

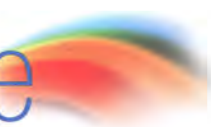


Fort+Zink®

Sulfato de zinc

Monografía
de producto

Índice



1. Introducción	4
2. Micronutrientes, Generalidades	5
2.1. Zinc	6
3. Propiedades farmacológicas del Zinc	8
3.1. Propiedades farmacocinéticas	8
3.2. Propiedades farmacodinámicas	9
4. Estudios sobre los efectos del Zinc	11
4.1. Efectos de la suplementación del Zinc en el sistema inmune	11
4.2. Efectos de la suplementación del Zinc en diarrea	13
4.3. Efectos de la suplementación del Zinc en infecciones respiratorias	17
4.4. Efectos de la suplementación del Zinc en desnutrición	19
4.5. Efectos de la suplementación del Zinc en el apetito	21
4.6. Efectos de la suplementación del Zinc en crecimiento y desarrollo	23
4.7. Otros efectos de la suplementación con Zinc	25
5. Zinc: Ingesta diaria recomendada	26
6. Perfil de seguridad del Sulfato de Zinc	27
7. Conclusiones	28
8. Fortzinc® - Información para prescribir	29
10. Referencias	32

1 Introducción

El Zinc se caracteriza por ser un elemento ampliamente distribuido en la naturaleza, pero no es abundante, ya que representa solo el 0,012% de la corteza terrestre. En los suelos su concentración media es de 50 mg/kg.¹

Es uno de los elementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano y al ser un ion intracelular se encuentra en su mayoría en el citosol. Su cantidad en el individuo adulto oscila entre 1 y 2,5 g,² siendo el segundo oligoelemento en relación a la cantidad total en el organismo, siendo superado tan sólo por el hierro.³ Las concentraciones más elevadas aparecen en el hígado, páncreas, riñones, huesos y músculos voluntarios, existiendo también concentraciones importantes en el ojo, próstata, espermatozoides, piel, pelo y uñas.²

Fue reconocido por primera vez como esencial para un sistema biológico en 1869, cuando se realizaron estudios con *Aspergillus niger*. En 1926 se determinó que era esencial para plantas superiores y en 1934 se demostró su importante influencia en el crecimiento de los animales. En humanos, las primeras referencias datan de 1956, cuando se estudió su metabolismo en individuos cirróticos.⁴ Pero se le da gran importancia tan solo desde la década de los 60, gracias a los estudios de Halsted (1963) en niños con desnutrición en Irán y Egipto.⁵ Halsted observó que niños de estatura pequeña, anemia ferropénica y retraso en la madurez sexual mejoraban de forma notable al

administrarles un suplemento de zinc, creciendo algunos hasta 15 cm en un año.

En 1961 se publicó una descripción de un cuadro clínico de anemia por deficiencia de hierro, hepato-esplenomegalia, hipogonadismo, enanismo y geofagia, que afectaba a hombres iraníes y especuló que la deficiencia de zinc puede haber causado el retraso del crecimiento e hipogonadismo en estas personas, las que se alimentaban solo de pan y frijoles. El contenido de fitato de la dieta era muy alto y esto reducía la disponibilidad de hierro y zinc, conduciendo a la deficiencia de ambos iones.⁶

Varios estudios han confirmado que la deficiencia de zinc en los países en desarrollo es bastante frecuente, que afecta a cerca de dos mil millones de personas y que el retraso del crecimiento que se observa comúnmente en estos países de hecho puede ser debido a la deficiencia de zinc. Nuevos estudios mostraron más tarde que el zinc es esencial para los seres humanos y que la deficiencia de zinc era frecuente en el Oriente Medio.⁶

En la presente monografía se abordarán las propiedades químicas, farmacológicas y farmacodinámicas del zinc, las ventajas que representa su consumo en condiciones clínicas específicas, su perfil de seguridad y la ingesta diaria recomendada en diferentes casos.

