

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA  
SECRETARÍA DE SALUD

ADMINISTRACIÓN DE ZINC EN NIÑOS MENORES DE 5 AÑOS  
CON DIARREA AGUDA  
REVISIÓN CUALICUANTITATIVA DE LA LITERATURA

TRABAJO DE FIN DE CURSO  
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA  
PRESENTA  
ADRIANA GUILLÉN CHÁVEZ

TUTOR:  
DR. JAIME A. RAMÍREZ MAYANS

ASESOR METODOLÓGICO:  
DR. IGNACIO MORA MAGAÑA

MÉXICO D.F.

MMVII



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## ÍNDICE DE MATERIAS

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVO</b>	<b>6</b>
<b>CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISIÓN</b>	<b>7</b>
<b>ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACIÓN DE LOS ESTUDIOS</b>	<b>8</b>
<b>MÉTODOS DE LA REVISIÓN</b>	<b>8</b>
<b>DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS</b>	<b>9</b>
<b>CALIDAD METODOLÓGICA</b>	<b>14</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>16</b>
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES DE LOS AUTORES</b>	<b>23</b>
<b>POTENCIAL CONFLICTO DE INTERÉS</b>	<b>26</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>27</b>
<b>TABLAS Y CUADROS</b>	<b>30</b>

## RESUMEN

### **Antecedentes**

La diarrea sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo, especialmente en niños que viven en países en vías de desarrollo.

En los últimos años han aparecido una serie de mejoras considerables en el conocimiento de los abordajes terapéuticos para la enfermedad diarreica, los cuales pueden ser divididos en cuatro apartados principales que incluyen terapia de rehidratación, uso de antimicrobianos, medicamentos antidiarreicos y durante los años recientes se han investigado terapias coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea como son los prebióticos, probióticos, zinc, vacunas, entre otros.

Desde el año 2005 la OMS recomienda utilizar zinc de 10 a 14 días, con una dosis promedio de 20 mg diarios, con lo que se alcanzaría las recomendaciones de los estándares internacionales.

### **Objetivo**

Valorar la eficacia del zinc en la disminución de la duración de la diarrea aguda, en menores de 5 años reportada en la literatura.

### **Estrategia de búsqueda para la identificación de los estudios**

La estrategia incluyó búsquedas electrónicas en MEDLINE, EMBASE, SCIELO, ARTEMISA, LILACS e IMBIOMED, Reutilizaron los términos MeSH: (zinc) AND (acute diarrhea OR acute diarrhoea) AND (treatment). Se limitó la búsqueda a artículos de: Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados, en humanos y niños de 1 a 59 meses de edad. No se aplicó ninguna restricción de idioma.

### **Resultados principales**

Al realizar la búsqueda se identificaron 35 artículos como potencialmente elegibles, de los cuales 14 reunían las características para la investigación, de estos sólo 10 reportaban la información de manera adecuada para la realización del meta análisis; 2 estudios no reportaron la duración de la diarrea de manera exacta, y 2 no reportan la dosis de la maniobra, con un número total de pacientes de 2930. Se observan resultados heterogéneos, con respecto a la edad de los pacientes, su estado nutricional, niveles séricos de zinc, las variables de resolución (duración, gasto fecal y número de evacuaciones), además de la dosis administrada, por lo cual no se pudo realizar meta-análisis. A pesar de estas diferencias, los estudios sugirieron una conclusión constante en donde se demostraba reducción significativa en la duración y frecuencia de la diarrea en niños a los que se les administró zinc. Los resultados de la revisión proponen que el uso de zinc como tratamiento coadyuvante de la diarrea aguda disminuye la duración y severidad de la diarrea, sin embargo los resultados no son estadísticamente significativos.

### **Conclusión de los autores**

Nuestros resultados indican que la administración de zinc parece ser segura y razonablemente efectiva para reducir la duración de la diarrea y frecuencia, sobre todo en pacientes con deficiencia de este micronutriente.

## ANTECEDENTES

La diarrea sigue siendo uno de los principales problemas de salud pública en todo el mundo, especialmente en niños que viven en países en vías de desarrollo, reportándose aproximadamente 1,500 millones de episodios por año. <sup>1</sup> Durante la década de los ochenta se logró disminuir las muertes de los niños con diarrea de 5 a 3 millones debido al éxito del suero de rehidratación oral <sup>2</sup> y en México se produjo una reducción de la mortalidad de 212.3 muertes por cada 100,000 niños menores de 5 años en 1984, año en el que se introdujo el Programa de Control de las Enfermedades Diarreicas, a 62.9 muertes por cada 100,000 niños en 1993. <sup>3</sup> Aún así sigue siendo una de las principales causas de muerte en niños en todo el mundo, se refiere una mortalidad del 18% en niños menores de 5 años, lo cual representa 1.9 millones de muertes al año, principalmente en países en vías de desarrollo. <sup>4</sup> Por lo anterior, se requiere un mejor tratamiento para la diarrea con especial atención en mejorar la solución de rehidratación oral en el tratamiento de la diarrea agua. <sup>5, 6, 7</sup>

La OMS define diarrea aguda como la disminución de la consistencia de las heces, casi siempre en número mayor de 3 en 24 horas que dura menos de 14 días. <sup>8</sup>

Con respecto a su etiología, la mayor parte de las veces es de origen infeccioso, y entre ellas se pueden encontrar, en orden decreciente virus, bacterias, parásitos y hongos. Los mecanismos por los cuales se puede producir diarrea son por ósmosis, secreción activa, exudación y alteración de la motilidad, los cuales pueden estar presentes solos o combinados según la etiología. <sup>9</sup>

Los virus son la principal causa de diarreas deshidratantes en niños menores de 2 años. La diarrea osmótica que ocasionan se debe a que lesionan en forma focal las células de las vellosidades del intestino delgado, disminuyendo la producción de enzimas encargadas de la absorción de la lactosa, entre otros disacáridos, lo

que aumenta la osmolaridad en la luz intestinal y produce mayor secreción de agua que se pierde a través de las heces. Sin embargo, las células de las criptas encargadas de reparar las vellosidades lesionadas, migran para sustituirlas en un periodo de 24 a 72 horas, con lo que desaparece la diarrea. <sup>10</sup>

Las enterobacterias, como *Escherichia coli*, *Salmonella* sp, *Shigella*, *Campylobacter jejuni* y *Vibrio cholerae*, producen diarrea a través de diversos mecanismos: 1. Liberación de enterotoxinas (*V. cholerae*, *E. coli* enterotoxigénica) que estimulan la adenilciclase y aumentan la secreción del intestino de agua, sodio y cloro; 2. Enteroinvasión (*E. coli* enterohemorrágica) con lesión de la mucosa y del borde en cepillo y 3. Proliferación intracelular, previa invasión de la mucosa (*Shigella*) con aparición de sangre en las evacuaciones, bacteremia y algunas veces sepsis. *Shigella dysenteriae*, produce además enterotoxinas que estimulan la secreción de agua y sodio en el intestino delgado y neurotoxinas que causan manifestaciones neurológicas, desde convulsiones hasta estado de coma.

