

# Papel de la administración de cinc en la prevención de la diarrea y las enfermedades respiratorias infantiles: un metaanálisis

Rakesh Aggarwal, MD, DM<sup>a,b</sup>, John Sentz, MPH<sup>c</sup>, y Mark A. Miller, MD<sup>c</sup>

**FUNDAMENTO:** No está claro el efecto cuantificado de los suplementos de cinc administrados para prevenir la diarrea y las enfermedades respiratorias infantiles. Condujimos un metaanálisis de ensayos aleatorizados, controlados sobre el tema.

**MÉTODOS:** Efectuamos una búsqueda en las bases de datos PubMed, Science Citation Index, y Cochrane Database of Controlled Trials, al igual que una búsqueda manual de las listas bibliográficas de los artículos identificados. Eran elegibles todos los ensayos aleatorizados, controlados, que utilizaron una evaluación enmascarada, sobre suplementos de cinc administrados durante al menos 3 meses a niños < 5 años de edad. Los criterios de evaluación utilizados fueron: a) número de episodios de la enfermedad, b) número de días con la enfermedad, y c) número de episodios de enfermedad grave. Se combinaron los datos de los 17 estudios utilizando modelos de efectos aleatorios y fijos para los datos con y sin, respectivamente, una heterogeneidad significativa identificada.

**HALLAZGOS:** Comparado con los que recibieron placebo, en niños tratados con suplementos de cinc se puso de relieve un menor número de episodios de diarrea (cociente de riesgo 0,86, IC del 95% 0,79-0,93) e infecciones respiratorias (0,92, 0,85-0,99) y un nú-

mero significativamente menor de episodios de diarrea grave o disentería (0,85, 0,75-0,95), diarrea persistente (0,75, 0,57-0,98) y de infecciones de las vías respiratorias inferiores o neumonía (0,80, 0,70-0,92). También presentaron un número total significativamente menor de días con diarrea (0,86; 0,79-0,93) pero no con enfermedades respiratorias (0,92; 0,78-1,10). En los estudios publicados se demostró un sesgo de publicación y una heterogeneidad significativa; sin embargo, no pudo identificarse la causa de esta última.

**INTERPRETACIÓN:** Los suplementos de cinc redujeron significativamente la frecuencia y la gravedad de la diarrea y enfermedades respiratorias y la duración de la morbilidad de la diarrea. La reducción relativamente limitada de la morbilidad, y la presencia de una heterogeneidad significativa y de un sesgo de publicación indican la necesidad de emprender estudios de mayor tamaño, de alta calidad para identificar las subpoblaciones con más probabilidades de beneficiarse de estos suplementos.

En el ser humano, el cinc es un micronutriente esencial para la síntesis de proteínas, el crecimiento y la diferenciación celular<sup>1,2</sup>. Se ha demostrado que un déficit grave de este oligoelemento se asocia con la detención del crecimiento, hipogonadismo, deterioro de la función inmune, problemas cutáneos, disfunción cognitiva y anorexia<sup>2,3</sup>.

El déficit dietético de cinc es frecuente en diversas partes del mundo, en particular en los países en desarrollo. Este déficit puede originarse a partir de la ingesta insuficiente de alimentos que contienen cinc (sobre todo de origen animal) o de una falta de absorción debido a su unión a las fibras y fitatos, que, en general, están presentes en los cereales, frutos secos y legumbres<sup>4</sup>. La absorción insuficiente de este micronutriente también puede ser consecuencia de las anomalías de la mucosa y del compromiso de la integridad intestinal inducidos por una diarrea persistente debida a infecciones gastrointestinales<sup>5</sup>.

Numerosos estudios han examinado la asociación de la morbilidad infantil y el déficit de este micronutriente<sup>1,6-9</sup>. Estos estudios sugieren que las poblaciones con un déficit de cinc corren un mayor riesgo de desarrollar

<sup>a</sup>Department of Gastroenterology, Sanjay Gandhi Postgraduate Institute of Medical Sciences, Lucknow, India; <sup>b</sup>Department of Gastroenterology, All India Institute of Medical Sciences, Nueva Delhi, India; <sup>c</sup>Division of International Epidemiology and Population Studies, Fogarty International Center, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, Estados Unidos.

La presente investigación formó parte de una revisión a mayor escala financiada por la Bill and Melinda Gates Foundation y los National Institutes of Health para la prevención de las enfermedades de la infancia. Ninguna de ambas fuentes de financiación desempeñó papel alguno en el diseño del estudio, obtención, y análisis de los datos e interpretación de los resultados; redacción del manuscrito y decisión de presentarlo para su publicación.

Correspondencia: Mark A. Miller, MD, Division of International Epidemiology and Population Studies, Fogarty International Center, National Institutes of Health, 16 Center Dr., Bethesda, MD 20892-6705, Estados Unidos.

Correo electrónico: millemar@nih.gov

enfermedades diarreicas, infecciones respiratorias, y retraso del crecimiento. Utilizando los datos disponibles, Caulfield y Black estimaron que, en todo el mundo, el déficit de cinc se asocia con un exceso de muertes de casi 800.000 anuales entre niños menores de cinco años de edad, incluidas las debidas a diarrea (176.000), neumonía (406.00), y paludismo<sup>10</sup> (207.000). Además, estos autores atribuyeron al déficit de cinc una pérdida global de casi 28 millones de años de vida ajustada a la discapacidad.

La administración de cinc se ha estudiado como instrumento en el tratamiento y prevención de la diarrea, infecciones respiratorias, neumonía e infecciones agudas de las vías respiratorias inferiores (IARI) y el paludismo entre niños<sup>11-18</sup>. En un metaanálisis se demostró que la adición de cinc a la estrategia terapéutica de niños con diarrea dio lugar a una disminución de la duración y frecuencia de la diarrea persistente, definida como la que persistió más de 14 días<sup>19</sup>.

Estos estudios han dado lugar a la administración de suplementos de este micronutriente entre niños en una tentativa de tratar y prevenir las infecciones habituales de la infancia. Unos pocos estudios también han examinado su efecto sobre los parámetros del crecimiento<sup>20-25</sup>. En un metaanálisis publicado en 1999 se demostró que los suplementos continuos de cinc no se asociaron con una disminución de las tasas de diarrea y neumonía infantil<sup>26</sup>. Desde entonces, se han publicado estudios adicionales a mayor escala y de ámbito más amplio que los incluidos en el metaanálisis previo. Además, dicho metaanálisis incluyó estudios en los que los suplementos se administraron durante períodos tan breves como de 2 semanas. Es probable que los programas de administración suplementos a niños se instauren para duraciones más prolongadas, extendiéndose durante al menos unos pocos meses. Por esta razón, consideramos que el tema merecía un nuevo examen y condujimos un metaanálisis de los estudios publicados que examinaron la eficacia de los suplementos de este micronutriente administrados durante como mínimo 3 meses en la prevención de la diarrea y las enfermedades respiratorias entre niños.

## MÉTODOS

### Protocolo de investigación y revisión de estudio

Para identificar los estudios que habían examinado el efecto de los suplementos de cinc sobre la incidencia de diarrea o de infecciones respiratorias, se efectuó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Science Citation Index y Cochrane Central Database of Controlled Trials utilizando las palabras clave siguientes: "zinc" (cinc), "supplement" (suplemento), "AND" (Y) "diarrea" (diarrea) "OR" (O) "respiratory illness" (enfermedades respiratorias) "OR" (O) "pneumonia" (neumonía). Las búsquedas captaron los estudios publicados hasta noviembre de 2005. Dos autores independientes revisaron los resultados de la búsqueda para identificar los ensayos clínicos originales efectuados en seres humanos o de campo. Se excluyeron del análisis los estudios que prestaban atención a los efectos de la administración de cinc en el tratamiento de la diarrea aguda o persistente, o las enfermedades respiratorias. Sin embargo, se consideraron elegibles para la inclusión en el metaanálisis los estudios que reclutaron a niños restablecidos recientemente de una enfermedad diarreica y sometidos a observación para episodios diarreicos recurrentes, ulteriores. Se excluyeron los estudios publicados sobre suplementos de cinc administrados durante menos de 3 meses. Mediante una búsqueda manual de las listas bibliográficas de los estudios identificados originalmente sobre el pa-

pel terapéutico y profiláctico del cinc, se identificaron estudios adicionales, al igual que revisiones sobre el tema.

