por parte de los trabajadores de salud y en las respuestas de intervención efectivas.

La prevalencia del retraso en el crecimiento en niños menores de 5 años de los países en desarrollo en 2011 era alrededor del 28%, una disminución del 40% o más en 1990, y de la estimación para 2004 del 32% de nuestra Serie de Nutrición de 2008.[1] El número de niños con retraso de crecimiento a nivel mundial ha disminuido de 253 millones en 1990 a 165 millones en 2011. Otra estimación reportada fue de 167 millones en países en desarrollo para 2010.[157] El Plan Integral de Implementación de 13 Años (2012–25) en Nutrición de la Madre, el Lactante y el Niño Pequeño, ratificado en la Asamblea Mundial de Salud de 2012, incluye seis objetivos mundiales de nutrición, el primero de los cuales persigue una reducción del 40% del número mundial de niños menores de 5 años con retraso en el crecimiento para el 2025 (comparado con la línea de base de 2010).[222] Esta meta se traduciría en una reducción relativa del 3·9% por año, e implica reducir el número de niños con retraso en el crecimiento, de los 171 millones en 2010, a cerca de 100 millones. Sin embargo, con la tasa de disminución actual, se espera que la prevalencia de retraso en crecimiento llegue a 20%, ó 127 millones en 2025. En África, solamente se anticipan pequeñas disminuciones en la prevalencia, basándonos en las tendencias actuales. Sin embargo, en vista del creciente número de nacimientos, el número actual de niños con retraso en crecimiento aumentará de 56 a 61 millones. En contraste, se proyecta que Asia mostrará una disminución sustancial en la prevalencia de retraso en crecimiento y en el total absoluto de niños afectados.

Los niños con retraso en crecimiento, bajo peso y emaciación tienen un mayor riesgo de muerte por diarrea, neumonía, sarampión y otras enfermedades infecciosas. Los riesgos calculados nuevamente de la mortalidad por causa específica[161] confirmó las estimaciones previas[1,159,160] y se utilizaron en la estimación de las muertes atribuibles a estas condiciones. La fracción atribuible de muertes para estos medidas de estados nutricionales ha permanecido casi igual que en los cálculos previos, pero el número de muertes atribuibles ha disminuido debido a la disminución en la prevalencia de estas medidas y una disminución en las causas de muerte afectadas. Según nuestras estimaciones, más de 1 millón de muertes pueden

Atribuirse al retraso en el crecimiento, y cerca de 800 000 a la emaciación, del cual cerca del 60% es atribuible a la emaciación severa. Estas muertes atribuibles no se pueden sumar debido al traslape de estas y otras condiciones nutricionales, sino que se incluyen en el cálculo de las muertes atribuidas a los efectos conjuntos de todas las condiciones nutricionales. Nuestra estimación de alrededor de 1 millón de muertes de niños por desnutrición a nivel mundial es superior a las 860 000 muertes publicadas recientemente en el estudio de Carga Mundial de Enfermedad (GBD, por sus siglas en inglés).[200] El estudio GBD no estimó las muertes atribuidas al retraso en el crecimiento o emaciación.

Las deficiencias de vitaminas y minerales tienen consecuencias importantes para la salud, tanto a través de sus efectos directos, como la anemia por deficiencia de hierro, xeroftalmia debido a la deficiencia de vitamina A y los trastornos por carencia de yodo; como debido a que aumentan el riesgo de enfermedades infecciosas graves. En esta última categoría, las deficiencias de vitamina A y zinc han demostrado tener los efectos más grandes entre los micronutrientes. Nuestra estimación de cerca de 157 000 muertes infantiles atribuidas a la deficiencia de vitamina A es menor que nuestra estimación anterior (668 000).[1] Cabe destacar que no hemos incluido el riesgo de mortalidad en los primeros 6 meses de vida, como lo hicimos la última vez en Asia, debido a una mayor incertidumbre acerca de este riesgo, varios ensayos de suplementación con Vitamina A en neonatos están en marcha en Asia y África para evaluar sus beneficios. Del mismo modo, nuestra estimación de 116 000 muertes infantiles atribuidas a la deficiencia de zinc es mucho menor que los 450 000 estimados anteriormente, en parte debido a que ahora estimamos el riesgo de neumonía y mortalidad por diarrea a partir de los 12, en lugar de los 6 meses de edad. En ambos casos también han habido cambios en los métodos de estimación de la prevalencia de las condiciones, de las asociaciones de riesgo y la combinación de estos factores para obtener fracciones atribuibles de mortalidad. Estos métodos son casi iguales a los reportados por el estudio GBD.[200] Nuestras estimaciones son 20% más altas para zinc y 30% más altas para vitamina A que las estimaciones de GBD. La reducción de nuestras estimaciones para el año 2004 se explica parcialmente por las disminuciones en las prevalencias de estas deficiencias—para vitamina A, más que todo debido a la implementación de programas a gran escala de suplementación de altas dosis, y la reducción de muertes por diarrea y sarampión afectados por la deficiencia de vitamina A, y reducción de muertes por diarrea y neumonía afectadas por deficiencia de zinc. Parte de esta reducción en la mortalidad (ej. por diarrea) se podría atribuir a la suplementación de vitamina A, pero también podría estar relacionada al mejoramiento de las medidas para el estado nutricional (ej., retraso en crecimiento), agua y saneamiento, tratamiento de enfermedades; y por sarampión es grandemente atribuido a la mejora en la cobertura de la vacuna para el sarampión. Aunque el número de muertes atribuidas a la presente prevalencia de deficiencia de vitamina A es relativamente pequeño, es importante notar que una reducción en la cobertura actual de intervenciones de vitamina A podría resultar en un incremento en la mortalidad, ya que en la mayoría de los PIBMs la ingesta dietética es todavía inadecuada.

La lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses, y luego con alimentación complementaria hasta los 24 meses de edad es altamente beneficiosa. Los datos de regiones en desarrollo muestran que las prácticas actuales están lejos de ser óptimas, a pesar de las mejoras en algunos países. Nuestras estimaciones previas sugerían que 1·4 millones de muertes eran atribuidas a lactancia maternal deficiente, especialmente relacionadas a la lactancia no exclusiva en los primeros 6 meses de vida. Nuestras nuevas estimaciones son 804,000 muertes, una reducción sustancial desde nuestra estimación para el año 2004. Aunque las estimaciones actuales de los riesgos asociados con las prácticas subótimas de lactancia materna casi no han cambiado de lo que se utilizaba previamente, la reducción en las muertes de enfermedades infecciosas en los pasados 10 años resulta en un número menor de muertes prevenibles.[173] Nuestro número es mayor que las 545 000 muertes atribuidas a la lactancia subótima en el estudio GBD.[200] No se proporcionan suficientes métodos para entender las razones para las diferencias en el estudio GBD, pero una razón es probablemente las estimaciones más bajas de muertes afectadas por diarrea y neumonía que las estimaciones de las NU que nosotros utilizamos. [223]

Para estimar el total de las muertes atribuidas a las condiciones nutricionales, calculamos la distribución conjunta de retraso en el crecimiento, emaciación, restricción de crecimiento fetal, deficiencias de vitamina A y zinc y lactancia materna deficiente. Los 3·1 millones de muertes resultantes constituyen un 45% de los 6·9 millones de muertes infantiles a nivel mundial en 2011. El número total de muertes atribuidas se reduce del 3·5 millones que estimamos para 2004, a pesar de la fracción atribuible de la población que aumentó de 35% a 45%. En este periodo, la mortalidad de niños menores de 5 años disminuyó de 10 millones a 6·9 millones de muertes, y hubo incluso mayores disminuciones en las causas de muerte—tales como sarampión, diarrea y neumonía[162]—que son los más afectados por las condiciones nutricionales. El incremento en el porcentaje de muertes atribuidas en comparación con la serie anterior es en gran medida debido a la inclusión más apropiada de los efectos de ser PEG (alrededor de 800 000 muertes), en lugar de bajo peso al nacer en término. (337 000 muertes) y la inclusión de todos los casos de emaciación (WHZ <–2) en lugar de emaciación severa (WHZ <–3) en los cálculos conjuntos.