10

Algunos parásitos producen diarrea sanguinolenta (*Entamoeba histolytica*) o diarrea prolongada (*Giardia Lamblia*). El mecanismo de producción de la diarrea es a través de enteroinvasión (*E. histolytica*) o enteroadhesión (*G. lamblia*), en donde el daño más grave es de carácter nutricional. <sup>10</sup>

En los últimos años han aparecido una serie de mejoras considerables en el conocimiento de los abordajes terapéuticos para la enfermedad diarreica, los cuales pueden ser divididos en cuatro apartados principales que incluyen terapia de rehidratación, uso de antimicrobianos, medicamentos antidiarreicos y durante los años recientes se han investigado terapias coadyuvantes en el tratamiento de la diarrea como son los prebióticos, probióticos, zinc, vacunas, entre otros. <sup>7</sup>

Hay dos factores determinantes de la duración de la diarrea bien documentados en niños, éstos son el peso bajo para la edad <sup>11</sup> y la disminución en la inmunidad

celular.<sup>12</sup> Debido a que la deficiencia de zinc se ha asociado a diarrea<sup>13, 14, 15</sup> y a alteración en la inmunidad<sup>16, 17, 18</sup> se han realizado estudios por más de 20 años para evaluar los posibles efectos terapéuticos o profilácticos de la suplementación con zinc.<sup>19, 6</sup> En 1988, Sachdev demostró, en la India, que cuando se administra zinc a niños con diarrea se reduce la severidad del cuadro.<sup>20</sup> Desde entonces varios estudios han confirmado el efecto terapéutico durante un episodio de diarrea.<sup>21</sup> Por esto desde 2005 la OMS recomienda, además del suero de rehidratación oral, la suplementación con zinc durante un episodio de diarrea aguda.<sup>22</sup>

El zinc es un oligoelemento importante para casi todos los sistemas biológicos, tiene un papel muy importante en el sitio catalítico de un número importante de sistemas enzimáticos; también se destaca por ser un ión estructural que participa en algunas membranas biológicas o en los ácidos nucleicos.<sup>23</sup> Se requiere para la división, diferenciación y crecimiento celular por lo que los órganos que dependen de división celular continua para su correcto funcionamiento, como el sistema inmune y el intestino, son especialmente sensibles a la deficiencia de zinc.<sup>19</sup> Hay experimentos en animales que demostraron que la absorción intestinal de agua y sodio está disminuida de forma significativa cuando hay deficiencia de zinc y se normaliza cuando se corrige ésta.<sup>24</sup> El zinc protege a las membranas celulares de los efectos de los agentes infecciosos y de la peroxidación de los lípidos. El zinc también inhibe la liberación de histamina por los mastocitos y la contractilidad así como la respuesta secretora del intestino a la histamina y la serotonina. Finalmente, el zinc también previene el incremento en la permeabilidad del endotelio iniciada por el factor de necrosis tumoral el cual también induce un defecto en la permeabilidad en el epitelio intestinal. Por lo tanto el zinc puede estimular las defensas inmunes mientras que minimiza el efecto adverso de la activación de células inmunes en el epitelio.<sup>25</sup>

El zinc no cambia su estado electroquímico lo que permite que sea transportado y utilizado más fácilmente. En circunstancias normales el aparato gastrointestinal se

adapta a los cambios en la ingestión o en el estado nutricional del zinc produciendo cambios en la porción del nutrimento que se absorbe o en la excreción. Cualquier cambio que modifique la fisiología normal del tracto digestivo afecta profundamente la homeostasis del zinc.<sup>21</sup> Durante un episodio de diarrea aguda la pérdida de zinc por las evacuaciones es tan alta como 159 µg/Kg/día, comparado con 47 µg/Kg/día en niños sin diarrea.<sup>11</sup> Los niños con un estado nutricional marginal de zinc tienen riesgo de depleción del mismo durante un episodio de diarrea.<sup>26</sup>

La ingesta inadecuada de zinc tiene efectos marcados en casi todas las facetas del sistema inmune, en la integridad de la mucosa y en la función epitelial.<sup>19</sup> En México casi 34% de los menores de 5 años tienen deficiencia de zinc (zinc sérico menor a 65 µg/dL); la concentración promedio de zinc sérico en menores de 12 años fue de 75.9 µg/dL.<sup>27</sup> Los alimentos de origen animal, particularmente las carnes, los mariscos y el pescado, son fuentes ricas de zinc, y su biodisponibilidad es alta. En México la contribución de los alimentos de origen animal a la dieta es muy limitada, en particular en la población rural y en la marginal urbana, cuya dieta se restringe al maíz y al frijol, adicionados con cantidades variables de verduras y frutas. Entre las consecuencias más importantes de la deficiencia de Zinc se encuentra un aumento en la presencia de enfermedades infecciosas, especialmente de diarrea y posibles alteraciones en el desarrollo de la capacidad cognoscitiva.<sup>21</sup>

La ingesta excesiva o crónica de zinc puede interferir en la absorción de cobre.<sup>28</sup> Además la administración terapéutica de zinc se ha asociado a un riesgo de vómito del 14% y de regurgitación del 5.2% posterior a la administración.<sup>29</sup> Estos dos son los únicos efectos secundarios reportados con la administración de zinc.

Es por esto que es imprescindible identificar los reportes de estudios realizados sobre la eficacia y seguridad de la administración de zinc para tratamiento de la diarrea aguda.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General**

Valorar la eficacia del zinc en la disminución de la duración de la diarrea aguda, en menores de 5 años reportada en la literatura.

### **Objetivos Particulares**

Determinar la eficacia de zinc, en la disminución del gasto fecal y número de evacuaciones reportada en la literatura.

Identificar los niveles séricos de zinc antes y posterior a la intervención.

Realizar si lo permiten los datos, meta-análisis.

# **CRITERIOS PARA LA VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS DE ESTA REVISION**

## **Tipos de estudios**

Ensayos clínicos controlados, aleatorizados.

Que administraran zinc como única maniobra o comparado con otras maniobras, para tratamiento de la diarrea en niños.

## **Tipos de participantes**

Se incluirán todos los estudios que utilizaron zinc en menores de 5 años.

No se incluyen estudios que se realizaron en animales.

Se excluirán los estudios donde se aplique más de una maniobra sin diferenciar en los resultados.

## **Tipos de medidas de resultado**

Medidas de resultado primarias

(1) Eficacia clínica: Disminución en la duración de la diarrea aguda, en días.

Medidas de resultado secundarias

(1) Severidad de la diarrea. Disminución de la tasa de gasto fecal y número de evacuaciones

(2) Niveles séricos de zinc antes y posterior a la intervención.

(3) Aparición de efectos secundarios (náusea o vómito)

## **ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA PARA LA IDENTIFICACION DE LOS ESTUDIOS**

La estrategia incluyó búsquedas electrónicas en MEDLINE, de 1966 a junio de 2007, EMBASE de 1980 a junio de 2007, SCIELO, ARTEMISA, LILACS de 1990 a junio de 2006 e IMBIOMED, además en revisiones anteriores incluidas las referencias cruzadas <sup>30</sup>. Se hicieron búsquedas de artículos relevantes en MEDLINE y EMBASE, utilizando los siguientes términos MeSH o palabras de texto: (zinc) AND (acute diarrhea OR acute diarrhoea) AND (treatment). Se limitó la búsqueda a artículos de: Ensayos Clínicos Controlados Aleatorizados, en humanos y niños de 1 a 59 meses de edad. También se revisaron las listas de referencias de las revisiones narrativas y sistemáticas publicadas. No se aplicó ninguna restricción de idioma.

## **METODOS DE LA REVISION**

Dos revisores (DBN y AGC) evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios para su inclusión. La evaluación de la calidad de los ensayos incluidos se basó en el ocultamiento de la asignación al azar, la adecuada asignación al azar, el cegamiento de los padres o cuidadores y de los evaluadores de la intervención y el cumplimiento del seguimiento (análisis del tipo intención a tratar) en todos los individuos asignados al azar. La calidad se definió como sí o no, para cada categoría, se evaluarán con la Escala de Jadad. Las diferencias sobre la inclusión de los ensayos según su calidad se resolvieron después de consultar con el tercer autor de la revisión (IMM).

Se diseñó un formulario de obtención de datos para ayudar a la extracción de la información y los datos pertinentes de cada estudio incluido.