2 Micronutrientes, Generalidades

Los micronutrientes son compuestos considerados esenciales para la vida, necesarios para un adecuado estado fisiológico del organismo. Los micronutrientes no aportan energía, pero constituyen unos factores de colaboración esenciales para la producción de la misma y para que el metabolismo funcione. Son esenciales para el correcto crecimiento y desarrollo del organismo humano, para la utilización metabólica de los macronutrientes, el mantenimiento de las adecuadas defensas frente a enfermedades infecciosas, así como de muchas otras funciones metabólicas y fisiológicas. Su ingesta inadecuada puede dañar la función celular y fisiológica y con frecuencia causar enfermedad.

Los micronutrientes clásicamente comprenden 13 vitaminas y unos 16 minerales. Estos no pueden ser sintetizados por el organismo humano (o solo en cantidades insuficientes), por lo tanto depende de la alimentación para obtenerlos.

Las vitaminas son compuestos orgánicos potentes presentes en concentraciones pequeñísimas en los alimentos; tienen funciones específicas y vitales en las células y tejidos. El organismo no las sintetiza, y su ausencia o absorción inadecuada produce enfermedades carenciales o avitaminosis específicas. Son diferentes entre sí respecto a función fisiológica, estructura química y distribución en los alimentos. Las vitaminas actúan como sustancias reguladoras, actuando como coenzimas en los procesos metabólicos de nuestro organismo. Se dividen en dos grupos: vitaminas hidrosolubles (grupo vitamina B, C, ácido fólico, nicotinamida, ácido pantoténico y biotina) y vitaminas liposolubles (A, D, E, y K).

Los oligoelementos son metales que se encuentran en pequeñas cantidades en el cuerpo humano e intervienen en la estructura general de los organismos biológicos donde desem-

peñan un cometido específico a nivel físico-químico. Se consideran esenciales el cobre, cobalto, cromo, hierro, manganeso, molibdeno, níquel, selenio, yodo y zinc.⁷ Aunque presentes en cantidades muy pequeñas, en los tejidos corporales, desempeñan una serie de funciones indispensables para mantener la vida. Los elementos traza se dividen de acuerdo a la frecuencia y a su significación biológica.

En situaciones patológicas pueden verse alteradas sus necesidades, generándose deficiencias cuyas consecuencias clínicas son diferentes para cada uno de ellos; estos déficits pueden originar, o agravar, una situación patológica, la cual solo podrá ser corregida por un aporte apropiado.⁷

Las funciones de los micronutrientes metálicos son más bien metabólicas, participando en la regulación enzimática, formando parte constitutiva de la enzima o actuando como coenzima, o en funciones redox, principalmente.

Según Frieden,⁹ de acuerdo con su frecuencia, los elementos traza incluyen tres metales muy activos: hierro (Fe), cinc (Zn) y cobre (Cu), cuyas concentraciones promedio para un hombre adulto sano de 70 kg son de 4,5 g, 1,4-2,3 g, y 80 mg, respectivamente. Todos los elementos restantes se consideran como ultratraza, porque se encuentran en concentraciones menores de 20 mg en un adulto sano.

Ciertos oligoelementos actúan como componentes esenciales de proteínas con funciones vitales, por ejemplo, el Fe en la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos; el Co en la vitamina B₁₂, el Cr en la cromodulina, o el Cu en la ceruloplasmina y el Zinc y el I en diversas hormonas.



2.1. El Zinc

El zinc (del alemán Zink) es un metal, de transición con peso atómico 65,38 g/mol, de número atómico 30 y símbolo Zn. Es el 23° elemento más abundante de la tierra y es una sustancia muy común que se encuentra naturalmente en el aire, agua o suelos. El zinc puro y recientemente pulido es de color blanco azulado, lustroso y moderadamente duro. El aire húmedo provoca su empañamiento superficial, haciendo que tenga color gris.