El número de niños afectados por peso corporal excesivo en relación al largo o talla, está incrementando a nivel mundial. Aunque la prevalencia de sobrepeso en los países de ingresos altos es más del doble que en los PIBMs, tres cuartos del total global vive en los PIMBs. Las tendencias registradas en la prevalencia de sobrepeso en la niñez temprana probablemente son a consecuencia de cambios en la los patrones de la actividad dietética y física a través del tiempo. Estos cambios de comportamiento son afectados por muchos factores sociales y ambientales, incluyendo factores interpersonales (familia, compañeros y redes sociales), factores comunitarios (escuela, trabajo e instituciones), y factores gubernamentales (políticas locales, del estado y nacionales).[224] Los estudios muestran que la tendencia hacia la obesidad en la niñez puede iniciar tan temprano como los 6 meses de edad.[225,226] En los PIBMs, el incremento rápido de peso después de los dos años de edad está relacionado particularmente con la masa grasa en adultos.[2,168] Se considera que los periodos intrauterino, lactante y preescolar posiblemente son cruciales para la programación de las regulaciones a largo plazo del balance energético.[227–229]

Si las tendencias no se revierten, el incremento de las tasas de sobrepeso y obesidad en la niñez tendrán grandes implicaciones, no solo para futuros gastos en atención de salud, sino también para el desarrollo en general de las naciones. Estos hallazgos confirman la necesidad de intervenciones y programas efectivos para revertir las tendencias anticipadas. El reconocimiento temprano de excesivo incremento de peso en relación al crecimiento lineal es esencial. Las evaluaciones rutinarias tanto de peso como de talla en todos los niños deben convertirse en prácticas clínicas estándar desde muy temprano en la niñez.

Hemos reportado previamente y confirmado en un nuevo análisis que la anemia que se reduce con suplemento de hierro en el embarazo es un factor de riesgo de más de un cuarto de las muertes maternas. La anemia es probablemente un importante factor de riesgo para hemorragia, la principal causa de la mortalidad materna (23% del total de las muertes).[223] Además, ahora hay pruebas sólidas de que la deficiencia de calcio aumenta el riesgo de pre-eclampsia, actualmente la segunda causa más importante de mortalidad materna (19% del total de las muertes).[223] De esa forma, el abordar las deficiencias de estos dos minerales podría resultar en una reducción sustancial de la mortalidad materna.

La nutrición es crucial para el óptimo desarrollo infantil en los primeros 1000 días de vida y más allá. La nutrición maternal afecta el crecimiento fetal y el desarrollo del cerebro, siendo una evidencia clara de la necesidad de continuar y fortalecer los programas para prevenir la deficiencia de yodo en las madres. La restricción de crecimiento fetal y el crecimiento postnatal afectan el desarrollo motor y cognitivo, siendo los mayores efectos los del retraso en el crecimiento antes de los 2–3 años. El crecimiento más tarde en la infancia podría afectar también el desarrollo, aunque con una menor magnitud. La anemia ferropénica afecta el desarrollo motor, los efectos en el desarrollo cognitivo se han mostrado más claramente en niños mayores de 5 años, que en los niños menores.

La promoción de una Buena nutrición temprana es esencial para que los niños alcancen su potencial de desarrollo, sin embargo, la nutrición deficiente ocurre con otros riesgos para el desarrollo, en particular la estimulación inadecuada en los primeros años de la niñez. Las intervenciones para promover la estimulación en el hogar y oportunidades de aprendizaje, además de una buena nutrición, serán necesarias para garantizar un buen desarrollo temprano y ganancias en capital humano a un mayor plazo, con la integración y coordinación de programas y políticas a través de los sectores.

El Panel 3 lista las prioridades de investigación. Adicionalmente, hay una necesidad general de mejores datos sobre deficiencias de micronutrientes y otras condiciones nutricionales a niveles nacionales y sub-nacionales. Este trabajo debería incluir el desarrollo y uso de biomarcadores mejorados que puedan ser utilizados para describir las condiciones nutricionales e incrementar el conocimiento sobre cómo ellos afectan la salud y el desarrollo. Dicha información se necesita para guiar las prioridades en los programas de intervención en los países para apoyo mundial.

En los 5 años desde nuestra última serie ha habido ciertas mejoras en las condiciones nutricionales, especialmente en el crecimiento infantil. Sin embargo, la extensión de estas condiciones permanece alta con serias y perjudiciales consecuencias para la salud,

Con una alta carga de mortalidad infantil relacionada tanto a retraso en el crecimiento como a emaciación. La nueva evidencia en este documento respalda el enfoque en el embarazo y los primeros 2 años de vida, los cruciales 1000 días, que recomendamos en la serie anterior, pero agrega más énfasis a las condiciones nutricionales en la adolescencia, al momento de la concepción y durante el embarazo, debido a su importancia para la salud materna y sobrevivencia, crecimiento fetal y posterior sobrevivencia en la infancia temprana, crecimiento y desarrollo. La restricción de crecimiento fetal y el crecimiento deficiente en la infancia temprana son reconocidos ahora como determinantes importantes de la mortalidad neonatal e infantil, retraso en el crecimiento y sobrepeso y obesidad en niños mayores y adultos. Los esfuerzos preventivos deberían continuar enfocándose en los 1000 días, mientras los esfuerzos terapéuticos continúan para enfocarse en la emaciación severa.

Panel 3: **Prioridades de Investigación**

- ¿Cuánto del efecto de los determinantes económicos y sociales subyacentes de crecimiento y desarrollo óptimos está mediado por determinantes conocidos, medibles e inmediatos?
- ¿Cuáles son las consecuencias de las deficiencias de calcio o vitamina D para la salud maternal, crecimiento fetal, resultados del parto y salud infantil?
- ¿Cuál es la importancia de la deficiencia de zinc, u otros micronutrientes en el riesgo de partos prematuros?
- ¿Cuál es el papel de la nutrición en la adolescencia, al momento de la concepción y el embarazo, en el crecimiento fetal saludable y el desarrollo?
- ¿Qué factores están asociados con la variación regional en la restricción de crecimiento fetal, y varían sus consecuencias en crecimiento y mortalidad según el entorno?
- ¿Cuál es la interacción de la restricción en crecimiento fetal, las infecciones post-parto y la dieta, y su contribución en el retraso en el crecimiento?
- ¿Cuál es el papel que juega la deficiencia de vitamina A en bebés recién nacidos o en los primeros 6 meses de vida, en la mortalidad neonatal e infantil?
- ¿Existen beneficios de la suplementación con hierro para el desarrollo mental en niños menores de 5 años con anemia ferropénica?
- ¿Las deficiencias de otros micronutrientes, además de la vitamina A y el zinc, incrementan el riesgo de mortalidad por enfermedades infecciosas?
- ¿Se puede explicar el riesgo de retraso en crecimiento por factores dietéticos específicos, deficiencias de micronutrientes e infecciones clínicas o subclínicas?
- ¿Se pueden explicar las disminuciones rápidas del retraso en el crecimiento identificadas en países seleccionados, por cambios en la cobertura de la intervención y determinantes distales?
- ¿Hay algún beneficio de la iniciación temprana en la lactancia maternal, que sea independiente de la práctica de la lactancia materna exclusiva?
- ¿Cómo se pueden cuantificar de mejor forma y relacionar con el funcionamiento y productividad en la edad adulta las diferencias de desarrollo asociadas con deficiencias nutricionales a varias edades en la infancia?
- ¿Cuáles son las tasas óptimas de crecimiento físico en el primer año de vida, para evitar tanto la desnutrición como la obesidad?
- ¿Cuáles son los efectos de las tasas de crecimiento físico y retraso en el crecimiento en las habilidades cognitivas y de funcionamiento psicológico?
- ¿Pueden evaluar eficiente y efectivamente e interpretar las medidas de talla-para-edad de crecimiento lineal los trabajadores de salud en los programas de salud y nutrición?
- ¿Qué tan importante es el crecimiento óptimo y el estado nutricional en el periodo fetal y de infancia temprana (primeros 1000 días de vida) en el desarrollo de la obesidad adulta y enfermedades no transmisibles?