Los efectos se expresan como diferencia de riesgos (DR) e intervalos de confianza (IC) del 95% para los datos categóricos, y la diferencia de medias ponderada (DMP) e IC del 95% para los datos continuos. Se planteó la posibilidad de hacer meta-análisis de las puntuaciones de cambio de frecuencia para la duración de la diarrea aguda, si los resultados en los artículos así lo permitían.

## **DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS**

Al realizar la búsqueda se identificaron 35 artículos como potencialmente elegibles, de los cuales 14 reunían las características para la investigación, de estos sólo 10 reportaban la información de manera adecuada para la realización del meta análisis; 2 estudios no reportaron la duración de la diarrea de manera exacta, y 2 no reportan la dosis de la maniobra.

### **Estudios Excluidos**

El estudio de Larson CP (J Health Popul Nutr. 2005 Dec;23(4):311-9) se refiere a la aparición de vómito y regurgitación posterior a la administración de zinc durante el episodio de diarrea aguda.

El estudio de Awasthi S (J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006 Mar;42(3):300-5) menciona que el uso de zinc durante la diarrea aguda reduce el uso de otros medicamentos como antibióticos y antidiarreicos.

Darmon N (J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997 Sep;25(3):363-5) realiza un comentario del artículo de Szawal 1995.

Tielsch JM (Lancet. 2006 Jan 14;367(9505):144-52); Brooks WA (Lancet. 2005 Sep 17-23;366(9490):999-1004); Baqui AH (J Nutr. 2003 Dec;133(12):4150-7); Bhandari N (Pediatrics. 2002 Jun;109(6):e86); Sazawal S (Am J Clin Nutr. 1997 Aug;66(2):413-8); hacen referencia a la administración (suplementación) de zinc como medida de profilaxis sobre la incidencia y prevalencia de diarrea y algunos también de neumonía.

Shamir R (J Am Coll Nutr. 2005 Oct;24(5):370-5) se refiere a la administración de zinc de manera conjunta con probióticos; Patel AB (Indian Pediatr. 2005 May;42(5):433-42) realizan la administración conjunta de zinc y cobre; Rahman

MM (BMJ. 2001 Aug 11;323(7308):314-8) administran de manera simultánea vitamina A y zinc; en ninguno de los casos se separan los resultados para cada una de las maniobras. Faruque AS (Acta Paediatr 1999 Feb;88(2):154-160) administró 14.5 mg de zinc a los primeros 417 niños y 40 mg en los 273 restantes, sin embargo al reportar los resultados no separa estos dos grupos.

Valery PC (Med J Aust. 2005 May 16;182(10):530-5) el grupo de estudio incluye niños mayores de 11 años.

Osendarp SJ (Am J Clin Nutr. 2002 Dec;76(6):1401-8); Walker CL (Am J Clin Nutr. 2007 Mar;85(3):887-94) y Roy SK (Eur J Clin Nutr. 1999 Jul;53(7):529-34) describen el impacto del zinc sobre el crecimiento y morbilidad.

Raqib R (Am J Clin Nutr. 2004 Mar;79(3):444-50), se refiere a la respuesta del sistema inmune en shigelosis posterior a la administración de zinc, Mahalanabis D (Am J Clin Nutr. 2004 Mar;79(3):430-6) reportan la eficacia del zinc y la vitamina A en niños con enfermedad respiratoria severa; Villamor E (Pediatrics. 2002 Jan;109(1):E6) se refiere únicamente al efecto de la vitamina A en la disminución de los efectos adversos de la diarrea, infección por VIH y malaria sobre el crecimiento de los niños; Roy SK (J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1992 Oct;15(3):289-96) reporta la eficacia de la administración de zinc sobre la permeabilidad intestinal de niños con diarrea aguda y persistente; Mahalabanis (Am J Clin Nutr. 2002 Sep;76(3):604-7) se refiere a la suplementación de zinc en niños con sarampión y neumonía.

Fischer CL (J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006 Sep;43(3):357-363) no especifica la cantidad de zinc que se utilizó en los niños del grupo intervención. Sazawal S (N Engl J Med 1995 Sep 38;333 (13):839-44) y Strand TA (Pediatrics 2002 May;109(5):898-903) no reportan la duración de la diarrea en horas o días, sólo el riesgo de continuar con diarrea en un día dado.

## Estudios incluidos

Se incluyeron 10 estudios para la realización de la revisión, con un número total de pacientes de 2930. (Tabla 1)

Gregorio GV <sup>31</sup> 2007, realiza su estudio en Filipinas, incluyendo niños de 2 a 59 meses con diarrea de menos de 7 días de evolución, sin evidencia de deshidratación, no definiendo su criterio diagnóstico. Divide su población (n=117) en dos grupos, administrando al grupo intervención (n=60) 20 mg de sulfato de zinc, por vía oral cada 24 horas, durante 14 días. Excluyendo a los pacientes que tenían comorbilidad asociada, desnutrición severa, tratamiento con antibiótico y suplementación con zinc.

Boran P <sup>32</sup> 2006, realiza su estudio en Turquía, reclutando un total de 280 pacientes con diarrea de menos de 14 días de evolución, con una edad de 6 a 60 meses. Divide el estudio en dos grupos, el de intervención (n=150) a los cuales administra sulfato de zinc, 15 mg (de zinc elemental) para los menores de 12 meses y 30 mg para los mayores de 12 meses (3 veces la ingesta diaria recomendada RDA); excluyendo a todos aquellos pacientes con desnutrición de cualquier grado, comorbilidad que amerite hospitalización o que hubiera recibido antidiarreicos o antibióticos. Siendo su criterio diagnóstico la presencia de 3 ó más evacuaciones disminuidas de consistencia en un periodo de 24 horas.

Brooks WA <sup>33</sup> 2005, en el estudio realizado en Bangladesh, incluye 275 niños de 1 a 6 meses de edad, con diarrea de menos de 72 horas de evolución y que requirieran hospitalización, que tuvieran cualquier grado de deshidratación o gasto fecal  $\geq 100$  ml de evacuaciones líquidas en un periodo de 4 horas. Separando el universo de estudio en tres grupos, dos de intervención y uno de placebo, el primero de intervención (n=91) recibieron 5 mg de acetato de zinc por vía oral, cada 24 horas, mientras duró la diarrea, y el segundo (n=91) que tomaron 20 mg de acetato de zinc. Aplicando el criterio diagnóstico de diarrea como la presencia

de 3 ó más evacuaciones líquidas en las últimas 24 horas. Excluyendo a los pacientes con signos clínicos de deficiencia de zinc, con desnutrición severa, disentería, cólera o sospecha de la misma y comorbilidad que requiriera manejo adicional.

Bhatnagar S <sup>34</sup> 2004, en la India recluta 266 pacientes, únicamente del sexo masculino de 3 a 36 meses con diarrea de menos de 72 horas de evolución, y con deshidratación leve. El grupo intervención (n=132) recibió sulfato de zinc, 15 mg para los menores de 12 meses, y 30 mg en los mayores de 12 meses, por vía oral dividido en 3 dosis por 14 días. El grupo control (n=134) recibió placebo. Se excluyeron los pacientes con desnutrición severa, disentería o enfermedad sistémica severa. Su definición para diarrea fue la presencia de 3 ó más evacuaciones líquidas en 24 horas.

Al-Sonboli N <sup>35</sup> 2003, en Brasil, recluta 74 niños de 3 a 60 meses con diarrea de menos de 7 días de evolución con deshidratación leve. Separándolos en 2 grupos, el de intervención (n=37) a los menores de 6 meses les administra 22.5 gramos de zinc elemental y a los mayores de 7 meses 45 mg de zinc elemental. Definiendo diarrea como la presencia de 3 ó más evacuaciones líquidas en 24 horas o una ó más evacuaciones disminuida en consistencia con presencia de sangre. Sus criterios de exclusión fueron la sospecha o confirmación de enfermedad sistémica, que hayan recibido antibióticos en las últimas 72 horas y desnutrición severa.

