

**EFFECTO DEL ZINC AMINOQUELADO Y EL SULFATO DE ZINC EN LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA Y LA INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA, MEDELLÍN
2012**

Clinical trial NCT01791608

INVESTIGADORES PRINCIPALES
OSCAR ALONSO VILLADA OCHOA*
JULIANA SANCHEZ GARZON*
Estudiantes Maestría en Epidemiología

COINVESTIGADORES
Ana Milena Herrera Torres, MD, MSc, Ph.D,
Coordinadora doctorado en Ciencias de la Salud
Maylen Liseth Rojas Botero, MSc, Magister en Epidemiología
Cristian Vargas García, MD, Estudiante Maestría en Epidemiología
Alejandro Díaz, MD, Pediatra
Javier Chica, Gerente Investigación y Medición - PREMEX

ASESOR Y COINVESTIGADOR
Liliana Montoya, MSc
Coordinadora de Investigación en Medicina

Grupo de investigación observatorio de salud
Línea Epidemiología clínica y molecular

***FACULTAD DE MEDICINA**
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
UNIVERSIDAD CES
MEDELLÍN
2012

**EFFECTO DEL ZINC AMINOQUELADO Y EL SULFATO DE ZINC EN LA INCIDENCIA DE LA
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA Y LA INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA, MEDELLÍN
2012**

Clinical trial NCT01791608

INVESTIGADORES PRINCIPALES
OSCAR ALONSO VILLADA OCHOA
JULIANA SANCHEZ GARZON
Estudiantes Maestría en Epidemiología

COINVESTIGADORES
Ana Milena Herrera Torres, MD, MSc, Ph.D,
Coordinadora doctorado en Ciencias de la Salud
Maylen Liseth Rojas Botero, MSc, Magister en Epidemiología
Cristian Vargas García, MD, Estudiante Maestría en Epidemiología
Alejandro Díaz, MD, Pediatra
Javier Chica, Gerente Investigación y Medición - PREMEX

ASESOR Y COINVESTIGADOR
Liliana Montoya MSc
Coordinadora de Investigación en Medicina

FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN EPIDEMIOLOGÍA
UNIVERSIDAD CES
MEDELLÍN
2012

TABLA DE CONTENIDO

RESUMEN	9
1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	11
1.1 Planteamiento del problema.....	11
1.2 Justificación	13
1.3 Preguntas de investigación	14
2 MARCO TEÓRICO	15
2.1 Generalidades del zinc	15
2.1.1 Funciones del zinc.....	15
2.1.2 Absorción y metabolismo del zinc.....	16
2.1.3 Zinc y la inmunidad	17
2.2 Deficiencia de zinc en el ser humano	19
2.2.1 Factores que predisponen al déficit de zinc	21
2.2.2 Fitatos y otros compuestos que alteran la absorción del zinc.....	21
2.2.3 Diagnóstico de la deficiencia de zinc	23
2.3 Fortificación y complementación con zinc.....	26
2.3.1 Composición química de los compuestos de zinc	27
2.3.2 Requerimientos y dosis del zinc en el ser humano	30
2.4 Toxicidad del zinc.....	33
2.4.1 Toxicidad aguda.....	33
2.4.2 Efectos adversos del consumo de zinc	33
2.5 Deficiencia de zinc y enfermedad.....	36
2.5.1 Manifestaciones clínicas de la deficiencia de zinc.....	36
2.6 Zinc y el crecimiento	37
2.6.1 Efecto del zinc en el crecimiento.....	39
2.7 Infecciones en la infancia y el zinc.....	40
2.7.1 Enfermedad diarreica aguda	40
2.7.2 Infección respiratoria aguda	46
2.7.3 Otras infecciones	52
2.8 Mortalidad debida a deficiencia de zinc	52
2.9 Programas de intervención con zinc.....	53

3	HIPÓTESIS	54
4	OBJETIVOS	55
4.1	Objetivo general	55
4.2	Objetivos específicos	55
5	METODOLOGIA	56
5.1	Enfoque metodológico de la investigación	56
5.2	Tipo de estudio	56
5.3	Población de estudio.....	56
5.4	Diseño muestral	56
5.5	Descripción de las variables	58
5.6	Técnicas de recolección de la información	61
5.6.1	Fuentes de información	61
5.6.2	Instrumento de recolección de información.....	61
5.6.3	Procedimiento de obtención de la información	62
5.7	Prueba piloto	62
5.8	Control de errores y sesgos.....	62
5.9	Técnicas de procesamiento y análisis de los datos	65
5.10	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	68
	Clasificación	68
	Consentimiento informado.....	69
	Libertad	69
	Confidencialidad.....	70
	Gratuidad	70
	Derecho a informarse sobre el curso de la investigación	70
	Créditos.....	70
	Compensación beneficios	70
	Respeto por la condición humana	70
	Respeto por la integridad de la información	71
	Declaración de conflictos de interés	71
6	RESULTADOS.....	72
7	DISCUSIÓN.....	84
8	CONCLUSIONES.....	90

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS..... 92

CONTENIDO DE TABLAS

Tabla No. 1 - Efecto de la deficiencia de zinc en la función inmunológica ¹	17
Tabla No. 2 - Niveles bajos de zinc sugeridos en suero ug/dl (mmol/l)* por edad, sexo y tiempo desde el ultimo alimento ¹	25
Tabla No. 3 - Características de los compuestos gras de zinc disponibles para la complementación, fortificación y costo ¹	27
Tabla No. 4 - Ingesta dietética recomendada (RDA) y limites superiores (UL) para zinc por edad, sexo y tipo de dieta ¹	31
Tabla No. 5 - Dosis diarias de complementos de zinc sugeridas por el IZINCG ¹	32
Tabla No. 6 Limites superiores o niveles en que no se observan efectos adversos para la ingesta de zinc según etapa de la vida, desarrollado por los comités de expertos de la OMS, FNB /OIM Y EL IZINCG ¹	35
Tabla No. 7 - Clasificación del estado nutricional según medidas antropométricas ¹	38
Tabla No. 8 - Tabla de variables	58
Tabla No. 9. Características sociales y demográficas de los niños preescolares según grupo de estudio	73
Tabla No. 10. Medidas de tendencia central y dispersión de algunas características demográficas de los niños preescolares según grupo de estudio	74
Tabla No. 11. Medidas de tendencia central y dispersión del peso y la talla de los niños preescolares antes de la intervención según grupo de estudio	74
Tabla No. 13. Proporción de Incidencia de Infección Respiratoria aguda y Enfermedad diarreica aguda por grupo de estudio	77
Tabla No. 14. Medidas de asociación - Enfermedad Diarreica Aguda e Infección Respiratoria Aguda entre niños que reciben zinc aminoquelado y sulfato de zinc	77
Tabla No. 15. Medidas de asociación - Enfermedad Diarreica Aguda e Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben zinc aminoquelado y placebo.	78
Tabla No. 16. Medidas de asociación de la Enfermedad Diarreica Aguda y de la Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben sulfato de zinc y placebo.	79
Tabla No. 17. Proporción de Incidencia de Infección Respiratoria aguda y Enfermedad diarreica aguda niños que reciben zinc y placebo	80
Tabla No. 18. Medidas de asociación de la Enfermedad Diarreica Aguda y de la Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben zinc y placebo.	81
Tabla No. 19. Incidencia de Infección Respiratoria Aguda según Alergia Respiratoria y grupo de intervención	82

CONTENIDO DE FIGURAS

Figura 1. Composición química del Sulfato de zinc ($ZnSO_4$)	28
Figura 2. Composición química del zinc aminoquelado.....	29
Figura 3. Modelo de la acción anti diarreaica del zinc en las células intestinales ¹	42
Figura 4. Diagrama de flujo del ensayo comunitario.....	58
Figura 5. Índice de Masa Corporal (IMC) para la edad antes de la intervención según z-score en la población de estudio	75
Figura 6. Talla para la edad antes de la intervención en la población de estudio	75
Figura 7. Peso y talla, antes y después de la intervención, según grupo de estudio	76
Figura 8 . Comparación de la proporción incidencia de EDA e IRA entre zinc aminoquelado y sulfato de zinc	78
Figura 9. Comparación de la proporción incidencia de EDA e IRA entre zinc aminoquelado y placebo	79
Figura 10. Comparación de la proporción de incidencia de EDA e IRA entre sulfato de zinc y placebo	80
Figura 11. Comparación de la proporción de incidencia de EDA e IRA entre los que reciben zinc y placebo.	81
Figura 12. Proporción de efectos adversos según grupo de estudio	83

CONTENIDO DE ANEXOS

Anexos 1. Declaración de consentimiento informado	102
Anexos 2. Instrumento de recolección de la información	104
Anexos 3. Encuesta de morbilidad diaria	106
Anexos 4. Protocolo de investigación.....	107
Anexos 5. Certificado de INVIMA.....	111

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: El déficit de zinc es común en niños de poblaciones en vía de desarrollo debido al bajo consumo de carnes y alto consumo de fitatos. La deficiencia de zinc altera el sistema inmunológico y la resistencia a las infecciones. Entre las estrategias que se plantean para la disminución de la incidencia de infecciones en la infancia esta el contar con buen nivel nutricional y adecuado aporte de zinc, sin embargo su efecto en la incidencia de las infecciones respiratoria y la diarrea aguda esta cuestionado así como el vehículo y compuesto de zinc más adecuado.

OBJETIVO: Evaluar el efecto del zinc aminoquelado y el sulfato de zinc en la incidencia de la infección respiratoria aguda y la diarrea aguda.

METODO: Se diseño un ensayo clínico comunitario, con asignación aleatoria de grupos a las intervenciones, triple ciego en 301 niños preescolares. Se suministró complemento de zinc aminoquelado, o sulfato de zinc (ambos en dosis de 4 mg en niños de 2 a 3 años y 9,5mg en niños de 4 a 5 años) o placebo por 5 días de la semana durante 16 semanas en leche fortificada.

RESULTADOS: La proporción de incidencia de infección respiratoria fue menor con el zinc aminoquelado (9,68 x 100 niños) comparado con el sulfato de zinc (10,71 x 100 niños) (*RR: 0,90, IC 95%: 0,40 a 2,05, p= 0,807*) y con el placebo (20,83 x 100 niños) (*RR: 0,46, IC 95%: 0,22 a 0,97, p= 0,033*). La incidencia de diarrea aguda con el zinc aminoquelado (1,08 x 100 niños) fue menor que la presentada con el sulfato de zinc (5,36 x 100 niños) (*RR: 0,20, IC 95%: 0,02 a 1,64, p= 0,092*) y que la del grupo placebo (3,06 x 100 niños) (*RR: 0,35, IC 95%: 0,04 a 3,32, p= 0,338*).

La prevalencia de efectos adversos (vomito, dolor abdominal, mal sabor) no presentó diferencia significativa entre los compuestos usados; 14,28% en el grupo de sulfato de zinc, 6,45% en el grupo de zinc aminoquelado y 13,54% en el grupo placebo (*Chi cuadrado p: 0,170*). Ningún niño requirió suspender los complementes debido a los efectos secundarios.

CONCLUSION: Este estudio muestra que el zinc aminoquelado es el compuesto que tiene mejor efecto en la disminución de la incidencia de infección respiratoria aguda y la diarrea aguda en niños preescolares, cuando se compara con el sulfato de zinc y el placebo.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Zinc deficiency is common in children in developing populations due to low consumption of meat and high intake of phytate. Zinc deficiency alters the immune system and resistance to infections. Among the strategies highlighted for the decrease in the incidence of childhood infections is counting on good nutritional status and adequate supply of zinc, but its effect on the incidence of respiratory infections and acute diarrhea this question and the vehicle and more suitable zinc compound.

To evaluate the effect of zinc amino acid chelate and zinc sulfate in the incidence of acute respiratory infection and acute diarrhea.

METHOD: The study design community groups randomized to interventions, triple-blind in 301 preschoolers. Zinc supplement was provided aminochelate, or zinc sulfate (both in doses of 4 mg in children aged 2-3 years and 9.5 mg in children aged 4-5 years) or placebo for 5 days a week for 16 weeks in milk fortified.

RESULTS: The incidence rate of respiratory infection was lower with zinc amino acid chelate (9.68 x 100 children) compared with zinc sulfate (10.71 x 100 children) (RR 0.90, 95% CI: 0.40 to 2.05, $p = 0.807$) and placebo (20.83 x 100 children) (RR: 0.46, 95% CI 0.22 to 0.97, $p = 0.033$). The incidence of acute diarrhea with zinc amino acid chelate (1.08 x 100 children) was lower than that presented with zinc sulfate (5.36 x 100 children) (RR 0.20, 95% CI 0.02 to 1.64, $p = 0.092$) and the placebo group (3.06 x 100 children) (RR: 0.35, 95% CI 0.04 to 3.32, $p = 0.338$).

The prevalence of adverse effects (vomiting, abdominal pain, bad taste) showed no significant difference between the compounds used; 14.28% in the group of zinc sulfate, 6.45% in the group and 13.54% zinc amino acid chelate in the placebo group (Chi square $p: 0.170$). No child required complementes suspend due to side effects.

CONCLUSION: This study shows that zinc is aminochelate compound having better effect in reducing the incidence of acute respiratory infections and acute diarrhea in preschool children, when compared with zinc sulfate and placebo

1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del problema

La enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda constituyen dos de las enfermedades más prevalentes en la población infantil en los países en vía de desarrollo, Debido a ello, el sector salud debe destinar cuantiosos recursos tanto para el manejo ambulatorio como para el manejo hospitalario de sus complicaciones. Situaciones como la pobreza, el hacinamiento y la ausencia de servicios públicos hacen que los niños de países con bajos ingresos sean más vulnerables a dichas enfermedades (1), además de tener regímenes alimentarios inadecuados que llevan a presentar deficiencia de minerales como el zinc lo que predispone a un mayor riesgo y severidad de una variedad de infecciones (2 4).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) y UNICEF, para el año 2008, se estima que en el mundo ocurrieron 8.795 millones de muertes en niños menores de cinco años, el 68% (5.970 millones) de las cuales fueron causadas por enfermedades infecciosas, de estas 18% fueron debidas a neumonía y 15% a la diarrea. En el continente Americano, para el mismo año, se estimaron 284 mil muertes en niños menores de cinco años, el 12% fueron por neumonía y el 7% por enfermedad diarreica aguda. Es el caso de Colombia, se presentaron 18.103 muertes en niños en edad preescolar, de las cuales 12,2% fueron por neumonía y 4,14% por diarrea (5). Para el departamento de Antioquia, según estadísticas de 2011, se encontró una tasa de mortalidad por infección respiratoria aguda de 10,8 por cien mil menores de cinco años y de enfermedad diarreica aguda de 3,3 por cien mil menores de cinco años (6).

En el Departamento de Antioquia, según datos de La Dirección Seccional de Salud, la primera causa de morbilidad en consulta externa y urgencias en niños menores de cinco años en el año 2010 fue el resfriado común (78.889 casos), seguido de la diarrea aguda (50.652 casos), y en sexto lugar la infección aguda de las vías respiratorias superiores (18.878 casos). En forma similar, en el Área Metropolitana del Valle de Aburrá para el año 2010, las primeras dos causas de consulta externa y por urgencias en niños menores de cinco años fueron el resfriado común y la diarrea aguda respectivamente (7).

Durante los últimos 40 años, se ha puesto de manifiesto que la deficiencia de zinc en el ser humano es muy frecuente y puede afectar a más de 2 billones de personas en países en desarrollo (8,9). Según Wuehler et al, la frecuencia global de la deficiencia de zinc a nivel mundial se estima que sea superior al 20% (10). Recientemente el Grupo Internacional de Consultoría de Nutrición en Zinc (IZiNCG) sugirió que el 25% de la población mundial tiene deficiencia de consumo del mineral, lo que lo califica como un real problema de salud pública de considerable magnitud (4).

Según estimaciones de la prevalencia de deficiencia de zinc en América Latina, África y Asia, la deficiencia de zinc fue responsable de 453.207 muertes, 4,4% de las muertes infantiles y 3,8% de muertes de los niños entre 6 meses y 5 años de edad en estas tres regiones en el 2004 (11).

Se estima que más del 60% de los niños menores de cinco años tienen carencia de zinc debido a regímenes alimentarios inadecuados en algunos países de bajos ingresos y en vía de desarrollo (12), lo que equivale a un tercio de la población mundial(13). Niños sanos con niveles bajos de zinc en sangre han demostrado tener mayor incidencia y severidad en los episodios de diarrea (14).

Según el IZINCG se ha clasificado a cada país en una categoría de riesgo de presentar deficiencia de zinc. Colombia, con base en el porcentaje estimado de riesgo poblacional de inadecuada ingesta de zinc (27,4%) y una prevalencia del 15% de retraso en el crecimiento (talla para la edad menor de -2 desviaciones estándar), se clasifica en una categoría de riesgo moderado(15). Datos de la Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia (ENSIN) del 2010, muestran que el 43% de los niños entre 1 y 4 años tienen deficiencia de zinc, lo cual significa que dos de cada cinco niños menores de 5 años presentaron deficiencia de este mineral (16).

A pesar de una buena alimentación, las dietas occidentales altas en fitatos como los frijoles, lentejas, garbanzos, y cereales como el maíz y sus derivados, impiden la absorción en forma eficiente del zinc consumido, con repercusión específica sobre el sistema inmunológico, factor que predispone al desarrollo de infecciones en la infancia (13).

Debido a que el déficit leve de zinc no es diagnosticable clínicamente se puede pasar por alto (13), por lo cual el zinc biodisponible en los alimentos o complementos debe consumirse en forma regular (17). Además, estudios reportan que el déficit de zinc no se presenta solo en personas desnutridas, sino en personas aparentemente bien nutridas que llevan dietas inadecuadas (18)

En nutrición infantil existen varios tipos de compuestos de zinc utilizados (15), siendo el sulfato de zinc, oxalato de zinc y el acetato de zinc los más usados en complementación, fortificación de alimentos y en el manejo de la enfermedad diarreica. Estos compuestos a pesar de su seguridad y baja toxicidad pueden desencadenar efectos secundarios como náuseas, vómitos y dolor abdominal (14,19 21), sin mencionar su sabor desagradable que dificulta su consumo por parte de los niños lo cual hace necesario la búsqueda de vehículos que enmascaren su sabor.

Con el fin de mejorar la biodisponibilidad y disminuir los efectos secundarios a nivel digestivo, han salido al mercado compuestos de zinc unidos a aminoácidos (aminoquelados) que facilitan la absorción intestinal del zinc (22,23) además de presentar mejor tolerancia digestiva pero su costo los hace menos utilizados en la práctica clínica.

Sin embargo, en la actualidad, no se ha encontrado evidencia científica que muestre si existe diferencia en la incidencia de la enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda con el uso de diferentes compuestos de zinc y con menos efectos secundarios, información que puede ser usada a la hora de escoger el compuesto de zinc a utilizar en programas de fortificación de alimentos, así como en terapias de complementación.

1.2 Justificación

La deficiencia de zinc es uno de los diez factores que más contribuyen a la carga de enfermedad y mortalidad en los países en desarrollo. Dicho problema se puso de relieve en el Informe Mundial de Salud de 2002, aumentando las alertas al evidenciar la necesidad de implementar programas alimentarios que complementen nutricionalmente y fortifique con diversos minerales, entre ellos con zinc (24). Intervenciones con este micronutriente se encuentran entre las propuestas para ayudar a reducir la mortalidad infantil a nivel mundial en un 63% (25), y cumplir con los objetivos del milenio propuesto en el año 2000.

Durante el taller sobre complementación de zinc y la morbimortalidad infantil celebrado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en septiembre de 2006, se concluyó que "en vista de los resultados de todos los ensayos que examinaron el impacto de complementos de zinc en la mortalidad, la morbilidad y el crecimiento, se alcanzó un consenso sobre la necesidad de desarrollar nuevos enfoques posibles para mejorar la ingesta de zinc y su biodisponibilidad en los niños pequeños, a fin de lograr cobertura adecuada de la población" (26).

El uso de zinc como una terapia adjunta en el tratamiento de la diarrea aguda mejora la eficacia del manejo y se convierte en una acción costo-efectiva comparada con el manejo estándar de la diarrea (27). Además de su efecto sobre la diarrea aguda, el zinc también reduce el riesgo de desarrollar diarrea persistente, así como el fracaso en su tratamiento (14). De igual forma, varios metaanálisis muestran que podría disminuir la incidencia de la diarrea aguda cuando se toma por varias semanas (3,28 31) sin embargo no está aprobado su uso como prevención. Respecto a la infección respiratoria aguda varios metaanálisis han mostrado resultados contradictorios tanto en el tratamiento como en la prevención de la neumonía y el resfriado común, cuando se consumen los complementos de zinc (3,28,30 33).

Respecto al tipo de compuestos de zinc utilizados en la complementación, múltiples ensayos clínicos han mostrado intolerancia digestiva con el uso de los compuestos de zinc tradicionales, relacionada más con el tipo de ligando (sulfato, gluconato, acetato) que con el zinc por sí mismo (32). Existen algunos estudios con compuestos de zinc amino quelado que muestran mayor absorción intestinal, mayor incremento en niveles de zinc en sangre, así como mejor tolerancia digestiva (22,34,35). Contar con mayor evidencia científica que

demuestre cuál compuesto de zinc cuenta con mayor efectividad como complemento dietario en la práctica clínica, podría ayudar a los productores de complementos y alimentos fortificados con zinc, a tomar decisiones con sustento a la hora de seleccionar el compuesto a utilizar, buscando mayor efecto y mejor adherencia en su consumo por parte de las población infantil.

Se hace importante estudiar estrategias viables que se puedan implementar desde la salud pública a través del suministro de micronutrientes como el zinc en forma de complementos, que sean efectivos, bien tolerados y en vehículos de fácil consumo por los niños, con el fin de disminuir la alta carga de morbimortalidad infantil por infecciones respiratorias y enfermedad diarreica aguda. Implementar opciones que busquen la prevención de estas patologías en niños menores de 5 años, disminuiría la alta carga que representan estas enfermedades para el sistema de salud Colombiano y mejorarían las opciones para el futuro de los preescolares.

1.3 Preguntas de investigación

¿Existe alguna diferencia en la incidencia de la infección respiratoria aguda y la enfermedad diarreica aguda entre los niños entre 2 y 5 años de edad que reciben complementos de zinc aminoquelado, sulfato de zinc o placebo?

¿Existe alguna diferencia en la proporción de reacciones adversas entre los niños que reciben complementos de zinc aminoquelado, sulfato de zinc o placebo?

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Generalidades del zinc

El zinc es un elemento de vital importancia en la alimentación y nutrición (11) con múltiples funciones en el cuerpo humano incluyendo un rol específico en más de 200 enzimas, las cuales participan en importantes reacciones bioquímicas de la fisiología humana (13).

El consumo adecuado de zinc es esencial para la salud humana, debido a las críticas funciones estructurales y funcionales en múltiples sistemas enzimáticos que intervienen en la expresión genética, la división celular y el crecimiento; así como en la reproducción y la inmunidad. Como consecuencia, la deficiencia de zinc afecta el crecimiento físico de los niños y aumenta el riesgo y la gravedad de una variedad de infecciones (2 4).

Entre los elementos requeridos para cubrir las necesidades nutricionales en los humanos, el zinc es el segundo elemento en importancia después del hierro. En contraste con el hierro, el zinc se encuentra de manera relativamente uniforme por todo el cuerpo. El papel biológico del zinc se reconoce ahora como elemento vital en la estructura y función de las proteínas, enzimas, factores de transcripción, sitios receptores hormonales, y membranas biológicas (36).

2.1.1 Funciones del zinc

Las funciones del zinc se pueden dividir en 3 categorías:

Catalítica: el zinc es un componente crítico en los sitios catalíticos de cientos de metaloenzimas, incluyendo las carboxypeptidasas pancreáticas, la anhidra carbónica, fosfatasa alcalina, RNA polimerasa y alcohol deshidrogenasa.

Estructural: el zinc coordina dominios con ciertas proteínas, lo que facilita el plegamiento de proteínas y la producción de estructuras tales como "dedos de zinc". De esta manera, el zinc es crucial en la producción de moléculas biológicamente activas. El zinc también participa en la estructura y la estabilización de algunos enzimas, como la superóxido dismutasa antioxidante.

Regulatoria: el zinc es esencial para la regulación de una serie de procesos biológicos, incluyendo la regulación de genes. El zinc regula además la expresión de la metalotioneína que tiene múltiples funciones, incluyendo la compartimentación intracelular del zinc y funciones antioxidantes (37).

2.1.2 Absorción y metabolismo del zinc

La homeostasis del zinc es regulada en gran parte por el tracto gastrointestinal, a través de múltiples transportadores que trabajan en forma coordinada. Todos los transportadores del zinc tienen dominios transmembrana y están codificados por dos familias de genes: ZnT (SLC30) y Zip (SLC39) (37).

Existen nueve ZnT y quince transportadores Zip en los humanos. Los transportadores ZnT disminuyen las concentraciones de zinc intracelular mediante la promoción de flujo de salida del zinc de las células por movimiento de este mineral en vesículas intracelulares. Respecto a los transportadores Zip, el Zip4 limita su acción al intestino delgado aumentando su expresión en caso de deficiencia, con incremento en la concentración intracelular de este oligoelemento mediante la promoción de la entrada de zinc a las células (37).

La mayoría del zinc es absorbido en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno vía transcelular y es junto con la excreción de zinc por las heces, uno de los dos puntos de control de la homeostasis de zinc. Adicionalmente, la expresión del transportador en el intestino delgado es sensible a la ingesta de zinc en la dieta, aumentando la absorción intestinal cuando hay ingesta baja, resultando en la disminución de la pérdida intestinal de zinc (37).

El zinc se une fuertemente a las proteínas cerca de pH neutro, como consecuencia, la absorción eficaz depende de la ingesta de proteínas de la dieta. Como la proteína se digiere, el zinc queda disponible para su transporte a través de las células intestinales (37) de esta forma, una dieta alta en proteínas de origen animal favorece la absorción de zinc, mientras dietas ricas en fitato, un compuesto de fosfato orgánico, inhibe la absorción y la utilización de zinc. De esta manera, la falta de ingesta de alimentos de origen animal, y la alta ingesta de fitato llevan a la reducción en la biodisponibilidad del zinc (11).

La mayor parte del zinc corporal total se almacena en el músculo esquelético y el hueso (83%), otro 11% se encuentra en el hígado, pulmón y la piel. El zinc plasmático representa sólo el 0,1% de las reservas totales de zinc, pero su concentración está estrechamente regulada con un rango de aproximadamente 10- 15mmol / l. Esta concentración a menudo se mantiene a pesar de las fluctuaciones en la ingesta de zinc, a menos que los cambios en la ingesta sean graves o prolongados. El 80 % de la concentración de zinc en plasma se encuentra unido a la albumina (38).

La pérdida de zinc se produce principalmente en el intestino a través de las secreciones pancreáticas y puede variar desde 27 hasta 90 mmol / día (38). Las pérdidas urinarias son comparativamente más bajas, ya que el riñón reabsorbe el zinc filtrado, las pérdidas estimadas son de 8-11mmol/día. El zinc también se pierde a través de sudor, semen, cabello, y la menstruación, en menor proporción (39).

2.1.3 Zinc y la inmunidad

2.1.3.1 Efecto del zinc en la función inmune

El zinc es un potente mediador en la resistencia del huésped a la infección, es por esto que a la deficiencia de zinc se le ha atribuido el deterioro de la función inmune y puede ser la causa más común de los estados de inmunodeficiencia secundaria en los seres humanos (40).

Tabla No. 1 - Efecto de la deficiencia de zinc en la función inmunológica¹

1. Disminución de la actividad de la timulina; corrige tanto in vivo como in vitro con la complementación
2. Subpoblaciones de Células T: CD4+ a CD8+ disminuye la proporción CD4+ CD45RA+ a CD4+ CD45RO+ disminución significativa
3. Th1 citoquinas : ambas disminuyen IL-2 IFN-
4. Th2 citoquinas: no cambian IL-4,IL-6,IL-10
5. Celulas Nk : disminuye su actividad lítica Precusores de los linfocitos T CD8+ CD73+ disminuyen

¹ Adaptado de: Ananda S. Presad. Zinc: Mechanisms of Host Defense. J. Nutr. 137: 1345-1349, 2007

Varios estudios han mostrado como la deficiencia de zinc disminuye la resistencia a las enfermedades infecciosas. Induciendo insuficiencia de zinc en animales se ha visto como se suprime la respuesta inmune resultando en una mayor susceptibilidad a una amplia gama de agentes infecciosos, incluidos virus, bacterias, protozoos y parásitos eucariotes (41).

2.1.3.2 Inmunidad innata

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del organismo y representa una protección natural contra las infecciones (42). Las funciones de esta son perturbadas por alteración en los niveles de zinc. In vitro, tanto la concentración de granulocitos neutrófilos, como la quimiotaxis se ve perturbada. In vivo, las células natural killer (NK), la fagocitosis de macrófagos y neutrófilos y la generación de la oxidación se ven afectados por la disminución de los niveles de zinc (43).

2.1.3.3 Efecto sobre la respuesta inmune específica

La linfopenia es común en los seres humanos deficientes de zinc y se produce tanto en los tejidos linfoides centrales como periféricos. Las concentraciones de los linfocitos en sangre

periférica y los macrófagos se reducen finalmente en un 50% (44). Otros resultados de la deficiencia de zinc son la depresión en la función de los linfocitos T y linfocitos B (41,44).

2.1.3.4 Efectos sobre las células inmunitarias

Linfocitos T

Está demostrado que el zinc está involucrado en el desarrollo de las células T, siendo el déficit de zinc responsable de la atrofia del timo (45). Además es un elemento esencial para la timulina, la cual regula la diferenciación de las células T inmaduras en el timo y la función de las células T en la periferia. Se ha visto, que el número relativo de linfocitos TCD8+ y CD7+ se encuentra disminuido durante la deficiencia de zinc (42).

Estudios muestran que incluso la deficiencias de zinc leves en los seres humanos puede ser acompañadas por un desequilibrio en la función de las células Th1 y Th2 lo que lleva a la alteración en la producción de citoquinas (14). En cuanto a las respuestas de los linfocitos T, se observa cómo se suprime durante la deficiencia de zinc y es revertida luego de su complementación (41).

Linfocitos B

Las células B han demostrado ser menos dependientes del zinc para su proliferación que las células T. Los linfocitos B y sus precursores (especialmente las células B pre-B inmaduros) se reducen en forma absoluta durante la deficiencia de zinc, mientras que los cambios en los linfocitos B maduros son escasos (42). Respecto a la función de los linfocitos B, la producción de anticuerpos también es inhibida por la deficiencia de zinc (41).