Dos autores (Aggarwal y Sentz) revisaron independientemente cada uno de los estudios identificados para determinar si cumplían los criterios mínimos de calidad, incluida *a*) la asignación aleatoria de la intervención activa y el placebo, *b*) la evaluación doble enmascarada de las variables analizadas y *c*) un seguimiento como mínimo > 90%. Además, identificaron los parámetros sobre los que estuvieron disponibles los datos de estos artículos con el objetivo de usarlos en el diseño de una hoja de extracción de datos. Ambos revisores extrajeron independientemente los datos de cada uno de los estudios seleccionados y cualquier diferencia entre ambos se resolvió a través de una revisión conjunta del manuscrito.

### Métodos estadísticos

De los estudios seleccionados, se extrajeron los datos sobre el número de episodios de enfermedades diarreicas y respiratorias en los grupos tratados con suplementos de cinc y placebo. Cuando no se proporcionaban explícitamente dichos datos, se calcularon multiplicando el número medio de episodios de estas enfermedades por niño por el número total de individuos del estudio en cada grupo. A partir del número de episodios de la enfermedad y duración del seguimiento en el grupo que recibió suplementos y placebo, para cada estudio, se calcularon los cocientes de riesgo (CR) ajustados. Además, cuando estuvieron disponibles, se recuperaron los datos sobre las tasas de las formas graves de las enfermedades de interés (diarrea persistente de 14 días o más de duración; diarrea grave, en función de los criterios definidos por el investigador; infección de las vías respiratorias inferiores, neumonía, etc.).

Para el análisis estadístico y el metaanálisis se utilizó el programa estadístico Review Manager versión 4.2.8 (Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration, Copenhagen). Los errores estándar del logaritmo del CR se calcularon utilizando métodos estadísticos estándar. Se combinaron los datos de los diferentes estudios utilizando un método genérico de la varianza inversa, y, para cada parámetro, se calcularon un CR combinado y su error estándar y los intervalos de confianza del 95%. Para cada parámetro, se probó la heterogeneidad entre estudios utilizando el estadístico  $\chi^2$  con sus grados de libertad (gl); además, también se calculó el estadístico  $I^2$  que determina el grado de incongruencia de los resultados entre los diversos estudios. Se consideró que estaba presente una heterogeneidad significativa si el valor de *p* fue inferior a 0,10. Cuando no se identificó una heterogeneidad significativa ( $p \geq 0,10$ ), se utilizó un modelo de efectos fijos para combinar los datos de los diversos estudios; en los casos con una heterogeneidad significativa ( $p < 0,10$ ), se utilizó un modelo de efectos aleatorios para proporcionar una estimación más conservadora del efecto. En este último caso, los datos se examinaron adicionalmente utilizando análisis de subgrupo para evaluar las posibles causas de la heterogeneidad.

Se examinó el sesgo de publicación utilizando un análisis de gráfico en embudo, y se cuantificó utilizando el método de la correlación del rango de Begg y el método de la intercepción de la regresión de Egger<sup>27,28</sup>, considerándose significativos valores de  $p < 0,10$ . Además, para imputar los estudios omitidos y calcular de nuevo el efecto combinado añadiendo estos estudios omitidos, se utilizó el método de podar y completar de Duvall y Tweedie<sup>29,30</sup>.

## RESULTADOS

### Identificación de los estudios

En la tabla 1 se citan los estudios clínicos o de campo identificados en la búsqueda de los ensayos publicados que evaluaban el papel del cinc en la prevención de la diarrea o las enfermedades respiratorias<sup>15,16,23,24,31-43</sup>. Por diversas razones, se excluyeron cuatro estudios adicionales<sup>21,22,25,44</sup> que examinaban el efecto profiláctico de los suplementos de cinc sobre estas enfermedades. De éstos, uno se excluyó porque la asignación de los indivi-

duos del estudio al grupo cinc o placebo no fue aleatoria<sup>22</sup>. Otro estudio se consideró inelegible porque estudiaba la morbilidad entre recién nacidos cuyas madres habían recibido suplementos de cinc durante el embarazo<sup>45</sup>. Un estudio conducido en Brasil incluía dos grupos diferentes de suplementos de cinc (1 mg/día y 5 mg/día); la asignación al último grupo no fue aleatorizada ni concurrente con la del grupo placebo, por lo que no fue elegible para el metaanálisis<sup>21</sup>. Los datos del otro grupo de este estudio que recibió suplementos de cinc (1 mg/día) tuvieron que excluirse debido al hecho de que los datos publicados no permitían la extracción de los parámetros usados en el presente análisis. Por último, en un ensayo con un diseño de estudio factorial, se utilizaron el cinc y la "estimación psicosocial" como intervención dirigida a mejorar la interacción madre-hijo asignándose las intervenciones de manera aleatorizada y no aleatorizada, respectivamente. Este estudio tuvo que excluirse porque el artículo publicado no permitía la extracción de datos para los grupos que recibieron cinc y placebo respectivamente, sin la estimulación psicosocial. Así mismo, los datos se presentaban como medianas de grupo lo que impedía el cálculo del número total de episodios de enfermedad.

En el metaanálisis se incluyó un total de 17 estudios<sup>15,16,23,24,31-42</sup>. De éstos, en un estudio<sup>36</sup> hubo 2 grupos de intervención con frecuencias diferentes de administración de los suplementos de cinc (diaria o semanal); para el análisis, cada uno de los grupos de tratamiento se consideró como un estudio separado. El texto que sigue hace referencia a estos ensayos como estudios independientes. En dos estudios publicados se describía la misma población por separado para los resultados de morbilidad diarreica y respiratoria, respectivamente<sup>35,43</sup>. Se analizaron los datos de los 17 estudios, que incluyeron a 3.819 niños tratados con suplementos de cinc y 3.840 tratados con placebo. En la tabla 2 se citan algunos de los otros estudios excluidos con las razones para su exclusión<sup>20,44,46-48</sup>.

## Prevención de la diarrea

De los 17 estudios elegibles, 15 proporcionaban datos sobre el número de episodios de diarrea entre grupos tratados con un suplemento de cinc o el correspondiente placebo<sup>15,16,23,24,31-40</sup>.

En la figura 1 se muestran los resultados del metaanálisis para la incidencia de diarrea entre niños tratados con suplementos de cinc o el correspondiente placebo. De los 15 estudios, en 3 los cocientes de riesgo superaban 1,0, y en 12, el valor era más bajo. Utilizando un modelo de efectos aleatorios, el análisis del presente estudio reveló que los suplementos de cinc se asociaron con una reducción significativa de la incidencia de episodios de diarrea en un 14% (CR 0,86, IC del 95% = 0,79-0,93).

