

Zinc y enfermedad diarreica en niños

Iván Darío Flórez Gómez

Pediatra, Candidato a Maestría en Ciencias Clínicas
Profesor Departamento de Pediatría y Puericultura, Universidad de Antioquia
Grupo Vida Infantil Hospital Francisco Valderrama
Grupo de Investigación PEDIACIENCIAS
ivoflorez@gmail.com

El zinc, constituye el 0,0033% de la masa corporal, es el tercer oligoelemento más importante, en cantidad luego del hierro y flúor, y está ampliamente distribuido en todo el cuerpo humano. Hace parte de más de 300 enzimas del organismo, algunas de las más importantes son deshidrogenasa láctica, anhidrasa carbónica, fosfatasas alcalinas y polimerasas del DNA y del RNA. Las concentraciones más altas de zinc se encuentran en la próstata, los espermatozoides y el tracto uveal. Hay otros tejidos con altas concentraciones de zinc (pelo, uñas, hueso, hígado, riñón, músculo y piel), mientras que otros son muy pobres en el (tejido adiposo).

En la leche materna la concentración de zinc, varía entre 1 y 3 mg/L. En la leche de vaca el mayor porcentaje del zinc se encuentra unido a la caseína por lo cual, a pesar de estar en una concentración de 2 a 7 mg/litro, es menos biodisponible. Los alimentos más ricos en zinc son los de origen animal (carne, pescado, mariscos, huevo, queso), las semillas (como el maní y las nueces) tienen un contenido relativamente alto, y las frutas y legumbres, son pobres fuentes de zinc.

El zinc se absorbe en el intestino delgado (principalmente en el yeyuno) y el porcentaje de su absorción varía dependiendo de la leche utilizada (mayor en la

leche materna que en las leches artificiales) y de la concentración de zinc en la fórmula (a menor concentración en la fórmula, mayor porcentaje de absorción) (1). Se han detectado como inhibidores y como facilitadores de la absorción de zinc varios componentes de la dieta. Por ejemplo glucosa, aminoácidos y ácidos grasos se han descrito como facilitadores y mientras que fosfatos, tanatos, oxalatos, fitatos y las fibras como entorpecedores de este proceso (2). Parece que el hierro y el zinc comparten un lugar común del receptor o del transportador, implicado en la absorción. Se ha asociado la administración de hierro en conjunto con la alimentación materna, como un probable antagonista en su absorción. Al parecer esto puede ser probable cuando se administra el hierro Como suplemento o como terapéutica) este afecte la absorción del zinc que se administra simultáneamente, por ejemplo en la lactancia materna, pero no parece influir en las tomas de leche posteriores, alejadas en horario del hierro (3).

Luego de su absorción se une a albúmina, transferrina, y macroglobulinas. Se depositan cantidades importantes de este micronutriente en hueso y músculo. El mayor fijador intracelular es la metalotioneína tanto en el enterocito como en el hígado. Por su parte

la mayor parte del zinc sanguíneo se encuentra fijado a la anhidrasa carbónica y mucho menos a la metalotio-neína, aunque menos de 0.02% del zinc total corporal está en sangre. Se excreta principalmente por heces, mientras que cantidades muy pequeñas lo hacen por piel y riñón (3). Los valores séricos normales, oscilan entre 80 y 100 mcg/dL, en el cabello, encontramos concentraciones similares. De todas formas, ambos valores (suero y cabello) son inadecuados indicadores tanto del estado nutricional, como de la deficiencia o no de zinc corporal.

El zinc es necesario para la incorporación de algunos aminoácidos al RNA, para la formación de las polimerasas del DNA y el RNA y para estabilizar las moléculas de los ácidos nucleicos. Tiene un papel muy importante en la resistencia a las infecciones ya que su deficiencia compromete múltiples aspectos del sistema inmune, desde la integridad de la piel como barrera, hasta la regulación genética en el interior de los linfocitos. Igualmente es crucial para el normal desarrollo de las células mediadoras de la inmunidad no específica como los neutrófilos y las células NK, también afecta la inmunidad adquirida por comprometer ciertas funciones de los linfocitos T, como activación y producción de citoquinas. La producción de anticuerpos, particularmente Ig G, también está afectada por sus efectos sobre los linfocitos B. La deficiencia de zinc también compromete la función de los macrófagos por lo cual se afecta la capacidad intracelular para destruir las bacterias, la producción de citoquinas y la fagocitosis.