Es un metal químicamente activo. Puede encenderse con alguna dificultad produciendo una flama azul verdosa en el aire y liberando óxido de zinc en forma de humo. El zinc metálico en soluciones ácidas reacciona liberando hidrógeno para formar iones zinc, Zn^{2+} .

El zinc es siempre divalente en sus compuestos, excepto algunos cuando se une a otros metales, que se denominan aleaciones de zinc. Forma también muchos compuestos de coordinación. En la mayor parte de ellos la unidad estructural fundamental es un ion central de zinc, rodeado por cuatro grupos coordinados dispuestos espacialmente en las esquinas de un tetraedro regular.

Muchos alimentos, contienen altas concentraciones de zinc. El agua potable también contiene cierta cantidad de zinc, la cual puede ser mayor cuando es almacenada en tanques metálicos.

Es un micronutriente esencial de gran importancia para el desarrollo humano tanto prenatal como posnatal, se encuentra



Figura 1. Zinc estado natural

distribuido en todo el organismo, considerándose uno de los oligoelementos más importantes. El cuerpo humano contiene alrededor de 40 mg de zinc por kg, equivalente a 2 - 4 gramos de zinc, la mayor parte del cual se concentra en el hígado, páncreas, riñones, huesos y músculos. También contienen cantidades discretas de zinc el ojo, la próstata, la piel y las uñas.

La importancia del zinc como un nutriente esencial para la salud humana es de amplio conocimiento. A comienzos de la década de 1930 estudios en animales mostraron la importancia del zinc en su crecimiento y supervivencia. Más adelante, en 1961, Prasad y colaboradores reconocieron la importancia de la deficiencia de zinc en humanos.⁵

A diferencia del hierro y del cobre, el zinc no presenta potencial redox, no cambia su estado electro-químico, por lo cual no genera radicales libres, lo que permite que sea transportado y utilizado fácilmente. El cuerpo humano contiene alrededor de 40 mg de zinc por kg. Su participación en el metabolismo abarca una amplia variedad de reacciones, tanto de síntesis como de degradación de casi todas las biomoléculas.⁶ Actúa como co-factor y como integrante de al menos 200 enzimas, como aldolasas, deshidrogenasas, esterasas, peptidasas, fosfatasa

alcalina, anhidrasa carbónica, superóxido-dismutasa y ADN y ARN polimerasas, implicadas en el metabolismo energético y de los hidratos de carbono, en las reacciones de biosíntesis y degradación de proteínas, en procesos biosintéticos de ácidos nucleicos y compuestos hemo, en el transporte de CO₂.^{9,10} Colabora en el buen funcionamiento del sistema inmune, es necesario para la cicatrización de las heridas, interviene en las percepciones del gusto y el olfato. Forma parte estructural en la insulina y en las proteínas formando enlaces llamados dedos de cinc (zinc finger).¹¹

Por sus efectos en diferentes aspectos del metabolismo hoy día el zinc tiene múltiples aplicaciones, como en el tratamiento de la enfermedad diarreica, la anorexia, alteraciones en el sistema inmune asociados a inmunodeficiencia, prevención y tratamiento de infecciones respiratorias y de la desnutrición, entre otras.

Dado que la alimentación actual carece de la concentración de zinc ideal o está asociada a alimentos que impiden adecuadamente su absorción, gran parte de la población, sobre todo la infantil, presenta déficit de este micronutriente, por lo que la suplementación de zinc se hace necesaria.



3.1. Propiedades Farmacocinéticas

ABSORCIÓN

La biodisponibilidad del Zinc varía ampliamente de acuerdo a las diferentes fuentes, pero se considera que entre un 20-30% se absorbe en el tubo digestivo proximal. La absorción del zinc está regulada por la síntesis de una proteína facilitadora secretada por el páncreas, y que también está presente en la leche materna, a la que se une para ser transportados hasta el borde en cepillo de los enterocitos, que lo internalizan gracias a una proteína receptora (Zip4),¹² localizada a nivel de la membrana basolateral, que funciona más eficientemente cuando las concentraciones de zinc en la luz intestinal son bajas. El zinc se puede absorber además por un mecanismo paracelular el cual depende de la concentración de zinc intestinal y ocurre cuando hay una ingesta elevada. (Fig. 2).