Células natural killer

Estudios describen la disminución de la actividad de las células asesinas naturales (NK) en estados deficientes de zinc (46). Las células NK son importantes para la inmunidad contra las infecciones y tumores. Con la deficiencia de zinc, la actividad de las células NK y el número relativo de los precursores de células citolíticas se reducen. El zinc es necesario para las células NK en el reconocimiento de la clase principal complejo de histocompatibilidad. Por lo tanto, la deficiencia de zinc puede provocar muerte celular inespecífica (42).

Neutrófilos

El número absoluto de leucocitos polimorfo nucleares periféricos no se ve afectado con deficiencia de zinc, mientras que su función si se ve alterada. Las respuestas quimiotácticas se ven dañadas siendo reversibles luego del suministro de zinc (41).

Monocitos y macrófagos

La quimiotaxis y la respuesta de los monocitos en casos de deficiencia severas de zinc se suprime y se puede restaurar después del suministro de este mineral. En los seres humanos, la producción de citoquinas IL 1b, IL-6, interferón (IFN-) y factor de necrosis tumoral-a (TNF-), por los monocitos se pueden estimular por la adición de zinc (41).

2.1.3.5 Efecto sobre las citoquinas

Las citoquinas, también conocidas como interleuquinas, son mensajeros clave de las células inmunológicas que regulan múltiples aspectos de los leucocitos. La producción y la actividad biológica de múltiples citoquinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-6, IFN-g, IFN-a, TNF-a, y el factor inhibidor de la migración) se ve afectada por la deficiencia de zinc (41). La producción del factor de necrosis tumoral-a (TNF-), el interferón-c (IFN- g) y interleucina-2 (IL-2), que son todos productos de los Th1, se reducen, mientras que la IL-4, IL-5, IL-6, IL-10 e IL- 13 , productos de las células Th2 no se ve afectadas. Estos cambios, sin embargo, son fáciles de revertir con complementos de zinc (14,47,48).

2.1.3.6 Efecto inmune de altas dosis de zinc

Estudios sugieren que la ingesta de altas dosis de zinc en adultos y niños puede dar como resultado deficiencia de cobre, anemia, retraso del crecimiento e inmunodepresión. Un estudio en 11 hombres que recibieron 300 mg zinc diario vía oral, 20 veces la ración dietética recomendada (RDA), durante 6 semanas experimentaron disminución en las respuestas proliferativas de los linfocitos y reducción en la quimiotaxis y la fagocitosis de los leucocitos polimorfo nucleares (41) lo cual demuestra un posible efecto paradójico sobre la respuesta inmunológica con altas dosis produciendo inmunosupresión.

2.2 Deficiencia de zinc en el ser humano

La primera evidencia inequívoca de la deficiencia primaria de zinc en humanos fue reportada por Presad y colaboradores, en adolescentes de un pueblo Egipcio. Posteriormente, en 1967, fue descrita la mejoría en el crecimiento y la maduración sexual de niños con retraso en el crecimiento tratados con zinc en aldeas agrícolas de Irán (49).

Durante los últimos 40 años, se ha puesto de manifiesto que la deficiencia de zinc en el ser humano es bastante frecuente y puede afectar a más de 2 billones de personas en el mundo en desarrollo (8,9). Según Wuehler et al, la frecuencia global de la deficiencia de zinc a nivel mundial se espera que sea superior al 20% (10). Recientemente el Grupo Internacional de Consultoría de Nutrición en Zinc (IZiNCG) sugiere que el 25% de la población mundial tiene deficiencia de consumo de zinc, calificándolo como un real problema de salud pública (4).

Estimaciones de las necesidades de zinc en humanos en diferentes momentos del ciclo de vida, el contenido de zinc en la dieta, y la evidencia de factores que impiden su adecuada absorción y utilización, sugieren que el riesgo de deficiencia de este oligoelemento aumenta con los bajos recursos económicos (49). Más del 60% de los niños menores de cinco años tienen carencia de zinc debido a regímenes alimentarios inadecuados en algunos países de bajos ingresos y en vía de desarrollo (12) lo que equivale a un tercio de la población mundial (13).

El riesgo de la deficiencia de zinc en la población, fue estimada para los 178 países sobre los cuales dispone información la Organización de las Naciones Unidas para la Agricultura. Cada país es clasificado dentro de tres categorías de riesgo de deficiencia de zinc con base en la prevalencia del retraso en el crecimiento y el adecuado contenido de zinc en los alimentos (50).

Países con alto riesgo de deficiencia de zinc son los que presentan un retraso en el crecimiento infantil de más de 20% y prevalencia estimada de inadecuada ingesta de zinc de más de 25%. Países con riesgo medio de deficiencia de zinc son los que presentan un retraso en el crecimiento infantil entre el 10 y el 20%, con una prevalencia estimada de inadecuada ingesta de zinc entre el 15 y el 25%, entre tanto que países con bajo riesgo de deficiencia de zinc son los que tienen prevalencia de retraso en el crecimiento infantil de menos del 10% y un consumo inadecuado de zinc inferior al 15% (50).

Con base en lo antes mencionado, la prevalencia de deficiencia de zinc es alta en el sur de Asia, la mayoría de África subsahariana y partes de Centro y Sur América. En los países clasificados con deficiencia de zinc, todos los niños son considerados con riesgo (50). Para Colombia, considerando el porcentaje estimado de riesgo poblacional de inadecuada ingesta de zinc de 27,4% y la prevalencia de retraso del crecimiento (altura para la edad menor de -2 desviaciones estándar) de 15%, se clasifica según el IZiNCG en una categoría de riesgo moderado (15).

Según la Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia ENSIN del 2010, el 43% de los niños entre 1 y 4 años tienen deficiencia de zinc, es decir, dos de cada cinco niños menores de 5 años presentaron deficiencia de zinc. Los más afectados son los del área rural, independientemente de la edad, el sexo o el nivel socioeconómico (16).

2.2.1 Factores que predisponen al déficit de zinc

Se ha estimado que aproximadamente un tercio de la población mundial vive en países identificados por tener un alto riesgo de deficiencia de zinc, siendo los grupos con mayor riesgo los lactantes nacidos pre-término, lactantes pequeños para su edad gestacional, los niños en la etapa de destete, los niños en recuperación de una desnutrición, las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia y los ancianos (13).

Deficiencias marginales de zinc se pueden producir debido al aumento en las pérdidas de este mineral por diarreas crónicas, enteropatía por gluten, fibrosis quística, anemia de células falciformes, retraso en el crecimiento, cirrosis hepática, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome de intestino corto e insuficiencia pancreática, entre otros (51).

Las reservas corporales de zinc también pueden disminuir en traumatismos, quemaduras, pérdida de sangre, isquemia severa, cirugía mayor o infección severa. Además, los niveles séricos de zinc se pueden bajar por hipo albuminemia, estrés agudo, embarazo y el uso de anticonceptivos orales (39,52), sin embargo y, aunque estos factores pueden contribuir al desarrollo de deficiencias de zinc, es probable que la causa más común sea inadecuada ingesta de zinc absorbible en la dieta (15).

La deficiencia de zinc en muchas poblaciones puede ser atribuible a problemas sociales y económicos subyacentes, como la pobreza, la mala calidad de suministro de alimentos, la falta de educación, y elevada exposición a los agentes patógenos debido al mal saneamiento ambiental (15). Sumado a esto, en países occidentales en vía de desarrollo, el tipo de alimentación impulsado por costumbres étnicas y culturales puede poner en peligro la biodisponibilidad en la dieta del zinc (53). Es así como la ingesta baja de alimentos como la carne y pescado, sumado al alto consumo de cereales sin refinar, frutos secos, legumbres y alimentos vegetales que contienen niveles altos de ácido fítico, contribuyen al bajo consumo y absorción del zinc en la dieta. Por lo tanto, la mayoría de los grupos en riesgo de ingestas inadecuadas de alimentos ricos en zinc son las personas vegetarianas, así como los niños preescolares y mayores, que con frecuencia consumen pequeñas cantidades de alimentos con carne (4).

2.2.2 Fitatos y otros compuestos que alteran la absorción del zinc

El zinc se encuentra en una amplia variedad de alimentos, pero tienen mayores concentraciones alimentos de origen animal, en particular en las vísceras, carne de res, cerdo, aves, pescados y mariscos, y con menor cantidad en los huevos y los productos lácteos. El contenido de zinc es relativamente alto en los frutos secos, semillas, legumbres y granos enteros-cereales, y es menor en los tubérculos, cereales refinados, frutas, y verduras (15).

Se puede alterar la proporción de zinc que se absorbe en el intestino, debido a interacciones físico-químicas con los fitatos y el calcio de la dieta (15). El mio-inositolhexafosfato (ácido fítico o fitato) se compone de un anillo de seis grupos de éster de fosfato. El fitato es una molécula de almacenamiento de fósforo con un alto contenido natural en las semillas, incluyendo los granos de cereales, frutos secos y legumbres, y un contenido más bajo en otros alimentos como frutas, hojas y otros vegetales. En las legumbres, el fitato se distribuye uniformemente, mientras que en los cereales en general se concentra en el salvado, en el maíz y su mayoría en el germen. Los fitatos son potentes quelantes de minerales, incluyendo el zinc (15). Debido a que los fitatos no pueden ser digeridos o absorbidos en el tracto intestinal humano, los minerales unidos al fitato también pasan a través del intestino sin absorberse ya que el tracto gastrointestinal de los seres humanos carece de actividad fitasa significativa (54).

En un estudio entre adultos suecos sanos, Fredlund et al. Investigaron el impacto de la adición de diferentes cantidades de fitato a rollos de trigo de pan en la absorción del zinc. El zinc contenido se ajustó a 3,1 mg por la adición de cloruro de zinc. Los investigadores encontraron una disminución progresiva en la absorción de zinc cuando se agregaron cantidades crecientes de fitato (54).

Otro factor que puede intervenir en la adecuada absorción del zinc es el consumo en fórmulas de multi-nutrientes, en estos casos, se recomienda que los compuestos de zinc de mejor absorción deben ser seleccionados para evitar interacciones antagonistas entre este y otros minerales ya que interacciones con el calcio, el hierro y el cobre han sido descritas (15).

El calcio, tiene un efecto inhibitorio sobre la absorción del zinc, aunque esto sólo puede ocurrir cuando el fitato también está presente en la dieta. El efecto inhibitorio del calcio puede deberse a la formación de complejos insolubles de calcio, zinc y fitatos en el tracto intestinal (15,55).

Una forma de aumentar la absorción de zinc es aumentando el contenido de proteína en la dieta. Proteínas de origen animal, como la carne y los huevos, proteínas de suero, parecen tener mejor efecto sobre la absorción de zinc, sin embargo proteínas como la contenida en la caseína puede ser inhibitoria (15,55).

Se requieren más estudios para determinar las implicaciones de las interacciones de nutrientes / alimentos sobre la absorción de zinc, y para evaluar la eficacia de diferentes dosis de zinc de acuerdo con el método de administración, ya que muy pocos de los ensayos de complementación con zinc han dado detalles sobre si los complementos fueron administrados con o sin alimentos. Por lo tanto, es difícil evaluar si los alimentos pueden haber afectado la eficacia de las intervenciones (15).

2.2.3 Diagnóstico de la deficiencia de zinc

El diagnóstico de deficiencia de zinc en seres humanos es difícil pues aún no existe un marcador suficientemente sensible para su detección de manera individual, sin embargo los indicadores bioquímicos son un medio objetivo y cuantitativo para evaluar el estado de zinc de una población. Ellos son útiles para identificar subgrupos en poblaciones específicas que están en mayor riesgo de deficiencia de zinc y por lo tanto se pueden utilizar para orientar las intervenciones para estos grupos de alto riesgo (15).

Niveles de zinc en plasma y en pelo han sido estudiados como medios para determinar la posibilidad de déficit en los tejidos. Algunos estudios han propuesto pruebas de reacción en piel in vivo para determinar antígenos como un método para evaluar el estado nutricional de zinc, sin embargo estos resultados no han sido confirmados y existe duda en cuanto a su validez dado el pequeño número de sujetos estudiado y la insuficiencia de análisis estadístico utilizado por estos autores. El panorama se complica además por el hecho de que los niveles de zinc en plasma, tejidos y orina puede reflejarla ingesta alimentaria de las poblaciones de referencia y no el verdadero límite entre el valor de nutrición normal y estados carenciales (51), sin embargo en la actualidad el zinc sérico es aceptable para evaluación a nivel poblacional (13).

En deficiencias marginales de zinc, los niveles en suero y en cabello no se ven mayormente afectados debido a su eficiente regulación homeostática. Sólo en deficiencias severas estos parámetros se correlacionan eficazmente con el estado de zinc e incluso el contenido en el cabello puede estar falsamente incrementado por disminución en la tasa de crecimiento capilar y se han informado concentraciones por debajo de 50 g/dl en suero y de 170 g/g en cabello (15).

Al igual que con otros nutrientes, una serie de técnicas generales se puede utilizar para estimar el riesgo de deficiencia de zinc en individuos o poblaciones. Estos se clasifican de la siguiente manera:

1. La presencia o prevalencia de los resultados clínicos de la deficiencia de zinc (por ejemplo, retraso del crecimiento, diarrea), u otros factores ecológicos asociados con el riesgo de deficiencia de zinc o el riesgo de ingestas inadecuadas de zinc.
2. Evaluación de la adecuada ingesta dietética de zinc en relación con los requisitos teóricos de zinc.
3. Medidas bioquímicas de la concentración de zinc, en fluidos biológicos o tejidos, evaluado en comparación con los valores de referencia o puntos de corte establecidos.
4. La medición de las respuestas funcionales después de la ingesta de complementos de zinc adecuado.

La selección de los indicadores de riesgo a utilizar dependerá de los objetivos específicos de la evaluación y los recursos disponibles. Lo ideal sería que varias de estas medidas se utilicen en combinación, o en diferentes etapas de la evaluación (15).

2.2.3.1 Concentraciones plasmáticas de zinc

El zinc es transportado en sangre vinculado principalmente a la albúmina (70%), el resto está unido estrechamente con la α -2-macroglobulina (18%) y otras proteínas como la transferrina y la ceruloplasmina. Una cantidad muy pequeña (0,01%) hace un complejo con aminoácidos, especialmente la histidina y la cistina. Mecanismos homeostáticos mantienen las concentraciones séricas de zinc en personas sanas dentro de un rango estrecho (alrededor de 12 a 15 mmol/L, 78 a 98 mg/dL), incluso en presencia de una marcada variación en la ingesta de zinc, transportadores de la familia ZIP (proteínas Zrt-) y ZNT (SLC30) se encargan de esta regulación (4).

La concentración de zinc en suero aumenta cuando las personas consumen complementos de zinc, además de su dieta habitual, independientemente de los niveles séricos iniciales. Por lo tanto, los niveles séricos de zinc reflejan el consumo de una persona normal de este nutriente en las semanas anteriores o meses en la población (15).

Las concentraciones séricas de zinc varían hasta en un 20% durante un período de 24 horas, en gran parte debido a los efectos de la ingestión de alimentos. Después de una comida, se da un aumento inmediato inicial, tras lo cual la concentración disminuye progresivamente durante las próximas cuatro horas y hasta que se eleve nuevamente con la próxima comida (15). Durante la noche, la concentración de los niveles séricos de zinc aumenta ligeramente, por lo que los niveles más altos del día generalmente se ven en la mañana (15).

Algunos factores pueden afectar la concentración de zinc en suero: Las concentraciones séricas de zinc se reducen durante las infecciones y la inflamación aguda, probablemente debido a la redistribución de zinc desde el plasma hacia el hígado, mientras que los desgarros musculares pueden liberar zinc a la circulación y aumentar su concentración sérica. Por estas razones, la concentración sérica de zinc no puede ser un indicador fiable del estado de zinc de un individuo. Sin embargo, la distribución de los niveles séricos de zinc una muestra representativa de una población se puede utilizar para evaluar el riesgo de deficiencia en esa población (15).

Concentraciones elevadas de proteína C reactiva u otros marcadores de la respuesta de fase aguda se pueden utilizar para indicar la presencia de infección y debe tenerse en cuenta en la interpretación de los resultados, para evitar la posibilidad de sobre estimar la prevalencia de bajas concentraciones de zinc sérico debido a infecciones simultáneas (2).

En la actualidad la OMS, la UNICEF, OIEA, y el IZiNCG conjuntamente recomiendan el uso de la concentración sérica de zinc como único marcador para la evaluación del estado del zinc a nivel poblacional (4,15).

Los puntos de corte estadísticos para las concentraciones séricas de zinc han sido desarrollados considerando los resultados obtenidos a partir de una muestra representativa de personas entre 3 y 74 años de edad a partir de la encuesta NHANESIIIEE.UU (the Second National Health and Nutrition Examination Survey) y representan el percentil 2,5 de los niveles séricos de zinc en hombres y mujeres menores de 10 años de edad, y mayores de 10 años presumiblemente sanos con depósitos adecuados de zinc (4,56).

Se ha encontrado que la distribución de los valores séricos de zinc varía por grupo de edad, en el estado de ayuno, el tiempo del día, y la presencia de enfermedades. El punto de corte sugerido para las concentraciones séricas de zinc de los niños pequeños es de 9,9 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (65 $\mu\text{g}/\text{dl}$) si se examinan en la mañana sin ayuno, y de 8,7 $\mu\text{mol} / \text{l}$ (57 $\mu\text{g} / \text{dl}$) si se estudian por la tarde (57). En la Tabla 2 se observan los puntos de corte para los niveles bajos de zinc en plasma según edad, sexo y tiempo de ayuno.

Tabla No. 2 - Niveles bajos de zinc sugeridos en suero $\mu\text{g}/\text{dl}$ (mmol/l)* por edad, sexo y tiempo desde el último alimento¹

Hora de toma de medición	Niños	Mujeres	Hombres
	<10 años	>10 años	>10 años
Matutina en ayunas	no disponible	70 (10,7)	74 (11,3)
Matutina sin ayuno	65 (9,9)	66 (10,1)	70 (10,7)
Tarde sin ayuno	57 (8,7)	59 (9,0)	61 (9,3)

* Factor de conversión: $\text{mmol}/\text{l} = (\mu\text{g}/\text{dl}) / 6.54$.

Ayuno se define el no consumo de alimentos o bebidas en las últimas 8 horas

¹Tomado de: Hotz C, Pearson J, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). *Am J Clin Nutr.* 2003;(78):756-64 (52)

Los puntos de corte más bajos para niños y niñas de 3 a 9 años fueron unificados debido a que la diferencia entre los sexos fue insignificante. Los puntos de corte para los niños menores de tres años de edad no se dan ya que las concentraciones séricas de zinc no se midieron en la encuesta NHANES II. Sobre la base de datos de cuatro estudios en niños sanos de menos de cinco años de edad, el uso de un valor de referencia único, basado en los datos de NHANES II, es el recomendado todos los niños de más de 1 año de edad, aunque un punto de corte diferente pueden ser necesario para los bebés (4).

El desarrollo de una medida fiable para evaluar deficiencia leve o moderada en el estado de zinc es necesario para mejorar la comprensión de la posible asociación entre el estado de zinc y el riesgo de desarrollar varias enfermedades crónicas. Una herramienta de este tipo serviría para identificar las subpoblaciones que están en riesgo de deficiencia de zinc como indicador objetivo para determinar la necesidad de la iniciación de complementos de zinc o fortificación de los alimentos (58).

2.2.3.2 Concentraciones de zinc en pelo

A diferencia de niveles séricos de zinc, las concentraciones de este mineral en el cabello son más estables y no se ven afectadas por variaciones diurnas, ayuno prolongado, el consumo de comida, o infección aguda. La recolección de muestras de cabello es menos invasiva que la extracción de sangre, y puede ser más apropiada en algunas poblaciones donde la recolección de sangre no es culturalmente aceptable, en particular de los niños pequeños. A diferencia de la sangre, las muestras de cabello no tienen que ser procesadas en el campo y la refrigeración no es necesaria (15).

Las limitaciones de la utilización de la concentración de zinc en el cabello incluyen la limitada disponibilidad de datos de referencia, y algunos problemas en la interpretación de los resultados. Los puntos de corte que se utilizan actualmente para los niños pueden no ser aplicables a adolescentes o adultos. La controversia está en tener concentraciones aparentemente normales o incluso altas de zinc en el cabello en niños malnutridos y niños con retardo del crecimiento lineal. Los efectos de estos posibles factores de confusión deben ser considerados en la interpretación de los resultados (15).

2.3 Fortificación y complementación con zinc

La complementación se refiere al suministro adicional de nutrientes, por lo general en forma de algún producto químico (o farmacéuticos), en lugar de los alimentos(15), diferente a la fortificación de los alimentos que es la adición deliberada de uno o más nutrientes a los alimentos en particular, a fin de aumentar la ingesta de estos nutrientes y corregir o prevenir una deficiencia demostrada, de tal modo que proporcionen algún beneficio en salud (54).

Los programas de complementación son particularmente útiles en subgrupos vulnerables de la población cuyo estado nutricional debe mejorar dentro de un relativo corto período de tiempo. En muchos casos, sin embargo, los programas de complementación puede ser la única estrategia eficaz para alcanzar metas en determinados grupos objetivo, tales como poblaciones vulnerables que no puede ser alcanzadas por los programas de fortificación debido a la falta de acceso a los alimentos procesados, o en niños pequeños y mujeres embarazadas cuyos requisitos de zinc no se cumplan (15).

Varios factores deben considerarse en el desarrollo de programas: La forma físico química de los compuestos de zinc, la dosis y frecuencia de administración, la posible inclusión de otros micronutrientes en el complemento, la administración de complementos con o sin alimentos, el sistema de envasado y distribución, y cualquier posible riesgo de toxicidad (15).

2.3.1 Composición química de los compuestos de zinc

Hay varias formas químicas de zinc que pueden ser utilizados para el consumo humano. La elección de una forma química especial se basa en su solubilidad en agua, solubilidad intragástrica, sabor, costo, efectos secundarios y seguridad (59).

Los compuestos solubles en agua son preferibles porque son absorbidos de manera más eficiente. Varios estudios han evaluado la absorción de las diferentes formas químicas de los compuestos de zinc (sulfato, acetato, aminoato, ascorbato, citrato, gluconato, histidina, óxido de metionina y picolinato), con resultados variables y a veces contradictorias en términos de su absorción (52,60). En general, compuestos solubles en agua, como sulfato de zinc (Figura 1), el acetato de zinc y el gluconato de zinc, se consideran de más fácil absorción que los compuestos con limitada solubilidad a pH neutro (15).

Tabla No. 3 - Características de los compuestos gras de zinc disponibles para la complementación, fortificación y costo¹

Compuesto	Color	Sabor	Olor	solubilidad en agua	Costo por Kg compuesto (US\$) ²	Costo por Kg zinc (US\$) ²
Acetato de zinc	Blanco	Astringente	Leve a ácido acético	Soluble	10,2	28,6
Carbonato de zinc	Blanco	Astringente	Inodoro	Insoluble	16	30,7
Citrato de zinc	Blanco	Astringente	Inodoro	Soluble	32,5	67,8
Gluconato de zinc	Blanco		Inodoro	Ligeramente soluble	8	23,4
Lactato de zinc	Blanco		Inodoro	Soluble	20,9	145,6
Zinc metionina	Blanco	Ligeramente amargo y agrio	Vainilla	Ligeramente soluble	25,4	83,4

Oxido de zinc	Blanco, gris, blanco- amarillo		Inodoro	Soluble	4,5	5,6
Estearato de zinc	Blanco		Ligero	Insoluble	4,9	47,4
Sulfato de zinc anhidro	Sin color		Inodoro	Soluble	10,4	25,7
Sulfato de zinc Heptahidratado	Sin color	Astringente	Inodoro	Soluble	10,4	25,7

¹Adaptado de: International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) Technical Document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food and Nutrition Bulletin*, 2004, 25 (supplement 2): s29-204. ² Costo en el año 2001.

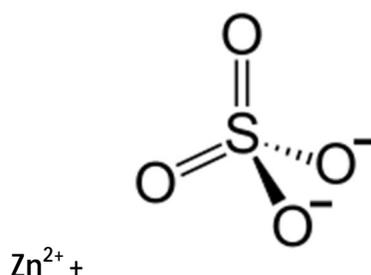
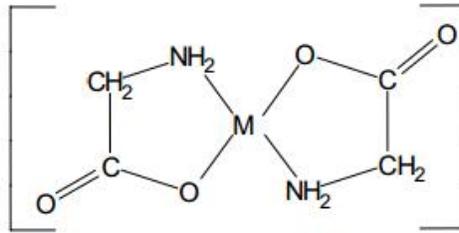


Figura 1. Composición química del Sulfato de zinc ($ZnSO_4$)

Algunos compuestos como el zinc aminoquelado (zinc histidina (22) y zinc metionina) han mostrado menor riesgo de unirse a los fitatos en el intestino (61), mejor absorción a nivel intestinal, y mayores niveles de zinc en sangre (62).

Otro compuesto aminoquelado utilizado ha sido el zinc aminoquelado bisglicinado (Figura 2) que consiste en un ion metálico bivalente, es decir, Zn^{2+} , vinculado a dos moléculas del aminoácido glicina. El metal se une al grupo carboxilo y el grupo -amino de la glicina con enlaces covalentes coordinados para formar dos anillos heterocíclicos. Este metal ligado en relación de 1:2 restringe la reacción con los inhibidores de la absorción en la dieta de metales y no participa en reacciones de oxidación (34).



Adaptado de: Aguilar F, Autrup H, Barlow S, Castle L, Crebelli R. Opinion on certain bisglycinates as sources of copper, zinc, calcium, magnesium and glycinate nicotinate as source of chromium in foods intended for the general population and foods for particular nutritional uses. The EFSA Journal. 2008;718:3-26.

Figura 2. Composición química del zinc aminoquelado.

Estudios han demostrado que la absorción de minerales en forma de quelatos es más efectiva que los minerales que están presentes en el estado catiónico. Al parecer, esto se debe a que los minerales catiónicos deben ser quelados por las proteínas de la pared celular antes de su absorción, lo que enlentece el proceso. Como en el borde en cepillo de la membrana celular no es necesaria la quelación adicional de los aminoácidos, favorece que el transporte de membrana sea más rápido (34).

Algunos estudios realizados en animales sobre la absorción de zinc quelado por aminoácidos (63) concluyen que la absorción intestinal de zinc es significativamente mayor para la solución de zinc quelato en comparación con la absorción de sulfato de zinc, óxido de zinc y carbonato de zinc (35).

Gandia P. et al., compararon la biodisponibilidad oral del zinc aminoquelado con el gluconato de zinc, concluyendo que el zinc aminoquelado es mejor tolerado. Además que el mineral aminoquelado incrementa significativamente la absorción oral del zinc (+43,4 %) comparado con el gluconato de zinc (23).

En otro estudio donde se evaluó la biodisponibilidad del zinc a partir de complejos de zinc histidina en comparación con el sulfato de zinc en 10 voluntarios sanos, se determinó que la ingesta de zinc quelatado con histidina aumentó en una proporción de 1:2 a 1:12 la concentración sérica de zinc 25 % más que la ingestión de sulfato de zinc. La captación calculada fue de 30 a 40 % mayor con zinc histidina, en comparación con el sulfato de zinc. La excreción urinaria no fue diferente en las dos preparaciones. El consumo de 15 mg de zinc complejo histidina (1:2) dio una respuesta idéntica en suero que 45 mg de zinc sulfato lo que sugiere que el complejo zinc histidina se absorbe mejor y, es más biodisponible que el sulfato de zinc (22).

Algunas sales de zinc son problemáticas por su sabor desagradable causando síntomas como náuseas evidentes a mayor dosis. Existe poca información sobre la biodisponibilidad

de los diferentes complementos de zinc con la presencia de inhibidores de la absorción de zinc en la dieta así como su interacción en caso de inclusión simultánea de zinc con complementos que contienen hierro y otros micronutrientes (64).

La promoción del uso de los complementos y fortificación de alimentos con zinc, especialmente los alimentos consumidos comúnmente por los niños pequeños es otro tema de discusión. Sin embargo, las políticas globales y recomendaciones para las intervenciones con zinc son pocas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda el zinc como parte de la mezcla de minerales utilizados en la preparación de alimentos para el tratamiento de la desnutrición severa, o más recientemente en el tratamiento de la diarrea (36).

El costo de la adición de zinc en la fortificación de alimentos es mínimo en comparación con los costos de fabricación y distribución. Una revisión informal de los proveedores a granel reveló que el precio del zinc (por miligramo, como sulfato) va desde un tercio a tres veces mayor que el precio del hierro (por miligramo, como sulfato ferroso), dependiendo de la pureza de la sal (64).

2.3.2 Requerimientos y dosis del zinc en el ser humano

Los requerimientos fisiológicos promedio de zinc se definen como la cantidad de zinc que debe ser absorbido para compensar la cantidad que se pierde tanto a nivel intestinal como por otros sitios (orina, pérdidas por piel, cabello, uñas y sudor) en adolescentes y adultos, semen y menstruación. En niños también hay que sumar la cantidad de zinc utilizada para el crecimiento(13). Las pérdidas totales de zinc endógeno se calculan en 0,064 mg / kg / día para niños de 6 a 11 meses de edad y 0,034 mg / kg / día para los niños a partir de un año de edad (es decir, las pérdidas urinarias 0,0075 mg / kg / día, la superficie pérdidas de 0,0065 mg / kg / día, y las pérdidas intestinales de 0,05 mg / kg / día para los niños entre 6 y 11 meses o 0,02 mg / kg / día para niños de un año y mayores) 15).

A partir de la estimación de las exigencias fisiológicas de zinc, se ha calculado el requerimiento promedio estimado (EAR, siglas en inglés), que representa el nivel de ingesta mediante el cual el 50 % de la población cubre sus requisitos fisiológicos. Debido a que los valores varían entre individuos, se fija la ingesta dietética recomendada (RDA, siglas en inglés) a 2 desviaciones estándar del EAR, asegurando que la gran mayoría de la población (97,5%) cubra sus requerimientos fisiológicos. La RDA se define de acuerdo con la edad, el sexo y el tipo de dieta que se consume (13) (Tabla 4).

Tabla No. 4 - Ingesta dietética recomendada (RDA) y límites superiores (UL) para zinc por edad, sexo y tipo de dieta¹

Edad	Genero	RDA (mg/día)		UL (mg/día)
		Dieta mixta o vegetariana refinada	Dieta no refinada basada en cereales	
6 - 11 mese	M/F	4	5	6
1 - 3 años	M/F	3	3	8
4 - 8 años	M/F	4	5	14
9 - 13 años	M/F	6	9	26
14 - 18 años	M	10	14	44
14 - 18 años	F	9	11	39
Embarazo	F	11	15	39
Nodriz	F	10	11	39
19 años	M	13	19	40
19 años	F	8	9	40
Embarazo	F	10	13	40
Nodriz	F	9	10	40

M: hombre, F: mujer

¹Adaptado de: International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) Technical Document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food and Nutrition Bulletin*, 2004, 25 (suplement 2): s29-204.