Baqui AH <sup>36</sup> 2002, en Bangladesh estudia 1142 niños con diarrea aguda de 3 a 47 meses, con diarrea aguda de menos de 3 días de evolución. Dividiéndolos en dos grupos, el de intervención (n=560) a los que se les administró 20 mg de zinc elemental en forma de acetato de zinc, por vía oral cada 24 horas por 14 días. Definiendo diarrea como la presencia de 3 ó más evacuaciones líquidas o por lo menos 1 disminuida de consistencia con presencia de sangre en un periodo de 24 horas. Reportando sus resultados por separado para diarrea aguda o disentería.

Excluyó del estudio a todos los niños con desnutrición severa, o que vayan a migrar de su comunidad.

Bahl R <sup>37</sup> 2002, en India incluye 1207 niños de 6 a 35 meses, con diarrea de menos de 4 días de evolución que no ameritaron hospitalización. Se reportan tres grupos: el grupo de intervención (n=404) administrando a los menores de 12 meses 15 mg de zinc elemental y 30 mg para los mayores de 12 meses por vía oral, cada 24 horas por 14 días; el segundo grupo al cual se le administró solución de rehidratación oral adicionada con zinc elemental a razón de 40 mg/L (este grupo no se incluye en el análisis por ser la dosis de zinc dependiente de la cantidad de solución ingerida por el niño); y el tercer grupo o placebo (n=401). La definición de diarrea fue la presencia de más de 5 evacuaciones en las últimas 24 horas. Se excluyen a todos aquellos niños con disentería, que fueran a emigrar de su comunidad en las 4 próximas semanas, que requirieron hospitalización, que ellos o un hermano hubiera participado en el estudio o que no dieran su consentimiento.

Dutta P <sup>38</sup> 2000, en India reporta su estudio (n=80) sólo del género masculino de 3 a 24 meses con diarrea de menos de 72 horas de evolución definiendo la misma como la presencia de más de 4 evacuaciones líquidas en las últimas 24 horas, incluyendo pacientes con desnutrición y signos clínicos de deshidratación. Al grupo de intervención (n=44) se les administra 40 mg de zinc elemental en forma de sulfato de zinc divididos en tres dosis sin reportar la duración de la aplicación de la maniobra. Se excluyeron aquellos pacientes que recibieron tratamiento antibiótico, con enfermedad sistémica o de base, que ameritaran manejo en terapia intensiva o que estuvieran alimentados exclusivamente al pecho materno.

Roy SK 1997, en Bangladesh reporta el estudio realizado en 111 niños de 2 a 24 meses, con diarrea de menos de 3 días de evolución y desnutrición de grado II y III de acuerdo a la clasificación de Gómez. Al grupo intervención (n=57) se

administro 20 mg de zinc elemental, dividido en tres dosis y por 14 días. Excluyendo a los niños con edema o enfermedad sistémica.

Sachdev HP 1988, en la India enrola 50 niños de 6 a 18 meses con diarrea aguda de menos de 4 días de evolución. Al grupo intervención (n=25) se les administró 55 mg de sulfato de zinc, equivalentes a 20 mg de zinc elemental, por vía oral, dividido en dos dosis, sin mencionar la duración de la maniobra. Excluyeron a los pacientes con tratamiento antibiótico previo a la hospitalización, enfermedad concomitante (neumonía, otitis media, hepatopatía, meningitis, fiebre > 39 ° C o desnutrición severa).

## **CALIDAD METODOLOGICA**

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios se utilizó escala de Jadad, ningún estudio obtuvo una calidad menor a 3 puntos, por lo cual se los considera como de adecuada calidad metodológica.

### **Aleatorización**

Todos los estudios, excepto el de Sachdev HP 1988, utilizan bloques de aleatorización. Sachdev HP 1988 no especifica el método utilizado para la aleatorización.

### **Cegamiento de la intervención**

Brooks WA 2005, en este estudio se menciona que ni los miembros del equipo ni los pacientes conocían a que grupo se les asignó. Baqui AH 2002, refiere que los recolectores de datos (personal que realizó las visitas domiciliarias de seguimiento) no estaban involucrados en la implementación de la intervención.

Bhatnagar S 2004, Dutta P 2000, Roy SK 1997 realizan el cegamiento mediante frascos iguales, con número de serie, tanto para el grupo intervención como para el grupo placebo. Bahl R 2002, realiza el cegamiento mediante código de letras para cada grupo.

Al-Sonboli N 2003, menciona que si se aplica cegamiento en el estudio, sin mencionar como. Sachdev HP 1988, menciona que el cegamiento fue a doble ciego.

### **Descripción de las pérdidas**

Boran 2006, Dutta P 2002, Roy SK 1997 y Sachdev HP 1988 reportan 0% de pérdidas.

De los estudios que reportan pérdidas menores al 20% fueron Gregorio GV 2007 con 15%, Brooks WA 2005 de 6%, Bhatnagar S 2004 de 8%, Al-Sonboli N 2003 de 9% y Bahl R 2002 de 1%.

Baqui R 2002 reporta una pérdida de 2.5% del total de pacientes, sin embargo no especifica las pérdidas en el subgrupo al que se le midió la duración de la diarrea.

## RESULTADOS

10 estudios cumplieron con los criterios de selección. Estos estudios reúnen un total de 2930 niños. No existió desacuerdo, entre los revisores con respecto a la inclusión/exclusión de los estudios, la evaluación de la calidad o la extracción de los datos. Los datos disponibles se analizaron y se agruparon como se presenta a continuación.

### (1) Eficacia clínica. (Tabla 2)

Gregorio GV 2007, considera la duración de la diarrea desde el día de la consulta hasta el momento en el que el niño sólo presenta una evacuación normal en frecuencia y consistencia seguida de 24 horas libres de diarrea. Reportando una duración de la diarrea en el grupo de intervención de  $2.98 \pm 0.92$  días, y para el grupo control de  $3.67 \pm 1.63$  días, con una  $p=0.009$ .

Boran P 2006, define la duración de la diarrea desde la aparición de 3 evacuaciones líquidas en un periodo de 24 horas, hasta el día en que no se cumple esta condición seguido de por lo menos 48 horas sin esta manifestación. Obteniendo como resultado en el grupo de intervención una duración de  $3.02 \pm 2$  días, y en el grupo control de  $3.67 \pm 3.2$  días, con una  $p > 0.05$ .

Brooks WA 2005, define la duración de la diarrea desde la admisión hasta la presencia de 3 evacuaciones blandas o ausencia de las mismas por más de 12 horas. Informa una duración de 5 días para todos los grupos con un rango de 4 a 6 días, con una  $p=0.103$ .

Bhatnagar S 2004, considera el cese de la diarrea como la última vez que se tuvo una evacuación normal seguida de 12 horas sin evacuaciones o 2 evacuaciones formadas consecutivas. Reporta una duración para el grupo intervención de  $55.8 \pm 37$  horas, y para el grupo control de  $64.6 \pm 45.6$  horas, con una  $p=0.043$ .

Al-Sonboli N 2003, consideran que la diarrea a cedido cuando la madre y el médico consideran la mejoría o resolución de la misma. En el grupo intervención se reporta una duración de  $1.2 \pm 1.08$  días, y en el grupo control de  $2.5 \pm 1.8$  días, con  $p < 0.001$ .

Baqui AH 2002, no define el criterio de duración, sin embargo reporta una duración en el grupo de intervención de  $4.6 \pm 3.6$  días, y de  $5.8 \pm 4.7$  días para el grupo control.

Bahl R 2002, no define esta medida de impacto, reportando una duración de  $1.4 \pm 2.4$  días, y de  $1.7 \pm 2.5$  días en el grupo control.