## Prevención de las enfermedades respiratorias

En 12 estudios estuvieron disponibles datos sobre la frecuencia de enfermedades respiratorias, e incluyeron a 2.709 niños tratados con suplementos de cinc y a 2.803 niños tratados con el correspondiente placebo<sup>15,16,23,24,31-34,37,39,40,43</sup>. Los datos combinados revelaron

TABLA 1. Estudios aleatorizados, controlados con placebo, sobre uso de cinc en la prevención de la diarrea, enfermedades respiratorias, o ambas

País	N.º de niños		Grupo de edad	Criterios de inclusión	Dosis de cinc y preparado usado	Frecuencia y duración de la administración
	Grupo tratado con cinc	Grupo placebo				
Bangladesh <sup>15</sup>	161	157	6 meses	Buena salud general	20 mg, acetato de cinc; riboflavina (1 mg/semana) en ambos grupos	Semanal; 6 meses
Bangladesh <sup>16</sup>	706	768	60 días-12 meses	Buena salud general	70 mg, acetato de cinc	Semanal; 12 meses
Bangladesh <sup>31</sup>	138	132	4 ± 1 semana	Buena salud general; no haber recibido vacunas	5 mg, acetato de cinc	Diaria, hasta los 24 meses de edad
Burkina Faso <sup>41</sup>	341	344	6-31 meses	Dos subgrupos (a) detención crecimiento; (b) sin problemas de crecimiento	12,5 mg, sulfato de cinc	Diaria, 6 meses
Etiopía <sup>32</sup>	92	92	6-12 meses	Sin enfermedades crónicas	10 mg, sulfato de cinc	6 días/semana, 6 meses
Gambia <sup>33</sup>	55	55	7-28 meses	Restablecido de diarrea persistente (> 7 días)	70 mg, acetato o gluconato de cinc; en zumo de fruta	Dos veces por semana, 15 meses
Guatemala <sup>34</sup>	45	44	6-9 meses	Restablecido de diarrea persistente (> 7 días)	10 mg, sulfato de cinc	Diaria, durante una media de 7 meses
India <sup>38</sup>	286	293	6-35 meses	Restablecido de diarrea persistente (> 7 días)	10 mg, gluconato de cinc; vitaminas en ambos grupos	Diaria, 6 meses
India <sup>42</sup>	297	306	6-35 meses	No haber recibido vitamina A en las 2 semanas previas	10 mg, gluconato de cinc; vitaminas en ambos grupos	Diaria, 6 meses
India <sup>35,43</sup>	1.093	1.133	6-30 meses	Sin defectos congénitos mayores, bajo peso al nacer (< 2.500 g)	10 mg (lactantes) o 20 mg (niños más mayores), gluconato de cinc	6 días/semana durante 4 meses
India <sup>36</sup>	(i) 95; (ii) 91	94	6-41 meses		(i) 10 mg/día, sulfato de cinc; (ii) 50 mg/semana, sulfato de cinc	(i) 5 días/semana durante 16 semanas, (ii) semanal durante 16 semanas
India <sup>37</sup>	50	50	< 1 año		3 mg (< 3 meses edad) o 5 mg (> 3 meses edad), sulfato de cinc; suspensión de vitamina B en ambos grupos	5 días/semana durante un año
Indonesia <sup>24</sup>	162	164	6-12 meses	Buena salud	10 mg, sulfato de cinc	Diaria, 6 meses
Vietnam <sup>23</sup>	73	73	4-36 meses	Retraso del crecimiento	10 mg, sulfato de cinc	Diaria, 5 meses
México <sup>39</sup>	54	56	18-36 meses	Buena salud	20 mg, metonina cinc	5 días/semana durante 12 meses
Perú <sup>40</sup>	81	79	6-36 meses	Restablecido de diarrea persistente	10 mg, gluconato de cinc; vitaminas y minerales en ambos grupos	Diaria, 6 meses

TABLA 2. Lista de estudios identificados durante la búsqueda inicial pero excluidos más tarde, junto con las razones de su exclusión

Estudio	Razones para la exclusión
Castillo-Duran et al <sup>20</sup>	Período demasiado breve de los suplementos de cinc (60 días); no se estudió el efecto sobre la diarrea o las enfermedades respiratorias
Sempertegui et al <sup>48</sup>	Período demasiado breve de los suplementos de cinc (60 días)
Roy et al <sup>46</sup>	Período demasiado breve de los suplementos de cinc (2 semanas)
Rahman et al <sup>45</sup>	Período demasiado breve de los suplementos de cinc (2 semanas); diseño factorial con 4 grupos que recibieron (a) placebo, (b) cinc solo, (c) vitamina A sola, y (d) cinc y vitamina A; los datos del estudio no permitían una evaluación del efecto del cinc solo
Baqui et al <sup>47</sup>	Período demasiado breve de los suplementos de cinc (2 semanas)

una reducción del 8% en la incidencia de enfermedades respiratorias entre niños tratados con suplementos de cinc con un CR combinado en el modelo de efectos aleatorios de 0,92 (IC del 95% = 0,85-0,99; fig. 2).

Prevención de las formas graves de enfermedad diarreica

Los datos sobre los cocientes de riesgo de incidencia de enfermedad diarreica grave, incluida la diarrea grave o enfermedad disintérica, estuvieron disponibles en

5 estudios<sup>15,31,35,36</sup>. Para esta enfermedad en niños tratados con suplementos de cinc comparado con los que recibieron placebo, el cociente de riesgo combinado del modelo de efectos fijos fue de 0,85 (IC del 95% = 0,75-0,95), indicando una reducción significativa de la frecuencia de diarrea grave (fig. 3). Utilizando el modelo de efectos aleatorios, el cociente de riesgo combinado fue de 0,84 (IC del 95% = 0,70-1,01).

En tres estudios se proporcionaban datos sobre los cocientes de riesgo de la incidencia de episodios de diarrea persistente<sup>31,34,35</sup>. Un análisis combinado de estos estudios utilizando un modelo de efectos fijos demostró una reducción significativa de estas enfermedades, con un cociente de riesgo combinado de 0,75 (IC del 95% = 0,57-0,98) para la incidencia de diarrea persistente en niños tratados con suplementos de cinc comparado con los que recibieron placebo (fig. 4). No fue posible utilizar el modelo de efectos aleatorios debido al reducido número de estudios disponibles.

Prevención de la enfermedad respiratoria grave

En 4 estudios se proporcionaban datos para la comparación de las tasas de incidencia de enfermedad respiratoria grave, descrita de forma variable como neumonía o infección de las vías respiratorias inferiores<sup>16,31,42,43</sup>. Para dichas enfermedades la estimación combinada del cociente de riesgo mediante el modelo de efectos fijos fue de 0,80 (IC del 95% = 0,70-0,92; fig. 5), indicativo de una reducción significativa de la frecuencia de estas enfermedades. Usando el modelo de efectos aleatorios, el