Los comités de la OMS estiman los requerimientos fisiológicos de zinc durante la niñez mediante la extrapolación de los datos utilizados para estimar las pérdidas endógenas en los adultos. El International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) prefiere seguir el enfoque factorial utilizado por el IOM (the Institute of Medicine) y el FNB (the Food and Nutrition Board) basados en las pérdidas intestinales estimadas de zinc endógeno (obtenidas por el IZiNCG) y utilizar las referencias de peso corporal del NCHS (the National Center for Health Statistics) /CDC (the Centers for Disease Control and Prevention) / OMS (15). La dosis diaria recomendada de zinc se resume por grupos de acuerdo a la edad, estos se han previsto para evitar la posibilidad de sobredosificación crónica y se han basado en los niveles de dosificación utilizados en la administración de complementos de zinc en múltiples revisiones y ensayos clínicos. La tabla 5 muestra las dosis diarias de complementos de zinc recomendadas por el IZiNCG según edad y sexo.

Tabla No. 5 - Dosis diarias de complementos de zinc sugeridas por el IZiNCG¹

Edad, sexo	Dosis (mg/d)
7 - 11 meses	5
1 - 3 años	5
4 - 8 años	10
9 - 13 años	10
14-18 años, M	10
14 - 18 años, F	10
Embarazada	20
Nodriz	20
19 años, M	20
19 años, F	20

M: hombre, F: mujer

¹Adaptado de: International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) Technical Document #1. *Food and Nutrition Bulletin*, 2004, vol. 25, no. 1 (supplement 2)

Respecto a la frecuencia en la administración del zinc, la en la mayoría de ensayos clínicos lo suministran diariamente durante un largo período de tiempo en caso de complementarlo (28), sin embargo, algunas evidencias sugieren que el suministro del zinc con menor frecuencia puede ser igual de eficaz.

Brooks et al. evaluaron el efecto de 70mg de zinc semanal suministrado durante 12 meses en la incidencia de la diarrea y la infección respiratoria en 1.665 niños de 60 días-12 meses de edad. Encontraron efecto significativo en la incidencia de la diarrea entre el grupo de zinc y en el grupo placebo (65).

Gupta et al. en un estudio realizado en India en 280 niños entre 6 y 41 meses compararon tres grupos: uno recibió 50mg zinc una dosis semanal, el otro zinc 10 mg día por 5 días /semana y el otro placebo durante 16 semanas. No hubo diferencias en la incidencia de diarrea entre el zinc suministrado diariamente y semanalmente (66).

Por lo tanto, es concebible que el impacto del zinc, dura más que el período durante el cual los depósitos rápidamente intercambiables de zinc se expanden. Dados los pocos estudios de comparación directa de la eficacia entre los complementos consumidos diario y semanalmente, en la actualidad la recomendación es el suministro diario de los complementos de zinc (5 a 7 días en la semana) sin embargo, son necesarios más estudios para comparar la eficacia de diferentes regímenes de dosificación del zinc exclusivo o en combinación con otros nutrientes (15).

2.4 Toxicidad del zinc

El zinc prácticamente no es tóxico para los organismos vivos. Es el único elemento que no es citotóxico, cancerígeno, mutagénico ni teratogénico. El zinc no se almacena en el cuerpo y la ingesta excesiva da como resultado reducción de la absorción y el aumento de su excreción (40). El cuerpo humano dispone de mecanismos eficaces, tanto a nivel sistémico como celular para mantener su homeostasis. En consecuencia, el zinc tiene una toxicidad baja y la intoxicación con zinc es un evento relativamente raro cuando consume en dosis adecuadas (9).

En comparación con varios otros iones metálicos con propiedades químicas similares, el zinc es relativamente inofensivo, solo la exposición a dosis altas tiene efectos tóxicos. Además de la intoxicación aguda, los complementos de zinc en altas dosis a largo plazo interfieren con la absorción de cobre, por lo tanto, muchos de sus efectos tóxicos son, de hecho, debido a la deficiencia de cobre (9).

2.4.1 Toxicidad aguda

La toxicidad aguda es infrecuente en los seres humanos. Brown et al. describen varios casos de intoxicación alimentaria ocasionados por el almacenamiento de alimentos o bebidas en contenedores galvanizados. La ingestión o administración de incluso muy grandes cantidades de zinc y sus compuestos no tienen consecuencias perjudiciales a largo plazo. En el hombre las reacciones sistémicas adversas solo se observan ya sea por la inhalación de vapores de óxido de zinc o por la ingesta accidental de grandes cantidades del metal (40).

2.4.2 Efectos adversos del consumo de zinc

La ingesta prolongada de complementos de zinc entre 50mg/día hasta 300mg/día se han asociado con leucopenia, neutropenia, anemia sideroblástica, disminución de las concentraciones plasmáticas de cobre y disminución de la actividad de las enzimas que contienen cobre: superóxido dismutasa eritrocitaria y ceruloplasmina, alteración en el metabolismo de las lipoproteínas y alteración en la función inmune. Muchos de estos cambios bioquímicos y fisiológicos son similares a los observados durante la deficiencia de cobre (40).

El consumo de zinc en dosis fisiológicas es seguro, aunque hay posibles efectos secundarios que deben ser considerados. Dosis moderadas de complementos de zinc pueden dar un sabor metálico e inducir náuseas y vómito. Estos síntomas, sin embargo, no han sido reportados como importantes en la mayoría de ensayos clínicos que utilizaron complementación con zinc a corto plazo para la prevención o el tratamiento de la diarrea aguda o las infecciones respiratorias (14).

Dentro de los efectos secundarios de los complementos del zinc vía oral se han encontrado que el uso de acetato de zinc y sulfato de zinc vía oral puede producir náuseas, y síntomas dispépticos en dosis única de 50mg de sulfato de zinc vía oral. Dosis de sulfato de zinc y gluconato de zinc entre 10-20mg día vía oral se ha encontrado que son bien toleradas (64).

Patro et al. En un metaanálisis sobre el manejo de la diarrea aguda, evaluaron ocho ensayos clínicos donde suministraron zinc sulfato, tres ensayos con gluconato de zinc, tres ensayos clínicos con acetato de zinc, las dosis de zinc fluctuaron entre 5-45mg, la duración de la complementación estuvo entre 5 y 15 días. Cinco ensayos clínicos (n = 3156) mencionaban datos relacionados con el número de pacientes que vomitaron durante el estudio. Más niños vomitaron en el grupo de complementación con zinc (RR: 1,22; IC 95%: 1,05 1,43), con un RD estimado de 0,04 (IC 95%: 0,03 0,10) en comparación con los grupos que no recibieron complementos (19).

Vakili R. et al. en un ensayo clínico donde evaluaron el efecto del zinc en el resfriado común, estudiaron 200 niños entre 6 y 10 años que recibieron 10mg zinc sulfato vía oral, 6 días a la semana durante 5 meses, encontrando que tres niños se quejaron de síntomas gastrointestinales leves sin tener que ser excluidos del estudio (67).

Kurugol et al. en otro ensayo clínico evaluaron el efecto profiláctico y terapéutico de 15 mg día de sulfato de zinc por 7 meses en el resfriado común en 200 niños. La frecuencia de efectos secundarios fue similar en ambos grupos, los más comunes: mal sabor, irritación en la boca, cefalea y náuseas; dos discontinuaron el consumo del complemento por mal sabor (20).

Lind et al. en un ensayo clínico sobre el efecto del hierro, placebo o zinc sobre el crecimiento y la morbilidad por diarrea e infección respiratoria en 680 niños entre 6 y 12 meses de edad quienes recibieron zinc durante 12 meses, no encontraron diferencia entre los grupos placebo y zinc ($p= 0,34$) (68).

Umeta et al. suministraron zinc sulfato a 100 niños entre 6 y 12 meses divididos en dos grupos: Bien nutridos y desnutridos (talla para la edad, Z score <-2), durante 6 meses. Encontraron que el zinc redujo el vómito y la anorexia en los niños desnutridos ($p:<0.01$) (69).

Lazerini M y Ronfani L, en un metaanálisis sobre el zinc oral en el tratamiento de la diarrea, evaluaron el reporte de efectos adversos del zinc. Nueve estudios suministraron 20mg de zinc día y dos estudios 40mg de zinc al día vía oral, ocho estudios reportaron vómito que fue significativamente más común en el grupo de zinc (RR 1,59; IC 95 %: 1,27-1,99 REM; 5189 niños, 10 estudios, 12 comparaciones), en grupos con todas las edades. La heterogeneidad fue significativa entre los ensayos clínicos ($p= 0,001$). Tres ensayos clínicos

reportaron niveles de cobre, sin diferencias estadísticas entre el grupo de zinc y el placebo (70).

Singh M y Das RR, en un metaanálisis sobre el zinc en el resfriado común, incluyeron diez estudios que mencionaban cualquier efecto adverso. La incidencia de al menos un efecto adverso fue mayor en el grupo de zinc (OR 1,59; IC 95%: 0,97 -2,58) ($p= 0,06$) que el grupo control. Entre los eventos individuales, el mal sabor (OR 2,64; IC 95%: 1,91-3,64) ($p < 0,00001$) y las náuseas (OR 2,15; IC 95%:1,44 - 3,23) ($p= 0,002$) presentaron una alta incidencia en el grupo de zinc. No encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en la incidencia de constipación, diarrea, dolor abdominal, sequedad en la boca, e irritación oral ($p= >0,05$) (32).

Gupta DN et al. estudiaron 280 niños entre 6 y 41 meses de edad, un grupo recibió 10mg de zinc diario por 5 días a la semana y el otro grupo 50mg de zinc en una sola dosis semanal y el tercer grupo recibió placebo, con complementación durante 16 semanas; en esta investigación no se evidenciaron efectos adversos en ninguno de los grupos (66).

Bhandari N et al. evaluaron el efecto del zinc en niños con diarrea, para esto suministraron gluconato de zinc 10mg a niños menores de 6 meses y 20mg a niños mayores, entre 6 y 30 meses de edad durante 4 meses. Encontraron un pequeño pero significativo incremento en el número de días con vómito en el grupo de zinc (4,3 [desviación estándar (SD): 5,8] vs 2,6 [SD 3,9] días; diferencia de medias: 1,7 [IC 95%: 1,3 2,1] días) (71).

El International Zinc Nutrition Consultative Group en el año 2004 publicó las recomendaciones de los límites superiores en las dosis de aceptadas que no producen efectos secundarios. Estas recomendaciones se basan en las sugerencias de la OMS, la FNB/IOM y el IZiNCG. (Tabla No 6).

Tabla No. 6 Límites superiores o niveles en que no se observan efectos adversos para la ingesta de zinc según etapa de la vida, desarrollado por los comités de expertos de la OMS, FNB /OIM Y EL IZiNCG¹

Edad/sexo	OMS		Revisión sugerida por IZiNCG		FNB/IOM
	Límite superior (mg/d)	Edad/sexo	No se observan efectos adversos (mg/d)	Edad/sexo	Límite superior (mg/d)
0-6meses		0-5meses		0-6meses	4
1-12meses	13	6-11meses	6	7-12meses	5
1-3 años	23	1-3años	8	1-3años	7
3-6años	23	4-8años	14	4-8años	12

6-10 años	28				
10-12 años, M	34	9-13años	26	9-13años	23
10-12 años, F	32				
12-15 años, M	40				
12-15 años, F	36				
15-18años, M	48	14-18años,M	44	14-18años,M	34
15-18años, F	38	14-18años,F	39	14-18años,F	34
18-60+años, M	45	19años,M	40	19años,M	40
18-60+años, F	45	19años,F	40	19años,F	40

M:hombre, F:mujer

FNB : Food and Nutrition Board (United States of America) IOM : Institute of Medicine (United States of America).

¹Adaptado de International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) Technical Document #1. *Food and Nutrition Bulletin*, 2004, vol. 25, no. 1 (supplement 2), pag 120 (15).

2.5 Deficiencia de zinc y enfermedad

La deficiencia de zinc es uno de los diez factores que más contribuyen a la carga de enfermedad en los países en desarrollo. Dado que el problema fue manifestado en el Informe Mundial de la Salud de 2002, se hizo un llamado a aumentar los programas de complementación y fortificación de alimentos y entre ellos las intervenciones con zinc aparecieron entre las propuestas para reducir la mortalidad infantil en un 63% en el mundo (36,72).

El zinc es un micronutriente esencial, su deficiencia puede llevar a un mayor riesgo de enfermedades infecciosas y al retraso en el crecimiento entre los niños menores de 5 años (4). Estudios en Vietnam, México, Guatemala, India, Jamaica, Indonesia, Papúa Nueva Guinea y Perú han evaluado el impacto de los complementos de zinc oral diario suministrado en niños pequeños. Estos estudios demuestran no solo beneficios sustanciales en la diarrea (una reducción en la severidad y la duración de episodios de diarrea, menos episodios de diarrea persistente y disentería y una menor prevalencia de días con fiebre y anorexia) si no también menos episodios de enfermedades respiratorias con menos neumonías, la principal causa de muertes infantiles en la mayoría de los países en desarrollo (73).

2.5.1 Manifestaciones clínicas de la deficiencia de zinc

Muchos sistemas y órganos se ven afectados por las deficiencias graves de zinc, incluido la piel, el sistema digestivo, sistema nervioso central, inmunológico, esquelético y sistema reproductivo. Los síntomas atribuibles a la deficiencia de zinc abarcan un amplio espectro de la enfermedad, dependiendo de la magnitud de la deficiencia (37). El espectro clínico va desde efectos leves por deficiencias marginales hasta síntomas graves.

La deficiencia severa de zinc puede ser hereditaria o adquirida, ambas generan síntomas similares (9), la gravedad de dichos síntomas dependerá del grado de deficiencia y tiempo de evolución.

La más grave de las formas hereditarias es la acrodermatitis enteropática, un raro trastorno metabólico autosómico recesivo que resulta de una mutación en el transportador Zip4 intestinal. Los síntomas de esta condición incluyen lesiones en la piel, alopecia, diarrea, trastornos neuropsicológicos, pérdida de peso, disminución de la función inmune, así como hipogonadismo en los hombres, pudiendo ser mortal en ausencia de tratamiento (74). Se soluciona rápidamente con la ingesta de cantidades elevadas de zinc (36). Si no se trata puede dar lugar a una letalidad global del 18% al 20% (57).

Deficiencias adquiridas de zinc de carácter severo se han observado en pacientes que reciben nutrición parenteral total sin complementos de zinc, después de la ingestión excesiva de alcohol, mala absorción severa, y causas iatrogénicas, como el tratamiento con penicilamina o histidina (58). Los síntomas son en su mayoría similares a las que surgen en la acrodermatitis enteropática (74).

Las manifestaciones clínicas de la deficiencia moderada de zinc se encuentran principalmente en pacientes con baja ingesta de zinc en la dieta, abuso de alcohol, mala absorción y enfermedad renal crónica. Los síntomas incluyen retraso del crecimiento (en niños y adolescentes), hipogonadismo en los hombres, cambios en la piel, falta de apetito, letargo mental, retraso en la cicatrización de heridas, alteraciones del gusto, adaptación a la oscuridad anormal, y anergia (9).

En casos leves de deficiencia de zinc, se ha observado oligospermia, pérdida ligera de peso y hiperamonemia. Una población en la que la deficiencia de zinc leve se produce con alta prevalencia, incluso en los países industrializados, son los niños y los ancianos. En estos casos, una gran proporción tienen niveles bajos en plasma y los estudios indican que la deficiencia de zinc en estos casos contribuye significativamente a una mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas (9,74), siendo muchos de estos pacientes asintomáticos.

2.6 Zinc y el crecimiento

Una de las formas para valorar el estado nutricional es mediante la toma de medidas antropométricas. Las medidas antropométricas permiten hacer una valoración y clasificación del estado nutricional del niño, comparando los resultados con patrones de referencia internacionales para una población sana (75). Las mediciones de peso, edad y talla, se combinan para formar tres indicadores usados para clasificar la desnutrición

infantil en niños menores de 5 años. Para los tres indicadores se considera déficit cuando el Z-score es menor a -2 desviaciones estándar:

- Peso para la edad
- Talla para la edad
- Peso para la talla

Otro indicador es el IMC (Índice de Masa Corporal) para la edad , que permite la detección de problemas nutricionales relacionados con exceso , el uso del IMC es una herramienta útil para la detección temprana de sobrepeso y la obesidad, de manera que puedan realizarse intervenciones tempranas y oportunas (75).

En el contexto colombiano, la resolución 2121 indica que para la clasificación del estado nutricional se adoptan los patrones de crecimiento publicados por la OMS en el 2006 y 2007 para los niños y adolescentes entre 0 y 18 años (76).

Tabla No. 7 - Clasificación del estado nutricional según medidas antropométricas¹

Indicador	Punto de corte (Desviación estándar)	Denominación
Talla para la edad (Talla/Edad)	< - 2	Talla baja para la edad o retraso en la talla
	$\geq - 2 \text{ y } < - 1$	Riesgo de talla baja
	$\geq - 1$	Talla adecuada para la edad
Peso para la edad (Peso/Edad)	< - 2	Peso bajo para la edad o desnutrición global
	< - 3	Peso muy bajo para la talla o desnutrición aguda severa
Peso para la talla (Peso/Talla)	< - 2	Peso bajo para la talla o desnutrición aguda
	$\geq - 2 \text{ y } < - 1$	Riesgo de peso bajo para la talla
	$\geq - 1 \text{ y } \leq 1$	Peso adecuado para la talla
	$> 1 \text{ y } \leq 2$	Sobrepeso
	> 2	Obesidad
Índice de Masa Corporal (IMC/Edad)	$> 1 \text{ y } \leq 2$	Sobrepeso
	> 2	Obesidad

¹Tomado de Republica de Colombia, Ministerio de Protección Social, Ministerio de Salud Resolución 2121 del 2010. Por la cual se adoptan los patrones de crecimiento publicados por la Organización Mundial de la Salud - OMS en el 2006 y 2007 para los niños, niñas y adolescentes de 0 y 18 años de edad y se dictan otras disposiciones. Res 2121/2010 jun 9, 2010 p. 51

Las estimaciones actuales sugieren que cerca de 1 millón de niños mueren cada año por desnutrición aguda grave situación que es importante intervenir ya que estudios muestran como la desnutrición puede ser una causa directa de muerte infantil, o puede actuar como una causa indirecta al aumentar la tasa de letalidad en los niños que sufren de enfermedades como la diarrea y la neumonía (77). Evaluar el estado nutricional en los

niños y procurar una adecuada nutrición se convierten en un objetivo fundamental en ámbito de la prevención de infecciones.

2.6.1 Efecto del zinc en el crecimiento

Estudios sugieren que el zinc puede influenciar el crecimiento en niños pequeños de ciudades pobres donde el consumo dietario y la absorción de zinc puede ser inadecuada o donde las excesivas pérdidas de zinc pueden ocurrir por las continuas infecciones intestinales (57).

En una revisión de 33 estudios del efecto de la complementación del zinc en el crecimiento infantil, mostro que la complementación con zinc produce un pequeño pero significativo impacto en la ganancia de peso y crecimiento lineal. Se encontró que el efecto promotor del crecimiento se restringió a estudios que incluyeron niños con una media inicial en el peso para la edad y talla para la edad bajos. Cuando el análisis fue restringido a estudios en niños malnutridos, evidenciada por medidas antropométricas iniciales de z-score (< -2 desviaciones estándar (DE)), el efecto del zinc en el crecimiento fue moderadamente alto (tamaño del efecto de 0,5 DE) (78).

Lind et. al. estudiaron cuatro grupos, al primero le suministraron zinc, al segundo zinc mas hierro, al tercero hierro y al cuarto placebo; todos fueron niños entre 6 y 12 meses de edad intervenidos por un periodo de 12 meses, al finalizar la investigación encontraron que el peso para la edad (z- score) fue mayor en el grupo que recibió zinc comparado con los grupos placebo, hierro más zinc y hierro ($p= 0,004$), de otro lado no se encontraron diferencias en la talla para la edad entre los grupos ($=: 0,16$) (68).

Umeta et al. estudiaron 100 niños entre 6 y 12 meses divididos en dos grupos: Bien nutridos y desnutridos (altura para la edad, Z- score <-2 DE), les administraron zinc o placebo por 6 meses. La longitud en los niños con retraso en el crecimiento aumentó más con diferencias significativamente ($p<0,001$) cuando se complementaron con zinc (7,0 cm [DE 1,1]) en comparación con quienes recibieron el placebo (2,8 cm [DE 0,9]); este efecto fue mayor que en los niños que no tenían retraso en el crecimiento (6,6 [DE 0,9] vs 5,0 [DE 0,8]) cm al comparar el zinc y el placebo respectivamente ($p<0,01$) (69).

En un estudio doble ciego en 270 niños sanos seleccionados en 9 guarderías, con ingesta de macronutrientes adecuada, de estrato socioeconómico medio-bajo y bajo de Cali, Colombia, siguieron mensualmente por un período de 18 meses mientras suministraron zinc al grupo de intervención y vitaminas y minerales sin zinc al grupo control, se encontró que hubo un aumento en la media de la velocidad del crecimiento en todos los niños que recibieron complementos vitamínicos, pero fue mayor en los que recibieron zinc. Los cambios de velocidad ajustados por población de referencia fueron significativos. El OR de aumento del Z-score para la talla con el consumo de zinc fue de 1,8 (IC 95%: 1,02 - 3,12) comparado con el grupo que recibió vitaminas sin zinc (79).

En el caso de programas de intervención con zinc, es importante reconocer que el crecimiento es solo uno de varios posibles resultados beneficiosos en poblaciones de alto riesgo (57). Ya que varios nutrientes están asociados con el crecimiento ponderal, los estudios de complementación deberían efectuarse en individuos en crecimiento que hayan satisfecho sus requerimientos de energía y nutrientes de tipo I (79).

La complementación oral con zinc se ha asociado con una importante aceleración en el crecimiento lineal, sin embargo, los requerimientos de zinc para el crecimiento óptimo dependiendo de si están con nivel de nutrición normal o desnutridos, no han sido definidos (51).

2.7 Infecciones en la infancia y el zinc

En el mundo, en para el año 2008 según la OMS/UNICEF, se estima que ocurrieron 8.795 millones de muertes en niños menores de 5 años, de estas el 68% (5.970 millones) fueron causadas por enfermedades infecciosas, 18% de las cuales han sido por neumonía y 15% por diarrea. En el mismo año para el continente Americano, se estimaron 284 mil muertes y de estas, un 12% tuvo como causa de muerte la neumonía y un 7% la enfermedad diarreica aguda. Para este mismo año en Colombia, se presentaron 18.103 muertes en menores de 5 años, de las cuales 2.215 fueron por neumonía y 750 por diarrea (5).

Respecto a la deficiencia de zinc, el riesgo relativo combinado de morbilidad asociado con la deficiencia de zinc es 1,09 (IC 95%: 1,01-1,18) para la diarrea, 1,25 (IC 95%:1,09 -1,43) para la neumonía (50).

2.7.1 Enfermedad diarreica aguda

Cada día la diarrea causa cerca de 1,3 millones de muertes en niños menores de 5 años (5), siendo una de las enfermedades más prevalentes en la infancia, de manera que se presentan seis cuadros por año en países subdesarrollados y en países desarrollados entre 0,8 y 1 cuadro por año, en menores de 5 años (80). La pérdida de líquidos y la deshidratación es la mayor causa de muerte en los pacientes con diarrea.

A pesar de que las tasas de mortalidad por diarrea se redujeron en un 75% entre 1980 y el 2008, siguen siendo altas, por ello la reducción de esta carga de mortalidad es crucial para lograr el cuarto Objetivo del Milenio reducir el número de muertes infantiles en dos tercios entre 1990 y 2015 (81).

En el Departamento de Antioquia, según datos de La Dirección Seccional de Salud, la segunda causa de morbilidad en consulta externa y urgencias en niños menores de 5 años durante el año 2010 fue la diarrea aguda con 50.652 casos. En forma similar, en el Área

Metropolitana del Valle de Aburrá para el año 2010, la segunda causa de consulta externa y por urgencias en niños menores de 5 años la ocupó la diarrea aguda (7).

La Enfermedad Diarreica Aguda es una enfermedad de comienzo rápido, caracterizada por el incremento en el número de evacuaciones al día y alteración en la consistencia de las heces fecales que pueden acompañarse de otros síntomas como náuseas, vómitos, dolor abdominal y fiebre.

El número de deposiciones varía según la dieta y la edad, pero en general se define la diarrea como tres o más deposiciones líquidas o blandas por día. Si un niño ha tenido más de diez deposiciones en veinticuatro horas o más de cuatro en cuatro horas, se considera que tiene diarrea de alto gasto. Cuando la diarrea se prolonga más de 14 días se considera persistente y en caso de acompañarse de sangre se denomina diarrea disintérica (75).

En países de ingreso medio y bajo, la transmisión de patógenos se da principalmente a través de comidas y aguas contaminadas. Las bacterias y los virus son los mayores responsables de esta enfermedad (82). Las infecciones virales (rotavirus 15-50%) son causantes del 70-80% de los episodios de diarrea. Las bacterias (*Shigella* 10-15% de diarrea agudas en menores de 5 años, *Salmonella* no typhi, *Campylobacter jejuni*, *E. coli*) y los parásitos (*E. histolytica*, *Giardia lamblia*, *Cryptosporidium*). En el 20-40% de los casos no es posible conocer la causa de la diarrea por exámenes de laboratorio (75).

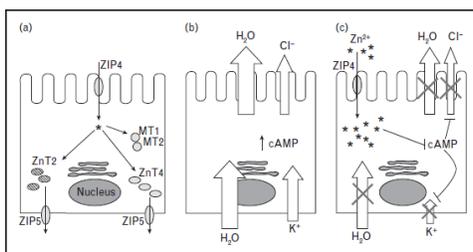
Hasta hace poco tiempo el único tratamiento recomendado por OMS y UNICEF para la diarrea aguda no disintérica era la terapia de rehidratación oral (TRO), además de continuar con la alimentación habitual. Estos enfoques terapéuticos han reducido sustancialmente la mortalidad por diarreas en los últimos 20 años, sin embargo, el uso de las soluciones de rehidratación oral no ha disminuido la incidencia de la diarrea (81,83).

Los antibióticos solo están indicados en la diarrea disintérica y por cólera, y los anti-diarreicos deben ser formulados con precaución y nunca en menores de cinco años. Su empleo, lejos de ayudar, entorpece, en algunos casos, el curso normal de un cuadro diarreico, además de causar innecesarias reacciones adversas e incremento en las tasas de resistencia microbiana a los antibióticos (84).

Nuevas intervenciones para el tratamiento de la diarrea (soluciones de rehidratación oral de baja osmolaridad que reducen la incidencia del vómito en un 30%, la necesidad de líquidos intravenosos en un 33% y el volumen fecal en un 20% (75) y el uso terapéutico del zinc) y vacunas contra el rotavirus para la prevención de la diarrea, han proporcionado una oportunidad para el control de la enfermedad diarreica aguda en todo el mundo (85).

2.7.1.1 Zinc y enfermedad diarreica

Se sabe que durante un cuadro diarreico se incrementan las pérdidas fecales de zinc, sobre todo en los niños pequeños, lo que conduce a un balance negativo de este elemento y una reducción en sus concentraciones tisulares. La administración de zinc además de tener un marcado efecto sobre la función de los linfocitos T y la recuperación inmunológica, tiene un efecto directo sobre la recuperación de las vellosidades intestinales, la actividad disacaridasa del borde en cepillo y el transporte intestinal de agua y electrolitos al actuar en los canales de potasio y cloro dependientes del cAMP (28). Un modelo que representa la acción de zinc en las células intestinales se muestra en la figura 3.



¹Tomado de: Zinc and diarrheal disease: current status and future perspectives. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 11:711-717. Angus G. Scrimgeour and Henry C. Lukaskib. DOI:10.1097/MCO.0b013e3283109092

Figura 3. Modelo de la acción anti diarreica del zinc en las células intestinales¹

Los niños con diarrea aguda y persistente a menudo tienen bajos niveles séricos de zinc y estos niveles séricos se correlacionan con la duración del episodio. Sin embargo, es difícil distinguir si los niveles bajos preceden al episodio, exacerbando la susceptibilidad, o son el resultado del aumento de las pérdidas creando un círculo vicioso (14).

La OMS/UNICEF recomiendan que se incluya el zinc en los regímenes de tratamiento de la diarrea en una dosis de 20 mg día de zinc vía oral (en niños de más de 12 meses) por 10 - 14 días y 10 mg día en niños menores a 6 meses de edad, por el mismo tiempo (27). El uso de zinc como una terapia adjunta en el tratamiento de la diarrea aguda mejora la eficacia del manejo y se convierte en una acción costo-efectiva comparada con el manejo estándar de la diarrea (27,28). Existe un consenso internacional en relación al hecho de que el tratamiento con sales de zinc reduce tanto la duración de un episodio diarreico como su severidad; además de que previene la aparición de nuevos episodios en los meses siguientes (86)

Además de su efecto sobre la diarrea aguda, el zinc también reduce el riesgo de desarrollar diarrea persistente, así como el fracaso en su tratamiento (14). Sugieren con base en hallazgos clínicos, que la complementación por 10 - 14 días disminuye la incidencia de diarrea en los siguientes 2-3 meses (12,15), sin embargo no está todavía establecido su manejo profiláctico a largo plazo.

Varios metaanálisis han sido realizados con el fin de evaluar en efecto terapéutico del zinc sobre la diarrea aguda y persistente mostrando los beneficios de la complementación en niños menores de cinco años, la mayoría realizados en países subdesarrollados de Asia. Fischer y Black evaluaron el efecto del zinc sobre la diarrea en un metaanálisis con 13 estudios encontrando que la complementación con zinc disminuye la proporción de episodios de diarrea de más de 7 días de duración, el riesgo de hospitalización, todas las causas de mortalidad y mortalidad por diarrea. El zinc en el tratamiento de la diarrea se estima que disminuye la mortalidad por diarrea en un 23% (87).

Lazzerini y Ronfani, estudiaron 22 ensayos que incluyeron 8.924 niños, con diarrea aguda. El consumo de zinc redujo la duración de los días de diarrea (MD -9,60 h; 95% CI: -18,25 a -0,96 h), y en la diarrea persistente, el zinc redujo su duración (DM -15,84 horas; 95% IC: -25,43 a -6,24 horas; 529 niños, cinco ensayos) (70).