Colaboradores

REB conceptualizó y coordinó los análisis, realizó el primer borrador del documento, respondió a los comentarios de los revisores e incorporó todas las revisiones hasta la publicación. CGV contribuyó con los análisis de desigualdad, patrones de lactancia materna y consecuencias a largo plazo de la nutrición temprana, y sirvió como coordinador para este documento. SPW contribuyó en las secciones sobre el efecto de la anemia ferropénica en la madre en el desarrollo del niño, restricción de crecimiento fetal, desnutrición infantil, anemia ferropénica en la madre y salud mental, y sirvió como coordinador para este documento. ZAB apoyó con la conceptualización del documento y contribuyó en las secciones sobre micronutrientes y la nutrición en adolescentes. PC contribuyó a escribir las secciones sobre deficiencias de micronutrientes de madres y niños (vitamina A y yodo), los efectos en mortalidad y morbilidad del bajo IMC de la madre y la corta estatura, y las deficiencias de micronutrientes y sus efectos en la restricción de crecimiento fetal en el retraso en el crecimiento en la niñez. MdO contribuyó en análisis globales y regionales sobre el retraso en crecimiento de niños, emaciación, bajo peso y sobrepeso. ME contribuyó en la exposición de varios indicadores nutricionales infantiles y de la madre, a magnitudes etiológicas del tamaño del efecto para la exposición en la niñez, y brindó consejos sobre los métodos para calcular la carga atribuible. SG-MG revise la literatura científica sobre la deficiencia de hierro y yodo y contribuyó con estas secciones. JK contribuyó con el análisis y el levantado de texto en los factores de riesgo, prevalencia de y consecuencias mortales de la restricción en el crecimiento fetal y el efecto en la mortalidad de la suplementación con vitamina A. RM contribuyó con las secciones de nutrición en adolescentes, las consecuencias y la baja estatura de la madre, y las consecuencias a largo plazo en la nutrición temprana. RU contribuyó a algunas secciones en la obesidad maternal, considerando las causas y consecuencias a largo y pequeño plazo, contribuyó en secciones de obesidad materna, considerando las causas y las consecuencias a corto y mediano plazo para madres, neonatos e infantes. Todos los autores contribuyeron para el documento final.

Grupo de Estudio de Nutrición Materno-Infantil

Robert E Black (Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, USA), Harold Alderman (International Food Policy Research Institute, USA), Zulfiqar A Bhutta (AEG Khan University, Pakistan),
Stuart Gillespie (International Food Policy Research Institute, USA), Lawrence Haddad (Institute of Development Studies, UK),
Susan Horton (University of Waterloo, Canada), Anna Lartey (University of Ghana, Ghana), Venkatesh Mannar (The Micronutrient Initiative, Canada), Marie Ruel (International Food Policy Research Institute, USA), Cesar Victora (Universidade Federal de Pelotas, Brazil), Susan Walker (The University of the West Indies, Jamaica),
Patrick Webb (Tufts University, USA)

Comité Asesor de la Serie

Marc Van Ameringen (Gain Health Organization, Switzerland), Mandana Arabi (New York Academy of Sciences, USA), Shawn Baker (Helen Keller International, USA), Martin Bloem (United Nations World Food Programme, Italy), Francesco Branca (WHO, Switzerland), Leslie Elder (The World Bank, USA), Erin McLean (Canadian International Development Agency, Canada), Carlos Monteiro (University of São Paulo, Brazil), Robert Mwadime (Makerere School of Public Health, Uganda), Ellen Piwoz (Bill & Melinda Gates Foundation, USA), Werner Schultink (UNICEF, USA), Lucy Sullivan (1000 Days, USA), Anna Taylor (Department for International Development, UK), Derek Yach (The Vitality Group, USA). El Comité Asesor brindó asesoría en una reunión con los Coordinadores de la Serie para cada documento al inicio del proceso para preparar la Serie, y en una reunión para revisar y criticar los borradores de los reportes.

Otros Colaboradores

Tanya Malpica-Llanos, Li Liu, y Jamie Perin apoyaron con el análisis de las muertes atribuibles, y Rachel White brindó apoyo administrativo para este documento y la Serie. Aluisio Barros, Giovanny França, y María Clara Restrepo contribuyeron a los análisis de desigualdades y de patrones de lactancia maternal. Anne CC Lee y Naoko Kozuki contribuyeron con los análisis de restricción de crecimiento fetal. Monika Blössner y Elaine Borghi contribuyeron con el análisis de las estimaciones mundiales y regionales de retraso en el crecimiento, emaciación, bajo peso y sobrepeso. Gretchen Stevens y Yuan Lu condujeron un análisis del IMC de la madre; Yuan Lu analizó los estudios sobre los efectos de las deficiencias de vitamina A y zinc.

Conflictos de Intereses

REB es parte del Consejo de *Micronutrient Initiative, Vitamin Angels*, *the Child Health and Nutrition Research Initiative*, y del Consejo Consultivo de *Nestle Creating Shared Value* VM es parte del Consejo Consultivo de *Nestle Creating Shared Value*. MdO es un miembro del personal de la Organización Mundial de la Salud. MdO es el único responsable de los puntos de vista expresados en esta publicación; éstos no necesariamente representan las decisiones o las políticas de la Organización Mundial de la Salud. Los otros autores declaran que no tienen conflictos de interés. Según corresponde, el autor Robert E Black indica que tuvo acceso complete a todos los datos y tiene la responsabilidad final de la decisión de someter a publicación.

Reconocimientos

El financiamiento para la preparación de la Serie fue proporcionado a la Escuela Bloomberg de Salud Pública de Johns Hopkins a través de una concesión de *Bill & Melinda Gates Foundation*. El patrocinador no tuvo ningún papel en el análisis e interpretación de la evidencia, ni en la escritura del documento o la decisión de someterlo a publicación.

Referencias [Las mismas se dejan en el idioma original para su fácil ubicación y consulta.]

1 Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al, for the Maternal and Child Undernutrition Group. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; **371:** 243–60.

2 Victora CG, Adair L, Fall C, et al, for the Maternal and Child Undernutrition Group. Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008; **371:** 340–57.

3 Bhutta ZA, Ahmed T, Black RE, et al, for the Maternal and Child Undernutrition Group. What works? Interventions for maternal and child undernutrition and survival. *Lancet* 2008; **371:** 417–40.

4 Bryce J, Coitinho D, Darnton-Hill I, et al, for the Maternal and Child Undernutrition Group. Maternal and child undernutrition: effective action at national level. *Lancet* 2008; **371:** 510–26.

5 Morris SS, Cogill B, Uauy R. Effective international action AEGinst undernutrition: why has it proven so difficult and what can be done to accelerate progress? *Lancet* 2008; **371:** 608–21.

6 Maternal and Child Nutrition Study Group. Maternal and child nutrition: building momentum for impact. *Lancet* 2013; published online June 6. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60988-5.

7 Cappa C, Wardlaw T, Langevin-Falcon C, et al. Progress for children: a report card on adolescents. *Lancet* 2012; **379:** 2323–25.