Dutta P 2000, considera terminada la diarrea cuando los niños presentaban evacuaciones de características normales durante las últimas 18 horas, mencionando una duración de  $70.4 \pm 10$  horas; y de  $103.4 \pm 17.1$  horas con  $p = 0.0001$ .

Roy SK 1997, califica la mejoría clínica cuando hay evacuaciones blandas formadas, publica una duración de 5 días (IC 4.16-5.84) en el grupo de intervención contra 5.8 días (IC 4.93-5.84) con  $p = 0.33$ .

Sachdev HP 1988, no especifica cuando consideró terminada la diarrea, refiere una duración global de  $82.0 \pm 42.9$  horas en el grupo intervención contra  $90.5 \pm 40.0$  horas en el grupo control y  $p = 0.1$ ; cuando hace referencia a los pacientes con deficiencia de zinc reporta una duración de  $65.5 \pm 27.2$  horas en el grupo intervención y de  $97.1 \pm 43.7$  horas en el grupo control con  $p < 0.01$ .

## **Medidas de resultado secundarias.**

### **(1) Severidad de la diarrea. (Gasto fecal y número de evacuaciones)**

### [Tablas 3 y 4]

Boran P 2006, reporta que el número de evacuaciones después de la intervención fueron de  $5.8 \pm 3.7$  y  $5.7 \pm 3.9$  el primer día,  $2.9 \pm 1.6$  y  $3.0 \pm 2.2$  el segundo día y  $1.8 \pm 1.1$  y  $1.6 \pm 0.9$  el tercer día en los grupos intervención y control respectivamente. No menciona el gasto fecal.

Brooks WA 2005, menciona que tanto el grupo que recibió 5 mg de zinc, el que recibió 20 mg de zinc y el control tuvo 5 evacuaciones diarias (IC 4-6). En cuanto al gasto fecal el grupo que recibió 5 mg de zinc evacuó 229 ml diarios (IC 180-256), el grupo que recibió 20 mg de zinc 240 ml diarios (IC 200-266) y el grupo control 202 ml diarios (IC 180-246).

Bhatnagar S 2004, reportó que el grupo de la intervención tuvo un gasto fecal de 111 g/Kg/día (IC 86-147), mientras que en el grupo control fue de 148 g/Kg/día (IC 116-190). No menciona el número de evacuaciones diarias.

Al-Sonboli N 2003, publica que el grupo de zinc tuvo  $4.1 \pm 4.1$  evacuaciones en un día, y el grupo control de  $10.0 \pm 10.2$  y  $p < 0.01$ . No hace referencia al gasto fecal.

Bahl R 2002, reporta el número total de evacuaciones el grupo de la intervención de  $8 \pm 15$  y en el grupo control de  $10 \pm 17$ . No menciona el gasto fecal.

Roy SK 1997, menciona que el grupo de la intervención los pacientes tuvieron un gasto fecal de 238 g/Kg/día (IC 32-1464), mientras que el grupo control fue de 329 g/Kg/día (IC 35-2416). No reporta el número de evacuaciones.

Sachdev HP 1988, menciona que el número de evacuaciones en el grupo intervención fue de  $7.6 \pm 4.0$ , siendo en el subgrupo con deficiencia de zinc de  $6.7 \pm 2.3$  y en el grupo control de  $9.3 \pm 4.3$ , siendo en el subgrupo con deficiencia de zinc de  $10.0 \pm 3.5$ .

## **(2) Niveles séricos de zinc. (Tablas 5 y 6)**

Boran P 2006, reporta que antes de la intervención los niveles séricos de zinc fueron de  $109.6 \pm 22.6$   $\mu\text{g/dL}$  y  $102.9 \pm 32.3$   $\mu\text{g/dL}$ , al terminar la intervención fueron de  $132.7 \pm 35.8$   $\mu\text{g/dL}$  y de  $101.8 \pm 23.7$   $\mu\text{g/dL}$  en los grupos de zinc y control respectivamente. Además define la deficiencia de zinc como niveles séricos del mismo menor de  $60$   $\mu\text{g/dL}$ , ésta fue encontrada fue de  $2.6\%$  para el grupo que recibió zinc y de  $3.3\%$  en el grupo control.

Brooks WA 2005, publica que al inicio del estudio los niños que recibieron  $5$  mg de zinc tuvieron niveles séricos del mismo de  $67.0$   $\mu\text{g/dL}$  (IC  $180-256$ ), y al final de la intervención fueron de  $84.1$   $\mu\text{g/dL}$  (IC  $79.9-88.4$ ); el grupo que recibió  $20$  mg de zinc al inicio tuvo  $68.6$   $\mu\text{g/dL}$  (IC  $65.8$  a  $71.4$ ) y al final  $101.0$   $\mu\text{g/dL}$  (IC  $93.6-107.3$ ) de zinc sérico; finalmente en el grupo control se encontraron niveles séricos de zinc de  $69.9$   $\mu\text{g/dL}$  (IC  $66.9-72.8$ ) al inicio y al final fueron de  $69.1$   $\mu\text{g/dL}$  (IC  $65.6-72.5$ ). No menciona la proporción con deficiencia de zinc en ningún grupo.

Bhatnagar S 2004, menciona que el zinc sérico al inicio del estudio fue de  $76.9 \pm 24.6$   $\mu\text{g/dL}$  y  $75 \pm 22.6$   $\mu\text{g/dL}$  en los grupos intervención y control respectivamente; al final de la intervención los niveles séricos de zinc en el grupo que recibió zinc fue de  $75.6 \pm 26.9$   $\mu\text{g/dL}$  y en los controles de  $64.1 \pm 20.3$   $\mu\text{g/dL}$ . No hacen referencia a la cantidad de niños con deficiencia de zinc.

Al-Sonboli N 2003, reportó que en el grupo intervención los niveles séricos de zinc fueron de  $9.2$   $\mu\text{mol/L}$  (IC  $1.3-14.8$ ) mientras que el grupo control fueron de  $9.1$   $\mu\text{mol/L}$  (IC  $3.1-15.2$ ). No se realizó zinc sérico al final de la intervención. La proporción de deficiencia de zinc fue de  $57\%$  en el grupo que recibió zinc y de  $54\%$  en el grupo control.

Bahl R 2002, publica que el grupo que recibió zinc los niveles séricos del mismo fueron de  $66.5 \pm 14.4$   $\mu\text{g/dL}$  y en el grupo control de  $65.3 \pm 13.0$   $\mu\text{g/dL}$ ; no se reportan los niveles séricos al final del estudio. La deficiencia de zinc fue considerada como niveles séricos menores a  $60$   $\mu\text{g/dL}$ , en el grupo de la intervención 109 niños que corresponde al 33.4% tuvieron deficiencia, mientras que en el grupo control se encontró en 116 niños lo que es igual al 33.6%.

Roy SK 1997, menciona sólo los niveles séricos de zinc que se obtuvieron al ingresar al estudio los niños, en el grupo intervención fueron de  $1.2$   $\mu\text{mol/L}$  (IC 10.4-12.0) y en el grupo control fueron de  $12.6$   $\mu\text{mol/L}$  (IC 1.0-14.1). La deficiencia de zinc la considera al encontrar niveles séricos del mismo menores a  $14$   $\mu\text{mol/L}$ , ésta se encontró en el 52% de los niños que recibieron zinc y en el 46% de los niños del grupo control.