B. Patrol et al. evaluaron dieciocho ensayos clínicos (11.180 participantes, principalmente de los países en desarrollo) menores de 5 años de edad. Encontraron que el consumo de zinc se asoció con una significativa reducción en la duración de la diarrea (13 ensayos, 5.643 niños) RR: 0,69 días; IC 95%: 0,97 0,40) y el riesgo de diarrea de más de 7 días de duración (ocho ensayos, n= 5.769, RR: 0,71; IC 95%: 0,53 0,96). Una reducción significativa en el volumen de las heces fue observada para el grupo que recibió zinc en comparación con el placebo (tres ensayos, n = 606, diferencia de medias estandarizada,) RR : 0,38; IC 95%: 1,04 0,27) (19).

Archana et al. realizaron un metaanálisis donde incluyeron 37 estudios (220.805 niños), en 31 estudios reportaron la incidencia de diarrea y en 15 estudios prevalencia de diarrea. Encontraron 9% (RR: 0,91; IC 95%: 0,87 0,95) menos incidencia de la diarrea en los niños que recibieron complementos con zinc, y una reducción del 19% en la prevalencia de la diarrea así como reducción del 22 % en la aparición de varios episodios de diarrea. Sin embargo, destacan la heterogeneidad entre los diferentes estudios. Cuatro ensayos reportaron este resultado, todos sugieren una fuerte asociación protectora de los complementos de zinc contra los episodios múltiples de diarrea (protección del 31% contra la ocurrencia de 2 episodios de diarrea RR: 0,69; IC 95%: 0,53 0,95). Los ensayos que suministraron zinc durante 10 a 26 semanas mostraron una menor probabilidad de diarrea (RR: 0,85; IC 95%: 0,78 0,83), pero con los ensayos donde los complementos de zinc se administraron por tiempo más corto que este intervalo no mostraron un beneficio estadísticamente significativo para el resultado de la incidencia de la diarrea (29).

Bhutta et al. en un metaanálisis de prevención de la diarrea y la neumonía con complementos de zinc en niños, los OR para la incidencia de diarrea y prevalencia fueron 0,82 (IC 95%: 0,72 0,93) y 0,75 (IC 95%: 0,63 0,88), respectivamente. En los ensayos clínicos de tiempo corto el OR para el efecto del zinc en la incidencia de la diarrea aguda fue de 0,89; IC 95%: 0,62 1,28) y en la prevalencia (OR: 0,66; IC 95%: 0,52 0,83) (30).

Black et al. evaluaron la deficiencia de zinc y la morbimortalidad por enfermedades infecciosas, encontrando diferencias significativas entre los grupos que recibieron zinc y los grupos control en seis de nueve. Los niños complementados con zinc tienen tasas menores de diarrea que los niños que no lo reciben. La incidencia de diarrea aguda en los niños complementados con zinc fue 18% (IC 95%: 7 % - 28 %) menor que los grupos que no recibieron zinc (88).

Aggarwal et al. en otro metaanálisis sobre prevención de la diarrea y la infección respiratoria con zinc, evaluaron 15 estudios encontrando una reducción del 14% en la ocurrencia de diarrea en niños que recibieron zinc con un RR: 0,86; IC 95%: 0,79 - 0,93. Cinco estudios dieron información de la incidencia de diarrea aguda severa, demostrando una reducción significativa en la frecuencia y severidad de la diarrea en el grupo de zinc comparado con el placebo con un RR: 0,85 (IC 95%: 0,77 - 0,95) encontraron además una reducción significativa en el número de días con diarrea con un RR: 0,86 (IC 95%: 0,79 - 0,93) (3).

Brown et al. evaluaron el efecto preventivo del zinc complementado en niños, en un metaanálisis donde incluyeron 24 estudios que tenían información disponible sobre incidencia de diarrea, con un total de 16.339 niños. La edad media de los niños fue de 4 años. Encontraron una disminución significativa en la incidencia de la diarrea del 20% en niños que recibieron zinc (RR: 0,80; IC 95%: 0,71 - 0,90; $p=0,004$). Encontraron asociación entre la edad al inicio del estudio y el efecto benéfico de los complementos de zinc en niños de más de 12 meses de edad (RR 0,73; IC 95%: 0,61 - 0,87; $p=0,0014$). No encontraron correlación entre la dosis diaria de zinc, inclusión de micronutrientes y la duración de la complementación. Nueve estudios dieron información sobre el efecto de la profilaxis en la duración de la diarrea, no encontrando efecto significativo (RR: 0,041; IC 95%: -0,216 a 0,299; $p=0,73$) (28).

En otro meta análisis Yakoob et al. evaluaron el efecto preventivo del zinc en países en desarrollo de Asia, África y Latino América en un metaanálisis. 14 ensayos clínicos que tenían datos de incidencia de diarrea mostraron una reducción del 13 % en los episodios de diarrea en el grupo complementado con zinc comparado con el grupo control (RR: 0,87; IC 95%: 0,81 - 0,94) (31).

Múltiples ensayos clínicos han sido realizados con fin de establecer el efecto preventivo sobre la diarrea con resultados variados:

Brooks et al. evaluaron el efecto de 70mg de zinc semanal suministrado durante 12 meses en la incidencia de la diarrea y la infección respiratoria en 1.665 niños de 60 días y 12 meses de edad, encontrando menor incidencia de la diarrea con el consumo de zinc (1.881 casos vs 2.407; 0,94, IC 95%: 0,88 - 0,99). La diferencia en la incidencia de diarrea entre los grupos fue 681 (96,4%) con el zinc y 743 (96,7%) con el grupo placebo ($p=0,775$) (65).

Lindet al. realizaron un ensayo clínico en 680 niños entre 6 y 12 meses de edad, los cuales dividieron en tres grupos: el primero recibió hierro, el segundo hierro más zinc y el tercero placebo durante 12 meses. Evaluaron su efecto en el crecimiento, así como el número de episodios de diarrea, encontrando una incidencia de diarrea aguda de 3,0 y 2,8 episodios/persona-año para el grupo de zinc y el grupo placebo respectivamente, no encontraron diferencias estadísticas entre los grupos (68).

Penny et al. en un estudio de tres brazos suministraron al primer grupo zinc, al segundo zinc más vitaminas y al tercero vitaminas. Los niños fueron 246 entre 6 y 36 meses de edad que fueron observados durante 6 meses periodo durante el cual evaluaron la morbilidad y el crecimiento. Encontraron que el grupo que recibió zinc presentó menos episodios de diarrea que el grupo que consumió zinc más vitaminas ($p < 0,05$). La incidencia de diarrea (episodios/100 día observación) fue con en el placebo: 4.86 ± 2.46 , con el zinc: 4.32 ± 2.27 , y con el zinc más vitaminas: 4.96 ± 2.68 , $p = 0,25$ (89).

Richard et al. en otros ensayo clínico de cuatro brazos realizado en Perú, suministraron: al primer grupo hierro, al segundo hierro más zinc, al tercero zinc y al cuarto placebo. Los niños fueron 855 entre 0,5 y 15 años de edad estudiados durante 7 meses. Encontraron que los niños que recibieron zinc presentaron 23% menos episodios de diarrea que los niños que no lo recibieron (IRR: 0.77; IC 95%: 0,61 0,96, $p = 0,02$) (90).

Tielsch et al. estudiaron dos grupos de niños: uno recibió de zinc y el otro recibió placebo. Los niños fueron 41.276 entre 1 y 35 meses de edad, que recibieron los complementos durante 12 meses, encontrando que la frecuencia y duración de la diarrea aguda, la diarrea persistente y la disentería no difirieron entre los grupos (91).

Umeta et al. evaluaron la complementación con sulfato de zinc durante 6 meses en 100 niños entre 6 a 12 meses de edad divididos en dos grupos: Bien nutridos (talla para la edad, Z score > -2 DE) y desnutridos (talla para la edad, Z score < -2 DE). Encontraron que la incidencia diarrea en los niños que consumieron placebo fue de 3,38 episodio por niño y en el grupo que consumió zinc de 1,56 episodios por niño ($p < 0,0001$) (69).

Gupta et al. estudiaron 280 niños entre 6 y 41 meses los cuales dividieron en tres grupos: uno recibió 50mg zinc una dosis semanal, el otro zinc 10 mg día, 5 días de la semana y el otro recibió placebo, la intervención duró 16 semanas. La proporción de niños que presentaron diarrea durante el período fue significativamente menor en los grupos complementados con zinc diario (15,8%) y zinc semanal (16,5%), comparado con el grupo placebo (30,8%). La incidencia de diarrea en los grupos que recibieron zinc diario y semanalmente fue de 0,68 y 0,69 episodios por niño respectivamente y en el grupo placebo 1.67 episodios por niño (RR: 0,41; IC 95%: 0,24 0,71). No se encontraron diferencias en la incidencia de diarrea entre el zinc suministrado diariamente y semanalmente (66).

Bhandari N et al. evaluaron el impacto de 4 meses de complementos de gluconato de zinc 10-20 mg día (6 días a la semana) sobre la incidencia de la enfermedad diarreica aguda y la diarrea recurrente en niños entre 6 y 30 meses de edad. Encontraron que la incidencia de diarrea fue menor en el grupo complementado con zinc en comparación con el grupo control (OR: 0,88; IC 95%: 0,82 0,95). Además encontraron menos episodios de diarrea recurrente (RR: 0,51; IC 95%: 0,36 0,73), definida como más de 6 episodios de diarrea en el periodo de seguimiento, comparado con el grupo placebo (71).

A pesar de los estudios, la mayoría de los países no incluyen el zinc como parte de su formulación rutinaria. Adicionalmente, los beneficios del zinc no son ampliamente conocidos por los médicos, farmacéutas y personal de cuidado primario dado como resultado que no se recomienda en la mayoría de los casos de diarrea.

2.7.2 Infección respiratoria aguda

Las enfermedades respiratorias agudas en los niños constituyen un problema de gran relevancia epidemiológica; son una causa muy importante de enfermedad y consulta a los servicios de salud y son una de las primeras causas de muerte de menores de cinco años (75). Las infecciones respiratorias son comunes en niños preescolares ya que a menudo están en contacto cercano unos con otros en las. En niños preescolares el número de resfriados por niño puede ser mayor de 12 episodios al año (92). La infección aguda del tracto respiratorio superior es el segundo diagnóstico más común en los consultorios médicos (93) y el primer diagnóstico en los departamentos de emergencia(94). Se estima que 22 millones a 189 millones de días de asistencia a la escuela se pierden anualmente debido al resfriado común. Como resultado, los padres pierden 126 millones de días trabajados por estar en casa cuidando a sus hijos (32).

Para Antioquia, según datos de La Dirección Seccional de Salud, la primera causa de morbilidad en consulta externa y urgencias en niños menores de 5 años en el año 2010 fue el resfriado común (78.889 casos), y en sexto lugar la infección aguda de las vías respiratorias superiores (18.878 casos). En forma similar, en el Área Metropolitana del Valle de Aburra para el año 2010, la primera causa de consulta externa y por urgencias en niños menores de 5 años la ocupó el resfriado común (7).

En los niños el resfriado suele ser más sintomático que en adultos y presentar más complicaciones (otitis, amigdalitis, neumonías, exacerbaciones de alergias respiratorias). Las estadísticas indican que más del 80% de los resfriados comunes que exigen atención médica afectan a los niños y adolescentes (67). A pesar de ser un proceso benigno, de curso auto-limitado, y sin tratamiento etiológico disponible, genera un consumo elevado de recursos en salud, tanto en consultas como en métodos diagnósticos y tratamientos farmacológicos, generalmente de escasa utilidad y en ocasiones con importantes efectos adversos (75).

Dentro del síndrome de infección respiratoria aguda en niños escolares entre dos y cinco años de edad se destacan como causas principales la rinofaringitis o resfriado común y la neumonía.

La transmisión de la infección respiratoria depende del agente causal, las producidas por virus son altamente contagiosas por transmisión aérea, las bacterianas atípicas son también muy contagiosas, su contagio depende mucho de factores del huésped (75). Se han descrito más de 200 tipos diferentes de virus que pueden causar el resfriado común. El Rhinovirus es causante de cerca del 35% de los resfriados generalmente con desenlace benigno. Otros virus como los adenovirus, virus de la influenza A y B, varios virus parainfluenza, virus sincitial respiratorio, tienen la potencialidad de ocasionar una infección severa del tracto respiratorio inferior en niños pequeños (75).

Respecto a la neumonía, entre los 4 meses y 5 años de edad es causada principalmente por infecciones virales (virus sincitial respiratorio, parainfluenza, influenza A y B, adenovirus y rinovirus). La etiología bacteriana aumenta con la edad: 25% en menores de 6 meses y 40% en menores de 5 años. Entre las bacterias se encuentran el *S.pneumoniae*, *H.influenzae* no tipables, *H. influenzae* tipo b y el *M. pneumoniae* (75).

Respecto al tratamiento del resfriado común, más de una tercera parte de los pacientes que consultan al médico reciben prescripción con antibióticos para su manejo, con las implicaciones en la resistencia antibiótica por el sobre uso sin indicación de estos medicamentos(95). No existe evidencia clara de ningún tratamiento ni método preventivo para el resfriado común por lo cual cualquier intervención que sea efectiva en el tratamiento y prevención de las infección respiratoria puede reducir la morbilidad y costos económicos debidos a esta enfermedad (20).

Según la OMS /UNICEF, estrategias como la vacunación (sarampión, tosferina, hemófilus influenzae tipo b), lactancia materna exclusiva y el suministro de complementos con micronutrientes pueden ayudar a disminuir la incidencia y gravedad de las infecciones respiratorias en la niñez. Así mismo el diagnóstico y tratamiento oportuno con antibióticos se constituyen en un factor importante para disminuir la mortalidad por neumonía (96).

2.7.2.1 Zinc e infección respiratoria aguda

La malnutrición como factor que aumenta la incidencia y severidad de infecciones respiratorias agudas, es un determinante importante en la mortalidad por infecciones respiratorias agudas bajas (neumonía). El mecanismo postulado para este efecto es la reducción de la capacidad inmunológica, especialmente en la inmunidad celular, que tiene lugar en niños mal nutridos (97).

Dentro del ámbito nutricional, el zinc ha sido estudiado en lactantes y niños debido a que la deficiencia de zinc en la dieta es altamente prevalente en países en desarrollo (10). Los mecanismos exactos por los que el zinc puede afectar las infecciones de vías respiratorias

no son bien entendidos. Estos efectos pueden ser modulados por el impacto sobre el sistema inmunológico así como sobre las membranas celulares. El zinc es conocido por inducir la producción de interferón y modular las citoquinas inflamatorias, que a su vez pueden tener efectos beneficiosos sobre los síntomas de la infección respiratoria (41).

Varios ensayos clínicos controlados han evaluado el efecto terapéutico del zinc en el resfriado común, sin embargo, solo dos estudios reportados en la literatura han estudiado los complementos de zinc en la prevención del resfriado común. Vakili R, et al. estudiaron 200 niños entre 6-10 años, un grupo recibió 10mg zinc sulfato, 6 días por semana por 5 meses, y el otro grupo recibió placebo. La media en la ocurrencia de resfriados fue $1,73 \pm 0,86$ en los pacientes que recibieron zinc y $3,15 \pm 0,55$ en el placebo ($p < 0,001$) (67).

Kurugol Z, et al. evaluaron la eficacia profiláctica del sulfato de zinc en la reducción en la ocurrencia de resfriado en niños. La media en la edad media fue de $5,7 \pm 2,8$ años, los niños que tomaron 15mg zinc sulfato 6 días por semana por 7 meses presentaron menor número de días de duración de los síntomas respiratorios ($4,7 \pm 0,8$ días, IC 95%: 4,6 - 4,9 días) comparado con el grupo placebo ($5,3 \pm 0,7$ días; IC 95%: 5,1 - 5,4 días) ($p < 0,0001$), menor severidad en los síntomas y menor ausentismo escolar en el grupo que recibió zinc comparado con el grupo placebo ($0,9 \pm 2,1$ días vs $1,3 \pm 1,9$ días, $p = 0,04$). Con la profilaxis disminuyó el riesgo de resfriado (RR: 0,4; IC 95%: 0,2 - 0,6, $p < 0,05$) siendo la incidencia del 33 % placebo vs 14% en el grupo de zinc (20).

Singh M, et al. en un metaanálisis evaluaron 15 ensayos clínicos (1.360 participantes) donde comparaban el efecto del zinc sobre el placebo en el resfriado común, encontrado que el zinc es beneficioso en la reducción de la duración y severidad del resfriado común, además, el consumo de complementos de zinc durante al menos cinco meses reduce la incidencia de resfriado (el riesgo de desarrollar resfriado en los sujetos que recibieron la intervención fue de 0,64 (IC 95%: 0,47 - 0,88), en comparación con los participantes del grupo control ($p = 0,006$). Encontraron además menos días de ausentismo escolar (SMD -0,37; IC 95%: -0,7 a -0,04) ($p = 0,03$) y disminución en la prescripción de antibióticos (OR: 0,27; IC 95%: 0,16 - 0,46) ($p < 0,00001$) en los niños con resfriado común que recibieron zinc comparado con los que no lo recibieron (32).

Varios metaanálisis han evaluado efecto de la complementación de zinc en el tratamiento y la prevención de la infección respiratoria aguda inferior (IRAI) en niños de varios grupos de edad. Roth DE, et al. evaluaron 10 estudios (49.450 niños estudiados que contribuyeron con 5.890 niños -año seguimiento) encontrando una reducción con el consumo de zinc en la incidencia de la IRAI definida por criterios clínicos específicos (RR: 0,65; IC 95%: 0,52 - 0,82), pero no se encontró disminución en el número de casos de IRAI definida por síntomas reportados por el cuidador (RR: 1,01; IC 95%: 0,91 - 1,12) o con base en los criterios para neumonía no grave de la OMS (RR: 0,96; IC 95%: 0,86 - 1,08). Estos hallazgos muestran que la elección de la definición de casos de IRA puede influir en las inferencias a partir de los ensayos en la comunidad respecto a la eficacia de las intervenciones (98).

En otro metaanálisis Lassi ZS, et al. incluyeron seis ensayos clínicos (7.850 niños), el análisis mostró que la complementación con zinc redujo la incidencia de neumonía en un 13% (RR: 0,87; IC 95%: 0,81 0,94,) y la prevalencia de neumonía en un 41% (RR: 0,59; IC 95%: 0,35 0,99). En el análisis de subgrupos, se encontró que el zinc redujo la incidencia de neumonía definida por criterios clínicos específicos en un 21% (es decir, la confirmación por examen físico pulmonar o la radiografía de tórax) (RR: 0,79; IC 95%: 0,88 0,71, cuatro estudios, n = 4.591) pero no tuvo efecto cuando la definición de neumonía se basó en frecuencia respiratoria rápida para con o sin tiraje (RR: 0,95; IC 95%: 0,86 1,06, cuatro estudios, n = 3.259)(33).

Mathew Joseph L.M, realizaron una revisión sistemática de 15 estudios encontrando que no hay ningún beneficio en la adición de zinc en el tratamiento estándar de la neumonía adquirida en la comunidad en la infancia. La mejor evidencia actual no es compatible con los complementos de zinc para prevenir la neumonía infantil (99). Los ensayos incluidos en esta revisión tenían definiciones consistentes con neumonía a través de estudios para clínicos (Radiografía de tórax).

Butta Z.A. et al. en un metaanálisis de ensayos clínicos que incluían niños menores de 5 años evaluaron la prevención de la infección respiratoria aguda y la diarrea. Los niños complementados con zinc en comparación con el grupo control tenían un OR de 0,59 (IC 95%: 0,41 0,83) para la incidencia en neumonía. En los ensayos de corta duración el OR para la incidencia de neumonía (OR: 0,74; IC 95%: 0,40 1,37) fueron similares. Concluyen que los complementos de zinc en los niños en los países en desarrollo se asocia con reducciones sustanciales en las tasas de diarrea y neumonía, las dos principales causas de muerte en estos entornos (30).

Black R .evaluó 5 estudios de complementación con zinc encontrando que los niños complementados con zinc tienen una menor incidencia de neumonía que los niños del grupo control. En el análisis combinado, hubo un 41% (IC 95%: 17 59%) menos casos de neumonía en los niños complementados de zinc comparados con los que no lo recibieron(88).

Aggarwal R. et al. evaluaron 12 estudios donde midieron la prevención de de enfermedades respiratorias (2.709 niños recibieron zinc, 2.803 recibieron placebo) encontrando una reducción del 8% en la ocurrencia de IRA en niños que recibieron zinc con un RR: 0,92 (IC 95 %: 0,85 0,99). Cuatro estudios dieron información de la incidencia de neumonía severa, demostrando una reducción significativa en la frecuencia de esta enfermedad el grupo de zinc comparado con el placebo con un RR 0,8 (IC 95%: 0,70 0,92). Los niños tuvieron menos episodios de infecciones del tracto respiratorio (proporción de la tasa: 0,92) y neumonías (razón de tasas: 0,80) que aquellos que recibieron placebo, pero no disminuyó el número de días con enfermedad respiratoria (razón de tasas: 0,95) (3).

Brown et al. en un metaanálisis que se limitó a ensayos clínicos que proporcionaron información sobre la incidencia de IRA, siete estudios tenían criterios de IRA objetivos basados en el examen físico (definición de la OMS), cinco estudios tenían criterios basados en los síntomas reportados por los padres. Analizaron un total de 16 estudios, (n: 12.144 niños), media en la edad 09-49 meses. Encontraron una reducción significativa del 15% en la incidencia de IRAI (RR: 0,85; IC 95%: 0,75-0,97, $p= 0,017$). Dos factores fueron asociados con la magnitud en la reducción del RR con la complementación con zinc: la talla para la edad z- score al inicio del estudio ($p= 0,01$) y la calidad del diagnóstico de IRAI ($p= 0,024$). El riesgo relativo para los estudios que diagnosticaron infecciones respiratorias agudas bajas basada en el recuento de la frecuencia respiratoria por un médico a través del examen fue de 21% menor en el grupo de zinc que en el grupo de comparación (RR: 0,79; IC 95% : 0,67-0,94, $p= 0,013$ modelo de efectos aleatorios) (28).

Yakoob et al. en seis ensayos clínicos evaluados encontraron una reducción del 19% en la morbilidad por neumonía en los niños que recibieron zinc comparados con el grupo control (RR: 0,81; IC 95%: 0,73 0,90) (31). La definición de neumonía de estos ensayos clínicos se basaba en la definición de frecuencia respiratoria rápida con o sin otros signos en el examen físico de neumonía. Excluyeron los estudios donde el diagnóstico de neumonía se basaba en síntomas relatados por el paciente.

Varios ensayos clínicos han evaluado el efecto del zinc en la incidencia de la infección respiratoria aguda, los cuales han sido realizados en Asia, África y Latino América, la mayoría en niños sanos menores de cinco años, y unos pocos en niños desnutridos.

En otro ensayo clínico Brooks WA, et al. evaluaron 1.665 niños entre 60 días y 12 meses de edad complementados con 70mg de zinc semanales o placebo durante 12 meses, encontrando menos incidencia de neumonía en el grupo que recibió zinc comparado con el grupo control (199 vs 286; RR 0,83; IC 95%: 0,73 0,95) Menos niños en el grupo de tratamiento (274 niños, 38,8%) que en el grupo de control (394 niños, 51,3%) contrajeron neumonía más de una vez ($p= 0,0001$). Los efectos preventivos del zinc aumentan con la severidad de la enfermedad: el zinc redujo las infecciones respiratorias superiores en un 8%, la enfermedad reactiva de vías aéreas o bronquiolitis en un 12%, neumonía en un 17%, la neumonía grave en un 49% (65).

Bhandari N, et al. realizaron un ensayo clínico en 2.482 niños entre 6 meses a 3 años que recibieron complementos de zinc y placebo durante 4 meses, la incidencia de IRA fue de 0,53 y 0,54 episodios/niño por 4 meses en el grupo zinc y el grupo placebo respectivamente (reducción del riesgo absoluto 1%, - 2,9% a 5%), la complementación con zinc resultó en una menor incidencia de neumonía que el placebo (reducción absoluta del riesgo 2,5%, IC 95%: 0,4% 4,6%). Después de corrección en función de varios episodios en el mismo niño el OR fue de 0,74; IC 95%: 0,56 0,99. El número necesario a tratar fue de 40 (la complementación de 40 niños puede prevenir en un niño la aparición de neumonía) (100).

Lind T. et al. en un ensayo clínico estudiaron 680 niños entre 6 y 12 meses los cuales dividieron en tres grupos: el primero recibió zinc, el segundo zinc más hierro y el tercero placebo por 12 meses. La incidencia de infección respiratoria aguda inferior fue de 3,6 y 3,7 episodios/niño-año para los grupos de zinc y placebo respectivamente. No encontraron diferencias significativas entre los grupos (68).

Penny et al. evaluaron 246 niños entre 6 y 36 meses, en un estudio de tres brazos donde suministraron al primer grupo zinc, al segundo zinc más vitaminas y al tercero vitaminas durante 6 meses. El grupo que recibió zinc presentó menos episodios de infección respiratoria y menor prevalencia de fiebre y tos que el grupo que recibió zinc más vitaminas y menor prevalencia de tos que el grupo placebo (todos $p < 0,05$). La incidencia de IRA de tracto respiratorio inferior, diagnosticada por médico (episodios/100 día observaciones) fue: placebo: 1,26 +/- 1,19 zinc: 1,11 +/- 0,96 zinc más vitaminas: 1,41 +/- 1,05, $p = 0,31$ (89).

Richard et al. realizaron un ensayo clínico con 855 niños entre 0,5-15 años a los cuales suministraron Hierro, hierro + zinc, zinc, placebo por 7 meses, el diagnóstico de IRA fue por síntomas que relataban los padres de los niños. No encontraron efecto significativo entre el zinc, ni entre el zinc + hierro en la incidencia de IRAI ($p > 0,40$) en comparación con el placebo (90).

Tielsch et al. en otro ensayo clínico donde suministró zinc y placebo a 41.276 niños entre 1 y 35 meses de edad por un periodo de 12 meses tampoco encontró diferencia en la frecuencia de IRA de tracto respiratorio inferior entre los grupos (91).

Umata et al. estudiaron 100 niños entre 6 y 12 meses que dividió en dos grupos: Bien nutridos y desnutridos (talla/edad, Z-score < -2 DE), con 6 meses de seguimiento suministrándoles zinc sulfato y placebo observando que con la complementación con zinc se redujo la incidencia de tos en los niños desnutridos más que en los bien nutridos ($p < 0,0001$) con 3,38 episodios/niño en el grupo placebo y 1,56 episodios/niño en el grupo complementado con zinc (69).

Sazawal S. et al. en la India en una población urbana de bajo estrato socioeconómico estudiaron niños entre 6 y 35 meses de edad, donde evaluaron la incidencia y prevalencia de la infección aguda de las vías respiratorias durante 6 meses. Los niños que recibieron zinc presentaron 0,19 episodios de infección respiratoria aguda baja/niño/año en comparación con 0,35 episodios/niño/año en el grupo de control. Después del análisis de regresión, se observó una reducción del 45% (IC 95%; 10% 67%) en la incidencia de infecciones respiratorias agudas en los niños que recibieron zinc (97).

El efecto de los complementos de zinc en la prevención de las infecciones respiratorias es menos sorprendente que el observado en la enfermedad diarreica, sin embargo la complementación en los niños parece reducir la incidencia de infecciones respiratorias

agudas, aunque algunos estudios sugieren que este beneficio se produce solo en ciertos grupos de alto riesgo.

En los ensayos clínicos de intervención para el manejo de las infecciones respiratorias los criterios de diagnóstico son heterogéneos entre los diferentes estudios haciéndose necesario realizar más estudios para dilucidar su posible papel en el tratamiento de las infecciones respiratorias agudas bajas (14)

Así mismo a pesar de que varios estudios han mostrado beneficios en la prevención de la IRA, no existe un consenso de por cuánto tiempo se debe dar el zinc como complemento en forma profiláctica.

2.7.3 Otras infecciones

Estudios en animales han demostrado que bajas concentraciones de zinc plasmático pueden llevar a un aumento en la mortalidad por malaria y han demostrado un efecto protector de la complementación con zinc. Estudios transversales han encontrado posibles relaciones entre bajos niveles de zinc y un aumento en la incidencia de la malaria. En ensayos aleatorios con complementos de zinc los resultados no han sido concluyentes.

En pacientes VIH-positivos ensayos clínicos han demostrado como los complementos de zinc disminuyen las infecciones oportunistas y mejoran la ganancia de peso y conteo de células CD4 (17).

Con respecto al manejo de la tuberculosis pulmonar algunos estudios han encontrado resultados alentadores en adultos (14). No se encontraron estudios que haya investigado el papel del zinc en el tratamiento de niños con tuberculosis.

2.8 Mortalidad debida a deficiencia de zinc

Se estima que la deficiencia de zinc está asociada con el exceso de cerca de 800. 000 muertes anuales a nivel mundial entre los niños de 5 años de edad en todo el mundo, incluidas las muertes atribuibles a diarrea (176. 000), y neumonía (406. 000) (3).

Según estimaciones de la prevalencia de deficiencia de zinc en América Latina, África y Asia, la deficiencia de zinc fue el responsable de 453.207 muertes (4,4 % de las muertes infantiles) y el 1,2 % de la carga de enfermedad (3,8 % entre los niños de entre 6 meses y 5 años) en estas tres regiones en 2004. De estas muertes, 260.502 se encuentran en África, 182.546 en Asia y 10.159 en América Latina. La deficiencia de zinc representó el 14,4 % de las muertes por diarrea, el 10,4 % de las muertes por malaria y el 6,7 % de las muertes por neumonía entre los niños de entre 6 meses y 5 años de edad (11).

El riesgo de muerte entre los niños con deficiencia de zinc para la diarrea, el paludismo y la neumonía han sido estimados a partir de ensayos clínicos controlados. El riesgo relativo

de morir en niños de 1 a 59 meses es de 1,27 (IC 95%: 0,96 -1, 63) para la diarrea, 1,18 (IC 95%: 0,90 -1,54) para la neumonía, y 1,11 (IC 95%: 0,94 -1,30) para la malaria (50).

El informe del grupo de trabajo de la OMS sobre el zinc y mortalidad mostró los resultados de un metaanálisis de investigaciones disponibles sobre la prevención con complementos de zinc el cual mostró una reducción estadísticamente significativa del 9% en la mortalidad general entre los niños pequeños que recibieron complementos de zinc (101).