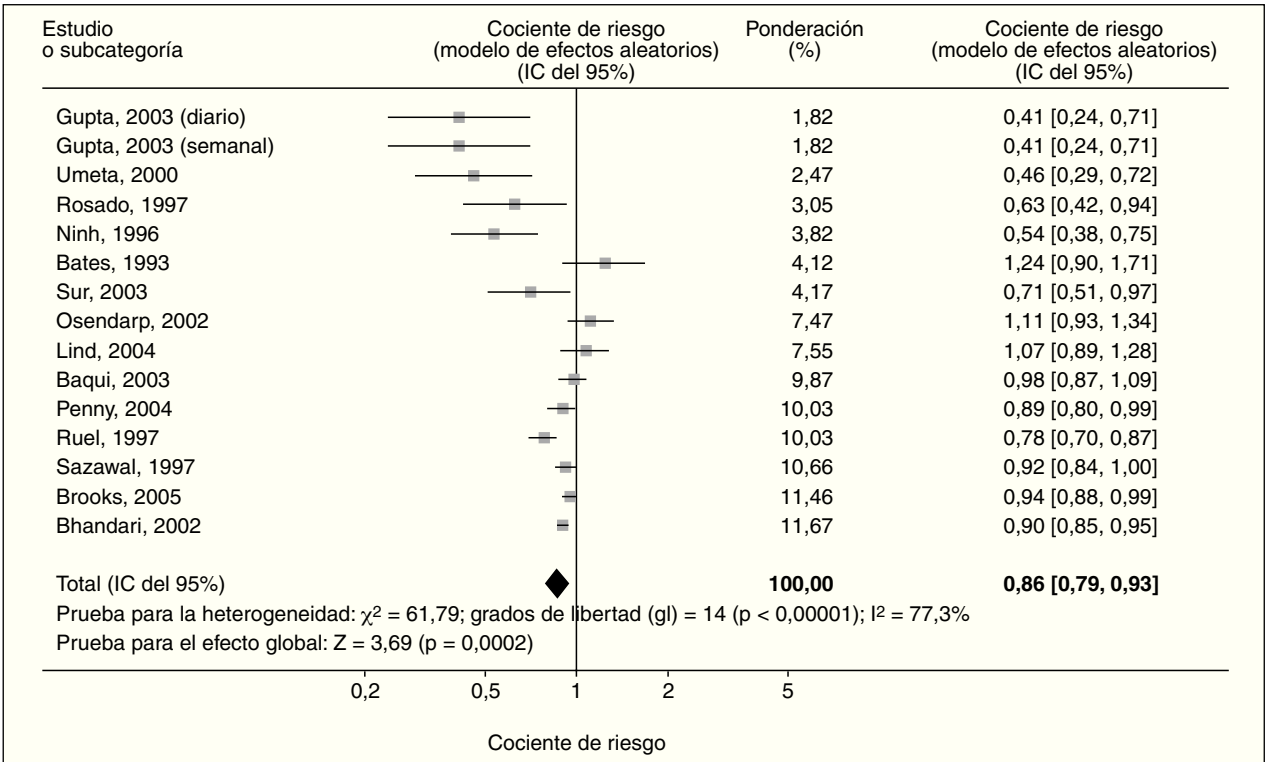


Fig. 1. Metaanálisis de los cocientes de riesgo de incidencia de episodios de diarrea en niños tratados con suplementos de cinc o placebo. IC: intervalo de confianza.

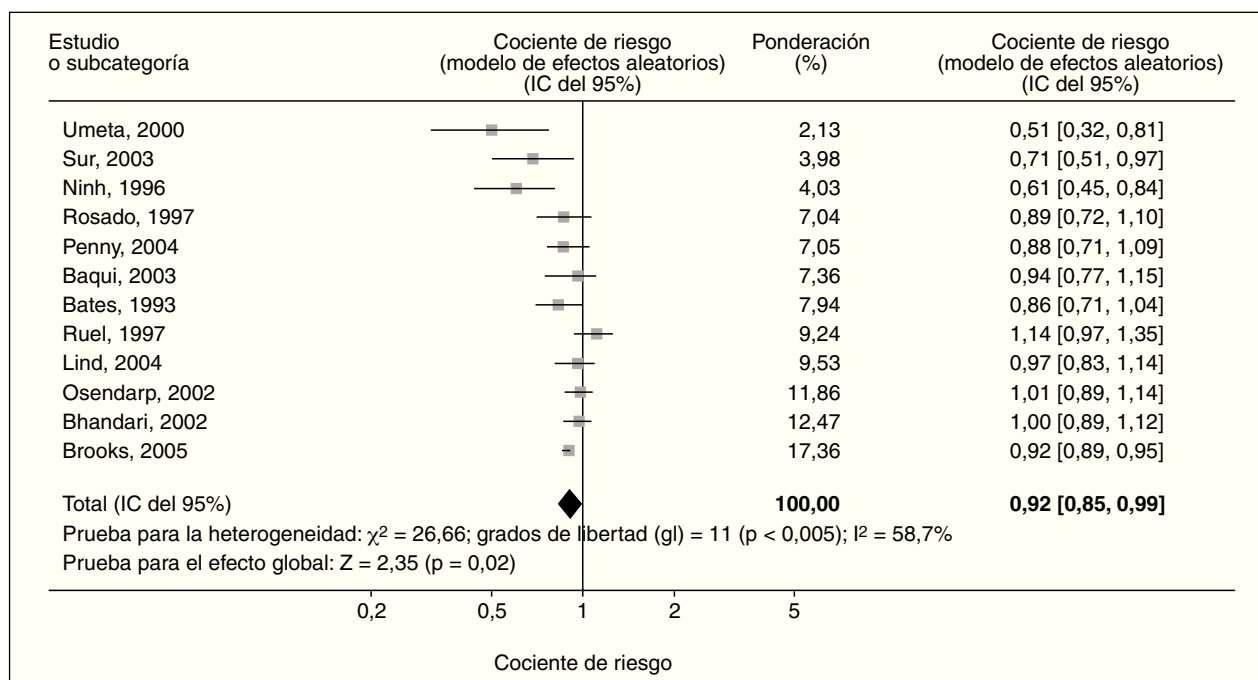


Fig. 2. Metaanálisis de los cocientes de riesgo de incidencia de episodios de enfermedades respiratorias en niños tratados con suplementos de cinc o placebo. IC: intervalo de confianza.

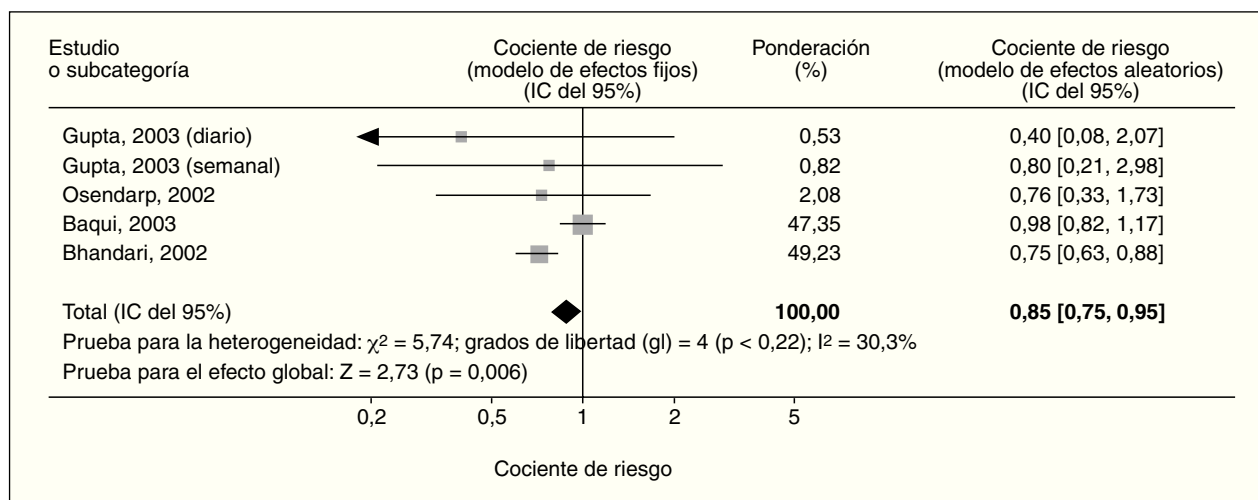


Fig. 3. Metaanálisis de los cocientes de riesgo de incidencia de episodios de diarrea grave y/o disentería en niños tratados con suplementos de cinc o placebo. IC: intervalo de confianza.

cociente de riesgo combinado fue de 0,79 (IC del 95% = 0,65-0,95).

#### Duración de la diarrea y la enfermedad respiratoria

En la reducción del número de días con diarrea o enfermedad respiratoria (figs. 6 y 7, respectivamente) la eficacia combinada del cinc fue de 0,86 (IC del 95% = 0,79-0,93) y 0,92 (IC del 95% = 0,78-1,10), respectivamente; de ellas, esta última no fue estadísticamente significativa.

#### Razones de la heterogeneidad entre estudios

Los análisis de subgrupo para el tipo de preparado de cinc utilizado, dosis total de cinc a la semana (70 mg o más comparado con menos de 70 mg) y la frecuencia de administración (diaria o menos) no explicaron la heterogeneidad entre estudios.