8 Prentice AM, Ward KA, Goldberg GR, et al. Critical windows for nutritional interventions AEGinst stunting. *Am J Clin Nutr* 2013; **93:** 911–18.

9 UNICEF. Progress for children: a report card on maternal mortality. New York: United Nations Children's Fund, 2008.

10 Kozuki N, Lee AC, Vogel J, et al. The association of parity and maternal age with small-for-gestational age, preterm and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* (in press).

11 Gibbs CM, Wendt A, Peters S, et al. The impact of early age at first childbirth on maternal and infant health. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; **26** (suppl 1)**:** 259–84.

12 Gigante DP, Rasmussen KM, Victora CG. Pregnancy increases IMC in adolescents of a population-based birth cohort. *J Nutr* 2005; **135:** 74–80.

13 Rah JH, Christian P, Shamim AA, et al. Pregnancy and lactation hinder growth and nutritional status of adolescent girls in rural Bangladesh. *J Nutr* 2008; **138:** 1505–11.

14 Ministy of Health and Family Welfare Government of India. International Institute for Population Sciences, Macro International. National family health survey (NFHS-3), 2005–06: India: Volume I. Mumbai: IIPS, 2007. http://www.measuredhs.com/pubs/pdf/FRIND3/FRIND3-Vol1AndVol2.pdf (accessed May 20, 2013).

15 Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social, Instituto Nacional de Estadística, Centros de Control y Prevención de Enfermedades., Encuesta Nacional de Salud Materno-infantil 2008 (ENSMI-2008/2009). Guatemala, 2010.

16 Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al, on behalf of the Global Burden of Metabolic Risk Factors of Chronic Diseases Collaborating Group (Blood Glucose). National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9·1 million participants. *Lancet* 2011; **377:** 557–67.

17 Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr* 2012; **10:** 22.

18 Christian P, Katz J, Wu L, et al. Risk factors for pregnancy-related mortality: a prospective study in rural Nepal. *Public Health* 2008; **122:** 161–72.

19 WHO. Maternal anthropometry and pregnancy outcomes. A WHO collaborative study. *Bull World Health Organ* 1995; **73** (suppl)**:** S1–98.

20 Dujardin B, van Cutsem R, Lambrechts T. The value of maternal height as a risk factor of dystocia: a meta-analysis. *Trop Med Int Health* 1996; **1:** 510–21.

21 Mazouni C, Porcu G, Cohen-Solal E, et al. Maternal and anthropomorphic risk factors for shoulder dystocia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006; **85:** 567–70.

22 Sheiner E, Levy A, Katz M, et al. Short stature—an independent risk factor for cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005; **120:** 175–78.

23 Chan BCP, Lao TTH. The impact of maternal height on intrapartum operative delivery: a reappraisal. *J Obstet Gynaecol Res* 2009; **35:** 307–14.

24 Van Lieshout RJ, Taylor VH, Boyle MH. Pre-pregnancy and pregnancy obesity and neurodevelopmental outcomes in offspring: a systematic review. *Obes Rev* 2011; **12:** e548–59.

25 Torloni MR, Betran AP, Horta BL, et al. Prepregnancy IMC and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev* 2009; **10:** 194–203.

26 Tsoi E, Shaikh H, Robinson S, et al. Obesity in pregnancy: a major healthcare issue. *Postgrad Med J* 2010; **86:** 617–23.

27 Sohlberg S, Stephansson O, Cnattingius S, et al. Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia. *Am J Hypertens* 2012; **25:** 120–25.

28 O'Brien TE, Ray JG, Chan WS. Maternal body mass index and the risk of preeclampsia: a systematic overview. *Epidemiology* 2003; **14:** 368–74.

29 Aviram A, Hod M, Yogev Y. Maternal obesity: implications for pregnancy outcome and long-term risks-a link to maternal nutrition. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; **115** (suppl 1)**:** S6–10.

30 Norman JE, Reynolds RM. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc Nutr Soc* 2011; **70:** 450–56.

31 Denison FC, Roberts KA, Barr SM, et al. Obesity, pregnancy, inflammation, and vascular function. *Reproduction* 2010; **140:** 373–85.

32 Chen A, Feresu SA, Fernandez C, et al. Maternal obesity and the risk of infant death in the United States. *Epidemiology* 2009; **20:** 74–81.

33 Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, et al. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009; **301:** 636–50.

34 Koyanagi A, Zhang J, Dagvadorj A, et al. Macrosomia in 23 developing countries: an analysis of a multicountry, facility-based, cross-sectional survey. *Lancet* 2013; **381:** 476–83.

35 Gunatilake RP, Perlow JH. Obesity and pregnancy: clinical management of the obese gravida. *Am J Obstet Gynecol* 2011; **204:** 106–19.

36 Gilboa SM, Correa A, Botto LD, et al. Association between prepregnancy body mass index and congenital heart defects. *Am J Obstet Gynecol* 2010; **202:** 51, e1–10.

37 Cresswell JA, Campbell OM, De Silva MJ, et al. Effect of maternal obesity on neonatal death in sub-Saharan Africa: multivariable analysis of 27 national datasets. *Lancet* 2012; **380:** 1325–30.

38 Temple R, Murphy H. Type 2 diabetes in pregnancy—an increasing problem. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metwab* 2010; **24:** 591–603.

39 O'Sullivan JB. Body weight and subsequent diabetes mellitus. *JAMA* 1982; **248:** 949–52.

40 McGuire W, Dyson L, Renfrew M. Maternal obesity: consequences for children, challenges for clinicians and carers. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010; **15:** 108–12.

41 Catalano PM. Obesity and pregnancy—the propAEGtion of a viscous cycle? *J Clin Endocrinol Metab* 2003; **88:** 3505–06.

42 Stevens GA, Finucane MM, De-Regil LM, et al, on behalf of Nutrition Impact Model Study Group (Anaemia). Global, regional, and national trends in haemaglobin concentration and prevalence of total and severe anaemia in children and pregnant and non-pregnant women for 1995–2011: a systematic analysis of population-representative data. *Lancet Glob Health* (in press).

43 Haider BA, Olofin I, Wang M, et al. Anaemia, prenatal iron use, and risk of adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* (in press).

44 De-Regil LM, Jefferds ME, Sylvetsky AC, et al. Intermittent iron supplementation for improving nutrition and development in children under 12 years of age. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; **12:**CD009085.

45 WHO. Global prevalence of vitamin A deficiency in populations at risk 1995–2005: WHO global database on vitamin A deficiency. Geneva: World Health Organization, 2009.

46 Andersson M, Karumbunathan V, Zimmermann MB. Global iodine status in 2011 and trends over the past decade. *J Nutr* 2012; **142:** 744–50.

47 Wessells KR, Brown KH. Estimating the global prevalence of zinc deficiency: results based on zinc availability in national food supplies and the prevalence of stunting. *PloS One* 2012; **7:** e50568.

48 Stoltzfus RJ, Mullany L, Black RE. Iron deficiency anaemia. In: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray CJ, eds. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, 2004: 163–209.

49 Murray-Kolb LE, Chen L, Chen P, et al. CHERG iron report: maternal mortality, child mortality, perinatal mortality, child cognition, and estimates of prevalence of anemia due to iron deficiency. cherg.org/publications/iron-report.pdf (accessed March 11, 2013).

50 Rasmussen KM, Stoltzfus RJ. New evidence that iron supplementation during pregnancy improves birth weight: new scientific questions. *Am J Clin Nutr* 2003; **78:** 673–74.

51 Allen LH. Biological mechanisms that might underlie iron's effects on fetal growth and preterm birth. *J Nutr* 2001; **131:** S581–89.

52 Christian P. Micronutrients, birth weight, and survival. *Annu Rev Nutr* 2010; **30:** 83–104.

53 Imdad A, Bhutta ZA. Routine iron/folate supplementation during pregnancy: effect on maternal anaemia and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; **26** (S1)**:** 168–77.