2.9 Programas de intervención con zinc

La desnutrición grave aguda sigue siendo una importante causa de muerte en niños menores de cinco años de edad. La nueva evidencia sugiere, que la mayoría de niños con desnutrición aguda severa se pueden tratar en sus comunidades sin ser admitidos en un centro de salud o un centro de alimentación terapéutica. El enfoque basado en la comunidad implica la detección oportuna de la desnutrición aguda grave en la comunidad y la provisión de tratamiento para aquellos que no tienen complicaciones médicas (11).

La adopción y la promoción de políticas nacionales y programas que proporcionen capacitación y apoyo a la comunidad, así como a los trabajadores de la salud de forma que puedan identificar a niños con malnutrición en cualquier estadio que necesitan tratamiento y poder reconocer a los niños con complicaciones asociadas que necesitan derivación urgente.

La ingesta de zinc es inadecuada especialmente en las poblaciones de países en desarrollo con las más altas tasas de mortalidad. La corrección de esta situación tendrá serio impacto en la morbilidad y la mortalidad de los niños. En particular, es importante la creación de un programa adicional de zinc, por ejemplo, el zinc tanto en complementación como en fortificación de múltiples alimentos a través de los programas existentes destinados a la lucha contra la anemia y la desnutrición sería una forma de ir impactando con este micronutriente. el uso del zinc para el tratamiento de la enfermedad diarreica es en la actualidad el esfuerzo más apropiado con los complementos de zinc. El costo de los complementos de micronutrientes es minúsculo en comparación con el costo que el sistema gasta en tratamiento. Si estos desafíos pueden ser satisfechos, las posibilidades de lograr los objetivos de desarrollo del milenio para la supervivencia infantil sería considerablemente mayor (36). Por estas razones, el compromiso mundial es urgente y necesario para implementar políticas y programas diseñados para controlar la deficiencia de zinc (26).

3 HIPÓTESIS

- **Hipótesis nula:** No existe diferencia en la incidencia de la enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda entre los niños que reciben complementos de zinc aminoquelado y los niños que reciben sulfato de zinc o placebo.
- **Hipótesis alterna:** Existe diferencia en la incidencia de la enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda entre los niños que reciben complementos de zinc aminoquelado y los niños que reciben sulfato de zinc o placebo.
- **Hipótesis nula:** No existe diferencia en la proporción de efectos adversos entre los niños que reciben complementos de zinc aminoquelado, sulfato de zinc y los niños que no los reciben.
- **Hipótesis alterna:** Existe diferencia en la proporción de efectos adversos entre los niños que reciben complementos de zinc aminoquelado, sulfato de zinc y los niños que no los reciben.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de los complementos de zinc aminoquelado y sulfato de zinc en la incidencia de la enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda en niños de 2 a 5 años que pertenezcan a la Fundación de Atención de la Niñez (FAN) de la ciudad de Medellín en el año 2012

4.2 Objetivos específicos

- Caracterización social, demográfica, y comparar el estado nutricional antes y después de la intervención, de los niños preescolares según grupo de estudio.
- Determinar la incidencia de la enfermedad diarreica aguda y de la infección respiratoria aguda en los grupos de estudio.
- Comparar la proporción de incidencia de la enfermedad diarreica aguda y de la infección respiratoria aguda entre los niños que reciben zinc aminoquelado y los niños que reciben sulfato de zinc o placebo.
- Comparar la proporción de incidencia de la enfermedad diarreica aguda y de la infección respiratoria aguda entre los niños que reciben complementos de zinc con los niños que no los reciben.
- Determinar y compara la proporción de efectos adversos con la ingesta de los complementos en los grupos de estudio.

5 METODOLOGIA

5.1 Enfoque metodológico de la investigación

Estudio enmarcado en el enfoque metodológico cuantitativo.

5.2 Tipo de estudio

Se llevó a cabo un estudio experimental, tipo ensayo comunitario con asignación aleatoria a grupos, triple ciego.

5.3 Población de estudio

Niños en edad preescolar de 2 a 5 años cumplidos inscritos en seis de los centros infantiles de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) de la ciudad de Medellín durante el año 2012.

5.4 Diseño muestral

Marco muestral

Registros de los centros infantiles de la Fundación FAN de la ciudad de Medellín del año 2012.

Cálculo del tamaño de muestra

Se utilizó una muestra por conveniencia, incluyendo los niños entre 2 y 5 años inscritos en seis centros infantiles de la Fundación FAN que asintieron su participación y cuyos padres o tutores legales firmaron consentimiento informado por escrito, habiendo cumplido los preescolares con los criterios de inclusión definidos para el estudio

Tipo de muestreo

Se realizó muestreo por conglomerados no probabilístico, se seleccionaron: seis centros infantiles de la fundación FAN (cada centro infantil se consideró como un conglomerado), que fueron asignados en forma aleatoria a uno de los tres brazos de estudio, quedando dos centros asignados al grupo de intervención que recibió zinc aminoquelado, dos al grupo de intervención que recibió sulfato de zinc y dos al grupo control que recibió leche sin zinc. Dentro de los conglomerados no se realizó selección aleatoria. Se dio la oportunidad a todos los niños de cada conglomerado a participar en el estudio (Ver protocolo, Anexo 4).

Unidad de análisis

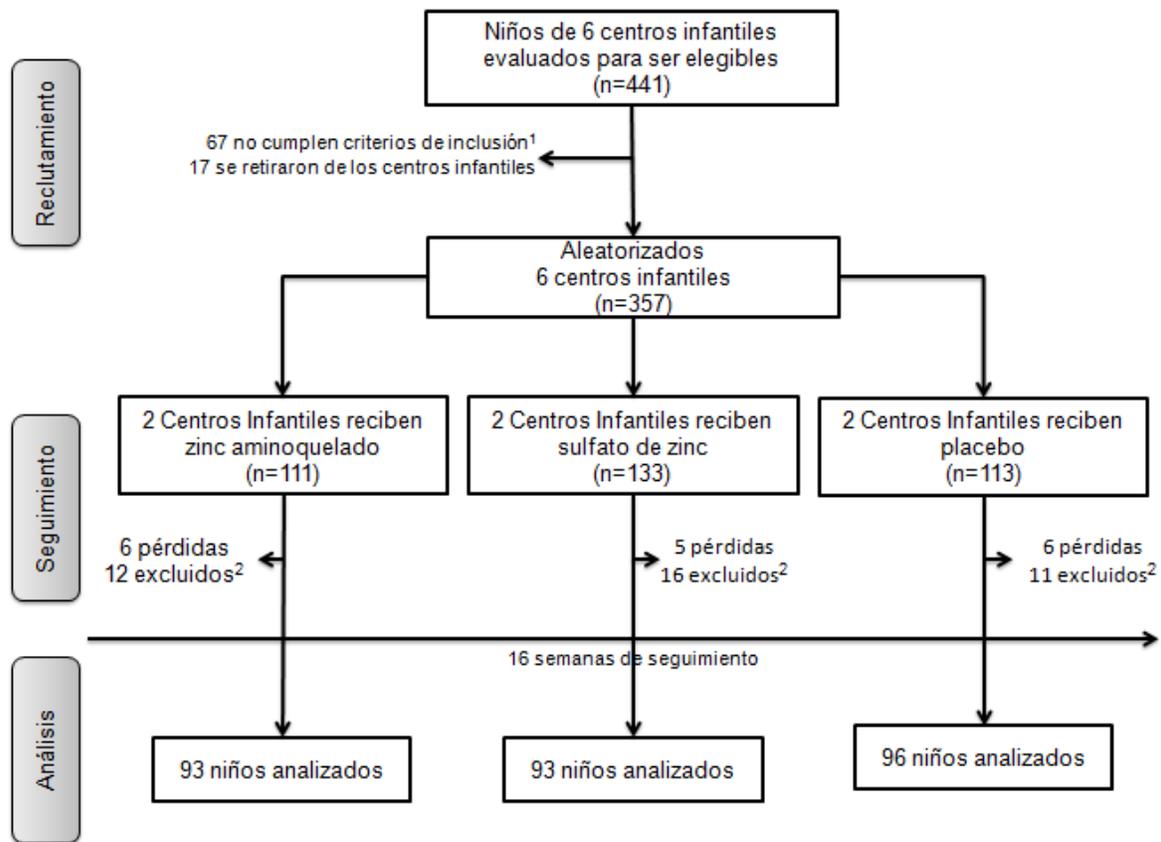
Niños en edad preescolar de la ciudad de Medellín inscritos en seis centros infantiles de la Fundación de atención a la niñez (FAN) y que se encontraban sin infección respiratoria aguda ni enfermedad diarreica aguda al inicio de la intervención.

Criterios de inclusión

- Niños en edad preescolar entre 2 y 5 años cumplidos, de ambos sexos que estaban inscritos en los centros infantiles Albergue Infantil, Arcoíris, Pasitos al Futuro, Padre Bernardo Vélez, Barrios de Jesús y La Huerta, de la Fundación de Atención a la Niñez (FAN) de Medellín durante el año 2012 y que asistían a la institución escolar tiempo completo (ocho horas).
- Niños que referían les gustaba consumir leche.
- Niños que en los cuatro meses del estudio tenían previsto seguir asistiendo al centro infantil.
- Niños no hubieran recibido complementos de zinc en los dos meses previos al inicio del estudio, y que nos los estuvieran recibiendo en el momento del inicio de la intervención.

Criterios de exclusión

- Niños que en el momento del inicio del suministro de los complementos con y sin zinc presentaban infección respiratoria aguda (resfriado, neumonía, otitis, faringitis aguda) o enfermedad diarreica aguda diagnosticada por médico.
- Niños que tenían diagnóstico confirmado por médico de: neumonía recurrente, fibrosis quística, malformaciones digestivas, diarrea persistente de cualquier causa, enfermedad inflamatoria intestinal o intolerancia a la lactosa.



¹No cumplían con la edad, o presentaban diarrea persistente, intolerancia a la lactosa, o no les gustaba la leche.

²Niños que recibieron los complementos con y sin zinc 75 % o menos de los días de consumo (< 55 días); o niños que dejaron de asistir a los centros infantiles 15 días hábiles consecutivos.

Figura 4. Diagrama de flujo del ensayo comunitario

5.5 Descripción de las variables

Tabla No. 8 - Tabla de variables

VARIABLE	NATURALEZA	NIVELES DE MEDICIÓN	UNIDAD MEDICIÓN	DEFINICIÓN
INSTITUCION INFANTIL	Cualitativa	Nominal politómica	1.Barrios de Jesús 2.Arcoiris 3.Albergue infantil 4.Padre Bernardo Vélez 5.Pasitos al futuro	Nombre del centro infantil donde se encuentra matriculado el niño

6. La Huerta

ESTRATO SOCIOECONOMICO DE LA VIVIENDA	Cualitativa	Ordinal politómica	1.uno 2.dos 3.tres 4.cuatro	Según servicios públicos de EPM
TIPO DE VIVIENDA	Cualitativa	Nominal politómica	1.propia 2.arrendada 3.otros	Propia: casa propia no paga arriendo, Arrendada: paga arriendo.
TIPO FAMILIA	Cualitativa	Nominal politómica	1.nuclear 2.monoparental 3.extensa	Nuclear: vive madre, padre e hijos. Mono parental: vive solo uno de los padres con sus hijos Extensa: viven adamas de padres e hijos otros familiares en el hogar
POBLACION DESPLAZADA	Cualitativo	Nominal dicotómica	0.no 1.si	Desplazado de otro barrio o municipio en los últimos 6 meses
NÚMERO DE HERMANOS	Cuantitativa	Razón, discreta	Número de hermanos	Número de hermanos que habitan en el hogar
RÉGIMEN DE AFILIACION AL SISTEMA DE SEGURIDAD SOCIAL EN SALUD	Cualitativa	Nominal dicotómica	1. contributivo 2.subsidiado	Según afiliación al sistema general de seguridad social en salud
EDAD	Cuantitativa	Razón discreta	Años cumplidos	Años cumplidos
SEXO	Cualitativa	Nominal dicotómica	1.hombre 2.mujer	---
PESO	Cuantitativa	Razón continua	Peso en kilos	Peso en Kilogramos
TALLA	Cuantitativa	Razón continua	Centímetros	Talla en centímetros
GRUPO DE ESTUDIO	Cualitativa	Nominal, politómica	1.zinc aminoquelado	Grupo de estudio al que pertenece el

			2. sulfato de zinc 3. Placebo	preescolar
COMPLEMENTACIÓN	Cualitativa	Nominal, dicotómica	1. grupo zinc 2. placebo	Recodificación de la variable grupo de estudio, recibir o no recibir zinc
ALERGIA RESPIRATORIA	Cualitativa	Nominal, dicotómica	0.no 1.si	Asma y/o rinitis alérgica diagnosticada por médico
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA 1 [§]	Cualitativa	Nominal	0.no 1.si	3 o más deposiciones líquidas en 24 horas de 2 o más días, al menos una vez durante el tiempo de seguimiento
ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA 2	Cuantitativa	Razón	Número de episodios de EDA	Numero episodios de EDA durante el seguimiento
INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA 1 ^{§§}	Cualitativa	Nominal	0.no 1.si	2 o más de los siguientes: Tos [¶] , rinorrea ^E , dificultad respiratoria [¶] , dolor faríngeo de 2 o más días, al menos una vez durante el tiempo de seguimiento
INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA 2	Cuantitativa	Razón	Número de episodios de IRA	Número episodios de IRA durante el seguimiento
DOLOR ABDOMINAL 1	Cuantitativa	Razón	Número de episodios de dolor abdominal	Número de veces que presentó dolor abdominal durante el seguimiento
DOLOR ABDOMINAL 2	Cualitativa	Nominal	0.no 1.si	Presencia de al menos un episodio de dolor abdominal en los primeros 20 minutos luego de recibir la leche durante la intervención
VÓMITO 1	Cuantitativa	Razón	Número de episodios de dolor vómito	Número de veces que presentó vómito durante el seguimiento
VÓMITO 2	Cualitativa	Nominal	0.no 1.si	Presencia de al menos un episodio

de vómito en los primeros 20 minutos luego de recibir la leche durante la intervención

§Enfermedad Diarreica Aguda (EDA): Tres o más deposiciones líquidas en 24 horas de dos o más días de evolución y de menos de 14 días de duración. Se consideró nuevo caso de diarrea: tres o más días libres de diarrea entre dos episodios.

§§Infección Respiratoria Aguda (IRA): Dos o más de los siguientes síntomas: Tos, rinorrea, dificultad respiratoria, dolor faríngeo de dos o más días de evolución. Se considera nuevo caso de infección respiratoria: cinco o más días libres de 3 o más de los síntomas previamente descritos. Estos síntomas se limitan al diagnóstico del síndrome de infección respiratoria aguda, no fue objetivo del estudio realizar diagnósticos específicos de IRA (otitis media aguda, amigdalitis, sinusitis aguda, neumonía o bronquitis) ya que para estos diagnósticos era necesario además del interrogatorio sobre signos y síntomas, realizar el examen físico por parte de personal médico y en el caso de neumonía y bronquitis aguda la confirmación del diagnóstico por radiografía de tórax, exámenes que no hacían parte del enfoque metodológico de la investigación.

¥ Tos: niño que presenta episodios de tos ya sea seca o húmeda en forma intermitente la mayor parte del día escolar.

£ Rinorrea: expulsión de moco por fosas nasales en forma intermitente la mayor parte del día escolar.

▫ Dificultad para respirar: cualquier patrón anormal de respiración: rápida o ruidosa o entrecortada o cansada, estando el niño tranquilo y luego de mínimo diez minutos de reposo.

Dolor faríngeo: niño que se queja de dolor de garganta al tragar saliva o alimentos.

5.6 Técnicas de recolección de la información

5.6.1 Fuentes de información

Al inicio del estudio, por medio de encuesta realizada a los padres o cuidadores de los niños asistentes a las instituciones infantiles, se definió si cumplían o no los criterios de inclusión (fuente primaria) posteriormente se verificó dicha información con las bases de datos de la fundación FAN (fuente secundaria). A los padres de los niños que aceptaron participar del estudio, previo asentimiento del niño y firma del consentimiento informado (Anexo 1), se les realizó a través de encuesta la toma de información sociodemográfica para el ingreso al estudio.

5.6.2 Instrumento de recolección de información

Se utilizaron dos formularios para la recolección de los datos: en el primero se incluyeron características de identificación, aspectos sociales, económicos y clínicos con el que se establecía el cumplimiento de los criterios de inclusión y la ausencia de criterios de exclusión, entre tanto, el segundo instrumento fue diseñado para diligenciamiento diario (lunes a viernes) por parte del personal entrenado de los hogares infantiles con el objetivo de recolectar los datos de morbilidad y efectos secundarios. Anexos 2 y 3.

5.6.3 Procedimiento de obtención de la información

Personal entrenado y estandarizado se encargó de diligenciar el primer formulario. Luego, los niños seleccionados fueron evaluados por nutricionistas estandarizados de la Institución FAN quienes realizaron mediciones, antes del inicio de la intervención y al final de la misma, de talla (en centímetros) y peso (en kilogramos) con tallímetros y pesas calibradas previamente.

Iniciado el suministro de los complementos en los tres grupos, las profesoras encargadas de los niños diligenciaron diariamente el formulario sobre los efectos adversos y los datos de morbilidad durante las 16 semanas de seguimiento.

Todo el personal de los centros infantiles permaneció cegado con respecto a qué grupo de estudio pertenecían los niños evaluados. Las encuestas fueron recogidas semanalmente por los investigadores en sobre sellado para garantizar su confidencialidad.

5.7 Prueba piloto

Respecto a las encuestas, luego de haber instruido y estandarizado a los encuestadores, y antes de hacer las encuestas de reclutamiento, se realizó una prueba piloto en 20 padres de familia con el propósito de evaluar la aplicabilidad y comprensión tanto del consentimiento informado como de las preguntas.

En cuanto a las leches a suministrar con y sin los complementos de zinc (aminoquelado, sulfato de zinc y placebo) luego de haber definido con el laboratorio NUTREO su concentración exacta así como su preparación, se realizó una prueba palatabilidad y tolerancia con enmascaramiento en 15 niños y adultos con el fin de evaluar la similitud en sabores y la aceptabilidad de las leches por los niños, no se encontraron diferencias evidentes.

5.8 Control de errores y sesgos

Observador

Se capacitaron y estandarizaron las personas encargadas de llenar las encuestas al inicio del estudio por medio de capacitaciones grupales e individuales, además se entregaron los teléfonos de los investigadores para que los padres o cuidadores de los niños pudieran resolver cualquier inquietud o duda que se les presentase en el proceso. Las encuestas de ingreso al estudio se realizaron en ambientes similares, en forma privada y en el mismo tono de voz sin tratar de inducir respuestas con el propósito de disminuir el error del observador.

El personal que llenó las encuestas diarias sobre los síntomas de diarrea e infección respiratoria aguda fue capacitado y estandarizado en los seis centros infantiles sobre: cómo hacer el interrogatorio, el examen a los niños y como diligenciar los formatos. Las educadoras que realizaron esta labor, al recibir los niños en la mañana, le preguntaron a los padres o cuidadores sobre los síntomas incluidos en la encuesta y al final de la jornada, cada día, interrogaron y evaluaron a cada uno de los niños sobre los signos y síntomas que presentaron durante el día y llenaron la encuesta.

De otro lado ningún encuestador, personal de los centros infantiles o los nutricionistas conocían si la leche que consumían los niños en el centro estaba enriquecida y por ende, el grupo de estudio al que pertenecían los niños; esta información permaneció por fuera del alcance de los investigadores y del equipo de análisis de información hasta culminar el apartado de resultados.

Los investigadores evaluaron las encuestas diarias de morbilidad aplicadas en cada centro infantil para detectar cambios y anomalías en la forma en que se tomó la información.

Observado

Con el fin de disminuir la correlación intraclase, se buscó que dos conglomerados, escogidos en forma aleatoria (disminución del sesgo de selección), fueran parte de cada brazo del estudio, de forma que existieran diferencias intragrupo.

Se realizó el estudio en instituciones escolares donde los niños asistieron de lunes a viernes ocho horas diarias. En esta jornada recibieron una alimentación establecida por la fundación FAN de forma que todos los niños de los seis centros infantiles que participaron del estudio consumieron similares nutrientes en sus comidas (desayuno, media mañana, almuerzo y algo) ya que los comedores de los centros infantiles tienen una minuta estandarizada en cuanto a cantidad de proteínas, calorías, grasas y micronutrientes que suministran por igual en todos los centros infantiles de la ciudad, lo cual garantizó la comparabilidad de los grupos de estudio.

En el análisis de la infección respiratoria aguda, se estratificó por la variable alergias respiratorias (asma y rinitis alérgica) al calcular las proporciones de incidencias.

Ninguno de los niños que presentó enfermedad diarreica aguda recibió complementos de zinc por su médico tratante a parte del suministrado en el estudio según el grupo de estudio, por lo cual no se dieron censuras por esta razón.

Durante el estudio permanecieron cegados todos los niños que recibieron la intervención, el personal del centro infantil que suministro las leches con y sin zinc, así como los investigadores que realizaron el análisis, con el fin de disminuir el sesgo del observador.

Método

Se realizó asignación aleatoria de los centros infantiles de forma que cada uno tuviera la misma probabilidad de hacer parte de alguno de los tres grupos de estudio. Se decidió hacer asignación aleatoria de grupos a las intervenciones y no de los niños, considerando la gran dificultad para elaborar en forma individual y suministrar en un mismo centro infantil los tres compuestos de zinc en las leches, estrategia no viable al considerar el protocolo de preparación de alimentos de la fundación FAN; de igual manera, con la estrategia implementada se evitó que los niños recibieran por confusión dentro del mismo centro infantil la leche que no les correspondía o que intercambiaran entre ellos mismos.

A los tres grupos se les administró los complementos en las mismas horas, cuidando que la presentación y el sabor fueran lo más parecidas posible. Así mismo, se buscó en colaboración con el laboratorio NUTREO que el sabor de la leche fuera agradable, con el propósito de buscar la mejor aceptación y consumo.

El personal de los comedores infantiles ya tenía estandarizada la cantidad y la forma de preparación de la leche en polvo que se dio a cada uno de los niños durante la jornada diaria. Se corroboró que la preparación fuera exactamente igual en todos los seis centros (40 gr de leche diaria para los niños entre 2- 3 años, dividida en 20 gr con el desayuno y 20 gr con la merienda, y 54 gr leche diaria para los niños entre 4 - 5 años, dividida en 27 gr con el desayuno y 27 gr con la merienda). Las profesoras de cada uno de los salones se encargaron de vigilar el consumo total de cada uno de los niños y en caso de no hacerlo se llenó un registro diario. Es de anotar, que uno de los objetivos de los centros de la fundación FAN, es asegurar una adecuada nutrición infantil por lo cual procuran que los niños consuman toda la minuta diaria ya que de esto depende que adquieran en su alimentación la cantidad requerida de nutrientes definidos por el grupo de nutricionistas.

NUTREO fortificó y empaco las bolsas de leche en polvo que contenían los complementos de zinc (sulfato de zinc y zinc aminoquelado bisglicinado según el caso) en las concentraciones que aportaban las dosis definidas para la intervención (7 mg para los niños entre 2-3 años y 9,45 mg para los niños entre 4-5 años). El laboratorio también se aseguró de la adecuada estabilidad y biodisponibilidad de los compuestos de zinc en la leche. Además, cada mes se fabricaron y empacaron las leches fortificadas que se suministraron en los tres grupos de estudio. Personal entrenado se encargó de llevar mensualmente a cada uno de los seis centros infantiles los productos lácteos guardando el enmascaramiento estricto del tipo de zinc contenido en el producto.

Se escogió suministrar los compuestos de zinc en forma de leche en polvo fortificada, considerando que es un alimento que consumen los niños todos los días sin tener que incluir un nuevo alimento que alterara la minuta diaria establecida.

Instrumento

Tanto las básculas de piso como los tallímetros estaban calibrados con el fin de evitar controlar imprecisión y falta de validez de los resultados. El peso y la talla se midieron sin zapatos, la medición de la talla se realizó cuidando que las niñas no tuvieran moños en su cabeza que alterara el resultado, además de utilizó una regleta de medición en la cabeza a 90 grados.

Luego de diligenciadas las encuestas, se corroboraron los datos con las bases de datos de la fundación FAN, donde estaban los registros de fecha de nacimiento y otras variables sociodemográficas con el fin de disminuir sesgos de memoria en los acudientes entrevistados ya que muchos de ellos no sabían algunos de los datos.

Se escogió a las profesoras como responsables del llenado del formulario, considerando que ellas estaban 8 horas diarias con los niños. Además, ellas se enteraban, al estar en contacto con los niños y los padres que los llevaban a diario al centro infantil, si el niño estaba presentando algún tipo de síntoma o enfermedad.

5.9 Técnicas de procesamiento y análisis de los datos

La información se digitalizó en una hoja de cálculo de MS Office Excel 2007, luego se exportó, almacenó y procesó en el programa estadístico SPSS v21®. Las tablas, gráficos y presentación textual, se realizó mediante el procesador de texto de MS Office Word 2007.

El análisis de los datos fue por protocolo, donde se tuvieron en cuenta solamente la cantidad de niños que tomaron la leche con o sin complementos con zinc por más del 75% de días de días de intervención, y que no dejaron de asistir al hogar por más de dos semanas consecutivas, asimismo se excluyeron las pérdidas que se presentaron durante las 16 semanas de seguimiento, pues se pretendía valorar el efecto de los diferentes compuestos de zinc en las proporciones de incidencia de la EDA y la IRA.

Objetivo específico 1:

Se realizó la descripción de las variables correspondientes a las características demográficas, económicas, sociales y nutricionales de los niños que participaron en el estudio. Se calcularon los estadísticos resumen (media, desviación estándar y valores máximos y mínimos) de las variables cuantitativas y se realizaron pruebas de distribución, además, se utilizaron para su representación gráficos y tablas.

Se evaluaron las diferencias entre los grupos a partir de las pruebas *Chi cuadrado* de independencia de Pearson, en el caso de las variables cualitativas. En las variables cuantitativas se utilizó la prueba no paramétrica de *Kruskall Wallis*. Debido a que después

de las pruebas de distribución de las mismas se evidenció que no poseían una distribución normal.

Se valoró el estado nutricional de los preescolares antes de comenzar la intervención por grupo de estudio. Se calcularon la talla para la edad, el peso para la talla y el IMC para la edad, utilizando las aplicaciones gratuitas de la Organización Mundial de la Salud WHO Anthro v3.2.2 de 2011 en el caso de los menores de cinco años y WHO Anthro plus v1.0.4 para los niños con cinco años y más (Organización Mundial de la Salud (OMS) (102).

Se comparó la talla y el peso antes y después de la intervención, según grupo de estudio, buscando diferencias significativas ($p < 0,05$). Se utilizó la prueba de *Wilcoxon* ya que estas variables no cumplían con el supuesto de normalidad.

Objetivo específico 2:

Se calculó la proporción de incidencia de enfermedad diarreica aguda e infección respiratoria en los tres grupos de estudio. Para el cálculo de estas proporciones de incidencia el numerador fue el número de episodios nuevos y el denominador el número de niños del grupo de intervención.

Se calcularon las proporciones de incidencia de infección respiratoria aguda sin ajustar y ajustando por la variable alergia respiratoria usando el método de *Mantel-Haenszel*, para el análisis estratificado. Se compararon los riesgos relativos (RR) ajustados y sin ajustar según alergia respiratoria entre los niños que recibieron zinc y los niños que recibieron placebo, buscando si esta variable actuaba como confusora.

Objetivo específico 3 y 4:

Se calcularon la *razón de riesgo (RR)* de las proporciones de incidencia de infección respiratoria aguda y enfermedad diarreica aguda entre los grupos de estudio, así como sus respectivos *intervalos de confianza del 95%* y valor de p buscando si existía significancia estadística (valor de $p < 0,05$).

Se calculó además el *porcentaje de reducción del riesgo relativo (%RRR)*: $(1-RR \times 100)$, la *reducción del riesgo absoluto (RRA)*: (proporción de eventos grupo control / proporción de eventos en el grupo experimental) y el *número necesario a tratar (NNT)*: $(1/RRA)$, este último en los casos donde se encontró significancia estadística. Además se dedujo el *Número Necesario para un efecto adverso (NNH)*: $(1/IRA)$, en los casos donde se presentó un incremento en el riesgo de presentar EDA en los niños que recibieron zinc, ya fuera aminoquelado o placebo frente al grupo control.

Objetivo específico 5:

Se determinó la proporción de efectos adversos tanto a nivel general como por grupo de estudio. Se valoró la existencia de diferencias significativas entre los grupos a partir de la prueba Chi cuadrado de independencia, un valor de $p < 0,05$ fue asumido como significativo.

Plan de divulgación de resultados

Al terminar ésta investigación, se divulgarán los resultados por medio de un artículo que se publicara en una revista indexada, de carácter nacional. Por otro lado, la presentación de los resultados se realizará a través de sustentación pública.

5.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio estuvo aprobado por el comité de ética de la Universidad CES acta número 41 del 20 de junio de 2011. Durante el desarrollo de toda la investigación se tuvieron presentes los principios establecidos para la investigación en seres humanos prevaleciendo el respeto por su dignidad, la protección de sus derechos, su bienestar y la búsqueda de no hacer daño.

Respeto por la autonomía: cada padre o acudiente de los niños que participaron en la investigación tuvieron pleno conocimiento de las implicaciones, consecuencias y beneficios del proyecto. Se respetó su decisión de participar o no en el proyecto, así mismo, se pudieron retirar en el momento que lo decidieran. Se respetó la autonomía de los menores en la medida que prevaleciera su decisión de participar o retirarse del estudio en los casos en que su capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica lo permitía.

Beneficencia: se buscó el máximo beneficio de los participantes del estudio y el mínimo riesgo en la investigación. Se prestó el mayor beneficio a los participantes buscando mejorar la respuesta del sistema inmunológico en los niños al suministrar los complementos con zinc, además se suministró como placebo leche sin zinc lo cual significó un beneficio en su nutrición.

No Maleficencia: Los niños que participaron del estudio y consumieron los complementos con zinc, recibieron la dosis definida por los organismos internacionales (IZINCG y la OMS) para su uso como complemento que no implica riesgo de toxicidad.

El grupo control recibió un producto lácteo que no implicó ningún daño ya que se suministró la cantidad definida por las nutricionistas de la fundación FAN y no se alteró en ningún momento la minuta diaria. Además, con el fin de no afectar la salud de los niños que presentaban intolerancia a la leche, se definió este como criterio de exclusión para ingresar al estudio.

Justicia: Los seis hogares infantiles tuvieron la misma probabilidad de pertenecer a alguno de los brazos de la investigación, para este propósito se realizó la asignación aleatoria de los seis centros infantiles que participaron en la investigación.