Sachdev HP 1988, reporta que al inicio del estudio el zinc sérico fue de  $0.86 \pm 0.08$  mg/L en el grupo intervención y de  $0.87 \pm 0.09$  mg/L en el grupo control y al final fueron de  $0.92 \pm 0.10$  mg/L y  $0.76 \pm 0.14$  mg/L respectivamente. Toma como deficiencia de zinc niveles menores a  $9$   $\mu\text{g/g}$  de peso seco de tejido en las biopsias de tejido rectal y encuentra en el grupo que recibió zinc 11 niños con deficiencia que corresponde al 44%, en el grupo control ésta estuvo presente en 14 niños, es decir el 56%; en estos subgrupos los niveles séricos de zinc fueron al inicio de  $0.85 \pm 0.09$  mg/L y al final del estudio de  $0.95 \pm 0.10$  mg/L en el grupo de la intervención y en el grupo control inicialmente tuvieron  $0.87 \pm 0.09$  mg/L de zinc sérico y al final  $0.75 \pm 0.13$  mg/L.

### **(3) Aparición de efectos secundarios (nausea o vómito) [Tabla 7]**

Boran P 2006, reporta que cinco niños, todos del grupo intervención, vomitaron todos los días inmediatamente después de la administración del zinc durante la primera semana del tratamiento.

Brooks WA 2005, publica que 15 niños que recibieron 5 mg de zinc y 12 de los que recibieron 20 mg de zinc presentaron vómito, comparado con 7 niños en el grupo placebo.

Bhatnagar S 2004, reportó que los niños que recibieron zinc vomitaron en el 29%, mientras que en el control vomitaron el 32% durante las primeras 24 horas de la intervención y durante todo el estudio vomitaron 65% de los niños que recibieron zinc y 59% de los controles.

El resto de los estudios no menciona esta medida.

## **RESULTADOS DEL ANÁLISIS CONJUNTO**

Al realizar la prueba de t y comparar todos los estudios se encontró una disminución en la duración de la diarrea la cual fue de  $80.44 \pm 33.62$  horas, mientras que en grupo control fue de  $95.79 \pm 32.28$  horas, sin embargo esto no fue estadísticamente significativo ( $p 0.288$ ). Cuando se tomaron sólo los estudios que tiene población con deficiencia de zinc la duración de la diarrea en ambos grupos fue mas notable la diferencia, el grupo intervención tuvo una duración de  $71.57 \pm 35.31$  horas y el grupo control fue de  $91.10 \pm 38.68$  horas pero tampoco fue estadísticamente significativa ( $p 0.343$ ). [Cuadro 1]

Al comparar el gasto fecal sólo se tomaron los artículos que los expresaron en gramos netos ya que éstos fueron la mayoría y se encontró que el grupo intervención en promedio fue de  $663.0 \pm 725.02$  g y en el grupo control de  $934.67 \pm 1269.01$  g, aunque muestra mejoría tampoco es estadísticamente significativo ( $p 0.764$ ) y existe un sesgo ya que en un estudio se incluyó pacientes con cólera por lo que se reportan desviaciones estándar muy grandes. [Cuadro 2]

En cuanto a la presencia de vómitos, éstos estuvieron presentes en 17.75% de los niños del grupo intervención y sólo en 14.25% de niños del grupo control lo cual no es estadísticamente significativo ( $p = 0.780$ ). [Cuadro 3]

## DISCUSION

Una de las principales causas por las que las madres no se adhieren a la terapia con solución de rehidratación oral es la falta de efecto sobre la evolución natural de la enfermedad, aunque reduce de manera importante la mortalidad. Los intentos para modificar el curso natural de la enfermedad resultan en uso inapropiado de antibióticos u otros fármacos que disminuyen la motilidad intestinal.

35

A partir del año 2005 la OMS realiza la recomendación de utilizar zinc de 10 a 14 días, con una dosis promedio de 20 mg diarios, con lo que se alcanzaría las recomendaciones de los estándares internacionales.<sup>22</sup>

La deficiencia de zinc, que es prevalente en países en vías de desarrollo, incrementa el riesgo de los niños para presentar enfermedades infecciosas en estas regiones, como son la diarrea y las infecciones de vías aéreas inferiores. Los niños que tienen mayor susceptibilidad a desarrollar diarrea como resultado del estado deficiente de nutrición, estado inmunológico deficiente o exposición frecuente a agentes infecciosos, se ven beneficiados con la suplementación de zinc.

El meta-análisis realizado por Aggarwal (Pediatrics 2007;119:1120'1130), de suplementación con zinc como estrategia de prevención de la diarrea y enfermedades respiratorias en la niñez, analiza estudios en los que se suplementó zinc por 6 semanas o más, en niños de 3 meses a 5 años, concluyendo que existe una reducción significativa en la frecuencia y severidad de la diarrea y las enfermedades infecciosas y en la duración de la morbilidad de la diarrea, sugiriendo la realización de nuevos estudios de buena calidad que identifiquen las sub-poblaciones que se beneficiarían con mayor probabilidad.

Los estudios que evalúan el efecto terapéutico del zinc sobre la diarrea han demostrado que los niños suplementados con zinc tienen episodios de menor duración, menor número de evacuaciones así como gasto fecal y una reducción en la falla a tratamiento y en las muertes. En estos estudios el efecto fue mayor en los niños con deficiencia de zinc.<sup>32</sup> En los estudios donde las poblaciones no fueron deficientes de zinc no se pudo demostrar estos beneficios.

El efecto exacto que tiene el zinc sobre la diarrea aguda no es claro. Muchos han postulado que el zinc es esencial para las síntesis de DNA, RNA y proteínas, todos ellos implicados en la división celular.<sup>20</sup> Además participa en la regeneración del epitelio intestinal e incrementando los niveles enzimáticos del enterocito, también mejora la absorción de agua y electrólitos a nivel intestinal, además de mejorar la respuesta inmunológica con lo cual se favorece la eliminación de patógenos.<sup>32</sup>

Encontramos heterogeneidad entre los estudios, con respecto a la edad de los pacientes, su estado nutricional, niveles séricos de zinc, las variables de resolución (duración, gasto fecal y número de evacuaciones), además de la dosis administrada.

A pesar de estas diferencias, los estudios sugirieron una conclusión constante en donde se demostraba reducción significativa en la duración y frecuencia de la diarrea en niños a los que se les administró zinc. Los resultados de la revisión proponen que el uso de zinc como tratamiento coadyuvante de la diarrea aguda disminuye la duración y severidad de la diarrea, sin embargo los resultados no son estadísticamente significativos.

No pudimos establecer la relación dosis efecto, pues los estudios son heterogéneos y no todos se apegan a las recomendaciones realizadas por la Organización Mundial de la Salud.

Estas limitantes sugieren que se requieren estudios adicionales por ejemplo, un ensayo clínico aleatorizado con gran número de pacientes, cuyos fondos sean imparciales en donde se prueben las dosis recomendadas de zinc como un tratamiento coadyuvante y efectivo para diarrea infecciosa en la población pediátrica ambulatoria. También se deben tomar en cuenta el uso de medidas continuas en la intensidad de la diarrea, lo que ayudaría a prevenir los cambios en la interpretación ocasionados por la variabilidad de las mediciones usadas en los estudios incluidos en esta revisión.

Múltiples estudios deberán tener esto en mente al realizar nuevos protocolos. Primero, los métodos para la inclusión de los estudios difieren en cuanto a la definición de diarrea, definición de duración y curación; en la forma de la medición de la intensidad (gasto fecal), a la dosis utilizada, y tiempo de administración.

## **CONCLUSIONES DE LOS AUTORES**

Nuestros resultados indican que la administración de zinc parece ser segura y razonablemente efectiva para reducir la duración de la diarrea y frecuencia, sobre todo en pacientes con deficiencia de este micronutriente.

### **Conclusiones para la práctica**

Aunque la OMS recomienda la administración de zinc por 10 a 14 días durante la diarrea aguda, esto no ha sido validado en campo, aunque la diferencia entre los grupos que comparan tratamientos no han sido significativas.