54 Pena-Rosas JP, De-Regil LM, Dowswell T, et al. Intermittent oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **7:** CD009997.

55 Dibley MJ, Titaley CR, d'Este C, et al. Iron and folic acid supplements in pregnancy improve child survival in Indonesia. *Am J Clin Nutr* 2012; **95:** 220–30.

56 Zeng L, Dibley MJ, Cheng Y, et al. Impact of micronutrient supplementation during pregnancy on birth weight, duration of gestation, and perinatal mortality in rural western China: double blind cluster randomised controlled trial. *BMJ* 2008; **337:** a2001.

57 Christian P, Stewart CP, LeClerq SC, et al. Antenatal and postnatal iron supplementation and childhood mortality in rural Nepal: a prospective follow-up in a randomized, controlled community trial. *Am J Epidemiol* 2009; **170:** 1127–36.

58 Murray-Kolb LE. Iron status and neuropsychological consequences in women of reproductive age: what do we know and where are we headed? *J Nutr* 2011; **141:** S747–55.

59 Beard JL, Hendricks MK, Perez EM, et al. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr* 2005; **135:** 267–72.

60 Perez EM, Hendricks MK, Beard JL, et al. Mother-infant interactions and infant development are altered by maternal iron deficiency anemia. *J Nutr* 2005; **135:** 850–55.

61 Frith AL, Naved RT, Ekstrom EC, et al. Micronutrient supplementation affects maternal-infant feeding interactions and maternal distress in Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 2009; **90:** 141–48.

62 Christian P, Murray-Kolb LE, Khatry SK, et al. Prenatal micronutrient supplementation and intellectual and motor function in early school-aged children in Nepal. *JAMA* 2010; **304:** 2716–23.

63 Christian P, West KP Jr, Khatry SK, et al. Vitamin A or β-carotene supplementation reduces but does not eliminate maternal night blindness in Nepal. *J Nutr* 1998; **128:** 1458–63.

64 Tielsch JM, Rahmathullah L, Katz J, et al. Maternal night blindness during pregnancy is associated with low birthweight, morbidity, and poor growth in South India. *J Nutr* 2008; **138:** 787–92.

65 Christian P, West KP Jr, Khatry SK, et al. Maternal night blindness increases risk of mortality in the first 6 months of life among infants in Nepal. *J Nutr* 2001; **131:** 1510–12.

66 West KP, Christian P, Labrique AB, et al. Effects of vitamin A or beta carotene supplementation on pregnancy-related mortality and infant mortality in rural Bangladesh: a cluster randomized trial. *JAMA* 2011; **305:** 1986–95.

67 Edmond K, Hurt L, Fenty J, et al. Effect of vitamin A supplementation in women of reproductive age on cause-specific early and late infant mortality in rural Ghana: ObaapaVitA double-blind, cluster-randomised, placebo-controlled trial. *BMJ Open* 2012; **2:** e000658.

68 Christian P, Klemm R, Shamim AA, et al. Effects of vitamin A and beta-carotene supplementation on birth size and length of gestation in rural Bangladesh: a cluster-randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2013; **97:** 188–94.

69 Katz J, West KP Jr, Khatry SK, et al. Maternal low-dose vitamin A or beta-carotene supplementation has no effect on fetal loss and early infant mortality: a randomized cluster trial in Nepal. *Am J Clin Nutr* 2000; **71:** 1570–76.

70 King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr* 2000; **71:** S1334–43.

71 Simmer K, Thompson RP. Maternal zinc and intrauterine growth retardation. *Clin Sci* 1985; **68:** 395–99.

72 Mori R, Ota E, Middleton P, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **7:** CD000230.

73 Wong EM, Sullivan KM, Perrine CG, et al. Comparison of median urinary iodine concentration as an indicator of iodine status among pregnant women, school-age children, and nonpregnant women. *Food Nutr Bull* 2011; **32:** 206–12.

74 Zimmermann MB, Andersson M. Assessment of iodine nutrition in populations: past, present, and future. *Nutr Rev* 2012; **70:** 553–70.

75 Pharoah P, Buttfield I, Hetzel B. Neurological damage to the fetus resulting from severe iodine deficiency during pregnancy. *Lancet* 1971; **297:** 308–10.

76 Bleichrodt N, Born MP. A meta-analysis of research on iodine and its relationship to cognitive development. In: Stanbury JB, ed. The damaged brain of iodine deficiency. New York, NY: Cognizant Communication, 1994: 195–200.

77 Qian M, Wang D, Watkins WE, et al. The effects of iodine on intelligence in children: a meta-analysis of studies conducted in China. *Asia Pacifi c J Clin Nutr* 2005; **14:** 32–42.

78 Zimmermann MB. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; **26** (S1)**:** 108–17.

79 Skeaff SA. Iodine deficiency in pregnancy: the effect on neurodevelopment in the child. *Nutrients* 2011; **3:** 265–73.

80 WHO, UNICEF, International Council for the Control of Iodine Deficiency Disorders. Assessment of iodine deficiency disorders and monitoring their elimination: a guide for programme managers, 3rd edn. Geneva: World Health Organization, 2007.

81 McLean E, de Benoist B, Allen LH. Review of the magnitude of folate and vitamin B12 deficiencies worldwide. *Food Nutr Bull* 2008; **29** (suppl 2)**:** S38–51.

82 De-Regil LM, Fernandez-Gaxiola AC, Dowswell T, et al. Effects and safety of periconceptional folate supplementation for preventing birth defects. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **10:** CD007950.

83 Blencowe H, Cousens S, Modell B, et al. Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders. *Int J Epidemiol* 2010; **39** (suppl 1)**:** i110–21.

84 Prentice A. Maternal calcium requirements during pregnancy and lactation. *Am J Clin Nutr* 1994; **59** (suppl 2)**:** S477–82.

85 Villar J, Belizan JM, Fischer PJ. Epidemiologic observations on the relationship between calcium intake and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet* 1983; **21:** 271–78.

86 Ortega RM, Martinez RM, Lopez-Sobaler AM, et al. Influence of calcium intake on gestational hypertension. *Ann Nutr Metabol* 1999; **43:** 37–46.

87 Srinivas SK, Edlow AG, Neff PM, et al. Rethinking IUGR in preeclampsia: dependent or independent of maternal hypertension? *J Perinatol* 2009; **29:** 680–84.

88 Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. *Semin Perinatol* 2009; **33:** 130–37.

89 Hofmeyr GJ, Lawrie TA, Atallah A, et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; **8:** CD001059.

90 Bucher HC, Cook RJ, Guyatt GH, et al. Effects of dietary calcium supplementation on blood pressure. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996; **275:** 1016–22.

91 Imdad A, Bhutta ZA. Effects of calcium supplementation during pregnancy on maternal, fetal and birth outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012; **26** (suppl 1)**:** 138–52.

92 WHO. World Health Organization recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva: World Health Organization, 2011.

93 Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, et al, *The Lancet* Nutrition Interventions Review Group and the Maternal and Child Nutrition Study Group. Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 2013; published online June 6. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60996-4.

94 Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC; National Academies Press, 2010.

95 Ross AC, Manson JE, Abrams SA, et al. The 2011 report on dietary reference intakes for calcium and vitamin D from the Institute of Medicine: what clinicians need to know. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96:** 53–58.

96 Alfaham M, Woodhead S, Pask G, et al. Vitamin D deficiency: a concern in pregnant Asian women. *Br J Nutr* 1995; **73:** 881–87.

97 Bodnar LM, Catov JM, Simhan HN, et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J Clin Endocrinol Metabol* 2007; **92:** 3517–22.