Clasificación

Se realizó un estudio de intervención que conllevó un riesgo mayor que el mínimo según la ley 008430 de 1993 del ministerio de salud. La única intervención que se realizó en el estudio con base en los objetivos fue el suministro de zinc a los niños en forma preventiva. No se realizó ningún tipo de toma de muestra de laboratorio.

En cuando no se realizaron intervenciones terapéuticas en los casos que se presentaron EDA o IRA; se orientaron a los padres de los niños, para que consultaran a su aseguradora en salud a la cual estaban afiliados para un diagnóstico y manejo oportuno.

En el caso de haberse presentado algún evento adverso secundario al suministro de los complementos de zinc en alguno de los niños que participaron del estudio durante los 4 meses de intervención, estaba previsto el manejo pertinente de acuerdo a la sintomatología, sin costo alguno para los padres o acudientes del niño, así como las suspensión del consumo del complemento en el escolar que presentase evento adverso de ser necesario. Se suministraron las dosis de zinc recomendadas por la OMS y el IZiNCG (10) para niños entre 2 y 5 años de edad.

Es de aclarar que el grupo control que no recibió ninguno de los dos compuestos de zinc, se le administró la misma leche empacada, etiquetada y con la misma presentación de la leche que se suministró en los grupos de intervención excepto que no contenía ningún complemento de zinc.

Consentimiento informado

A la institución que participó dentro del proyecto de investigación, se le explicó los objetivos del estudio, la metodología, beneficios para los niños y posibles efectos adversos que pudieran producir los complementos de zinc en los niños recibiendo su apoyo para el desarrollo del estudio.

A los padres y/o acudientes de los niños que cumplieron con los criterios de inclusión, se les invitó a hacer parte de la investigación explicándoles los objetivos del estudio, la metodología, beneficios para los niños y posibles efectos adversos que pudieran producir los complementos de zinc en los niños. Una vez explicada la intervención y aclaradas las dudas, se preguntó al padre o representante legal del niño si había comprendió la intervención y sus consecuencias, para que posteriormente y si estaba de acuerdo, firmara el documento con el consentimiento informado (Anexo 1). Además se obtuvo el asentimiento de los niños donde se les explicó de manera lúdica la participación de ellos dentro del estudio.

Libertad

Los padres o acudientes mayores y niños, que participaron en la investigación tuvieron la libertad para retirarse del estudio en cualquier momento de la investigación, sin que esto implicase sanción alguna.

Confidencialidad

Se mantuvo la confidencialidad de la información de forma que nadie tuviera acceso a los datos personales de los pacientes. La información se codificó de forma que no permitiera la identificación de niños en el momento del análisis final de los datos.

Gratuidad

Ningún padre o acudiente debió cancelar dinero para participar en el estudio, tampoco los centros infantiles o la Fundación FAN tuvo que cancelar algo por la leche fortificada que se suministró a los niños.

Derecho a informarse sobre el curso de la investigación

Permanentemente se dio información sobre el curso de la investigación a los padres o acudientes que la solicitaron. Al final del estudio se presentará un informe sobre los resultados del estudio a los padres y acudientes, a la Fundación FAN y NUTREO que financio la investigación.

Créditos

El proyecto fue financiado por NUTREO que cuenta con permiso del INVIMA para la fabricación de micronutrientes y uso de este como aditivo en la fortificación de alimentos (ver anexo 5). Al momento de presentar el proyecto y publicación de artículo escrito, se darán los créditos y agradecimientos respectivos NUTREO, a los coinvestigadores, al personal asistencial y auxiliar de los hogares comunitarios donde se realizó la investigación y que colaboraron para la elaboración del estudio.

Compensación beneficios

Los niños y padres que participaron del estudio, no recibieron ningún tipo de compensación económica. El mayor beneficio lo recibieron los niños al consumir un complejo alimenticio que basados en la literatura científica contribuyó a mejorar el sistema inmunológico.

Este estudio se constituye en un punto de partida para futuras investigaciones en el ámbito de los micronutrientes en niños en edad preescolar tanto para la ciudad de Medellín como para el país, así mismo, puede servir como referencia para estrategias en salud pública orientadas a programas nutricionales de prevención en la primera infancia.

Respeto por la condición humana

Durante todo el estudio se tuvo presente el respeto por la condición humana, tratando a todos los participantes por igual sin ningún tipo de discriminación, sin tener en cuenta el

nivel socioeconómico, educativo o cultural de los niños y padres que participaron en la investigación.

Respeto por la integridad de la información

La información obtenida y analizada fue veraz y no sufrió cambios que resten validez al estudio.

Declaración de conflictos de interés

Puede haber algún tipo de conflicto de interés ya que dentro del grupo de investigación uno de los coinvestigadores pertenece al laboratorio que financió el proyecto de investigación.

6 RESULTADOS

Para este estudio, se consideraron 441 niños en edad preescolar (entre dos y cinco años) de seis centros infantiles de la Fundación de Atención de la Niñez (FAN) de Medellín, de estos 357 hicieron parte del estudio, el resto no cumplieron los criterios de inclusión o no participaron por dejar de asistir al centro infantil (Figura 4).

Durante un periodo de seguimiento de 16 semanas (entre el 4 de junio y el 22 de septiembre del 2012), 357 niños recibieron leche, de estos no se incluyeron en el análisis 56 niños: 17 pérdidas de seguimiento y 39 por haber ingerido la leche menos del 75% del número de días considerado o que dejaron de tomar los complementos durante dos o más semanas consecutivas en algún momento del seguimiento. En total, 301 menores se consideraron para el análisis: 93 niños que tomaron leche fortificada con sulfato de zinc, 112 leche fortificada con zinc aminoquelado y 96 que recibieron placebo. Siendo la muestra por su tamaño y selección por conveniencia, se recalculó el poder número de niños con los que se realizó el análisis, siendo en poder para la IRA de 87,4 % y para EDA 67,8 %, teniendo en cuenta una diferencia en las proporciones según la literatura: para IRA de 19 % y para EDA de 14,9 %, con una confianza del 95 %.

El análisis de los datos fue por protocolo, donde se tuvieron en cuenta solamente la cantidad de niños que tomaron la leche con o sin complementos con zinc por más del 75% de días de días de intervención, y que no dejaron de asistir al hogar por más de dos semanas consecutivas, asimismo se excluyeron las pérdidas que se presentaron durante las 16 semanas de seguimiento. Pues se pretendía valorar el efecto de los diferentes compuestos de zinc en las proporciones de incidencia de la EDA y la IRA.

A continuación se presentan las características sociales, demográficas y nutricionales de los niños, según el grupo de estudio.

1. Caracterización social, demográfica y nutricional

El 52,1% de los menores analizados eran hombres, encontrándose más niños en los grupos de zinc aminoquelado y placebo, a diferencia del grupo que recibió sulfato de zinc donde había más mujeres, no se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos según el sexo (*Prueba de Chi² de independencia* $p= 0,245$) (Tabla 9). En general, el 50% de los niños tenía, antes de comenzar el estudio, 3 años de edad o menos ($Rq^1=1$ año). No se encontraron diferencias estadísticas entre los grupos respecto a la edad (*Prueba Kruskal Wallis*, $p= 0,057$) (Tabla 10).

¹ Rq=Rango Intercuartílico

Cuando se compararon otras variables socio demográficas según el grupo intervenido, no se encontraron diferencias estadísticas, a excepción del estrato socioeconómico, la tipología familiar y el tipo de tenencia de la vivienda (*Prueba de Chi² de independencia* $p < 0,05$) (Tabla 9).

En las tablas 9 y 10 se presentan otras características sociodemográficas de la población, según el grupo de estudio.

Tabla No. 9. Características sociales y demográficas de los niños preescolares según grupo de estudio

	Zinc Aminoquelado (n=93)	Sulfato de zinc (n=112)	Placebo (n=96)	Total (301)	p
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	
<i>Sexo*</i>					
Hombre	54(58,1)	52(46,4)	51(53,1)	157(52,1)	0,245
Mujer	39(41,9)	60(53,6)	45(45,9)	144(47,9)	
<i>Estrato socioeconómico de la vivienda*</i>					
Estrato 1	13(14)	12(10,7)	25(26)	50(16,6)	0,008**
Estrato 2	28 (30,1)	18 (16,1)	50 (52,1)	96(31,9)	0,000**
Estrato 3-4	52 (55,9)	82 (72,2)	21 (21,9)	155 (51,5)	0,000**
<i>Tipo de tenencia de la vivienda*</i>					
Propia	19(20,4)	42(37,5)	29(30,2)	90(29,9)	0,029**
Arrendada	66(71)	63(56,3)	63(65,6)	192(63,8)	0,083
Otra	8(8,6)	7(6,3)	4(4,2)	19(6,3)	0,455
<i>Tipo de familia*</i>					
Nuclear	42(45,2)	40(35,7)	41(42,7)	123(40,9)	0,354
Extensa o conjunta	19(20,4)	13(11,6)	7(7,3)	39(12,9)	0,023**
Monoparental	32(34,4)	59(52,7)	48(50)	139(46,2)	0,021**
<i>Tipo de afiliación del niño al SGSS*</i>					
Subsidiado	59(63,4)	72(64,3)	55(57,3)	186(61,8)	0,541
Contributivo	34(36,6)	40(35,7)	41(42,7)	115(38,2)	
<i>Población desplazada*</i>					
Si	11(11,8)	13(11,6)	15(15,6)	39(13)	0,640
No	82(88,2)	99(88,4)	81(84,4)	262(87)	
<i>Alergia respiratoria*</i>					
Si	16(17,2)	33(29,5)	23(24)	72(23,9)	0,122
No	77(82,8)	79(70,5)	73(76)	229(76,1)	

* *Chi² de independencia*

** *Significancia estadística* $p < 0,05$

Tabla No. 10. Medidas de tendencia central y dispersión de algunas características demográficas de los niños preescolares según grupo de estudio

	Zinc Aminoquelado (n=93)	Sulfato de Zinc (n=112)	Placebo (n=96)	Total (n=301)	P
Edad[†]					
$\bar{x} \pm \text{DE}$	3,28 ± 0,73	3,45 ± 0,78	3,19 ± 0,92	3,31 ± 0,81	
Me (Rq)	3(1)	4(1)	3(2)	3 (1)	0,057
CV %	22,3%	22,6%	28,8%	24,5%	
Número de hermanos[†]					
$\bar{x} \pm \text{DE}$	1,41 ± 1,25	1,11 ± 1,16	1 ± 0,89	1,17 ± 1,13	
Me (Rq)	1(1,5)	1(2)	1(2)	1 (2)	0,071
CV %	88,7%	104,5%	89%	96,6%	

:media, DE: desviación estandar

Me(Rq): mediana(rango intercuartil)

CV%: coeficiente de variación

[†]Kruskal-Wallis

^{**} Significancia estadística $p < 0,05$

Antes de comenzar la intervención el 50% de los niños tenían un peso de 15,6 kg o menos ($Rq=3,03$ kg) y una talla de 99,0 cm o menos ($Rq=9,4$ cm), cuando se compararon los grupos de intervención, se encontraron diferencias estadísticas en el peso (Kruskal-Wallis, $p= 0,001$) y en la talla (Kruskal-Wallis, $p= 0,000$), siendo más bajos y livianos, aquellos que tomaron placebo (Tabla 11).

Tabla No. 11. Medidas de tendencia central y dispersión del peso y la talla de los niños preescolares antes de la intervención según grupo de estudio

	Zinc Aminoquelado (n=93)	Sulfato de Zinc (n=112)	Placebo (n=96)	Total (n=301)	P
Peso[†]					
$\bar{x} \pm \text{DE}$	15,73 ± 2,57	16,34 ± 2,65	14,99 ± 2,24	15,72 ± 2,55	
Me (Rq)	15,6(2,9)	16(3,15)	14,85(3,02)	15,60(3,03)	0,001 ^{**}
CV %	16,33%	16,21%	14,94%	16,22%	
Talla[†]					
$\bar{x} \pm \text{DE}$	98,49 ± 6,23	100,37 ± 6,42	96,28 ± 7,17	98,48 ± 6,81	
Me (Rq)	99(7,9)	100,6(9,15)	96,75(11,78)	99,0 (9,4)	0,000 ^{**}
CV %	6,32%	6,39%	7,44%	6,91%	

:media, DE:desviación estandar

Me (Rq): mediana (rango intercuartil)

CV%: coeficiente de variación

[†]Kruskal-Wallis

^{**} Significancia estadística $p < 0,05$

Respecto a la clasificación nutricional de los niños al inicio del estudio según los indicadores Talla/Edad, Peso/Edad, Peso/Talla e IMC/Edad al comparar si había diferencias en las clasificaciones nutricionales basados en el z-score según grupo, no se encontraron diferencias significativas (*Prueba de Chi² de independencia p >0,05*).

Al evaluar los indicadores nutricionales al inicio del estudio se encontró que el 5,3% de los niños presentó talla baja para la edad, 0,9% bajo peso para la edad, 0,64% bajo peso para la talla, 17,9% con sobrepeso y 8,6% obesidad (Figura 5)

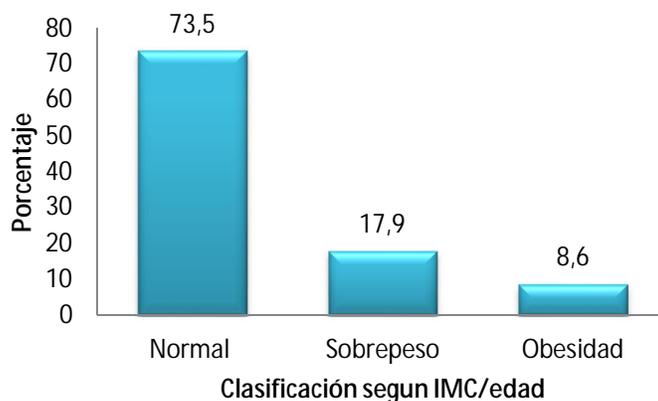


Figura 5. Índice de Masa Corporal (IMC) para la edad antes de la intervención según z-score en la población de estudio

En cuanto a la talla para la edad al comparar la distribución de las desviaciones estándar con la distribución de referencia de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se observa un desplazamiento de la curva hacia la izquierda (figura 6).

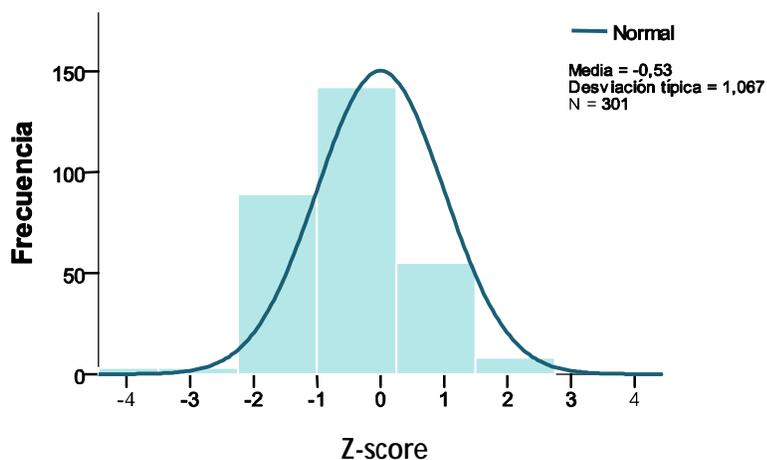


Figura 6. Talla para la edad antes de la intervención en la población de estudio

Al comparara los porcentajes de los indicadores nutricionales antes y después de la intervención dentro de cada grupo no se encontraron diferencias estadísticas (*Prueba de Chi² de independencia $p > 0,05$*).

Al finalizar el periodo de complementación alimentaria, los niños fueron pesados y medidos de nuevo, encontrándose que los niños de todos los grupos aumentaron tanto de peso como de talla, con diferencias significativas intragrupo (*Wilcoxon, $p = 0,000$*). En la figura 7, puede observarse el peso y la talla, según grupo de estudio, antes y después de la intervención encontrándose diferencias a nivel estadístico.

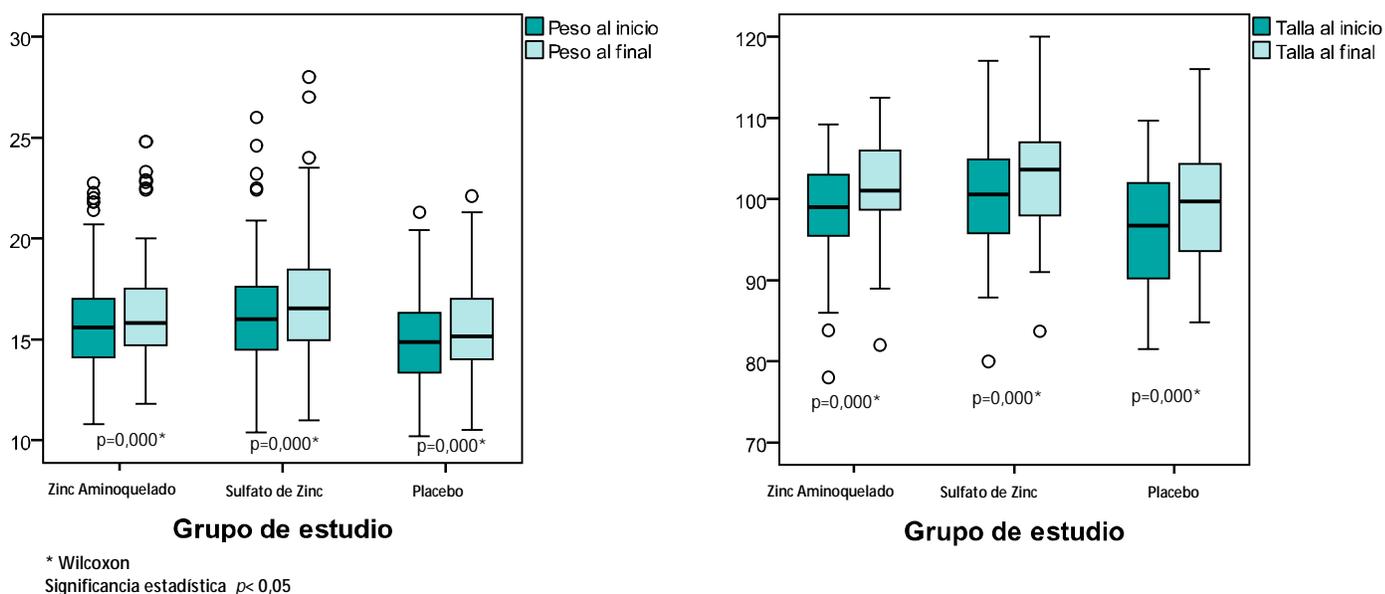


Figura 7. Peso y talla, antes y después de la intervención, según grupo de estudio

2. Proporción de Incidencias de infección respiratoria y de enfermedad diarreica

Se encontró que los preescolares que tomaron leche con zinc aminoquelado presentaron una menor proporción de incidencia de infección respiratoria aguda, a diferencia del grupo placebo que presentó la incidencia más alta.

Resultados similares se encontraron en cuanto a la enfermedad diarreica aguda, donde de nuevo el grupo que ingirió zinc aminoquelado mostró una menor proporción de incidencia, en contraste con los niños que consumieron leche con sulfato de zinc, quienes presentaron EDA en mayor medida. Tabla 13.

Tabla No. 12. Proporción de Incidencia de Infección Respiratoria aguda y Enfermedad diarreica aguda por grupo de estudio

	Zinc Aminoquelado (93 niños)				Sulfato de zinc (112 niños)				Placebo (96 niños)			
	n	%*	Persona tiempo observación	Densidad de Incidencia [‡]	n	%*	Persona tiempo observación	Densidad de Incidencia [‡]	n	%*	Persona tiempo observación	Densidad de Incidencia [‡]
IRA	9	9,6	6305	1,42	12	10,7	7629	1,57	20	20,8	6061	3,30
EDA	1	1,0	6305	0,15	6	5,3	7629	0,78	3	3,1	6061	0,49

IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

n: número de episodios nuevos de IRA, EDA

*Incidencia acumulada

[‡]Tasa de incidencia x 1000 niños

3. Comparación de las proporciones de incidencias de EDA e IRA entre los grupos de intervención

3.1. Comparación de las proporciones de las incidencia de la Enfermedad Diarreica Aguda y de la Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben zinc aminoquelado y sulfato de zinc.

Al comparar los dos grupos que recibieron zinc, se encontró que la proporción de incidencia de infección respiratoria aguda fue menor en el grupo que recibió zinc aminoquelado (9,68 x 100 niños) comparado con el grupo que recibió sulfato de zinc (10,71 x 100 niños) (Figura 8); no se encontraron diferencias significativas entre las incidencias (*RR: 0,90, IC 95%: 0,40 a 2,05, p= 0,807*).

Tabla No. 13. Medidas de asociación - Enfermedad Diarreica Aguda e Infección Respiratoria Aguda entre niños que reciben zinc aminoquelado y sulfato de zinc

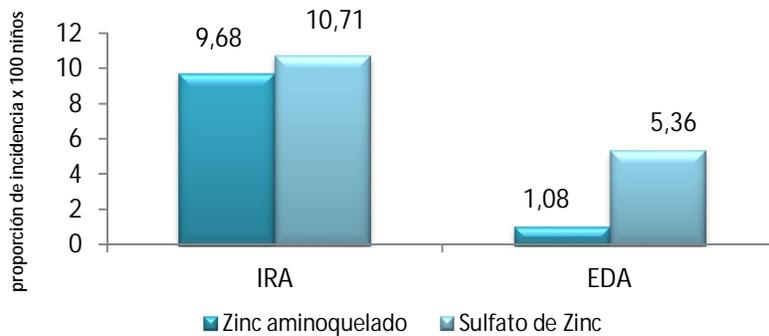
Medidas de asociación e impacto*	Zinc aminoquelado vs Sulfato de zinc	
	IRA	EDA
RR	0,90	0,20
RAR	0,0103	0,042
RRR%	10	80
NNT	97	24

IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

*RR: Riesgo relativo (razón de tasas de incidencia), RAR: Reducción absoluta del riesgo, RRR: Reducción del riesgo relativo

NNT: Número necesario a tratar

Al comparar los dos grupos que recibieron zinc, se encontró que la proporción de incidencia de enfermedad diarreica aguda fue menor en el grupo que recibió zinc aminoquelado (1,08 x 100 niños) comparado con el grupo que recibió sulfato de zinc (5,36 x 100 niños) (Figura 8), no se encontraron diferencias estadísticas entre las incidencias (*RR: 0,20, IC 95%: 0,02 a 1,64, p= 0,092*).



IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

Figura 8 . Comparación de la proporción incidencia de EDA e IRA entre zinc aminoquelado y sulfato de zinc

3.2. Comparación de la proporción de Incidencia de la Enfermedad Diarreica Aguda y de la Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben zinc aminoquelado y los que reciben placebo

Al comparar el grupo que recibió zinc aminoquelado con el grupo placebo, la proporción de incidencia de infección respiratoria fue menor en el grupo de zinc aminoquelado (9,68 x 100 niños) comparado con el grupo placebo (20,83 x 100 niños) (Figura 9); encontrándose diferencias significativas entre las incidencias ($RR: 0,46$, $IC\ 95\%: 0,22$ a $0,97$, $p= 0,033$).

Tabla No. 14. Medidas de asociación - Enfermedad Diarreica Aguda e Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben zinc aminoquelado y placebo.

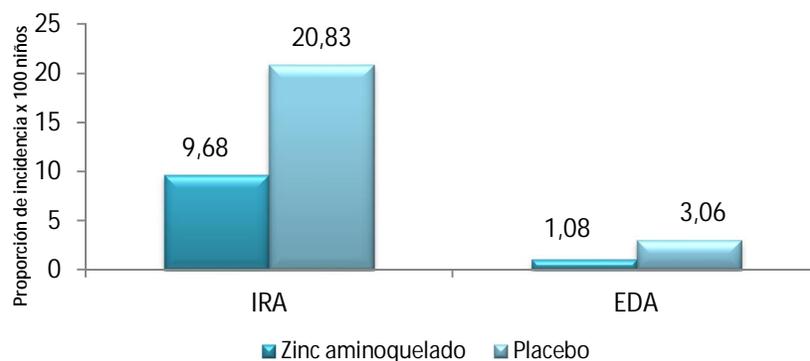
Medida de asociación e impacto*	Zinc aminoquelado vs Placebo	
	IRA	EDA
RR	0,46	0,35
RAR	0,111	0,019
RRR%	54	65
NNT	9	53

IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

*RR: Riesgo relativo (razón de tasas de incidencia), RAR: Reducción absoluta del riesgo, RRR: Reducción del riesgo relativo

NNT: Número necesario a tratar

Cuando se comparó el grupo que recibió zinc aminoquelado con el grupo placebo, se encontró la proporción de incidencia de enfermedad diarreica aguda fue menor en el grupo de zinc aminoquelado (1,08 x 100 niños) con respecto al grupo placebo (3,06 x 100 niños) (Figura 9); no se encontraron diferencias significativas entre las incidencias ($RR: 0,35$, $IC\ 95\%: 0,04$ a $3,32$, $p= 0,338$).



IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

Figura 9. Comparación de la proporción incidencia de EDA e IRA entre zinc aminoquelado y placebo

3.3. Comparación de la proporción de Incidencia de la Enfermedad Diarreica Aguda y de la Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben sulfato de zinc y los que reciben placebo.

Respecto a la proporción de incidencia de infección respiratoria aguda en el grupo de sulfato de zinc (10,17 x 100 niños) fue menor que la tasa de incidencia en el grupo placebo (20,83 x 100 niños) (Figura 10); se encontraron diferencias significativas entre las incidencias ($RR: 0,49$, $IC\ 95\%: 0,25$ a $0,95$, $p= 0,029$).

Tabla No. 15. Medidas de asociación de la Enfermedad Diarreica Aguda y de la Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben sulfato de zinc y placebo.

Medida de asociación e impacto*	Sulfato de Zinc vs Placebo	
	IRA	EDA
RR	0,49	1,71
RAR	0,106	-0,00223
RRR%	51	-
NNT	9	-
NNH	-	44

IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

*RR: Riesgo relativo (razón de tasas de incidencia), RAR: Reducción absoluta del riesgo, RRR: Reducción del riesgo relativo

NNT: Número necesario a tratar, NNH: Número necesario para un efecto adverso

Al comparar la proporción de incidencia de enfermedad diarreica aguda en el grupo de sulfato de zinc (5,36 x 100 niños) fue menor que la proporción de incidencia en el grupo

placebo (3,13 x 100 niños) (Figura 10); no se encontraron diferencias significativas entre las incidencias ($RR: 1,71, IC\ 95\%: 0,44\ a\ 6,67, p= 0,241$)



Figura 10. Comparación de la proporción de incidencia de EDA e IRA entre sulfato de zinc y placebo

4. Comparación de la proporción Incidencia de la Enfermedad Diarreica Aguda y de la Infección Respiratoria Aguda entre los niños que reciben complemento con zinc (sulfato de zinc y zinc aminoquelado) y los que reciben placebo

Tabla No. 16. Proporción de Incidencia de Infección Respiratoria aguda y Enfermedad diarreica aguda niños que reciben zinc y placebo

	Zinc (205 niños)				Placebo (96 niños)			
	n	%*	Persona tiempo observación (días)	Densidad de Incidencia [‡]	n	%*	Persona tiempo observación (días)	Densidad de Incidencia [‡]
IRA	21	10,2	13934	1,5	20	20,8	6061	3,30
EDA	7	3,4	13934	0,5	3	3,1	6061	0,49

IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

n: número de episodios nuevos de IRA, EDA

* Incidencia acumulada

[‡]Tasa de incidencia x 1000 niños

Al comparar los niños que recibieron zinc (aminoquelado y sulfato) con los niños que recibieron placebo, la proporción de incidencia de infección respiratoria fue menor en los que recibieron zinc (10,24 x 100 niños) comparado con el grupo placebo (20,83 x 100

niños) tabla 14, encontrándose diferencias estadísticas entre las incidencias (*RR: 0,49, IC 95%: 0,28 a 0,86, p= 0,012*).

Tabla No. 17. Medidas de asociación de la Enfermedad Diarreica Aguda y de la Infección Respiratoria Aguda, entre los niños que reciben zinc y placebo.

Medida de asociación e impacto*	Zinc vs Placebo	
	IRA	EDA
RR	0,49	1,13
RAR	0,105	-0,0038
RRR%	51	-
NNT	10	-
NNH	-	263

IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

*RR: Riesgo relativo (razón de tasas de incidencia), RAR: Reducción absoluta del riesgo, RRR: Reducción del riesgo relativo

NNT: Número necesario a tratar, NNH: Número necesario para un efecto adverso.

Con respecto los niños que recibieron zinc (aminoquelado y sulfato) con los niños que recibieron placebo, la proporción de incidencia de diarrea aguda fue en los que recibieron zinc (3,41 x 100 niños) comparado con el grupo que recibió placebo (3,03 x 100 niños) (Figura 11); no encontrándose diferencias estadísticas entre las incidencias (*RR: 1,13, IC 95%: 0,30 a 4,27, p= 0,860*)



IRA: infección respiratoria aguda, EDA: enfermedad diarreica aguda

Figura 11. Comparación de la proporción de incidencia de EDA e IRA entre los que reciben zinc y placebo.

Análisis de las proporciones de Incidencias de la Infección Respiratoria Aguda entre los niños que reciben complemento con zinc (sulfato de zinc y zinc aminoquelado) y los que reciben placebo, según variable alergia.

En el análisis de la proporción de incidencia de la infección respiratoria aguda se ajustó por la variable alergia respiratoria (asma y/o rinitis alérgica), al comparar los niños que consumieron zinc (sulfato + aminoquelado) con los niños que tomaron placebo, se encontró un *RR sin ajustar* de (*RR: 0,49, IC 95%: 0,28 a 0,86, p= 0,012*), y un *RR ajustado* por la variable alergia de *0,49, IC 95%: 0,28 a 0,86, p= 0,012*), lo cual significa que la variable alergia respiratoria no actúa como un factor confusor. En la tabla 15 se observan las proporciones de incidencias de IRA según grupo de estudio y la variable alergia respiratoria.

Tabla No. 18. Incidencia de Infección Respiratoria Aguda según Alergia Respiratoria y grupo de intervención

Alergia Respiratoria	Zinc (205 niños)				Placebo (96 niños)			
	n	%*	Persona tiempo observación (días)	Densidad de Incidencia [‡]	n	%*	Persona tiempo observación (días)	Densidad de Incidencia [‡]
Si	6	12,24	1400	4,28	4	17,39	1260	3,17
No	15	9,61	12534	1,19	16	21,91	4801	3,30

n: número de episodios nuevos de Infección respiratoria aguda

*Incidencia acumulada

[‡]Tasas de incidencia x 1000 niños

5. Proporción de efectos adversos en los grupos de estudio

En total 37 niños presentaron, por lo menos una vez, algún efecto adverso durante el periodo de observación (12,29%). La prevalencia de efectos adversos fue de 14,28% en el grupo de sulfato de zinc, de 13,54% en el grupo placebo, y 6,45% en el grupo de zinc aminoquelado. Al comparar los grupos de estudio no se encontraron diferencias significativas (*Prueba Chi cuadrado de independencia, p= 0,170*).