Los requerimientos diarios de zinc varían según la edad y sexo, siendo mayores en las mujeres en lactancia (25 mg/día), embarazadas (15 mg/día) y adultos (15 mg/día). Los requerimientos en mujeres no embarazadas son de 10 mg/día, mientras que en menores de 10 años son de aproximadamente 10 mg/día y en los lactantes de 3 a 5 mg/día (4).

La ingesta prolongada de dosis altas, puede llegar a producir toxicidad sistémica relacionada con hipocupremia, por lo general a dosis mayores de 50 mg/día y por más de 10 semanas. La toxicidad aguda se relaciona con dosis de más de 200 mg/día y se manifiesta con dolor abdominal, diarrea, náuseas, vómito, y en algunos casos con irritabilidad, cefalea y letargia (3).

Desde finales del siglo XIX, se ha relacionado el zinc con el crecimiento de varias especies del reino animal (inicialmente con *Aspergillus niger*). Algunos reportes aislados intentaron relacionar deficiencias del zinc con retardo en el desarrollo, pero solo en los años sesenta, en Irán se describió por primera vez, un grupo de adolescentes con deficiencia de zinc (por dietas alta en fitatos, y baja en carnes), que se caracterizaban por talla baja, retraso en el desarrollo sexual, anemia y órgano-megalia, los cuales respondieron completamente a la suplementación con zinc (5). En los años siguientes, se publicaron varios trabajos, tanto de modelos animales para demostrar los efectos de la deficiencia de zinc en el organismo, como reportes clínicos confirmando los signos y síntomas de la deficiencia de zinc (6,7). Se asoció entonces la deficiencia con anorexia y digeusia, así como con lesiones de piel. La deficiencia de zinc se da por aumento en las pérdidas o en las demandas, o por déficit en la absorción. Las dos causas principales de déficit secundario de zinc, bajo la óptica de estas tres vías descritas, mucho más en los niños, y con alta interrelación entre ellas, son la enfermedad diarreica y la desnutrición.

Hace varios años se demostró había deficiencia de zinc en los niños gravemente desnutridos encontrando relación entre úlceras de piel y retardo en el crecimiento, con bajos niveles e igualmente se demostró que su suplementación, mejoraba la utilización de las proteínas y por lo tanto la síntesis de tejidos magros, con disminución relativa de la de tejido adiposo. De lo anterior se propone que a pesar de tener un aporte mínimo adecuado, este pudiera resultar insuficiente si las demandas están aumentadas, cuando se tiene la posibilidad de poder sintetizar proteínas rápidamente, como en el caso de la recuperación nutricional (8-11).

En la enfermedad diarreica se produce deficiencia de zinc por la pérdida de líquidos intestinales y por el daño tisular. Además, la propia deficiencia de zinc favorece la prolongación de la diarrea porque limita la capacidad de sintetizar proteínas, de reparar los daños tisulares y de defenderse de las infecciones. En la medida en que se encontró que la deficiencia de zinc no es un hecho raro en los países en desarrollo, donde la dieta con frecuencia es baja en productos de origen animal y rica en vegetales ricos en fitatos, se pudo

identificar esta deficiencia como un problema de salud pública. Inicialmente asociada a diarreas prolongadas, paulatinamente el interés por la deficiencia de zinc se desvió la mirada hacia la diarrea aguda, y desde los años ochenta, se empezaron a realizar trabajos de intervención con suplementación con zinc en comparación con placebo en niños con enfermedad diarreica aguda (12-19), mostrando beneficios en relación con la duración de la diarrea.