98 Davis L, Chang SC, Mancini J, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent among pregnant African American adolescents. *J Pediatr Adoles Gynecol* 2010; **23:** 45–52.

99 Hypponen E, Boucher BJ. Avoidance of vitamin D deficiency in pregnancy in the United Kingdom: the case for a unified approach in national policy. *Br J Nutr* 2010; **104:** 309–14.

100 Kazemi A, Sharifi F, Jafari N, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in an Iranian population. *J Women Health* 2009; **18:** 835–39.

101 Madar AA, Stene LC, Meyer HE. Vitamin D status among immigrant mothers from Pakistan, Turkey and Somalia and their infants attending child health clinics in Norway. *Br J Nutr* 2009; **101:** 1052–58.

102 Sachan A, Gupta R, Das V, et al. High prevalence of vitamin D deficiency among pregnant women and their newborns in northern India. *Am J Clin Nutr* 2005; **81:** 1060–64.

103 van der Meer IM, Karamali NS, Boeke AJP, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in pregnant non-Western women in The Hague, Netherlands. *Am J Clin Nutr* 2006; **84:** 350–53.

104 Brooke OG, Brown IR, Bone CD, et al. Vitamin D supplements in pregnant Asian women: effects on calcium status and fetal growth. *BMJ* 1980; **280:** 751–54.

105 Dawodu A, Wagner CL. Mother-child vitamin D deficiency: an international perspective. *Arch Dis Child* 2007; **92:** 737–40.

106 Javaid MK, Crozier SR, Harvey NC, et al, and the Princess Anne Hospital Study Group. Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years: a longitudinal study. *Lancet* 2006; **367:** 36–43.

107 Mackay-Sim A, Feron F, Eyles D, et al. Schizophrenia, vitamin D, and brain development. *Int Rev Neurobiol* 2004; **59:** 351–80.

108 Shenoy S, Swift P, Cody D, et al. Maternal vitamin D deficiency, refractory neonatal hypocalcaemia, and nutritional rickets. *Arch Dis Child* 2005; **90:** 437–38.

109 Dror DK. Vitamin D status during pregnancy: maternal, fetal, and postnatal outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2011; **23:** 422–26.

110 MacKay AP, Berg CJ, Atrash HK. Pregnancy-related mortality from preeclampsia and eclampsia. *Obstet Gynecol* 2001; **97:** 533–38.

111 De-Regil LM, Palacios C, Ansary A, et al. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **2:** CD008873.

112 Victora CG, Hallal PC, Araujo CL, et al. Cohort profile: the 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008; **37:** 704–09.

113 Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2006; **35:** 237–42.

114 Shah A, Faundes A, Machoki M, et al. Methodological considerations in implementing the WHO Global Survey for Monitoring Maternal and Perinatal Health. *Bull World Health Organ* 2008; **86:** 126–31.

115 Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, et al. Cohort profile: the 2004 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2011; **40:** 1461–68.

116 Roberfroid D, Huybregts L, Lanou H, et al. Effects of maternal multiple micronutrient supplementation on fetal growth: a double-blind randomized controlled trial in rural Burkina Faso. *Am J Clin Nutr* 2008; **88:** 1330–40.

117 Osrin D, Vaidya A, Shrestha Y, et al. Effects of antenatal multiple micronutrient supplementation on birthweight and gestational duration in Nepal: double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2005; **365:** 955–62.

118 Isaranurug S, Mo-suwan L, Choprapawon C. A population-based cohort study of effect of maternal risk factors on low birthweight in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2007; **90:** 2559–64.

119 Fawzi WW, Msamanga GI, Urassa W, et al. Vitamins and perinatal outcomes among HIV-negative women in Tanzania. *N Engl J Med* 2007; **356:** 1423–31.

120 Christian P, West KP, Khatry SK, et al. Effects of maternal micronutrient supplementation on fetal loss and infant mortality: a cluster-randomized trial in Nepal. *Am J Clin Nutr* 2003; **78:** 1194–202.

121 Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, et al. Maternal zinc supplementation does not affect size at birth or pregnancy duration in Peru. *J Nutr* 1999; **129:** 1563–68.

122 Özaltin E, Hill K. Subramanian S. V. Association of maternal stature with offspring mortality, underweight, and stunting in low- to middle-income countries. *JAMA* 2010; **303:** 1507–16.

123 Lee AC, Katz J, Blencowe H, et al, for the CHERG PEG-Preterm Birth Working Group. National and regional estimates of term and preterm babies born small-for-gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health* (in press).

124 Regev RH, Reichman B. Prematurity and intrauterine growth retardation—double jeopardy? *Clin Perinatol* 2004; **31:** 453–73.

125 Pulver LS, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, et al. Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics* 2009; **123:** e1072–77.

126 Narchi H, Skinner A, Williams B. Small for gestational age neonates—are we missing some by only using standard population growth standards and does it matter? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010; **23:** 48–54.

127 Kristensen S, Salihu HM, Keith LG, et al. PEG subtypes and mortality risk among singleton births. *Early Hum Dev* 2007; **83:** 99–105.

128 Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, et al. Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational-age infants: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2012; **206:** 150 e1–7.

129 Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O. Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998; **105:** 1011–17.

130 Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al, and the CHERG Small-for-Gestational-Age-Preterm Birth Working Group. Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013; published online June 6. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60993-9.

131 UNICEF, WHO, World Bank, UNPD. Levels and trends in child mortality, report 2011. New York, NY: United Nations International Children's Fund, 2011.

132 Christian P, Lee S, Donahue M and the CHERG Working Group. Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in developing countries. *Int J Epidemiol* (in press).

133 Zhang J, Yu KF. What's the relative risk? A method of correcting the odds ratio in cohort studies of common outcomes. *JAMA* 1998; **280:** 1690–91.

134 Walker SP, Wachs TD, Gardner JM, et al. Child development: risk factors for adverse outcomes in developing countries. *Lancet* 2007; **369:** 145–57.

135 Walker SP, Wachs TD, Grantham-McGregor S, et al. Inequality in early childhood: risk and protective factors for early child development. *Lancet* 2011; **378:** 1325–38.

136 Tofail F, Hamadani J, Ahmed A, et al. The mental development and behavior of low-birth-weight Bangladeshi infants from an urban low-income community. *Eur J Clin Nutr* 2011; **66:** 237–43.

137 Kuklina EV, Ramakrishnan U, Stein AD, et al. Early childhood growth and development in rural Guatemala. *Early Hum Dev* 2006; **82:** 425–33.

138 Martorell R, Horta BL, Adair LS, et al. Weight gain in the first two years of life is an important predictor of schooling outcomes in pooled analyses from five birth cohorts from low- and middle-income countries. *J Nutr* 2010; **140:** 348–54.

139 Li H, DiGirolamo AM, Barnhart HX, et al. Relative importance of birth size and postnatal growth for women's educational achievement. *Early Hum Dev* 2004; **76:** 1–16.

140 Emond AM, Lira PIC, Lima MC, et al. Development and behaviour of low-birthweight term infants at 8 years in northeast Brazil: a longitudinal study. *Acta Paediatr* 2007; **95:** 1249–57.

141 Walker SP, Chang SM, Younger N, et al. The effect of psychosocial stimulation on cognition and behaviour at 6 years in a cohort of term, low-birthweight Jamaican children. *Dev Med Child Neurol* 2010; **52:** e148–54.

142 Sabet F, Richter LM, Ramchandani PG, et al. Low birthweight and subsequent emotional and behavioural outcomes in 12-year-old children in Soweto, South Africa: findings from birth to twenty. *Int J Epidemiol* 2009; **38:** 944–54.

143 Wang WL, Sung YT, Sung FC, et al. Low birth weight, prematurity, and paternal social status: impact on the basic competence test in Taiwanese adolescents. *J Pediatr* 2008; **153:** 333–38.