La absorción del zinc es regulada por una proteína denominada metalotioneína que tiene la capacidad de ligar diferentes metales divalentes como el Zn, Cu y Cd, y que actúa como ligando que amortigua la absorción del Zn.¹³ También depende de las cantidades de Zn en la dieta y la presencia de sustancias que interfieren con él, tales como la fibra, los fosfatos y los fitatos que forman complejos y disminuyen su absorción.

DISTRIBUCIÓN

El zinc está ampliamente distribuido en el cuerpo. El 90% se distribuye principalmente en los tejidos óseo y muscular y el resto se localiza en la piel, hígado, páncreas, retina, células hemáticas y tejidos gonadales en el varón. Existe un intercambio continuo entre este y el zinc plasmático.¹⁴ La sangre total

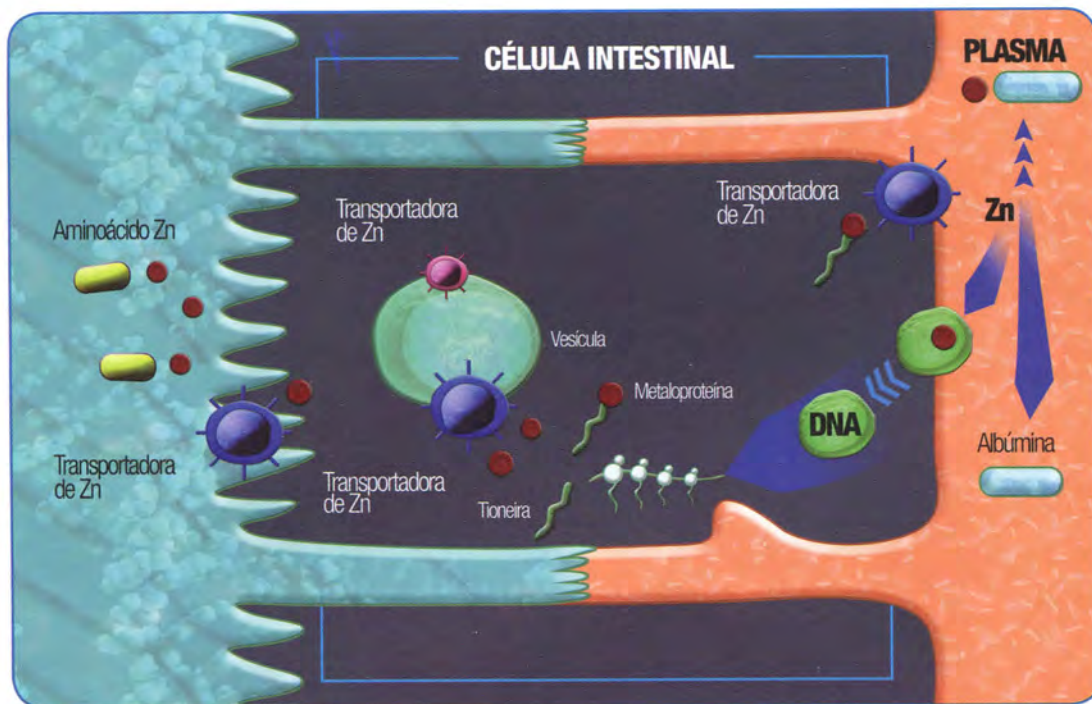


Figura 2. Mecanismo de absorción del Zinc

3 Propiedades Farmacológicas del zinc

contiene aproximadamente diez veces más zinc que el plasma, debido a su presencia en la enzima anhidrasa carbónica eritrocitaria. No existe en el organismo un depósito del zinc. La Cp. normal oscila alrededor de 90 $\mu\text{g/dL}$, por debajo de 60 $\mu\text{g/dL}$, se considera que existe deficiencia. Se encuentra unido en el plasma en 60% en forma lábil a la albúmina, y en 40% está firmemente unido a las globulinas. Sin embargo, el Zn plasmático se encuentra regulado homeostáticamente, de modo que individuos con una deficiencia leve pueden tener valores normales.