### **Implicaciones para la investigación**

Los estudios revisados son muy heterogéneos, las intervenciones en cada uno son diferentes, los grupos en sí también son muy heterogéneos ya que en algunos no separan diarrea disintérica de la no disintérica o de cólera, esto es importante ya que la duración de la diarrea depende también de la administración de antibiótico y en el caso del cólera el gasto fecal es mucho mayor que por cualquier otra etiología.

Es necesario realizar estudios de mejor calidad metodológica donde la intervención sea apegada a las recomendaciones de la OMS ya que no hay un solo estudio que lo haga y ésta recomendación aún está pendiente su validación en campo.

## **POTENCIAL CONFLICTO DE INTERESES**

Los autores de esta revisión no estamos asociados, ni recibimos estímulos o beneficios de ninguna índole, de ninguno de los laboratorios fabricantes de los probióticos evaluados, por lo que en nuestro caso declaramos que no existe conflicto de interés alguno.

## BIBLIOGRAFIA

1. Kosek M, Bern C, Guerrant RL, et al. The global burden of diarrhoeal disease as estimated from studies between 1992 and 2000. *Bull World Health Organ* 2003;81:197-204.
2. Claeson M, Merson MH. Global progress in the control of diarrheal diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:345-55.
3. World Health Organization. The evolution of diarrhoeal and acute respiratory disease control at WHO Achievements 1980–1995 in Research, Development, and Implementation. WHO/CHS/CAH/99.12.
4. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* 2005;365:1147–52.
5. Hoque KM, Binder HJ. Zinc in the Treatment of Acute Diarrhea: Current Status and Assessment. *Gastroenterology* 2006;130:2201-2205.
6. MOST The USAID Micronutrient Program. Zinc Supplementation for the Treatment of Diarrhea Moving from Research to Practice.
7. Fuchs GJ. Possibilities for zinc in the treatment of acute diarrhea. *Am J Clin Nutr* 1998;68(Suppl):480S-3S.
8. World Health Organization. A manual for the treatment of acute diarrhoea for the use of physicians and other senior health workers. Geneva: Program for Control of Diarrhoeal Diseases, World Health Organization, WHO/CDD/SER/80.2 Rev, 2:1990.
9. Field M. Intestinal ion transport and the pathophysiology of diarrhea. *J Clin Invest* 2003;111:931-943.
10. OPS. Manual del tratamiento de la diarrea. Serie Paltex No. 13. OPS. Organización Mundial de la Salud. 1987:4-31.
11. Black RE, Brown KH, Becker S. Malnutrition is a determining factor in diarrheal duration, but not incidence, among young children in a longitudinal study in rural Bangladesh. *Am J Clin Nutr* 1984;39:87-94.
12. Baqui AH, Sack RB, Black RE, et al. Cell-mediated immune deficiency and malnutrition are independent risk factors for persistent diarrhea in Bangladeshi children. *Am J Clin Nutr* 1993;58:543-8.

13. Castillo-Durán C, Vial P, Uauy R. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. *J Pediatr* 1988;113:453-7.
14. Ruz M, Solomons N. Fecal zinc excretion of endogenous zinc during oral rehydration therapy for acute diarrhea: nutritional implications. *J Trace Elem Exp Med* 1995;7:89-100.
15. Guerrieri A, Catáis C, Pasquín E, et al. Plasma zinc levels in children with chronic diarrhea. *Eur J Pediatr* 1986;145:563-4.
16. Beisel WR. Single nutrients and immunity. *Am J Clin Nutr* 1982;35:417-8.
17. Golden MHN, Golden BR. Zinc and delayed hypersensitivity responses. *Nutr Res* 1995;(Suppl I):S700-8.
18. Sazawal S, Jalla S, Mazumder S, et al. Effect of zinc supplementation of cell-mediated immunity and lymphocyte subsets in preschool children. *Indian Pediatr* 1997;34:589-97.
19. 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.
20. Sachdev HP, Mittal NK, Mittal SK, et al. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhea in infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:877-81.
21. Strand TA, Mathisen M. Zinc and Childhood Infections: From the laboratory to new treatment recommendations. *Norsk Epidemiologi* 2005;15(2):151-157.
22. World Health Organization. Diarrhoeal Treatment Guidelines for Clinic Based Health Care Workers. January 2005.
23. Rosado JL. Deficiencia de zinc y sus implicaciones funcionales. *Salud publica Mex* 1998;40:181-188.
24. Ghishan FK. Transport of electrolytes, water, and glucose in zinc deficiency. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984;3:608-12.
25. Darmon N, Briand A, Desjeux JF. Zinc in the Treatment of Diarrhea. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:363-365.
26. Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, et al. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child* 1997;77:196-200.
27. Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. SSA, México, D. F., 2001.
28. Patel AB, Dhande LA, Rawat MS. Therapeutic evaluation of zinc and copper supplementation in acute diarrhea in children; double blind randomized trial. *Indian Pediatr* 2005;4:433-42.

29. Larson CP, Hoque AB, Larson CP, et al. Initiation of zinc treatment for acute childhood diarrhea and risk for vomiting or regurgitation; a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Health Popul Nutr* 2005;23:311-9.
30. Robinson AK, Dickersin K. Development of a Highly Sensitive Strategy for the Retrieval of Reports of Controlled Trials Using Pubmed. *Int J Epidemiol* 2002; 31: 150-53.
31. Gregorio GV, Dans LF, Cordero CP, et al. Zinc supplementation reduced cost and duration of acute diarrhea in children. *J Clin Epidemiol* 2007;60:560-566.
32. Boran P, Tokuc G, E Vagas E, et al. Impact of zinc supplementation in children with acute diarrhoea in Turkey. *Arch Dis Child* 2006;91:296-299.
33. Brooks WA, Santosham M, Roy SK, et al. Efficacy of zinc in young infants with acute watery diarrhea. *Am J Clin Nutr* 2005;82:605-10.
34. Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, et al. Zinc Treatment with oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;28:34-40.
35. Al-Sonboli N, Gurgel RQ, Shenkin A, et al. Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. *Ann Tropical Pediatr* 2003;23:3-8.
36. Baqui AH, Black RE, Arifeen SE, et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ* 2002;325:1059-66.
37. Bahl R, Bhandari N, Saksena M, et al. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6- to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr* 2002;141:677-82.
38. Dutta P, Mitra U, Datta A. Impact of Zinc Supplementation in Malnourished Children with Acute Watery Diarrhoea. *J Tropical Pediatr* 2000;46:259-263.

Autor / País / Año	Dosis de Zinc	Edad (meses)	Edad promedio (meses) Intervención	Edad promedio (meses) Control	Total de población	Población intervención	Población control
Gregorio Filipinas 2007	20 mg	2 a 59	13.20	14.82	117	60	57
Boran Turquía 2006	≤6 meses= 15 mg ≥6 meses= 30 mg	6 a 60	27.7	24.30	280	150	130
Brooks Bangladesh 2005	5 mg	1 a 6	3.9	4.20	275	91	93
	20 mg		3.9			91	
Bhatnagar India 2004	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	3 a 36	11.7	12.30	266	132	134
Al-Sonboli Brazil 2003	≤6 meses= 22.5 mg ≥6 meses= 45 mg	3 a 60	14.4	17.30	74	37	37
Baqui 2002 Bangladesh	20 mg	3 a 47	18.1	18.2	1142	560	582
Bahl India 2002	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	6 a 35	18.2	17.40	1207	404	401
Dutta India 2000	40 mg	3 a 24	10.4	11.00	80	44	36
Roy Bangladesh 1997	20 mg	3 a 24			111	57	54
Sachdev India 1988	20 mg	6 a 18	10.9	9.70	50	25	25