Los datos disponibles no permitieron evaluar los efectos de los suplementos de cinc por separado en niños con buen y mal estado nutricional, o de niños con un déficit y sin un déficit de cinc en el momento de la inclusión en el estudio.

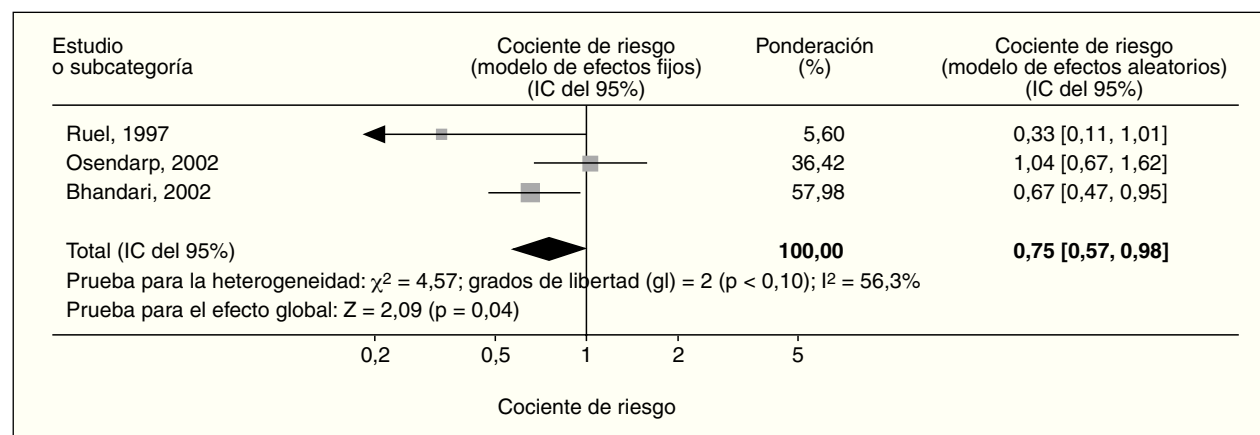


Fig. 4. Metaanálisis de los cocientes de riesgo de incidencia de episodios de diarrea persistente en niños tratados con suplementos de cinc o placebo. IC: intervalo de confianza.

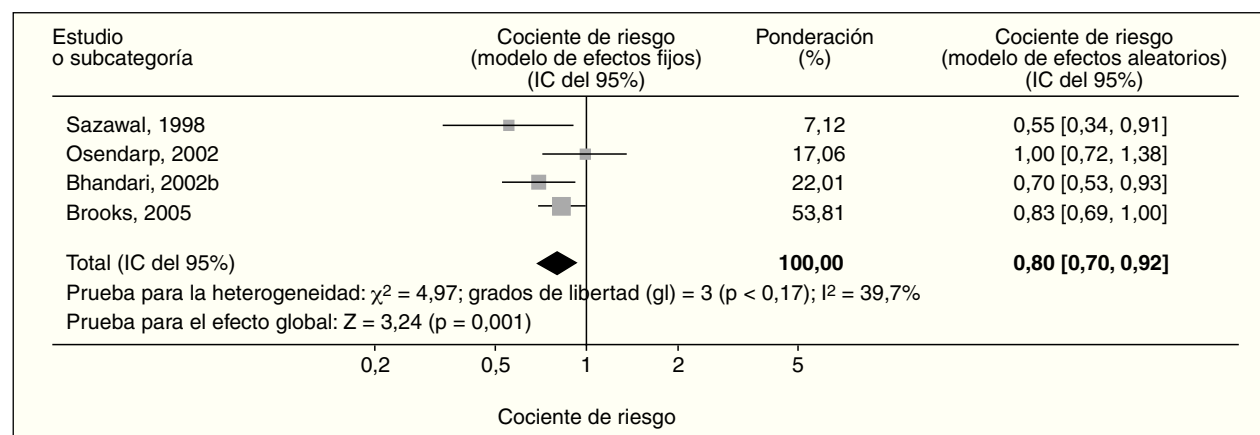


Fig. 5. Metaanálisis de los cocientes de riesgo de incidencia de episodios de infecciones de las vías respiratorias inferiores o neumonía en niños tratados con suplementos de cinc o placebo. IC: intervalo de confianza.

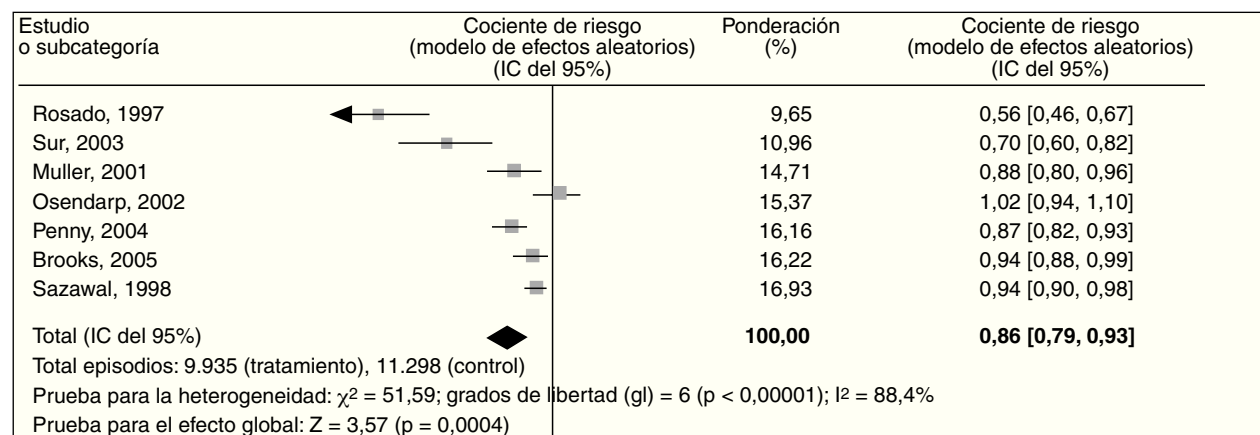


Fig. 6. Metaanálisis de los cocientes de riesgo de número de días con diarrea en niños tratados con suplementos de cinc o placebo. IC: intervalo de confianza.

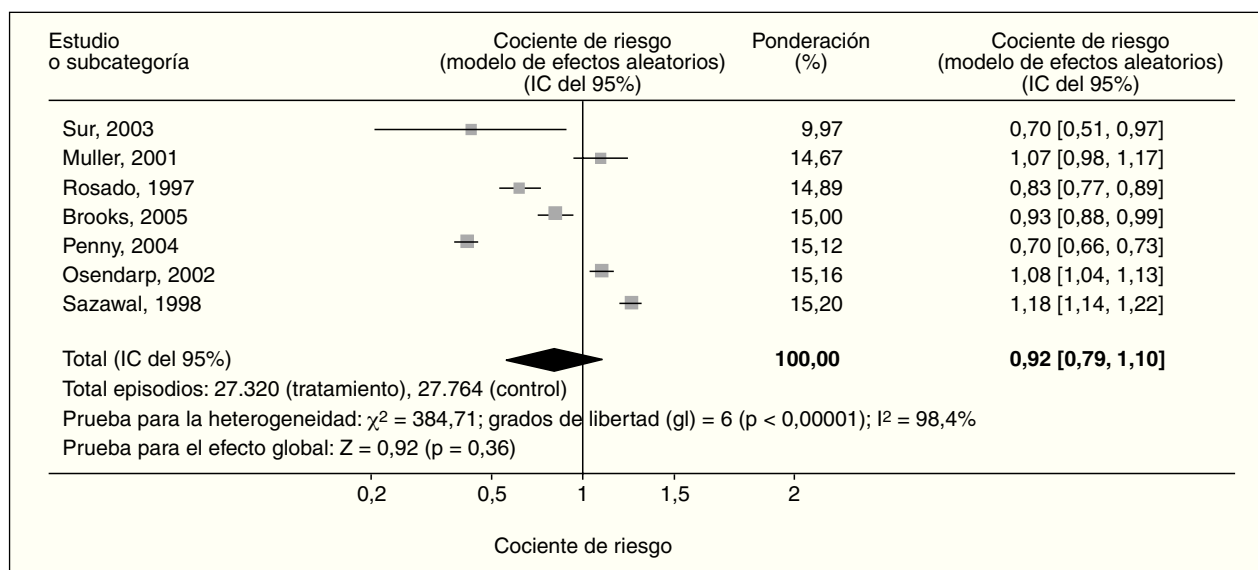


Fig. 7. Metaanálisis de los cocientes de riesgo de número de días con enfermedad respiratoria en niños tratados con suplementos de cinc o placebo. IC: intervalo de confianza.