Al evaluar la proporción de niños que presentaron al menos un episodio de vómito en los veinte minutos posteriores al consumo de leche fortificada, se encontró que esta reacción se presentó más frecuentemente en el grupo que tomó sulfato de zinc (10,7%), seguido por el grupo placebo (10,4%), y con menos episodios de vómito el grupo que recibió zinc aminoquelado (5,4%). En ninguno de estos casos el vómito fue severo o reportado en otras ocasiones después de la administración del complemento. Al comparar los grupos de estudio, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de niños que vomitaron (*Prueba Chi cuadrado de independencia, p= 0,246*). Figura 12.

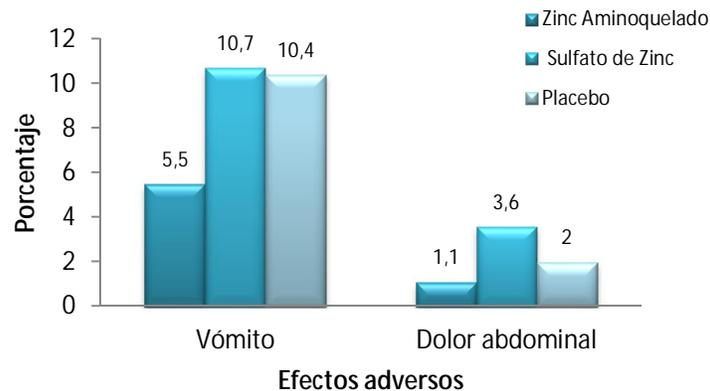


Figura 12. Proporción de efectos adversos según grupo de estudio

Se encontró que los niños que presentaron enfermedad diarreica presentaron más porcentaje de vómitos comparados con los que no presentaron diarrea, sin embargo, al evaluar solo a los pacientes que no presentaron episodio de diarrea en los tres grupos, sigue siendo el grupo que tomó sulfato de zinc (10,3%) los que presentaron más porcentaje de vómitos, seguido del grupo placebo (8,6%) y en menor proporción el grupo que tomó zinc aminoquelado (4,3%), no encontrándose tampoco diferencias significativas entre los grupos (*Prueba Chi cuadrado de independencia, $p= 0,339$*)

Se encontró también mayor proporción de niños que presentaron al menos un episodio de dolor abdominal en los primeros veinte minutos después de haber consumido la leche fortificada en el grupo que tomó sulfato de zinc (3,6%), seguido del grupo placebo (3,1%) y menos episodios de dolor abdominal en el grupo que recibió zinc aminoquelado (1,1%). Al comparar los grupos de estudio, no se encontraron diferencias significativas en la proporción de niños que presentaron episodios de dolor abdominal (*Prueba Chi cuadrado de independencia, $p= 0,511$*)

Al evaluar los niños que presentaron enfermedad diarreica según dolor abdominal se encontró menos porcentaje de dolor abdominal comparados con los que no presentaron diarrea. Al evaluar solo a los pacientes que no presentaron ningún episodio de diarrea en los tres grupos, sigue siendo el grupo que tomó sulfato de zinc (3,7%) los que presentaron más porcentaje de dolor abdominal, seguido del grupo placebo (3,2%) y en menor proporción el grupo que tomó zinc aminoquelado (1%). No encontrándose tampoco diferencias significativas entre los grupos (*Prueba Chi cuadrado de independencia, $p= 0,470$*)

Se evaluó si algunos de los niños de los tres grupos relataron al menos en una ocasión que el sabor de la leche fuera desagradable, sin encontrar casos.

7 DISCUSIÓN

Este estudio presenta la experiencia del experimento comparativo de los compuestos zinc aminoquelado, zinc sulfato y placebo como complementos alimentarios en niños preescolares, de dos a cinco años, que se encontraban sanos en el momento del reclutamiento, utilizando la leche como vehículo fortificado.

Los resultados de este estudio muestran menores proporciones de incidencia de IRA y de EDA en el grupo que recibió zinc aminoquelado comparado con los otros grupos de estudio, después de cuatro meses de intervención con leches con y sin complementos de zinc. Estos resultados fueron significativos en el caso de la IRA al comparar los grupos de zinc aminoquelado y placebo, los que tomaron sulfato de zinc versus placebo y entre los niños que tomaron zinc (aminoquelado y sulfato) comparado con el grupo placebo; por su parte y si bien no se encontraron diferencias estadísticas en el caso de la IRA, sí se encontró una menor incidencia en el grupo de zinc aminoquelado comparado con el sulfato de zinc, tampoco se encontraron diferencias en la incidencia de la EDA, aunque fue menor en el grupo que consumió zinc aminoquelado comparado con el que tomó sulfato de zinc.

Estos resultados son de importancia para la intervención médica y social; en el ámbito médico, la complementación con zinc juega un papel trascendental en el mantenimiento de la integridad celular y de la inmunidad, con una acción fundamental en el control y prevención de las infecciones (14), al regular y mejorar la respuesta inmunológica (40), pudiendo ser una intervención eficaz en la prevención de las infecciones más prevalentes en la primera infancia, llevando a disminuir el alto costo médico y social del manejo de dichas enfermedades y sus graves complicaciones. En el ámbito social, en países de bajos ingresos la deficiencia de zinc va ligada a situaciones como la pobreza, el hacinamiento y la ausencia de servicios públicos haciendo que los niños sean más vulnerables, sumado a regímenes alimentarios inadecuados que llevan a presentar deficiencia de minerales como el zinc lo que predispone a un mayor riesgo y severidad de una variedad de infecciones (2 4) así como retraso en el crecimiento y desarrollo de los niños (4). Por eso, la disminución de las incidencias, de infecciones como la IRA y la EDA en la primera infancia es pieza fundamental para asegurar uno de los derechos fundamentales de cada individuo: LA SALUD. De igual forma se ha evidenciado menor ausentismo escolar con menos incapacidades por la IRA (32).

No son bien entendidos los mecanismos exactos por los que el zinc puede mejorar las infecciones de vías respiratorias, sus efectos pueden deberse a la modulación del sistema inmunológico, como también sobre las membranas celulares, además de ser un inductor en la producción de interferón y ayudar a modular las citoquinas inflamatorias, que a su vez pueden tener efectos beneficiosos sobre los síntomas de la infección respiratoria (41).

La complementación diaria con zinc, ha demostrado que puede ayudar a disminuir en poblaciones sanas y vulnerables la incidencia de episodios de infecciones respiratorias, pues se encontró que los niños que recibieron leche complementada con zinc (sulfato y aminoquelado) presentaron un riesgo de IRA 2,04 menor que el de los niños que consumieron placebo, y una reducción con el consumo de zinc de 51 (%RRR) en el riesgo de IRA en comparación con el placebo.

Muy similar se encontró en los niños que tomaron leche complementada con zinc aminoquelado, pues el consumo de este complemento reduce en 54% (%RRR) el riesgo de IRA en comparación con el placebo, así como 2,17 menor riesgo de IRA que el de los niños que no tomaron ningún tipo de zinc.

Así mismo, se evidenció de igual forma que los niños del grupo que recibieron sulfato de zinc tuvieron 2,04 veces menor que los que consumieron placebo, y una reducción con el consumo de sulfato de zinc de 51% (%RRR) en el riesgo de IRA comparado con el placebo.

Similares efectos benéficos encontraron Vakili R, y colaboradores en niños que recibieron 10 mg de sulfato de zinc, 6 días por semana por 5 meses, comparados con un grupo placebo. La media en la ocurrencia de resfriados fue $1,73 \pm 0,86$ en los pacientes que recibieron zinc y $3,15 \pm 0,55$ en el placebo ($p < 0,001$) (67). En otro estudio, Kurugol Z, y colaboradores evaluaron la eficacia del sulfato de zinc (15 mg de sulfato de zinc, 6 días por semana por 7 meses) en la reducción de la ocurrencia de resfriado en niños. La proporción de incidencia de resfriado fue del 33% en el grupo placebo y de 14% en el grupo que consumió zinc (RR: 0,4; IC 95%: 0,2 0,6, $p \leq 0,05$) (20). En el presente estudio se encontró menor incidencia no significativa en el grupo que consumió sulfato de zinc comparado con el placebo (RR: 0,47, IC 95%: 0,233 a 0,975, $p = 0,057$).

Por otro lado, Singh M, y colaboradores en un metaanálisis donde evaluaron 15 ensayos clínicos en los cuales suministraron sulfato de zinc, gluconato de zinc o acetato de zinc encontraron que solo en dos de estos estudios evaluaron la incidencia de resfriado común, mostrando que el consumo de complementos de zinc durante al menos cinco meses reduce la incidencia de resfriado (el riesgo de desarrollar resfriado en los sujetos que recibieron la intervención fue de 0,64 (IC 95%: 0,47 0,88), en comparación con los participantes del grupo control ($p = 0,006$) (32). Comparado con este estudio, en donde la incidencia de IRA fue también menor en los niños que consumieron algún tipo de zinc y se evidenció un riesgo menor de desarrollar dicha enfermedad (RR: 0,45, IC 95%: 0,247 a 0,842, $p = 0,016$).

En otro metaanálisis Aggarwal R y colaboradores evaluaron 12 estudios donde midieron la prevención de enfermedades respiratorias, en los cuales suministraron sulfato de zinc (siete estudios), gluconato de zinc o acetato de zinc y solo en uno zinc methionato en dosis que fluctuaron entre los 5mg (dos estudios), 7mg (un estudio), 10mg (seis estudios), 20mg (dos estudios) y 70mg semanal (un estudio), encontrando una reducción del 8% en

la ocurrencia de IRA en niños que recibieron zinc con un RR de 0,92 (IC 95 %: 0,85 0,99) frente a los que recibieron placebo (3).

Además de los beneficios del zinc sobre el resfriado común, varios ensayos clínicos han mostrado evidencia científica de su utilidad en el manejo adjunto de la neumonía en niños menores de cinco años tales como lo describen Black (88), Brooks (65), y Bhandari (100).

Respecto a los criterios para evaluar IRA, el método ideal es el examen médico por personal entrenado con el fin de hacer el diagnóstico específico de la enfermedad, sin embargo, varios estudios han utilizado criterios de IRA basados en los signos y síntomas referidos por el niño o el cuidador sin hacer examen de la frecuencia respiratoria, ni auscultación por parte de personal médico como se hizo en esta investigación (28) (98) ya que no fue objetivo del estudio hacer diagnóstico específico de neumonía.

Es de considerar que la variable alergia respiratoria no se comportó como confusora en el análisis de las proporciones de incidencias de IRA, ya que los dos RR ajustados y sin ajustar son similares, *sin ajustar RR: 0,49, IC 95%: 0,28 a 0,86, p= 0,012*, y un *RR ajustado* por la variable alergia de *0,49, IC 95%: 0,28 a 0,86, p= 0,012*.

Respecto a la enfermedad diarreica aguda, se conoce que el efecto benéfico del zinc se debe a que regula la función de los linfocitos T y favorece la recuperación inmunológica, además de tener un efecto directo sobre la recuperación de las vellosidades intestinales, la actividad disacaridasa del borde en cepillo y el transporte intestinal de agua y electrolitos al actuar en los canales de potasio y cloro dependientes del AMP cíclico (28).

Para este estudio se encontró que los niños que recibieron zinc presentaron un riesgo 1,13 veces el riesgo de los que no consumieron zinc de desarrollar EDA. En forma específica, al observar el efecto de los dos tipos de zinc estudiados, el grupo que recibió sulfato de zinc mostró un riesgo de presentar EDA 1,71 veces que los niños que recibieron placebo, al contrario de los menores que recibieron complementación con zinc aminoquelado que mostraron 2,85 menor riesgo de EDA y una reducción de 65% (%RRR) en el riesgo de presentarla comparado con los niños que no consumieron ningún tipo de zinc.

En contraposición a los resultados encontrados en el presente estudio con respecto al sulfato de zinc y la prevención de la EDA, Black (88), Brown (28), Archana (29), Bhutta (30) y Yakoob (31) reportan en sus metaanálisis como la ingesta de zinc disminuye las tasas de incidencia de EDA en los niños. Sin embargo en uno de estos estudios Archana encontró disminución significativa en la incidencia de EDA solo en los estudios que suministraron zinc entre 10 y 26 semanas. Lo encontrado en el presente estudio puede deberse a una posible epidemia de EDA viral en uno de los centros infantiles que recibió sulfato de zinc, ya que varios casos se concentraron en el mismo centro, en el mismo salón, durante las semanas siete y ocho de intervención.

En este estudio la dosis preventiva suministrada de zinc fue de 9,45 mg en los niños de 4 a 5 años y de 7mg en los niños de 2 a 3 años (dosis recomendadas por el IZINCG), diferente a lo recomendado por la OMS quien sugiere que la dosis de 20 mg día de zinc vía oral (en niños mayores de 12 meses) por 10 a 14 días (27) como coadyuvante en el tratamiento de la EDA, disminuye la incidencia de diarrea en los siguientes 2-3 meses al episodio (86), sin embargo ellos no lo recomiendan para uso preventivo. Es de anotar que al evaluar la literatura, se encuentra gran heterogeneidad en cuanto a dosis (5mg a 20mg día, la mayoría de estudios 10 mg) y días de tratamiento (2 y 60 semanas) (29) cuando se suministra en forma preventiva para la EDA.

Se incluyeron en el análisis solo los niños que ingirieron la leche más del 75% del número de días considerados, los demás fueron excluidos, así como los niños que dejaron de asistir a el centro infantil durante dos semanas consecutivas o más y los niños que se perdieron durante la intervención. Para el análisis de las incidencias de IRA y de EDA se consideró el valor de la incidencia acumulada ya que el análisis fue por protocolo, pues solo se tuvieron en cuenta los niños que anteriormente se describieron, por tanto se pretendía valorar el efecto de los diferentes compuestos de zinc en las proporciones de incidencia de la EDA y la IRA.

En cuanto a la población estudiada, las condiciones de los niños incluidos en el estudio permitieron de alguna manera, no solo contar con grupos comparables en cuanto a sus características demográficas, sociales, y clasificación nutricional, sino que también permitió controlar (de manera natural) las posibles diferencias en la calidad de la dieta de los niños por fuera del centro infantil, en la medida que la mayoría de los preescolares solo recibían alimentación en las instalaciones de la Fundación de Atención a la Niñez.

Con respecto al sexo, aunque se encontró mayor cantidad de varones en el grupo de niños que recibieron zinc aminoquelado y placebo, no se encontraron diferencias estadísticas demostrando la comparabilidad de los grupos y que la distribución fue producto del azar en esta variable, al igual que la edad en donde la mediana fue mayor en el grupo de preescolares que recibieron sulfato de zinc con respecto a los otros dos grupos de intervención, sin embargo no se encontraron diferencias entre los grupos siendo comparables a la hora del análisis.

Los niños estudiados, procedían de familias con escasos recursos económicos, en su mayoría residentes de estratos socioeconómicos medio y bajo, con una mediana en el número de hermanos de uno, miembros de familias en su mayor porcentaje monoparentales con madres cabeza de familia, de las cuales un 13% habían sufrido desplazamiento forzoso a causa de la violencia. Todos los niños estaban afiliados al Sistema General de Seguridad Social en Salud en su mayor porcentaje al régimen subsidiado.

En cuanto al estado nutricional de los niños estudiados, al comparar la distribución de las desviaciones estándar de la talla para la edad con la de referencia de la Organización

Mundial de la Salud (OMS) (76), se observa un desplazamiento de la curva hacia la izquierda lo cual indica que un porcentaje mayor al esperado de niños presentó retraso en la talla.

En la evaluación del estado nutricional según los indicadores de medidas antropométricas y su respectivo z- score, se encontró que al comparar con los últimos datos de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud de Colombia (ENDS 2010), los niños del estudio presentaban porcentajes menores de talla baja para la edad, bajo peso para la edad y bajo peso para la talla, a excepción del porcentaje de niños obesos el cual fue mayor en este estudio (8,6%) en comparación con el 5,2% reportado a nivel nacional, esto posiblemente debido a que los niños de recursos más bajos tienen una dieta altamente calórica y con pocas proteínas y vegetales a pesar de que la minuta diaria es bien establecida, permitiendo que existan menos niños con desnutrición y un mayor porcentaje de menores obesos, en comparación con las estadísticas nacionales (16).

En el análisis se encontró que los tres grupos de estudio presentaron aumento significativo en los valores de peso y talla al comparar los valores intragrupo antes y después de la intervención lo que era de esperar ya que son niños en periodo de crecimiento. Estudios previos han mostrado efecto positivos del consumo de zinc sobre el aumento lineal en el peso y la talla, más no sobre los índices de peso para la talla (15). Así mismo, el efecto sobre el crecimiento ha sido más evidente en niños desnutridos con talla/edad y peso/talla Z- score <2 DE (15). Estudios en niños sin desnutrición no han mostrado cambios significativos en el crecimiento. Otros estudios han mostrado el efecto del zinc sobre la talla y el peso cuando se suministra por 12 meses o más (68,88). Es de anotar que el presente estudio realizó el seguimiento por un periodo de 4 meses tiempo muy corto comparado con el reportado en la literatura de 12 meses o más.

En este estudio, el mayor porcentaje de niños presentaban un estado nutricional normal, lo cual podría explicar el no haberse encontrado diferencia significativa en el aumento en la talla y el peso al comparar el zinc con el placebo, además, no se puede atribuir el efecto sobre el peso y la talla antes y después de la intervención solo al consumo de zinc.

En la literatura revisada no se encontraron ensayos clínicos donde se comparara la aceptabilidad de dos compuestos de zinc en el manejo preventivo de la IRA y la EDA por parte de los niños y los posibles efectos secundarios. La mayoría de los estudios de intervención en niños menores de cinco años han sido realizados contrastando algún tipo de zinc con placebo o algún tipo de micronutrientes (3,28,32,33). Respecto al zinc aminoquelado, algunos estudios han confrontado la absorción respecto a otros compuestos de zinc en adultos sanos: Ashmead H et al. encontraron que la absorción intestinal de zinc es significativamente mayor para el zinc aminoquelado en comparación con la absorción de sulfato de zinc, óxido de zinc y carbonato de zinc (35). Gandia P et al. concluyeron que el aminoquelado incrementa significativamente la absorción oral del zinc ($>43,4$ %) comparado con el gluconato de zinc (23). Schölmerich J et al. encontraron que la ingesta de zinc quelatado con histidina aumentó en una proporción de 1:2 a 1:12 la concentración sérica de zinc más que la ingestión de sulfato de zinc (22).

Respecto a la aceptabilidad de compuestos de zinc vía oral, cuando se consumen en dosis fisiológicas se consideran seguros, aunque síntomas como sabor metálico, náuseas y vómito han sido descritos en la literatura (19,32,64,70), con gran heterogeneidad entre los estudios en cuanto al tipo de compuesto de zinc suministrado, tiempo de intervención y dosis (70); sin embargo, no han sido reportados como graves (14,67,71), esto se corrobora en el presente estudio donde ningún niño presentó efectos adversos que requirieran tratamiento adjunto o la suspensión del consumo del complemento con zinc suministrado.

Los presentes resultados no mostraron diferencias significativas respecto al número de efectos adversos entre los grupos, posiblemente debido a que los compuestos de zinc estaban divididos en dos tomas diarias, además es de anotar que se realizaron pruebas de palataje de forma que el sabor de la leche fuera agradable y similar en los tres grupos. Estos hallazgos son consistentes con reportes en la literatura donde no han encontrado diferencia al comparar los efectos adversos entre el zinc y el placebo (66,20,68), es de anotar que en estos estudios el compuesto de zinc utilizado fue el sulfato de zinc.

Llama la atención la mayor proporción de episodios de vómito y dolor abdominal en el grupo que tomo sulfato de zinc, situación que pudo deberse a mayor intolerancia a este compuesto, o a que en este grupo se presentaron mayor número de episodios de EDA que contribuyeron a provocar estos síntomas; sin embargo, al evaluar solo a los pacientes que no presentaron ningún episodio de diarrea en los tres grupos, sigue siendo el que tomo sulfato de zinc el que mayores episodios de vómito presentó, tampoco se encontraron diferencias significativas entre los grupos. Se encontró mejor tolerancia digestiva con menos proporción de efectos adversos con el consumo del zinc aminoquelado comparado con el sulfato de zinc, efecto ya reportado en la literatura (23). Esta diferencia en la tolerancia digestiva puede deberse, como lo plantean Singh et al. (32) más que por el zinc per sé, por el tipo de vehículo utilizado, en el caso del presente estudio el sulfato mostró mayor intolerancia en comparación con el aminoquelado.

Posibles limitaciones del estudio:

Los resultados no se pueden generalizar a toda la población infantil de Medellín, los resultados son aplicables solo a los niños de los 6 centros infantiles evaluados.

El examen físico es el método ideal para el diagnóstico específico de infección respiratoria aguda, y en el caso de neumonía la radiografía de tórax. Se requeriría mayor presupuesto que permitiera tener personal médico entrenado que examinara al menos semanalmente a los niños que presentaran síntomas para poder definir el diagnóstico de infección.

No fue posible obtener los niveles en sangre de zinc antes y después de la intervención, debido a la limitación presupuestal, resultado que nos habría mostrado el mayor o menor incremento en los niveles en plasma con los dos compuestos de zinc evaluados.

8 CONCLUSIONES

- Los resultados de este estudio muestran menores proporciones de incidencia de infección respiratoria aguda y de enfermedad diarreica aguda en el grupo que recibió zinc aminoquelado comparado con los otros grupos de estudio, después de cuatro meses de intervención con leche con y sin complementos de zinc.
- Se encontró en forma significativa menor proporción de incidencia de infección respiratoria aguda entre los niños que tomaron leche complementada con zinc aminoquelado comparada con el placebo, con una reducción del 54% (% RRR) en el riesgo de IRA frente a los que no recibieron la complementación
- De igual forma hubo de forma significativa una menor proporción de incidencia en el grupo que recibió sulfato de zinc con respecto al placebo, con una reducción del 51 % en el riesgo de infección respiratoria aguda frente a los que recibieron placebo.
- La proporción incidencia de episodios de infección respiratoria aguda fue significativamente menor en los grupos que tomaron zinc (sulfato y aminoquelado), con una reducción en el riesgo de presentar infección respiratoria de 51% (% RRR) comparado con los niños que recibieron placebo.
- Se encontró aumento no significativo en el riesgo de presentar infección diarreica aguda en los niños que tomaron sulfato de zinc versus el placebo y el grupo que recibió zinc en general con respecto al placebo. Caso contrario, sucedió en el grupo que ingirió leche con zinc aminoquelado que mostró con respecto al placebo una reducción no significativa en el riesgo de presentar enfermedad diarreica aguda del 53% (% RRR).
- Se necesitaría complementar con leche enriquecida con zinc aminoquelado a 9 preescolares, así mismo se necesitaría complementar con leche enriquecida con sulfato de zinc a 9 niños y de igual forma se necesitaría complementar a 10 menores con zinc, para que uno no se enferme de infección respiratoria.
- Se requeriría complementar con leche enriquecida con zinc aminoquelado a 53 preescolares para que uno no se enferme de enfermedad diarreica aguda. Por otro lado, uno de cada 44 niños complementados con sulfato de zinc presentara diarrea aguda (NNH) y de igual forma, uno de cada 263 menores presentará diarrea aguda al recibir zinc (NNH).
- Se reportaron durante el estudio episodios de vómito y dolor abdominal en los tres grupos de estudio, sin embargo ninguno de los episodios fue severo ni requirió

suspender los complementos. No se reportó sabor desagradable en las leches fortificadas en ninguno de los grupos de estudio.

- Se encontró mayor proporción de efectos adversos en el grupo que consumió sulfato de zinc, seguido del grupo placebo y con menor porcentaje el grupo de niños que consumieron zinc aminoquelado, no se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos entre los grupos.
- El porcentaje de episodios de vómito y dolor abdominal fue mayor en los niños que presentaron enfermedad diarreica aguda, sin embargo en el análisis de los niños que no presentaron ningún episodios de diarrea, seguía siendo el grupo que consumió sulfato de zinc el que presentó mayor proporción de vómito y dolor abdominal y el grupo que consumió zinc aminoquelado el de menor proporción.
- A la hora de fortificar con zinc productos alimenticios con contenido lácteo el compuesto recomendado sería el zinc aminoquelado ya que los resultados muestran buena tolerabilidad, y menor incidencia de infección respiratoria aguda comparado con el sulfato de zinc.
- El consumo de leche fortificada con zinc aminoquelado podría ser una estrategia nutricional para disminuir la incidencia de infección espiratoria aguda en niños preescolares.

RECOMENDACIONES

Se recomienda seguir investigando cual puede ser el mejor vehículo de complementación del zinc, para tener una mejor tolerancia y absorción del mismo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. OMS. OMS Informe sobre las enfermedades infecciosas Capitulo 2 texto [Internet]. [citado 22 de agosto de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/infectious-disease-report/idr99-spanish/pages/ch2text.html>
2. Hess S., Bo Lönnerdal, Hotz C. Recent advances in knowledge of zinc nutrition and human health. Food and Nutrition Bulletin. 2009;Vol 30(Supplement n.1):s5-s9.
3. Aggarwal R, Sentz J, Miller MA. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. Pediatrics. junio de 2007;119(6):1120-30.
4. Gibson RS, Hess SY, Hotz C, Brown KH. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. BJN [Internet]. julio de 2008;99(S3). Recuperado a partir de: http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0007114508006818
5. Black RE, Cousens S, Johnson HL, Lawn JE, Rudan I, Bassani DG, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2008: a systematic analysis. Lancet. 5 de junio de 2010;375(9730):1969-87.
6. DSSA. Estadísticas de mortalidad en Antioquia [Internet]. Antioquia la mas Educada. [citado 22 de agosto de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.dssa.gov.co/index.php/estadisticas/mortalidad>
7. DSSA. Estadísticas de morbilidad en Antioquia [Internet]. Antioquia la mas Educada. [citado 22 de agosto de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.dssa.gov.co/index.php/estadisticas/morbilidad>
8. Prasad A. Zinc in Human Health: effect of zinc on immune cells. Mol Med. 14(5-6):353-7.
9. Plum LM, Rink L, Haase H. The Essential Toxin: Impact of Zinc on Human Health. IJERPH. marzo de 2010;7(4):1342-65.
10. Wuehler SE, Pearson JM, Brown KH. Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates. Public Health Nutr. octubre de 2005;8(7):812-9.
11. Fischer Walker CL, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. Eur J Clin Nutr. mayo de 2009;63(5):591-7.

12. Abba K, Garner P, Gulani A, Sachdev HP. Zinc supplements for preventing otitis media. En: The Cochrane Collaboration, Abba K, editores. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [citado 26 de marzo de 2011]. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006639>
13. López de Romaña D, Castillo C, Diazgranados D. El zinc en la salud humana - II. Rev Chil Nutr. 2010;37(2):244-7.
14. Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection: a review. Ann. Trop. Paed. septiembre de 2005;25(3):149-60.
15. Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, 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. marzo de 2004;25(1 Suppl 2):S99-203.
16. Fonseca Z, Heredia A., Ocampo R., Forero Y, Samiento O., Alvarez M., et al. Encuesta nacional de la situación nutricional en Colombia 2010 ENSIN. Bogotá, D.C: Davinci Editores; 2011.
17. Fischer Walker C, Black RE. Zinc and the risk for infectious disease. Annu. Rev. Nutr. 2004;24:255-75.
18. Baeza C. Efecto de la suplementacion de zinc en la prevencion de diarrea en pacientes pediatricos [Tesis de Grado]. [Guatemala]: Universidad Francisco Marroquin Facultad de Medicina; 2004.
19. Patro B, Golicki D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. septiembre de 2008;28(6):713-23.
20. Kurugöl Z, Akilli M, Bayram N, Koturoglu G. The prophylactic and therapeutic effectiveness of zinc sulphate on common cold in children. Acta Paediatrica. 1 de octubre de 2006;95(10):1175-81.
21. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, Strand T, Mølbak K, Ulvik RJ, et al. Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north Indian children. Pediatrics. junio de 2002;109(6):e86.

22. Schölmerich J, Freudemann A, Köttgen E, Wietholtz H, Steiert B, Löhle E, et al. Bioavailability of zinc from zinc-histidine complexes. I. Comparison with zinc sulfate in healthy men. *Am. J. Clin. Nutr.* junio de 1987;45(6):1480-6.
23. Gandia P, Bour D, Maurette J-M, Donazzolo Y, Duchène P, Béjot M, et al. A bioavailability study comparing two oral formulations containing zinc (Zn bis-glycinate vs. Zn gluconate) after a single administration to twelve healthy female volunteers. *Int J Vitam Nutr Res.* julio de 2007;77(4):243-8.
24. Prasad AS. Zinc deficiency: Has been known of for 40 years but ignored by global health organisations. *BMJ.* 22 de febrero de 2003;10(1136):326:409-410.
25. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet.* 5 de julio de 2003;362(9377):65-71.
26. Brown KH, Hess SY. Food and nutrition bulletin. *Food Nutr Bull.* 2009;30(1).
27. Robberstad B, Strand TA, Black R., Sommerfelt H. Cost effectiveness of zinc as an adjunct therapy for acute childhood diarrhoea in developing countries. *Bull World Health Organ.* 2004. 82:523-31.
28. Brown KH, Peerson JM, Baker SK, Hess SY. Preventive zinc supplementation among infants, preschoolers, and older prepubertal children. *Food Nutr Bull.* marzo de 2009;30(1 Suppl):S12-40.
29. Patel AB, Mamtani M, Badhoniya N, Kulkarni H. What zinc supplementation does and does not achieve in diarrhea prevention: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect. Dis.* 2011;11:122.
30. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, Gardner JM, Gore S, Hidayat A, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators Collaborative Group. *J. Pediatr.* diciembre de 1999;135(6):689-97.
31. Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A, Imdad A, Eisele TP, Ferguson J, 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.
32. Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. En: *The Cochrane Collaboration*, Singh M, editores. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John

Wiley & Sons, Ltd; 2011 [citado 30 de abril de 2012]. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001364.pub3>

33. Lassi ZS, Haider BA, Bhutta ZA. Zinc supplementation for the prevention of pneumonia in children aged 2 months to 59 months. En: The Cochrane Collaboration, Bhutta ZA, editores. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2010 [citado 30 de abril de 2012]. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005978.pub2>

34. Aguilar F, Autrup H, Barlow S, Castle L, Crebelli R. Opinion on certain bisglycinates as sources of copper, zinc, calcium, magnesium and glycinate nicotinate as source of chromium in foods intended for the general population and foods for particular nutritional uses. *The EFSA Journal*. 2008;718:3-26.