Autor / País / Año	Dosis	Duración en el grupo intervención (horas)	DE	IC 95% Min	IC 95% Max	Duración en el grupo control (horas)	DE	IC 95% Min	IC 95% Max	p	Hazards Ratio (IC 95%)
Gregorio Filipinas 2007	20 mg	71.52	22.08			88.08	39.12			0.009	
Boran Turquía 2006	≤6 meses= 15 mg ≥6 meses= 30 mg	72.4	48			88	76.8			0.05	
Brooks Bangladesh 2005	5 mg	120		96	144	120		96	144	0.103	
	20 mg	120		96	144						
Bhatnagar India 2004	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	55.8	37			64.6	45.6			0.043	
Al-Sonboli Brazil 2003	≤6 meses= 22.5 mg ≥6 meses= 45 mg	28.8	19.2			60	43.2			0.001	
Baqui 2002 Bangladesh	20 mg	110.4		72	144	139.2		96	168		0.77 (0.64, 0.92)
Bahl India 2002	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	33.6	57.6			40.8	60				0.89 (0.85, 0.99)
Dutta India 2000	40 mg	70.4	10			103.4	17.1			0.04	
Roy Bangladesh 1997	20 mg	120		99.8	140.1	139.2		118.3	140.1	0.33	
Sachdev India 1988	20 mg	82	42.9			90.5	40			0.1	
		65.5 <sup>¥</sup>	27.2 <sup>¥</sup>			97.1 <sup>¥</sup>	43.7 <sup>¥</sup>				

¥ SUBGRUPO CON DEFICIENCIA DE ZINC



Autor / País / Año	Dosis de Zinc	Número de evacuaciones en 24 horas Grupo Control							
		Día 1	DE	IC 95% Min	IC 95% Max	Día 2	DE	Día 3	DE
Gregorio Filipinas 2007	20 mg								
Boran Turquía 2006	≤6 meses= 15 mg ≥6 meses= 30 mg	5.1	3.9			3.0	2.2	1.6	0.9
Brooks Bangladesh 2005	5 mg	5		4	6				
	20 mg								
Bhatnagar India 2004	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg								
Al-Sonboli Brazil 2003	≤6 meses= 22.5 mg ≥6 meses= 45 mg	10	10.2						
Baqui 2002 Bangladesh	20 mg								
Bahl India 2002	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	10	17						
Dutta India 2000	40 mg								
Roy Bangladesh 1997	20 mg								
Sachdev India 1988	20 mg	9.3	4.3						
		10 <sup>¥</sup>	3.5 <sup>¥</sup>						

Autor / País / Año	Dosis de Zinc	Número de evacuaciones en 24 horas Grupo Intervención							
		Día 1	DE	IC 95% Min	IC. 95% Max	Día 2	DE	Día 3	DE
Gregorio Filipinas 2007	20 mg								
Boran Turquía 2006	≤6 meses= 15 mg ≥6 meses= 30 mg	5.8	3.7			2.9	1.6	1.8	1.1
Brooks Bangladesh 2005	5 mg	5		5	6				
	20 mg	5		5	6				
Bhatnagar India 2004	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg								
Al-Sonboli Brazil 2003	≤6 meses= 22.5 mg ≥6 meses= 45 mg	4.1	4.1						
Baqui 2002 Bangladesh	20 mg								
Bahl India 2002	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	8	15						
Dutta India 2000	40 mg								
Roy Bangladesh 1997	20 mg								
Sachdev India 1988	20 mg	7.6	4						
		6.7 †	2.3 †						

† SUBGRUPO CON DEFICIENCIA DE ZINC

Autor / País / Año	Dosis de Zinc	Niveles séricos de Zinc Grupo Control							
		Inicial	DE	IC 95% Min	IC 95% Max	Final	DE	IC 95% Min	IC 95% Max
Gregorio Filipinas 2007	20 mg								
Boran Turquía 2006	≤6 meses= 15 mg ≥6 meses= 30 mg	102.9 µg/dL	32.3			101.8 µg/dL	23.7		
Brooks Bangladesh 2005	5 mg	69.9 µg/dL		66.9	72.8	69.1 µg/dL		65.6	72.5
	20 mg								
Bhatnagar India 2004	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	75.4 µg/dL	22.6			64.1 µg/dL	20.3		
Al-Sonboli Brazil 2003	≤6 meses= 22.5 mg ≥6 meses= 45 mg	60.1 µg/dL (9.2 µmol/L)		20.2 (3.1)	99.42 (15.2)				
Baqui 2002 Bangladesh	20 mg								
Bahl India 2002	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	65.3 µg/dL	13						
Dutta India 2000	40 mg								
Roy Bangladesh 1997	20 mg	82.41 µg/dL (12.6 µmol/L)		71.9 (11.0)	92.2 (14.1)				
Sachdev India 1988	20 mg	87.0 µg/dL (0.87 mg/L)	0.09			0.76 mg/L	14.0 (0.14)		

Autor / País / Año	Dosis de Zinc	Niveles séricos de Zinc Grupo Intervención							
		Incial	DE	IC 95% Min	IC 95% Max	Final	DE	IC 95% Min	IC 95% Max
Gregorio Filipinas 2007	20 mg								
Boran Turquía 2006	≤6 meses= 15 mg ≥6 meses= 30 mg	109.6 µg/dL	22.6			132.7 µg/dL	35.80		
Brooks Bangladesh 2005	5 mg	67.0 µg/dL		64.3	69.7	84.1 µg/dL		79.90	88.4
	20 mg	68.6 µg/dL		65.8	71.4	101.0 µg/dL		93.60	107.3
Bhatnagar India 2004	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	76.9 µg/dL	24.6			75.6 µg/dL	26.90		
Al-Sonboli Brazil 2003	≤6 meses= 22.5 mg ≥6 meses= 45 mg	59.5 µg/dL (9.1 µmol/L)		8.5 (1.3)	96.8 (14.8)				
Baqui 2002 Bangladesh	20 mg								
Bahl India 2002	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	66.5 µg/dL	14.4						
Dutta India 2000	40 mg								
Roy Bangladesh 1997	20 mg	73.2 µg/dL (11.2 µmol/L)		68.0 (10.4)	78.4 (12.0)				
Sachdev India 1988	20 mg	86 µg/dL (0.86 mg/L)	± 80.0 (0.8)			92.0 µg/dL (0.92 mg/L)	10.0 (0.10)		

Autor/ País / Año	Dosis de Zinc	% Deficiencia de Zinc en el grupo intervención	% Deficiencia de Zinc en el grupo control
Gregorio Filipinas 2007	20 mg		
Boran Turquía 2006	≤6 meses= 15 mg ≥6 meses= 30 mg	2.60%	3.30%
Brooks Bangladesh 2005	5 mg	0.00%	0%
	20 mg	0%	
Bhatnagar India 2004	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg		
Al-Sonboli Brazil 2003	≤6 meses= 22.5 mg ≥6 meses= 45 mg	57%	54%
Baqui Bangladesh 2002	20 mg		
Bahl India 2002	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	33.40%	33.60%
Dutta India 2000	40 mg		
Roy Bangladesh 1997	20 mg	52%	46%
Sachdev India 1988	20 mg	44%	56%

Autor / País / Año	Dosis de Zinc	Número de niños que vomitaron Intervención	Número de niños que vomitaron Control
Gregorio Filipinas 2007	20 mg		
Boran Turquía 2006	≤6 meses= 15 mg ≥6 meses= 30 mg	6	0
Brooks Bangladesh 2005	5 mg	15	7
	20 mg	12	
Bhatnagar India 2004	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg	38	43
Al-Sonboli Brazil 2003	≤6 meses= 22.5 mg ≥6 meses= 45 mg		
Baqui Bangladesh 2002	20 mg		
Bahl India 2002	≤12 meses= 15 mg ≥12 meses= 30 mg		
Dutta India 2000	40 mg		
Roy Bangladesh 1997	20 mg		
Sachdev India 1988	20 mg		