### Sesgo de publicación

Para evaluar si se produjo un sesgo en los estudios publicados en favor de aquellos con resultados positivos, representamos gráficamente el tamaño del efecto de cada ensayo frente a la varianza del efecto de la reducción en el número de episodios de diarrea o enfermedades respiratorias. En ausencia de un sesgo de publicación es predecible que este gráfico tenga una forma semejante a un embudo invertido<sup>28</sup>. Los gráficos en embudo para ambos parámetros fueron casi idénticos (fig. 8) con un exceso de estudios favorables con una varianza alta y un número en apariencia limitado de estudios publicados de pequeño tamaño y un efecto negativo, lo que indica la existencia de un sesgo de publicación.

En los estudios efectuados acerca del efecto de los suplementos de cinc sobre la diarrea ( $p = 0,070$ ) pero no sobre las enfermedades respiratorias ( $p = 0,340$ ), el método de intercepción de la regresión de Egger indicó la presencia de un sesgo de publicación significativo. En los estudios sobre diarrea ( $p = 0,138$ ) el método de correlación del rango de Begg no demostró la presencia de un sesgo de publicación significativo pero identificó pruebas de este sesgo en los estudios sobre enfermedad respiratoria ( $p = 0,029$ ). El análisis de “podar y completar” para los estudios sobre diarrea demostró 3 estudios “omitidos” en la porción inferior derecha; después de la adición de estos estudios, se obtuvo un cociente de riesgo sumario de 0,90 (0,82-0,98). De forma parecida, hubo 3 estudios “omitidos” para las enfermedades respiratorias; tras la adición de

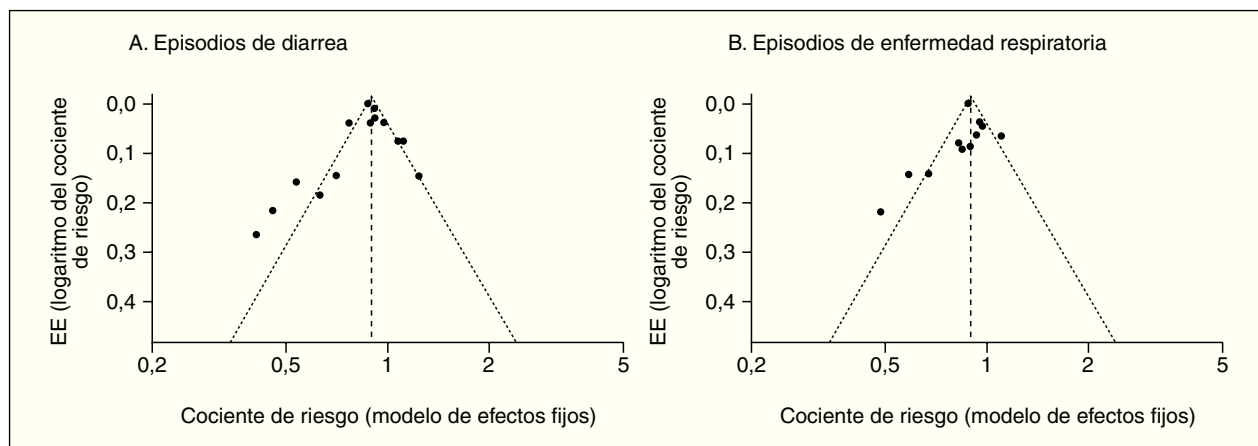


Fig. 8. Gráfico en embudo de los estudios sobre suplementos de cinc para la prevención de la diarrea o enfermedades respiratorias para evaluar la persistencia de un sesgo de publicación.

éstos, el cociente de riesgo sumario fue de 0,95 (0,87-1,04).

## **DISCUSIÓN**

El presente metaanálisis indica que en niños pequeños los suplementos de cinc dan lugar a una reducción del riesgo de diarrea e infecciones respiratorias en un 14% y 8%, respectivamente. Los suplementos también se asociaron con una reducción de la tasa de formas graves de estas enfermedades y del número de días con diarrea por niño. Sin embargo, no se identificó una reducción significativa del número de días con enfermedad respiratoria. En los estudios publicados se detectó una heterogeneidad significativa en los efectos profilácticos de la administración de cinc, con pruebas de un sesgo de publicación.

El presente metaanálisis prestó atención a la estimación del efecto de los suplementos de cinc sobre la reducción de la morbilidad infantil. En muchos países en desarrollo el déficit de cinc es habitual, y su origen es una ingesta dietética insuficiente o los problemas de absorción<sup>4</sup>. Se considera que es uno de los 10 principales factores que contribuyen a la carga de enfermedad entre niños procedentes de países en desarrollo<sup>49</sup> y ha dado lugar a llamamientos para iniciar programas de suplementos y fortificación de los alimentos. Aunque varios estudios han evaluado la eficacia de los suplementos de cinc entre niños en la prevención de las infecciones, sus resultados han sido variables. El presente metaanálisis ofrece una revisión estructurada que resume los efectos de los suplementos de cinc y proporciona una eficacia cuantificada que contribuye a la formulación de normas relativas a implementar programas a gran escala de administración de suplementos de cinc. Proporciona pruebas de que es probable que estos programas reduzcan la morbilidad debida a diarrea e infecciones respiratorias aunque es posible que la proporción prevenida sea modesta.

Los hallazgos del presente metaanálisis de una reducción de la frecuencia de diarrea y enfermedades respiratorias en niños tratados con suplementos de cinc indican que esta intervención sería útil en países en desarrollo donde el déficit de cinc es habitual y la mortalidad alta. Aunque el efecto de los suplementos sobre la morbilidad debida a infecciones infantiles fue modesto, el número absoluto de episodios de enfermedad prevenido sería amplio dado que la mayor parte de los niños menores de 5 años de edad experimentan como promedio diversos episodios al año. Puesto que se estima que más de 3,5 millones de niños fallecen de diarrea o enfermedad respiratoria<sup>49</sup>, efectos incluso muy modestos se traducirían en importantes reducciones absolutas de la morbimortalidad infantil<sup>49</sup>.

Las estimaciones proporcionadas por el presente metaanálisis permiten una mejor estimación de los beneficios de los suplementos de cinc. Se estima que, en todo el mundo, cada año se producen casi 2.000 millones de episodios de diarrea entre niños menores de 5 años de edad<sup>50</sup>. Utilizando la estimación combinada del presente estudio, sería de esperar que los suplementos de cinc previnieran 280 millones de episodios anuales de diarrea<sup>50</sup>. Además, los datos del presente metaanálisis son útiles para el cálculo de los cocientes de rentabilidad y coste/beneficio de la administración de suplementos de cinc en países en desarrollo.

El efecto relativamente modesto de los suplementos de cinc observado en el presente metaanálisis implica que esta intervención debe combinarse con otras destinadas a reducir la morbilidad infantil. La facilidad económica y la rentabilidad relativas de estas intervenciones contribuirían a determinar la prioridad de su implementación.