A partir de estos trabajos se constituyó un grupo de trabajo colaborativo (Zinc investigators group) entre quienes habían participado en la mayor parte de los estudios. Este grupo realizó un meta-análisis para analizar los efectos de la suplementación de zinc en la prevención de la diarrea y de la neumonía (20). Se incluyeron los estudios controlados en los cuales se administraron suplementos de zinc y placebo a niños menores de cinco años, en los cuales se hizo seguimiento mediante visitas domiciliarias para evaluar el efecto de los suplementos. El análisis incluyó siete estudios que administraron el zinc en forma continua durante el período de observación y tres estudios en los cuales se administró el suplemento de zinc durante dos semanas, seguidas de un período de observación de dos a tres meses. Se analizaron los efectos sobre la diarrea y la neumonía. Se encontró disminución significativa de la incidencia de diarrea. Para incidencia OR: 0,82 (IC 95%: 0,72 -0,93), para prevalencia OR: 0,75 (IC 95%: 0,63 - 0,88) y de neumonía, incidencia, OR: 0,59 (IC 95%: 0,41- 0,83), tanto en los estudios que habían administrado el zinc en forma continua, como en aquellos en los que se administró por dos semanas (20).

El mismo Grupo, liderados por Bhutta, publica al año siguiente un completo meta-análisis de datos originales, y analiza niños con diarrea aguda y persistente (menos y más de 14 días de duración, respectivamente). Encontrando una disminución de 15% de probabilidad de continuar con diarrea en los episodios agudos y 24% en los episodios persistentes con un 42% de disminución en la tasa de falla en el tratamiento o muerte, al suplementar con zinc con una dosis de 2 RDA. El efecto es más apreciable en los niños con diarrea persistente, menores de un año, desnutridos y en el género masculino (21).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), luego de una revisión exhaustiva de la evidencia relatada, decide a partir de 2001, recomendar la administración de zinc para todos los niños con enfermedad diarreica aguda y persistente basados en el alto impacto de la suplementación de este micronutriente en la disminución de la severidad y la duración en estos niños.

Recientemente, un gran metanálisis, que incluyó 22 estudios (16 en niños con diarrea aguda, y 22 en niños con diarrea persistente), y un total de 17.929 niños, apoya los resultados previos (22).

A pesar de los resultados favorables, varios aspectos aún no quedaban claros. La forma de administrar, generó múltiples propuestas, se ensayó con adiciones de zinc a las sales de rehidratación oral, pero se encontró variabilidad en las dosis recibidas. Se han probado diversas presentaciones, como acetato, gluconato y sulfato de zinc, sin encontrar evidencia suficiente que permita recomendar exclusivamente una sobre la otra, ni en efectividad, ni en incidencia de efectos adversos. No se recomienda la administración conjunta con hierro, ni calcio, puesto que con ambos hay competencia por sitios de absorción intestinal. Se prefiere la administración de zinc en presentación aislada, sobre las mezclas con otras sustancias.

Otro de los beneficios que se han adjudicado al zinc es que algunos estudios han demostrado disminución en la utilización irracional (automedicación) de antibióticos en el niño con diarrea, por la percepción de las madres de que "se le está administrando un medicamento para mejorar la diarrea", lo que no ocurre con las SRO.

El conocimiento de que la administración de suplementos de zinc a los niños con diarrea puede disminuir la duración y gravedad de la enfermedad y la posibilidad de que los niños presenten un nuevo episodio de diarrea en los siguientes tres meses, es, junto la utilización de las SRO de baja osmolaridad uno de los dos adelantos recientes más importantes para el tratamiento de las enfermedades diarreicas. La recomendación actual de la OMS es dar suplementos oral de zinc a todos los niños con diarrea, sea ésta aguda, persistente, o disintérica. A los menores de seis meses, 10 mg al día y a los mayores de seis meses, 20 mg al día.