144 Pongcharoen T, Ramakrishnan U, DiGirolamo AM, et al. Influence of prenatal and postnatal growth on intellectual functioning in school-aged children. *Arch Pediatr Adol Med* 2012; **166:** 411–16.

145 Haroon S, Das JK, Salam RA, et al. Breastfeeding promotion interventions and breastfeeding practices: a systematic review. *BMC Public Health* (in press).

146 Imdad A, Bhutta ZA. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health* 2011; **11** (suppl 3)**:** S22.

147 C heckley W, Buckley G, Gilman RH, et al. Multi-country analysis of the effects of diarrhoea on childhood stunting. *Int J Epidemiol* 2008; **37:** 816–30.

148 Humphrey JH. Child undernutrition, tropical enteropathy, toilets, and handwashing. *Lancet* 2009; **374:** 1032–35.

149 Adair LS, Fall C, Osmond C, et al. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet* 2013; published online March 28. http://dx.doi.org/10.1016/S1040-6736(13)60103-8.

150 Kuzawa CW, Hallal PC, Adair L, et al. Birth weight, postnatal weight gain, and adult body composition in five low and middle income countries. *Am J Hum Biol* 2012; **24:** 5–13.

151 Kipping RR, Jago R, Lawlor DA. Obesity in children. Part 1: Epidemiology, measurement, risk factors, and screening. *BMJ* 2008; **337:** a1824.

152 Kipping RR, Jago R, Lawlor DA. Obesity in children. Part 2: Prevention and management. *BMJ* 2008; **337:** a1848.

153 Han JC, Lawlor DA, Kimm SY. Childhood obesity. *Lancet* 2010; 375: 1737–48.

154 UNICEF, WHO, World Bank. Levels and trends in child malnutrition. Joint child malnutrition estimates. New York, NY: United Nations International Children's Fund; Geneva: World Health Organization; Washington, DC: World Bank, 2012.

155 de Onis M, Blössner M, Borghi E, et al. Methodology for estimating regional and global trends of child malnutrition. *Int J Epidemiol* 2004; **33:** 1260–70.

156 de Onis M, Blössner M, Borghi E. Prevalence and trends of stunting among pre-school children, 1990–2020. *Pub Health Nutr* 2011; **15:**142–48.

157 Stevens GA, Finucane MM, Paciorek CJ, et al. Trends in mild, moderate, and severe stunting and underweight, and progress towards MDG 1 in 141 developing countries: a systematic analysis of population representative data. *Lancet* 2012; **380:** 824–34.

158 Barros AJ, Victora C. Measuring coverage in MNCH: determining and interpreting inequalities in coverage of maternal, newborn, and child health interventions. *PLoS Med* 2013; **10:** e1001390.

159 Pelletier DL, Frongillo EA Jr, Schroeder DG, et al. The effects of malnutrition on child mortality in developing countries. *Bull World Health Organ* 1995; **73:** 443–48.

160 Caulfield LE, de Onis M, Blossner M, et al. Undernutrition as an underlying cause of child deaths associated with diarrhea, pneumonia, malaria, and measles. *Am J Clin Nutr* 2004; **80:** 193–98.

161 Olofin I, McDonald CM, Ezzati M, et al, for the Nutrition Impact Model Study (anthropometry cohort pooling). Associations of suboptimal growth with all-cause and cause-specific mortality in children under five years: pooled analysis of ten prospective studies. *PLoS One* (in press).

162 Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; **379:** 2151–61.

163 Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, et al. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet* 2007; **369:** 60–70.

164 Walker CLF, Lamberti L, Adair L, et al. Does childhood diarrhea influence cognition beyond the diarrhea-stunting pathway? *PloS One* 2012; **7:** e47908.

165 Aburto NJ, Ramirez-Zea M, Neufeld LM, et al. Some indicators of nutritional status are associated with activity and exploration in infants at risk for vitamin and mineral deficiencies. *J Nutr* 2009; **139:** 1751–57.

166 Gardner JM, Grantham-McGregor SM, Himes J, et al. Behaviour and development of stunted and nonstunted Jamaican children. *J Child Psychol Psychiatry* 1999; **40:** 819–27.

167 Kuklina EV, Ramakrishnan U, Stein AD, et al. Early childhood growth and development in rural Guatemala. *Early Hum Dev* 2006; **82:** 425–33.

168 Adair LS, Fall CH, Osmond C, et al, for the COHORTS group. Associations of linear growth and relative weight gain during early life with adult health and human capital in countries of low and middle income: findings from five birth cohort studies. *Lancet* 2013; published online March 28. http://dx.doi.org.10.1016/S0140-6736(13)60103-8.

169 Cheung YB, Ashorn P. Continuation of linear growth failure and its association with cognitive ability are not dependent on initial length-for-age: a longitudinal study from 6 months to 11 years of age. *Acta Paediatr* 2010; **99:** 1719–23.

170 Gandhi M, Ashorn P, Maleta K, et al. Height gain during early childhood is an important predictor of schooling and mathematics ability outcomes. *Acta Paediatr* 2011; **100:** 1113–18.

171 Koplan JP, Liverman CT, Kraak VI, Committee on Prevention of Obesity in Children and Youth. Preventing childhood obesity: health in the balance: executive summary. *J Am Diet Assoc* 2005; **105:** 131–38.

172 Lloyd LJ, Langley-Evans SC, McMullen S. Childhood obesity and risk of the adult metabolic syndrome: a systematic review. *Int J Obes (Lond)* 2012; **36:** 1–11.

173 Sachdev H, Gera T, Nestel P. Effect of iron supplementation on mental and motor development in children: systematic review of randomised controlled trials. *Public Health Nutr* 2005; **8:** 117–32.

174 Szajewska H, Ruszczynski M, Chmielewska A. Effects of iron supplementation in nonanemic pregnant women, infants, and young children on the mental performance and psychomotor development of children: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010; **91:** 1684–90.

175 Grantham-McGregor S, Baker-Henningham H. Iron deficiency in childhood: causes and consequences for child development. *Ann Nestlé* 2010; **68:** 105–19.

176 Aukett M, Parks Y, Scott P, et al. Treatment with iron increases weight gain and psychomotor development. *Arch Dis Child* 1986; **61:** 849–57.

177 Idjradinata P, Pollitt E. Reversal of developmental delays in iron-deficient anaemic infants treated with iron. *Lancet* 1993; **341:** 1–4.

178 Stoltzfus RJ, Kvalsvig JD, Chwaya HM, et al. Effects of iron supplementation and anthelmintic treatment on motor and language development of preschool children in Zanzibar: double blind, placebo controlled study. *BMJ* 2001; **323:** 1389–93.

179 Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003; **77:** 883–90.

180 Black MM, Baqui AH, Zaman K, et al. Iron and zinc supplementation promote motor development and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr* 2004; **80:** 903–10.

181 Friel JK, Aziz K, Andrews WL, et al. A double-masked, randomized control trial of iron supplementation in early infancy in healthy term breast-fed infants. *J Pediatr* 2003; **143:** 582–86.

182 Moffatt M, Longstaffe S, Besant J, et al. Prevention of iron deficiency and psychomotor decline in high-risk infants through use of iron-fortified infant formula: a randomized clinical trial. *J Pediatr* 1994; **125:** 527–34.

183 Pongcharoen T, DiGirolamo AM, Ramakrishnan U, et al. Long-term effects of iron and zinc supplementation during infancy on cognitive function at 9 y of age in northeast Thai children: a follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2011; **93:** 636–43.

184 Olney DK, Pollitt E, Kariger PK, et al. Combined iron and folic acid supplementation with or without zinc reduces time to walking unassisted among Zanzibari infants 5- to 11-mo old. *J Nutr* 2006; **136:** 2427–34.