Por otra parte, una combinación de intervenciones sería sinérgica, proporcionando la combinación un mayor beneficio que la suma de los beneficios previsibles si estas medidas se aplicaran individualmente, lo que mejoraría aun más su rentabilidad.

El presente metaanálisis se caracteriza por varios puntos fuertes. Sólo se incluyeron los estudios considerados de alta calidad porque cumplieron criterios estrictos de inclusión. Sólo se incluyeron los estudios aleatorizados, controlados con placebo, en los que los autores desconocían la asignación del tratamiento. Una evaluación enmascarada impide el sesgo del observador; esto es de particular importancia en los estudios sobre suplementos de cinc porque los análisis de las variables de estos estudios (es decir, incidencia de diarrea o enfermedad respiratoria y sus formas graves) son de naturaleza subjetiva. En segundo lugar, prestamos atención a excluir los estudios en los que la administración de cinc tuvo una finalidad terapéutica, mientras que en el metaanálisis previo sobre este tema<sup>26</sup> se incluyeron dichos estudios, lo que habría dado lugar a una sobreestimación del efecto profiláctico potencial del cinc. Además, el presente metaanálisis incluye los resultados de los estudios a mayor escala sobre el tema, publicados hace poco tiempo. Por otra parte, si evidenciamos una heterogeneidad significativa, utilizamos un modelo más robusto de efectos aleatorios para combinar los resultados de los estudios publicados.

El presente análisis adolece de limitaciones inherentes. No tuvo en cuenta los efectos beneficiosos de los suplementos de cinc sobre el crecimiento lineal, citado con frecuencia como otro beneficio de este micronutriente. Tampoco consideramos el efecto de los suplementos sobre el paludismo. Sólo se ha examinado en unos pocos estudios en África<sup>18,33</sup>, demasiado limitados comparado con los efectuados sobre diarrea y enfermedades respiratorias. Así mismo, los resultados del presente análisis no serían aplicables a niños con infección por virus de la inmunodeficiencia humana, aunque la diarrea y enfermedades respiratorias son habituales en estos pacientes. Por otra parte, el presente análisis sólo abordó los efectos profilácticos del cinc y no revisó los estudios sobre sus efectos *terapéuticos*.

Es predecible que los beneficios de un programa de administración de suplementos, incluida la administración de cinc, sean desproporcionadamente mayores en individuos cuyo estado nutricional sea inferior a lo estándar o francamente deficiente. En dos estudios, los niños reclutados inicialmente con niveles séricos bajos de cinc parecieron experimentar las mayores reducciones de las tasas de incidencia y prevalencia de diarrea después de recibir suplementos de cinc comparado con niños cuyos niveles séricos basales eran más altos<sup>32,38</sup>. Sin embargo, no fue posible analizar los datos sobre diarrea y enfermedades respiratorias para niños con diversos grados de desnutrición dado que en los otros estudios que cumplieron los criterios de inclusión no estuvieron



disponibles dichos datos estratificados. De hecho, en los ensayos en los que se administraron suplementos de cinc para el tratamiento de la diarrea, parecieron ser más beneficiosos en niños con un estado nutricional deficiente y niveles séricos bajos de cinc. Sería útil emprender estudios adicionales que pudieran analizar el impacto diferencial del cinc en niños con un déficit para identificar las subpoblaciones que pueden beneficiarse más en un ámbito de recursos limitados. Es de destacar que el diagnóstico del déficit de cinc es difícil y los niveles séricos no necesariamente son precisos con este objetivo. Además, la mayor parte de estudios sobre suplementos de cinc se han realizado en países en desarrollo; por lo tanto, los resultados del presente metaanálisis no se aplican necesariamente a niños procedentes de regiones desarrolladas. Diversos estudios aleatorizados, controlados, a gran escala, emprendidos después del metaanálisis de 1999, han respaldado los resultados del presente metaanálisis<sup>16,35,40</sup>.

La existencia de una heterogeneidad significativa en los resultados de los diversos estudios publicados puede distraer de las conclusiones del presente análisis. Tuviémos en cuenta la heterogeneidad utilizando técnicas de metaanálisis de modelos de efectos aleatorios para los análisis en los que los estudios demostraron una heterogeneidad significativa. El modelo de efectos fijos sólo se usó para algunos análisis; incluso en éstos, combinamos los datos utilizando también el modelo de efectos aleatorios y pusimos de relieve que los resultados eran en su mayor parte similares.

Por otra parte, el análisis del gráfico en embudo indicó la presencia de un sesgo de publicación. Esta impresión visual se reforzó todavía más mediante los criterios cuantitativos de un sesgo de publicación; la discordancia entre los resultados de los métodos de Begg y Mazumdar<sup>27</sup> y de Egger et al<sup>28</sup> para determinar el sesgo de publicación se explica por la sensibilidad relativamente baja de estos métodos, por lo que los resultados no significativos de estas pruebas no descartan la presencia de un sesgo. La presencia de heterogeneidad y un sesgo de publicación sugiere la necesidad de emprender estudios aleatorizados, controlados a mayor escala, que examinen los beneficios de los suplementos de cinc. También será importante monitorizar las poblaciones en las que ya se han introducido los suplementos profilácticos de cinc para estudiar las tendencias en la morbilidad de las enfermedades con el objetivo de estimar la eficacia de esta intervención en condiciones de campo.

Los estudios incluidos en el presente metaanálisis utilizaron una dosis de cinc de 15-140 mg/semana. Aunque los análisis de subgrupo no demostraron ningún efecto de la dosis sobre los beneficios identificados con los suplementos en el análisis de subgrupo, esto habría guardado relación con la sensibilidad limitada de estos análisis y el reducido número de estudios que utilizaron diversas dosis. La amplia variación de las dosis usadas en diversos estudios, que en ocasiones superaron la cantidad diaria recomendada para el cinc (11 mg/día para varones y 8 mg/día para mujeres), sugiere la necesidad de emprender estudios adicionales sobre la dosis óptima de los suplementos, en particular, porque dosis altas se han asociado con la inhibición de la absorción de otros micronutrientes<sup>51</sup> y con una menor supervivencia en niños con infección por VIH<sup>52</sup>.

## CONCLUSIONES

En conclusión, los datos combinados del presente metaanálisis indican que los suplementos de cinc administrados a niños sanos dan lugar a una reducción significativa aunque modesta de la frecuencia de diarrea y enfermedades respiratorias. Esta intervención también se traduce en una disminución de la frecuencia de diarrea grave e infecciones graves de las vías respiratorias inferiores, y del número de días de diarrea por niño; no obstante, en los datos combinados de los estudios incluidos no se detectó una reducción significativa del número de días con enfermedad respiratoria por niño. Estos datos revisten importancia para la salud pública y respaldan la implementación de los suplementos de cinc en países en desarrollo para mejorar la salud infantil. Además, los resultados del presente análisis hacen hincapié en la necesidad de obtener datos adicionales relativos al cinc a través de estudios a mayor escala, en particular en los que los individuos se estratifiquen por el estado nutricional basal. Dichos datos serán importantes para evaluar las diferencias en las respuestas de niños bien nutridos y desnutridos a los suplementos de cinc, y, por lo tanto, permitirán instaurar una intervención más dirigida.

## AGRADECIMIENTOS

Durante la presente investigación el Dr. Aggarwal contó con la financiación del Overseas Associateship Program del Department of Biotechnology, gobierno de la India. La presente investigación contó con una financiación parcial del Fogarty International Center, National Institutes of Health y la Bill and Melinda Gates Foundation.