35. Ashmead H., Graff D., Ashmead H. Intestinal Absorption of Metal Ions and Chelates. Charles C Thomas. 1985;III:118-25.

36. Shrimpton R, Gross R, Darnton-Hill I, Young M. Zinc deficiency: what are the most appropriate interventions? *BMJ*. 2005;330:347-9.

37. Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Current Opinion in Gastroenterology*. marzo de 2009;25(2):136-43.

38. King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J. Nutr.* mayo de 2000;130(5S Suppl):1360S-6S.

39. Institute of Medicine (U.S.). DRI dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc : a report of the Panel on. Washington D.C.: National Academy Press; 2002.

40. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Arch Toxicol*. septiembre de 2005;80(1):1-9.

41. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am. J. Clin. Nutr.* agosto de 1998;68(2 Suppl):447S-463S.

42. Ibs K-H, Rink L. Zinc-altered immune function. *J. Nutr.* mayo de 2003;133(5 Suppl 1):1452S-6S.

43. Keen CL, Gershwin ME. Zinc deficiency and immune function. *Annu. Rev. Nutr.* 1990;10:415-31.

44. Fraker PJ, Gershwin ME, Good RA, Prasad A. Interrelationships between zinc and immune function. *Fed. Proc.* abril de 1986;45(5):1474-9.
45. Mocchegiani E, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N. Reversibility of the thymic involution and of age-related peripheral immune dysfunctions by zinc supplementation in old mice. *Int. J. Immunopharmacol.* septiembre de 1995;17(9):703-18.
46. Allen JI, Perri RT, McClain CJ, Kay NE. Alterations in human natural killer cell activity and monocyte cytotoxicity induced by zinc deficiency. *J. Lab. Clin. Med.* octubre de 1983;102(4):577-89.
47. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J. Infect. Dis.* septiembre de 2000;182 Suppl 1:S62-68.
48. Murakami M, Hirano T. Intracellular zinc homeostasis and zinc signaling. *Cancer Sci.* agosto de 2008;99(8):1515-22.
49. Sandstead HH. Zinc deficiency. A public health problem? *Am. J. Dis. Child.* agosto de 1991;145(8):853-9.
50. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, De Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *The Lancet.* enero de 2008;371(9608):243-60.
51. Castillo-Duran C, Heresi G, Fisberg M, Uauy R. Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effects on growth and immune function. *J Clin Nutr.* 1987;(45):602-8.
52. Hotz C, Peerson J, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). *Am J Clin Nutr.* 2003;(78):756-64.
53. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc Deficiency: A Special Challenge. *J Nutr.* 2007;(137):1101-5.
54. Hess SY, Brown, Kenneth H. Impact of zinc fortification on zinc nutrition. *Food & Nutrition Bulletin.* marzo de 2009;vol 30(supplement 1):pp. 79S-107S(29).
55. Lönnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.* mayo de 2000;130(5S Suppl):1378S-83S.

56. Hotz C, Peerson J, Brown K. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National Health and Nutrition Examination Survey data (1976-1980). *Am. J. Clin. Nutr.* octubre de 2003;78(4):756-64.
57. Brown KH. Commentary: Zinc and child growth. *International Journal of Epidemiology.* diciembre de 2003;32(6):1103-4.
58. Wood RJ. Assessment of Marginal Zinc Status in Humans. *J Nutr.* 2000;(130):1350S-1354S.
59. Sturniolo GC, Montino MC, Rossetto L, Martin A, D Inca R, D Odorico A, et al. Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. *J Am Coll Nutr.* agosto de 1991;10(4):372-5.
60. Henderson LM, Brewer GJ, Dressman JB, Swidan SZ, DuRoss DJ, Adair CH, et al. Effect of intragastric pH on the absorption of oral zinc acetate and zinc oxide in young healthy volunteers. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* octubre de 1995;19(5):393-7.
61. Rosado JL, López P, Muñoz E, Martínez H, Allen LH. Zinc supplementation reduced morbidity, but neither zinc nor iron supplementation affected growth or body composition of Mexican preschoolers. *Am. J. Clin. Nutr.* enero de 1997;65(1):13-9.
62. Muñoz EC, Rosado JL, López P, Furr HC, Allen LH. Iron and zinc supplementation improves indicators of vitamin A status of Mexican preschoolers. *Am. J. Clin. Nutr.* marzo de 2000;71(3):789-94.
63. Lowe J., Wiseman J, Cole D. Zinc source influences zinc retention in hair and hair growth in the dog. *J. Nutr.* 1994;124:2575S-2576S.
64. Allen L. Zinc and micronutrient supplements for children. *Am J Clin Nutr.* 1998;(68):495S-8S.
65. Brooks WA, Santosham M, Naheed A, Goswami D, Wahed MA, Diener-West M, et al. Effect of weekly zinc supplements on incidence of pneumonia and diarrhoea in children younger than 2 years in an urban, low-income population in Bangladesh: randomised controlled trial. *Lancet.* 17 de septiembre de 2005;366(9490):999-1004.
66. Gupta DN, Mondal SK, Ghosh S, Rajendran K, Sur D, Manna B. Impact of zinc supplementation on diarrhoeal morbidity in rural children of West Bengal, India. *Acta Paediatr.* mayo de 2003;92(5):531-6.

67. Vakili R, Vahendian M, Khoedaei G, Mahmoudi M. Effects of zinc supplementation in occurrence and duration of common cold in school aged children during cold season: a double-blind placebo-controlled trial. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2009;19(4):376-80.
68. Lind T, Lönnerdal B, Stenlund H, Gamayanti IL, Ismail D, Seswandhana R, et al. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: effects on growth and development. *Am. J. Clin. Nutr.* septiembre de 2004;80(3):729-36.
69. Umeta M, West CE, Haidar J, Deurenberg P, Hautvast JG. Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomised controlled trial. *Lancet*. 10 de junio de 2000;355(9220):2021-6.
70. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. En: *The Cochrane Collaboration, Lazzerini M, editores. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2005 [citado 26 de marzo de 2011]. Recuperado a partir de: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005436>*
71. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, Strand T, Molbak K, Ulvik RJ, et al. Substantial Reduction in Severe Diarrheal Morbidity by Daily Zinc Supplementation in Young North Indian Children. *PEDIATRICS*. junio de 2002;109(6):e86-e86.
72. Prasad AS. Zinc deficiency. *BMJ*. febrero de 2003;326(7386):409-10.
73. ZP_TheRoleOfZincInChildHealth.pdf (objeto application/pdf) [Internet]. [citado 21 de septiembre de 2012]. Recuperado a partir de: http://www.interzinc.org/pdf/ZP_TheRoleOfZincInChildHealth.pdf
74. Prasad AS. Clinical manifestations of zinc deficiency. *Annu. Rev. Nutr.* 1985;5:341-63.
75. Ministerio de Protección Social. Atención Integrada de las enfermedades prevalentes en la infancia (AIEPI). Colombia: Cooperación OPS/OMS-MPS; 2010.
76. Republica de Colombia, Ministerio de Protección Social, Ministerio de Salud. Resolución 2121 del 2010. Por la cual se adoptan los patrones de crecimiento publicados por la Organización Mundial de la Salud - OMS en el 2006 y 2007 para los niños, niñas y adolescentes de 0 y 18 años de edad [Internet]. 2010 [citado 23 de agosto de 2012]. Recuperado a partir de: http://www.colombianutrinet.org/index.php?option=com_content&view=article&id=630:resolucion-2121-de-2010-adopcion-de-los-patrones-de-crecimiento-de-la-oms&catid=118&Itemid=259

77. UNICEF. Community-based management of severe acute malnutrition : a joint statement by the World Health Organization, the World Food Programme, the United Nations System Standing Committee on Nutrition and. Geneva: UNICEF; 2007.
78. Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen LH. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* junio de 2002;75(6):1062-71.
79. Gracia B, De Plata C, Rueda A, Mosquera M, Suarez M, Pradilla A. Efecto de la complementación con zinc en la velocidad de crecimiento en niños preescolares. *Colomb Med.* 2005;36(4):31-40.
80. Sierra A. Actualización del control de la enfermedad diarreica aguda en pediatría, prevención, diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2009. Recuperado a partir de: <http://www.encolombia.com/vol33n3-pediatria-actualizacion.htm>
81. Santosham M, Chandran A, Fitzwater S, Fischer-Walker C, Baqui AH, Black R. Progress and barriers for the control of diarrhoeal disease. *The Lancet.* julio de 2010;376(9734):63-7.
82. Podewils LJ, Mintz ED, Nataro JP, Parashar UD. Acute, infectious diarrhea among children in developing countries. *Semin Pediatr Infect Dis.* julio de 2004;15(3):155-68.
83. Bhutta ZA. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomised controlled trials. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000;72:1516-22.
84. UNICEF., OMS. Clinica management of acute diarrhoea. The United Nations Children s Fund/World Health Organization; 2004.
85. Meeting of the immunization Strategic Advisory Group of Experts, April 2009--conclusions and recommendations. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 5 de junio de 2009;84(23):220-36.
86. Ruiz V. Beneficios de la COMPLEMENTACIÓN con cinc en el tratamiento de la diarrea en menores de cinco años de edad. www.inha.sld.cu. 2010.
87. Walker CLF, Black RE. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. *International Journal of Epidemiology.* 26 de marzo de 2010;39(Supplement 1):i63-i69.
88. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J. Nutr.* mayo de 2003;133(5 Suppl 1):1485S-9S.

89. Penny ME, Marin RM, Duran A, Peerson JM, Lanata CF, Lönnerdal B, et al. Randomized controlled trial of the effect of daily supplementation with zinc or multiple micronutrients on the morbidity, growth, and micronutrient status of young Peruvian children. *Am. J. Clin. Nutr.* marzo de 2004;79(3):457-65.
90. Richard SA, Zavaleta N, Caulfield LE, Black RE, Witzig RS, Shankar AH. Zinc and iron supplementation and malaria, diarrhea, and respiratory infections in children in the Peruvian Amazon. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* julio de 2006;75(1):126-32.
91. Tielsch JM, Khattry SK, Stoltzfus RJ, Katz J, LeClerq SC, Adhikari R, et al. Effect of daily zinc supplementation on child mortality in southern Nepal: a community-based, cluster randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 6 de octubre de 2007;370(9594):1230-9.
92. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Common Cold [Internet]. 2012 [citado 23 de agosto de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.niaid.nih.gov/topics/commonCold/Pages/default.aspx>
93. Woodwell DA, Cherry DK. National Ambulatory Medical Care Survey: 2002 summary. *Adv Data.* 26 de agosto de 2004;(346):1-44.
94. McCaig LF, Burt CW. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 2002 emergency department summary. *Adv Data.* 18 de marzo de 2004;(340):1-34.
95. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B, Sarnes M. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch. Intern. Med.* 24 de febrero de 2003;163(4):487-94.
96. UNICEF., OMS. Management of pneumonia in community settings. The United Nations Children's Fund/World Health Organization; 2004.
97. Sazawal S, Black RE, Jalla S, Mazumdar S, Sinha A, Bhan MK. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double-blind, controlled trial. *Pediatrics.* julio de 1998;102(1 Pt 1):1-5.
98. Roth DE, Richard SA, Black RE. Zinc supplementation for the prevention of acute lower respiratory infection in children in developing countries: meta-analysis and meta-regression of randomized trials. *Int J Epidemiol.* junio de 2010;39(3):795-808.
99. Mathew JL. Zinc supplementation for prevention or treatment of childhood pneumonia: a systematic review of randomized controlled trials. *Indian Pediatr.* enero de 2010;47(1):61-6.

100. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, Strand T, Mølbaek K, Ulvik RJ, et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: randomised controlled trial in an urban slum. *BMJ*. 8 de junio de 2002;324(7350):1358.
101. OMS. World Health Organization. Workshop to review the results of studies evaluating the impact of zinc supplementation on childhood mortality and severe morbidity. Conclusions and next steps. *Food Nutr Bull*. 2004;25(1):S99-203.
102. Organización Mundial de la Salud (OMS), Departamento de Nutrición. WHO | WHO Anthro (version 3.2.2, January 2011) and macros [Internet]. 2012 [citado 23 de agosto de 2012]. Recuperado a partir de: <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>

ANEXOS

Anexos 1. Declaración de consentimiento informado

Medellín, .. De .. 2012

Yo . con C.Cde .., Padre(madre) y/o
acudiente del niño .., identificado con R.C .. de . . .
años de edad perteneciente al comedor comunitario .., con **número telefónico**
celular . manifiesto que he sido informado/a en forma completa del
Proyecto de Investigación titulado *Efecto del zinc aminoquelado y el sulfato de zinc en la
incidencia de la enfermedad diarreica aguda y la infección respiratoria aguda, Medellín
2012* que se realizara en la ciudad de Medellín con el fin de corroborar los beneficios de
los COMPLEMENTOS alimenticios con zinc al prevenir enfermedades tan importantes
como lo son la diarrea y los procesos gripales, enfermedades peligrosas en los niños
menores de 5 años, investigación que se justifica por la falta de estudios a nivel de
Colombia que respalden su uso rutinario en los niños no solo como alimento sino como
medida preventiva de estas infecciones.

El objetivo del estudio es evaluar el efecto del suministro de complementos con dos
diferentes tipos de zinc (aminoquelado y sulfato) en la prevención de la enfermedad
diarreica aguda y la infección respiratoria aguda en niños de 2 a 5 años que asisten a
hogares comunitarios de la ciudad de Medellín en el año 2012.

Los beneficios de suministrar los complementos de zinc serán el aumento de las defensas
del niño. los niños que harán parte del estudio se dividirán en tres grupos, a todos los
niños de cada grupo se les suministrara la leche correspondiente a la minuta diaria del
desayuno, con algún tipo de complemento de zinc o sin él, por cuatro meses, donde se me
garantiza que no se alterara el valor calórico ni nutricional del producto lácteo, también he
sido informado que no serán realizadas pruebas de laboratorio ni ningún procedimiento
invasivo que afecte la integridad del menor, solo se medirá y tallara antes de empezar el
proyecto y una vez concluya.

Las profesoras del centro infantil llenaran diariamente de lunes a viernes un formato
sobre los síntomas de gripa, vómitos, dolor abdominal y diarreas que presente mi hijo.

He sido informado de la libertad de retirar a mi hijo del estudio en cualquier momento y
dejar de participar en la investigación sin que por ello se creen perjuicios.

Además me han informado/a de los posibles eventos adversos que se pudieran presentar
(nauseas leves o dolor de estomago leve) que se puede originar con el suministro de
alguno de los complemento de zinc, en caso de presentarse lo notificare con el fin de que
los investigadores hagan el manejo correspondiente.

También que mis datos personales serán confidenciales guardando toda la privacidad sobre mi hijo y míos y esta información será codificada, y guardada bajo llave.

No recibiré ningún beneficio económico, y tampoco tendré que pagar ningún dinero por estar en la investigación ya que la leche será suministrada gratuitamente a los niños que pertenezcan al centro infantil.

Los investigadores explicaron la naturaleza de la intervención, yo me he familiarizado con el formato de consentimiento informado y he recibido una copia. Yo he tenido la oportunidad de hacer preguntas que han sido respondidas.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que mi hijo participe en la investigación y contribuya a cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Padre del menor

Nombre del menor

Oscar Villada
Investigador

Juliana Sánchez Garzón
Investigador

En caso de presentarse alguna duda o pregunta acerca de la investigación del zinc favor comunicarse a los siguientes teléfonos:

Oscar Villada: 300 777 17 85, Juliana Sánchez: 300 777 17 07

Víctima de conflicto (desplazamiento): Marque con una X una sola opción

0. no:

1. sí:

Tipo de vivienda: marque con una X una sola opción

1. Propia:

2. Arrendada:

3. Otra:

2. Complete las siguientes preguntas de forma completa en cada una de las casillas correspondientes. En SEXO marque con un X en M si es hombre y F si es mujer.

EDAD (en años cumplidos):

SEXO:

M

F

PESO (en kilogramos):

TALLA(en centímetros):

3. En el momento actual el niño tiene alguna de las siguientes enfermedades diagnosticada por el médico (marque con una X en el cuadro, puede marcar varias)

	SI	NO
Asma		
Rinitis Alérgica		
Gastritis		
Diarreas Crónicas		
Mala absorción Intestinal		
Colon irritable		
Intolerancia a la lactosa y/o no le gusta la leche		

Nombre / Firma del padre o acudiente

Nombre / Firma de quien diligencia

Anexos 3. Encuesta de morbilidad diaria



ESTUDIO DE LA DISMINUCION DE INCIDENCIAS DE LA ENFERMEDAD DIARREAICA AGUDA YLA INFECCION RESPIRATORIA AGUDA CON COMPLEMENTOS DE ZINC, MEDELLIN 2012



CENTRO INFANTIL:

NÚMERO NIÑO:

NOMBRES Y APELLIDOS DEL NIÑO:

NOMBRE DE LA PROFESORA:

Variables	Semana 1				
	Lunes	Martes	Miércoles	Jueves	Viernes
El niño asiste al hogar infantil	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
El niño recibe la leche	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
Vomita la leche <i>(Vómito que se presenta en los 20 minutos luego de haber recibido la leches con el COMPLEMENTO de zinc)</i>	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
Diarrea <i>(Tres o más deposiciones líquidas en 24 horas)</i>	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
Tos	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
Mocos	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
Dolor en la garganta	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
Atacado para respirar	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
Dolor de estómago	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:	Si: No:
OBSERVACIONES					

Anexos 4. Protocolo de investigación

EFFECTO DEL ZINC AMINOQUELADO Y EL SULFATO DE ZINC EN LA INCIDENCIA DE LA ENFERMEDAD DIARREICA AGUDA Y LA INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA, MEDELLÍN 2012

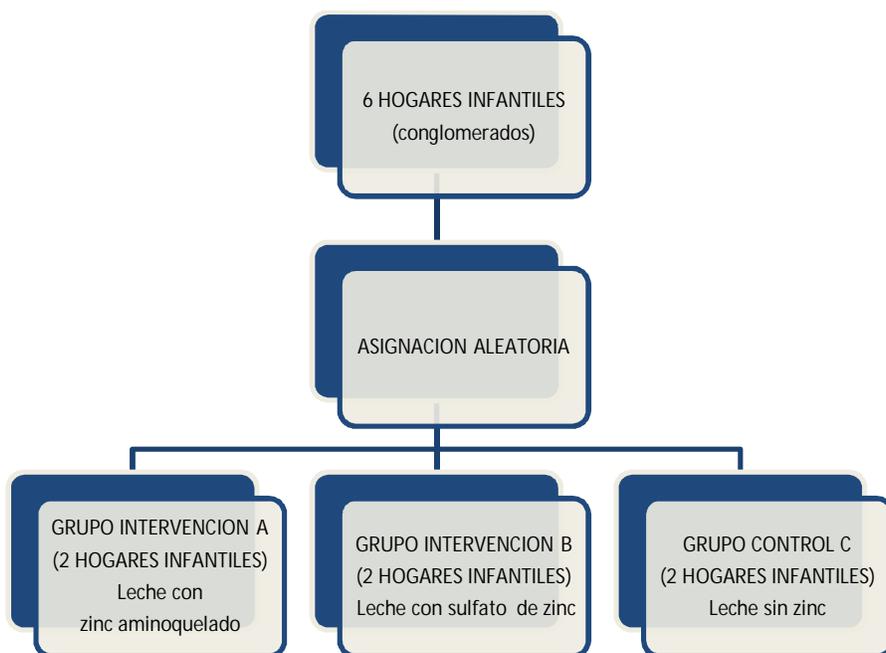
1. Población y muestreo

El estudio se realizó en centros infantiles de la fundación de atención a la niñez FAN, su misión es atender a las comunidades marginales económica y socialmente, ubicadas en las zonas vulnerables del municipio de Medellín, a través de la atención integral a los niños y niñas menores de seis años y el apoyo psicosocial a su grupo familiar y que tiene como objeto social atender a las comunidades marginales económica y socialmente, ubicadas en las zonas vulnerables del municipio de Medellín, a través de la atención integral a la infancia, mediante programas de educación, nutrición y apoyo psicosocial a las familias .

La Fundación FAN cuenta con centros infantiles que funcionan media jornada (seis horas diarias) y jornada completa (ocho horas diarias) durante cinco días a la semana (lunes a viernes). En el estudio participaron los seis centros infantiles de la fundación (Albergue Infantil, Arcoíris, Pasitos al Futuro, Padre Bernardo Vélez, Barrios de Jesús y La Huerta), que tenían niños entre 2 y 5 años de edad en jornada completa, y donde recibían desayuno, media mañana, almuerzo y merienda los días que asistían al centro infantil.

Los seis centros infantiles fueron asignados de forma aleatoria de manera que dos conglomerados hicieran parte de cada uno de los tres brazos de estudio. Previamente por medio de encuestas estandarizadas se definieron, con base en los criterios de inclusión y exclusión, los niños de cada hogar infantil que participaron en el estudio (habiendo sido firmado por parte de sus padres el consentimiento informado y el previo asentimiento por parte de los niños). Antes de iniciar el suministro de los complementos con y sin zinc, se tomaron los datos de las variables sociales y demográficas de interés así como las medidas antropométricas (peso y talla) de cada uno de los niños que participaron en el estudio.

Grupos de estudio según complementación a recibir



Los niños de uno de los grupos de intervención recibieron zinc aminoquelado bisglicinado de lunes a viernes, otro grupo de niños recibieron sulfato de zinc y los niños que fueron parte del grupo control recibieron leche sin zinc en los mismos días descritos, los complementos se suministraron durante 16 semanas, entre el 4 de junio de 2012 y el 21 de septiembre de 2012.

2. Intervención

Vehículo para el suministro del zinc.

Se decidió suministrar los complementos de zinc en vehículo lácteo considerando que este alimento lo consumen diario a la hora del desayuno y a la hora de la merienda todos los días como parte de la alimentación diaria, lo único que varía es la mezcla adicional que le hacen para variar el sabor (bebida chocolatada). Además, se buscó no introducir un alimento extra que pudiera alterar la rutina diaria ya establecida por las nutricionistas de los hogares infantiles.

Los complementos lácteos con zinc aminoquelado, zinc sulfato y leche sin zinc, fueron elaborados y envasados por el laboratorio NUTREO, laboratorio con experiencia en la producción de nutrientes de alta calidad para el consumo humano, con instalaciones en el municipio de Rionegro, Antioquia. El laboratorio se aseguró de que las tres bebidas lácteas tuvieran la misma presentación, así como sabores y olores similares que permitieran el enmascaramiento, así mismo que la estabilidad, biodisponibilidad, y absorción del zinc en la preparación láctea fuera adecuada.

Dosis de zinc

Las dosis de zinc que se suministraron fueron calculadas según los lineamientos del International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) (15) quien tiene estandarizadas las dosis diarias para complementación en niños pre escolares según la edad. Se suministró 9,45 mg/día de zinc (sulfato o aminoquelado según el grupo), vía oral a los niños entre 4 y 5 años, y 7mg/día de zinc (sulfato o aminoquelado según el grupo), vía oral a los niños entre 2 y 3 años. Las dosis totales diarias fueron repartidas en dos dosis: a la hora del desayuno y a la hora del algo.

La concentración de la preparación láctea con los compuestos de zinc complementados fue:

Leche + zinc sulfato al 0,0175 % (cada 20gr de leche contenían 3,5 mg de zinc sulfato).

Leche + zinc aminoquelado bisglicinado al 0,0175 % (cada 20gr de leche contenían 3,5 mg de zinc aminoquelado bisglicinado).

La dosis estandarizada que recibieron los participantes en el estudio fue:

Niños entre 2 3 años: 40gr diarios de leche = 7 mg día vía oral de zinc.

Niños entre 4 5 años: 54gr diarios de leche = 9,45 mg día vía oral de zinc.

Cada complemento lácteo entregado a los centros infantiles fue envasado y etiquetado con un número único de identificación de acuerdo con la asignación a cada hogar. Los complementos para cada grupo se mantuvieron por separado en bolsas de plástico etiquetadas que fueron entregadas semanalmente por parte del laboratorio a cada institución infantil, asegurando que fuera entregado el correspondiente complemento a cada grupo de estudio.

En cada institución infantil se suministraron los complementos lácteos con o sin zinc a cada uno de los niños (según el grupo a que pertenecieron) a la hora del desayuno y a la hora de la merienda de lunes a viernes, por parte del personal del restaurante del centro infantil encargado de preparar y suministrar la minuta de alimentación diaria en el comedor infantil. Las profesoras de cada salón estuvieron pendientes del consumo de la totalidad de la leche que contenía los diferentes tipos de zinc complementados y placebo (leche sin zinc).

3. Recolección de la información

La profesora de los niños se encargadas de llenar de lunes a viernes el formulario sobre los efectos secundarios y los datos de morbilidad durante los cuatro meses que duró el estudio. Se indagó así mismo si asistió el niño al médico y que diagnóstico le realizaron. Cada quince días los investigadores recogieron las encuestas en cada uno de los centros infantiles.

Terminados los cuatro meses que duro la intervención, las nutricionistas realizaron nuevamente medición de la talla (en centímetros) y del peso (en kilogramos) con los instrumentos calibrados utilizados al inicio del estudio.

4. Enmascaramiento

El enmascaramiento se mantuvo durante los cuatro meses que duro la intervención. Permanecieron cegados los investigadores que no supieron a cuál de los grupos pertenecían los conglomerados, el personal que suministro los complementos con y sin zinc y los niños que participaron en el estudio

Anexos 5. Certificado INVIMA



República de Colombia
Ministerio de la Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos - INVIMA

CERTIFICACIÓN No. 2009022368

EL SUSCRITO SUBDIRECTOR(A) DE REGISTROS SANITARIOS DEL INVIMA CERTIFICA

QUE TENIENDO EN CUENTA LA LEGISLACIÓN VIGENTE EN MATERIA DE ALIMENTOS, ARTÍCULO 41 DEL DECRETO 3075 DEL 23 DE DICIEMBRE DE 1997, "OBLIGATORIEDAD DEL REGISTRO SANITARIO", TODO **ALIMENTO** QUE SE EXPENDA DIRECTAMENTE AL CONSUMIDOR BAJO MARCA DE FABRICA Y CON NOMBRES DETERMINADOS, DEBERÁ OBTENER REGISTRO SANITARIO.

QUE EN EL ARTÍCULO 2 DE ESTE MISMO DECRETO, SE DEFINE **ALIMENTO** COMO TODO PRODUCTO NATURAL O ARTIFICIAL, ELABORADO O NO, QUE INGERIDO APORTA AL ORGANISMO LOS NUTRIENTES Y LA ENERGIA NECESARIOS PARA EL DESARROLLO DE LOS PROCESOS BIOLÓGICOS, QUEDAN INCLUIDAS EN LA PRESENTE DEFINICIÓN LAS BEBIDAS NO ALCOHÓLICAS, Y AQUELLAS SUSTANCIAS CON QUE SE SAZONAN ALGUNOS COMESTIBLES Y QUE SE CONOCEN CON EL NOMBRE GENÉRICO DE ESPECIA.

QUE EN EL ARTÍCULO 3 DE LA RESOLUCIÓN 5109 DE 2005, SE DEFINE **ADITIVO ALIMENTARIO** COMO CUALQUIER SUSTANCIA QUE NO SE CONSUME NORMALMENTE COMO ALIMENTO POR SI MISMO, NI SE USA COMO INGREDIENTE BÁSICO DEL ALIMENTO, TENGA O NO VALOR NUTRITIVO, CUYA ADICIÓN INTENCIONAL AL ALIMENTO EN LA FABRICACIÓN, ELABORACIÓN, TRATAMIENTO, ENVASADO O EMPAQUETADO, TRANSPORTE O ALMACENAMIENTO PROVOQUE, O PUEDA ESPERARSE QUE PROVOQUE DIRECTA O INDIRECTAMENTE, EL QUE ELLA MISMA O SUS SUBPRODUCTOS LLEGUEN A SER UN COMPLEMENTO DEL ALIMENTO O AFECTEN SUS CARACTERÍSTICAS, ESTA DEFINICIÓN NO INCLUYE LOS "CONTAMINANTES" NI LAS SUSTANCIAS AÑADIDAS AL ALIMENTO PARA MANTENER O MEJORAR SUS CUALIDADES NUTRICIONALES.

CON BASE EN LO ANTERIOR, LOS ADITIVOS AL NO SER ALIMENTOS NO REQUIEREN REGISTRO SANITARIO.

QUE EL PRODUCTO **ZINC QUELATADO** AL SER CONSIDERADOS COMO ADITIVOS **NO** REQUIEREN REGISTRO SANITARIO PERO ESTÁN SUJETOS AL CONTROL QUE EJERCEN LAS AUTORIDADES SANITARIAS.

INTERESADO: C.J. NUTREVA S.A.S.
NUMERO DE RADICACIÓN: 2009100874
FECHA DE RADICACIÓN: 22/09/2009

OBSERVACIÓN:

EL ESTABLECIMIENTO DONDE SE ELABOREN LOS PRODUCTOS OBJETO DE LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DEBEN CUMPLIR CON LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA ESTABLECIDAS EN EL DECRETO 3075 DE 1997 Y SER INSPECCIONADO, VIGILADO Y CONTROLADO POR LA AUTORIDAD SANITARIA LO CUAL SE EVIDENCIA A TRAVÉS DE LAS ACTAS DE VISITA.

LA PRESENTE CERTIFICACIÓN NO HACE LAS VECES DE REGISTRO SANITARIO Y/O PERMISO SANITARIO.

EL INTERESADO PODRÁ SOLICITAR CORRECCIÓN ÚNICAMENTE DENTRO DE LOS CINCO (5) DÍAS CONTADOS A PARTIR DEL DÍA SIGUIENTE A LA ENTREGA DE LA PRESENTE.

ESTA CERTIFICACIÓN TIENE UNA VIGENCIA DE DOCE (12) MESES CONTADOS A PARTIR DE LA FECHA DE SU EXPEDICIÓN SIN PERJUICIO DE LAS DECISIONES QUE ADOPTE LA AUTORIDAD SANITARIA. VÁLIDO ÚNICAMENTE EL ORIGINAL.

SE EXPIDE EN BOGOTÁ D.C., EL 25 de Septiembre de 2009 .

ESTE ESPACIO, HASTA LA FIRMA SE CONSIDERA EN BLANCO.



CLARA INHUEL RODRIGUEZ SERRANO
SUBDIRECTOR(A) DE REGISTROS SANITARIOS