185 Katz J, Khatry SK, Leclerq SC, et al. Daily supplementation with iron plus folic acid, zinc, and their combination is not associated with younger age at first walking unassisted in malnourished preschool children from a deficient population in rural Nepal. *J Nutr* 2010; **140:** 1317–21.

186 Surkan PJ, Siegel EH, Patel SA, et al. Effects of zinc and iron supplementation fail to improve motor and language milestone scores of infants and toddlers. *Nutrition* 2013; **29:** 542–48.

187 Siegel EH, Kordas K, Stoltzfus RJ, et al. Inconsistent effects of iron-folic acid and/or zinc supplementation on the cognitive development of infants. *J Health Popul Nutr* 2011; **29:** 593–604.

188 Beaton GH, Martorell R, Aronson K, et al. Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries—nutrition policy discussion paper no 13. Toronto, ON: International Nutrition Program, 1993.

189 Fawzi WW, Chalmers TC, Herrera MG, et al. Vitamin A supplementation and child mortality. *JAMA* 1993; **269:** 898–903.

190 Mayo-Wilson E, Imdad A, Herzer K, et al. Vitamin A supplements for preventing mortality, illness, and blindness in children aged under 5: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2011; **343:** d5094.

191 Imdad A, Yakoob MY, Sudfeld C, et al. Impact of vitamin A supplementation on infant and childhood mortality. *BMC Public Health* 2011; **11** (suppl 3)**:** S20

192 Awasthi S, Peto R, Read S, et al. Population deworming every 6 months with albendazole in 1 million pre-school children in north India: DEVTA, a cluster-randomised trial. *Lancet* 2013; **381:** 1478–86.

193 Rahmathullah L, Tielsch JM, Thulasiraj RD, et al. Impact of supplementing newborn infants with vitamin A on early infant mortality: community based randomised trial in southern India. *BMJ* 2003; **327:** 254.

194 Klemm RD, Labrique AB, Christian P, et al. Newborn vitamin A supplementation reduced infant mortality in rural Bangladesh. *Pediatrics* 2008; **122:** e242–50.

195 Humphrey JH, Agoestina T, Wu L, et al. Impact of neonatal vitamin A supplementation on infant morbidity and mortality. *J Pediatr* 1996; **128:** 489–96.

196 International Zinc Nutrition Consultative Group, Brown KH, Rivera JA, et al. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull* 2004; **25** (1 suppl 2)**:** S99–203.

197 Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health* 2011; **11** (suppl 3)**:** S23.

198 Brown KH, Peerson JM, Baker SK, et al. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull* 2009; **30** (suppl 1)**:** S12–40.

199 Rice AL, West KP Jr, Black RE. Vitamin A deficiency. In: WHO. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributes to selected major risk factors. Geneva: World Health Organization, **2004:** 211–56.

200 Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; **380:** 2224–60.

201 Imdad A, Bhutta ZA. Effect of preventive zinc supplementation on linear growth in children under 5 years of age in developing countries: a meta-analysis of studies for input to the lives saved tool. *BMC Public Health* 2011; **11** (suppl 3)**:** S22.

202 Lamberti LM, Fischer Walker CL, Noiman A, et al. Breastfeeding and the risk for diarrhea morbidity and mortality. *BMC Public Health* 2011; **11** (suppl 3)**:** S15.

203 Lamberti LM, Zakarija-Grkovic I, Fischer Walker CL, et al. Breastfeeding for reducing the risk of pneumonia morbidity and mortality in children under two: a systematic literature review and meta-analysis. *BMC Public Health* (in press).

204 Debes AK, Kohli A, Walker N, et al. Time to initation of breastfeeding and neonatal mortality and morbidity: a systematic review. *BMC Public Health* (in press).

205 Horta BL, Victora C. Long-term effects of breastfeeding: a series of systematic reviews. Geneva: World Health Organization, 2013.

206 Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, et al, and the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet* 2002; **360:** 1347–60.

207 Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, et al, and the Comparative Risk Assessment Collaborating Group. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003; **362:** 271–80.

208 Richter LM, Victora CG, Hallal PC, et al. Cohort profile: the consortium of health-orientated research in transitioning societies. *Int J Epidemiol* 2012; **41:** 621–26.

209 Walker SP, Chang SM, Powell CA, et al. Early childhood stunting is associated with poor psychological functioning in late adolescence and effects are reduced by psychosocial stimulation. *J Nutr* 2007; **137:** 2464–69.

210 Galler JR, Bryce CP, Waber D, et al. Early childhood malnutrition predicts depressive symptoms at ages 11–17.

J Child Psychol Psychiatry 2010; **51:** 789–98.

211 Cheung YB, Ashorn P. Linear growth in early life is associated with suicidal ideation in 18-year-old Filipinos. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2009; **23:** 463–71.

212 Galler JR, Bryce CP, Zichlin ML, et al. Infant malnutrition is associated with persisting attention deficits in middle adulthood. *J Nutr* 2012; **142:** 788–94.

213 Maluccio JA, Hoddinott J, Behrman JR, et al. The impact of improving nutrition during early childhood on education among Guatemalan adults. *Econ J* 2009; **119:** 734–63.

214 Hoddinott J, Maluccio JA, Behrman JR, et al. Effect of a nutrition intervention during early childhood on economic productivity in Guatemalan adults. *Lancet* 2008; **371:** 411–16.

215 Stein AD, Wang M, Ramirez-Zea M, et al. Exposure to a nutrition supplementation intervention in early childhood and risk factors for cardiovascular disease in adulthood: evidence from Guatemala. *Am J Epidemiol* 2006; **164:** 1160–70.

216 Lumey LH, Stein AD, Susser E. Prenatal famine and adult health. *Ann Rev Public Health* 2011; **32:** 237–62.

217 Chen Y, Zhou L-A. The long-term health and economic consequences of the 1959–1961 famine in China. *J Health Econ* 2007; **26:** 659–81. 218 Huang C, Li Z, Wang M, et al. Early life exposure to the 1959–1961 Chinese famine has long-term health consequences. *J Nutr* 2010; **140:** 1874–78.

219 Song S, Wang W, Hu P. Famine, death, and madness: schizophrenia in early adulthood after prenatal exposure to the Chinese great leap forward famine. *Soc Sci Med* 2009; **68:** 1315–21.

220 Huang C, Phillips MR, Zhang Y, et al. Malnutrition in early life and adult mental health: evidence from a natural experiment. *Soc Sci Med* 2012; published online Dec 20. DOI:10.1016/j.socscimed.2012.09.051.

221 Huang C, Li Z, Venkat Narayan KM, et al. Bigger babies born to women survivors of the 1959–1961 Chinese famine: a puzzle due to survival selection? *J Dev Orig Health Dis* 2010; **1:** 412–18.

222 WHO. Discussion paper. Proposed global targets for maternal, infant and young child nutrition. Geneva: World Health Organization, 2012.

223 Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013; **380:** 2095–128.

224 de Onis M, Blössner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr* 2010; **92:** 1257–64.

225 McCormick DP, Sarpong K, Jordan L, et al. Infant obesity: are we ready to make this diagnosis? *J Pediatr* 2010; **157:** 15–19.

226 Evellen vanDijk C, Innis SM. Growth-curve standards and the assessment of early excess weight gain in infancy. *Pediatrics* 2009; **123:** 102–08.

227 Bruce KD, Hanson MA. The developmental origins, mechanisms, and implications of metabolic syndrome. *J Nutr* 2010; **140:** 648–52.

228 Gewa CA. Childhood overweight and obesity among Kenyan pre-school children: association with maternal and early child nutritional factors—erratum. *Pub Health Nutr* 2009; **13:** 496–503.

229 Griffiths L, Hawkins S, Cole T, et al. Risk factors for rapid weight gain in preschool children: findings from a UK-wide prospective study. *Int J Obes (Lond)* 2010; **34:** 624–32.