Los autores agradecen a la Dra. Jessica Seidman la revisión crítica del manuscrito y sus sugerencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Caulfield L, Richard S, Rivera J, Musgrove P, Black R. Stunting, wasting, and micronutrient deficiency disorders. En: Jamison D, Breman J, Measham A, et al, editores. Disease control priorities in developing countries. 2.<sup>a</sup> ed. Washington, DC: Oxford University Press; 2006. p. 551-67.
2. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(suppl):447S-63S.
3. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency and studies in an experimental human model. *Am J Clin Nutr*. 1991;53:403-12.
4. Sandstead HH. Zinc deficiency: a public health problem? *Am J Dis Child*. 1991;145:853-9.
5. Lunn PG, Northrop-Clewes CA, Downes RM. Intestinal permeability, mucosal injury, and growth faltering in Gambian infants. *Lancet*. 1991;338:907-10.
6. Cuevas LE, Koyanagi A. Zinc and infection: a review. *Ann Trop Paediatr*. 2005;25:149-60.
7. Black RE. Zinc deficiency, infectious disease and mortality in the developing world. *J Nutr*. 2003;133(suppl 1):1485S-9S.
8. Bhutta ZA. The role of zinc in health and disease: relevance to child health in developing countries. *J Pak Med Assoc*. 1997;47:68-73.
9. Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(suppl):476S-9S.
10. Caulfield L, Black R. Zinc deficiency. En: Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Murray C, editores. Comparative quantification of health risks: global and regional burden of disease attributable to selected major risk factors. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2004. p. 257-9.

11. Sachdev HP, Mittal NK, Mittal SK, Yadav HS. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1988;7:877-81.
12. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Engl J Med.* 1995;333:839-44.
13. Roy SK, Tomkins AM, Mahalanabis D, et al. Impact of zinc supplementation on persistent diarrhoea in malnourished Bangladeshi children. *Acta Paediatr.* 1998;87:1235-9.
14. Sachdev HP, Mittal NK, Yadav HS. Oral zinc supplementation in persistent diarrhoea in infants. *Ann Trop Paediatr.* 1990;10:63-9.
15. Baqui AH, Zaman K, Persson LA, et al. Simultaneous weekly supplementation of iron and zinc is associated with lower morbidity due to diarrhea and acute lower respiratory infection in Bangladeshi infants. *J Nutr.* 2003;133:4150-7.
16. Brooks WA, Santosham M, Naheed A, 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.* 2005;366:999-1004.
17. Zinc Against Plasmodium Study Group. Effect of zinc on the treatment of *Plasmodium falciparum* malaria in children: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:805-12.
18. Shankar AH, Genton B, Baisor M, et al. The influence of zinc supplementation on morbidity due to *Plasmodium falciparum*: a randomized trial in preschool children in Papua, New Guinea. *Am J Trop Med Hyg.* 2000;62:663-9.
19. Bhutta ZA, Bird SM, Black RE, et al. Therapeutic effects of oral zinc in acute and persistent diarrhea in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1516-22.
20. Castillo-Duran C, Heresi G, Fisberg M, Uauy R. Controlled trial of zinc supplementation during recovery from malnutrition: effects on growth and immune function. *Am J Clin Nutr.* 1987;45:602-8.
21. Lira PI, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birthweight, full-term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(suppl):418S-24S.
22. Meeks Gardner J, Witter MM, Ramdath DD. Zinc supplementation: effects on the growth and morbidity of undernourished Jamaican children. *Eur J Clin Nutr.* 1998;52:34-9.
23. Ninh NX, Thissen JP, Collette L, Gerard G, Khoi HH, Ketelslegers JM. Zinc supplementation increases growth and circulating insulin-like growth factor I (IGF-I) in growth-retarded Vietnamese children. *Am J Clin Nutr.* 1996;63:514-9.
24. Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, 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.* 2004;80:729-36.
25. Gardner JM, Powell CA, Baker-Henningham H, Walker SP, Cole TJ, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation and psychosocial stimulation: effects on the development of undernourished Jamaican children. *Am J Clin Nutr.* 2005;82:399-405.
26. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, 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.* 1999;135:689-97.
27. Begg CB, Mazumdar M. Operating characteristics of a rank correlation test for publication bias. *Biometrics.* 1994;50:1088-101.
28. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 1997;315:629-34.
29. Duvall S, Tweedie R. A non-parametric "trim and fill" method for assessing publication bias in meta-analysis. *J Am Stat Assoc.* 2000;95:89-98.
30. Duvall S, Tweedie R. Trim and fill: a simple funnel-plot-based method of testing and adjusting for publication bias in metaanalysis. *Biometrics.* 2000;56:455-63.
31. Osendarp SJ, Santosham M, Black RE, Wahed MA, Van Raaij JM, Fuchs GJ. Effect of zinc supplementation between 1 and 6 mo of life on growth and morbidity of Bangladeshi infants in urban slums. *Am J Clin Nutr.* 2002;76:1401-8.
32. Umeta M, West CE, Haidar J, Deurenberg P, Hautvast JG. Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2000;355:2021-6.
33. Bates CJ, Evans PH, Dardenne M, et al. A trial of zinc supplementation in young rural Gambian children. *Br J Nutr.* 1993;69:243-55.
34. Ruel MT, Rivera JA, Santizo MC, Lonnerdal B, Brown KH. Impact of zinc supplementation on morbidity from diarrhea and respiratory infections among rural Guatemalan children. *Pediatrics.* 1997;99:808-13.
35. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, et al. Substantial reduction in severe diarrheal morbidity by daily zinc supplementation in young north Indian children. *Pediatrics.* 2002;109(6). Available en: [www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e86](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/6/e86)
36. 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.* 2003;92:531-6.
37. Sur D, Gupta DN, Mondal SK, et al. Impact of zinc supplementation on diarrhoeal morbidity and growth pattern of low birth weight infants in Kolkata, India: a randomized, double-blind, placebo-controlled, community-based study. *Pediatrics.* 2003;112:1327-32.
38. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Jalla S, Sinha A, Bhandari N. Efficacy of zinc supplementation in reducing the incidence and prevalence of acute diarrhea: a community-based, doubleblind, controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 1997;66:413-8.
39. Rosado JL, Lopez P, Munoz E, Martinez 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.* 1997;65:13-9.
40. Penny ME, Marin RM, Duran A, 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.* 2004;79:457-65.
41. Muller O, Becher H, van Zweeden AB, et al. Effect of zinc supplementation on malaria and other causes of morbidity in west African children: randomised double blind placebo controlled trial. *BMJ.* 2001;322:1567.
42. 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.* 1998;102:1-5.
43. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, 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.* 2002;324:1358.
44. Osendarp SJ, Van Raaij JM, Darmstadt GL, Baqui AH, Hautvast JG, Fuchs GJ. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and morbidity in low birth-weight infants: a randomised placebo controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1080-5.
45. Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Alvarez JO. Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children: randomised double blind controlled trial. *BMJ.* 2001;323:314-8.
46. Roy SK, Tomkins AM, Haider R, et al. Impact of zinc supplementation on subsequent growth and morbidity in Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Eur J Clin Nutr.* 1999;53:529-34.
47. Baqui AH, Black RE, El Arifeen S, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ.* 2002;325:1059.
48. Sempertegui F, Estrella B, Correa E, et al. Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respira-

- tory symptoms, and growth of malnourished Equadorian children. *Eur J Clin Nutr.* 1996;50:42-6.
49. World Health Organization. The World Health Report. Ginebra, Suiza: World Health Organization; 2005.
50. Lanata C, Mendoza W, Black R. Improving diarrhoea estimates. Ginebra, Switzerland: World Health Organization; 2002.
51. Prasad AS, Brewer GJ, Schoomaker EB, Rabbani P. Hypocupremia induced by zinc therapy in adults. *JAMA.* 1978; 240:2166-8.
52. Tang AM, Graham NM, Saah AJ. Effects of micronutrient intake on survival in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Am J Epidemiol.* 1996;143:1244-56.