Siendo Colombia además, un país con alta prevalencia en deficiencia de zinc (entre 25 y 30% de la población general, según la edad), con gran variabilidad entre las zonas geográficas (zonas como el pacífico tiene prevalencia hasta de 40%, mientras la zona oriental presenta solo 17,3%), además de instaurar medidas para mejorar este problema (aquí se ingresa a la discusión de la mejor forma de mejorar el aporte de zinc: suplementación o fortificación), estamos en mora de

recomendar el aporte de zinc a todos los niños durante los episodios diarreicos, sean agudos o persistentes, complicados o no, disintéricos o no, como parte de del tratamiento integral, de tal manera que el plan A de manejo para todos los niños con diarrea sean cinco puntos de similar importancia: mantener la hidratación, continuar la alimentación adecuadamente, enseñar medidas de peligro, enseñar medidas preventivas y por último administrar zinc por 10 a 14 días.

REFERENCIAS

1. Ziegler EE, Serfass RE, Nelson SE, Figueroa-Colón R, Edwards BB, Houk RS. Effect of low zinc intake on absorption and excretion of zinc by infants studied with ^{70}Zn as extrinsic tag. *J Nutr.* 1989;119:1647-53.
2. Lonnerdal B. Dietary factors affecting trace element bioavailability from human milk, cow's milk and infant formulas. *Prog Food Nutr Sci.* 1985;9:35-62.
3. Fomon SJ. *Nutrición del lactante.* Madrid: Mosby/Doyma; 1995.
4. Food and Nutrition Board: Recommended dietary allowances. 10 ed. Washington, DC: National Academy Press; 1989.
5. Prasad AS. A century of research of the metabolic role of Zinc. *Am J Clin Nutr.* 1969;22:1215-21.
6. Mills CF, Quarterman J, Chesters JK, Williams RB, Dalgarno AC. Metabolic role of zinc. *Am J Clin Nutr.* 1969;22:1240-9.
7. Hambidge KM, Hambidge C, Jacobs M, Baum JD. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth and hypogeusia in children. *Pediatr Res.* 1972;6:868-74.
8. Golden BE, Golden MH. Plasma zinc and the clinical features of malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:2490-4.
9. Henry RW, Elmes ME. Plasma zinc in acute starvation, *Br Med J.* 1975;13:625-6.
10. Golden B, Golden MH. Plasma zinc, rate of weight, and the energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition on a cow's milk or soya protein based diet. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:892-9.
11. Golden BE, Golden MH. Effect of Zinc supplementation on the dietary intake, rate of weight gain and energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:906.
12. Sachdev HPS, Mittal NK, Yadav HS. Oral zinc supplementation in persistent diarrhoea in infants. *Ann Trop Paediatr.* 1990;10:63-9.
13. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Ghandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Engl J Med.* 1995;333:839-44.
14. Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi Children with acute diarrhea. *Arch Dis Child* 1997; 77:196-200.
15. Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bagladehi children. *Acta Paedtr.* 1998;87:1235-9.
16. Faruque ASG, Mahalanabis D, Haque SS, Fuchs GJ, Habre D. Doble-blind, randomized, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. *Acta Paediatr.* 1999;88:154-60.
17. Bhutta ZA, Nizami SQ, Isani Z. Zinc supplementation in malnourished with persistent diarrhea in Pakistan. *Pediatrics.* 1999;103:1-9.
18. Hidayat A, Achadi A, Sunoto, Soedarmo SP. The effect of zinc supplementation in children under three years of age with diarrhea in Indonesia. *Med J Indonesia.* 1998;7:237-41.

19. Penny ME, Peerson JM, Marin RM. Randomized, community-based trial of the effect of zinc supplementation, with and without other micronutrients, on the duration of persistent childhood diarrhea in Lima, Peru. *J Pediatr*. 1999;135:208-17.
20. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, et al (Zinc Investigators' Collaborative Group). Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr*. 1999;135:689-97.
21. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Hidayat A et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2000;72:1516-22.
22. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics*. 2008;121:326-36.