3.2. Propiedades Farmacodinámicas

Efectos biológicos del zinc: El zinc posee una serie de propiedades bioquímicas que lo hacen partícipe de un gran número de procesos metabólicos. El aporte de este elemento por debajo de las cantidades apropiadas puede interferir con la función celular en gran variedad de órganos y vías metabólicas.

El zinc forma parte de la actividad catalítica de más de 300 enzimas del organismo: La deshidrogenasa láctica, la anhidrasa carbónica, las fosfatasas alcalinas, las polimerasas del DNA y del RNA. Asimismo, el zinc es determinante de la estructura enzimática y de sus funciones reguladoras y catabólicas.

El zinc es importante en cada una de las etapas de la división celular, ya que es necesario para la actividad de las polimerasas del DNA y el RNA, esenciales en el proceso de síntesis de proteínas y de replicación celular. Es esencial para el funcionamiento adecuado de muchas otras enzimas y para estabilizar las moléculas de los ácidos nucleicos.

Participa en procesos metabólicos, como la síntesis o desintegración de lípidos, proteínas, carbohidratos y ácidos nucleicos

EXCRECIÓN

Es excretado primariamente en las heces a través de las secreciones pancreáticas e intestinales, y la regulación de las pérdidas fecales es importante para la homeostasis del cinc. Menos de un 2% se elimina por la orina, viéndose aumentadas las pérdidas renales en pacientes con nefrosis, alcoholismo, cirrosis hepática, y con estados de estrés metabólico¹⁵. Otras vías de excreción de Zn son el sudor, el crecimiento del pelo y la descamación de la piel.

lo cual hace que desempeñe un papel importante en la nutrición y el crecimiento infantil. El zinc es capaz de estimular el apetito, modulandola por vía vagal la secreción hipotalámica de orexinas y neuropéptido Y (NPY).

El zinc tiene un papel muy importante en la resistencia a las infecciones; su deficiencia compromete múltiples aspectos del sistema inmune, desde la integridad de la piel como barrera, hasta la regulación genética en el interior de los linfocitos. Es un elemento crucial para el normal desarrollo de las células mediadoras de la Inmunidad no específica como los neutrófilos y las células asesinas naturales. La deficiencia de zinc también afecta la inmunidad adquirida por comprometer las funciones de los linfocitos T, considerándose indispensable para su activación, y producción de citoquinas, además también compromete la

DESARROLLO
ÚNICO

I&D PROCAPS

EXCLUSIVO

función de los macrófagos, por lo cual se afecta la capacidad de la producción de citoquinas y la fagocitosis. Esta acción le permite su aplicación en la prevención y tratamiento de enfermedades infecciosas, entre ellas la enfermedad diarreica y las infecciones respiratorias.

Además, el zinc también se destaca por ser un ion estructural, participando en la estabilidad de las membranas biológicas o de los ácidos nucleicos. Forma enlaces cruzados como los llamados "dedos de zinc", que caracterizan a algunas proteínas de transcripción como las histonas, íntimamente involucradas

con el ADN, y en proteínas receptoras como los de cortisol y hormonas tiroideas.

El Zn actúa como segundo mensajero en las acciones de diversas enzimas, hormonas, factores de crecimiento y citocinas, interactuando con las moléculas de señalización intracelular. Es necesario para la dimerización de la hormona del crecimiento que la hace más activa, así como estimula la actividad del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1), que estimula la síntesis y producción de proteínas, la proliferación celular y el metabolismo necesario para el crecimiento óseo. (Fig. 3)

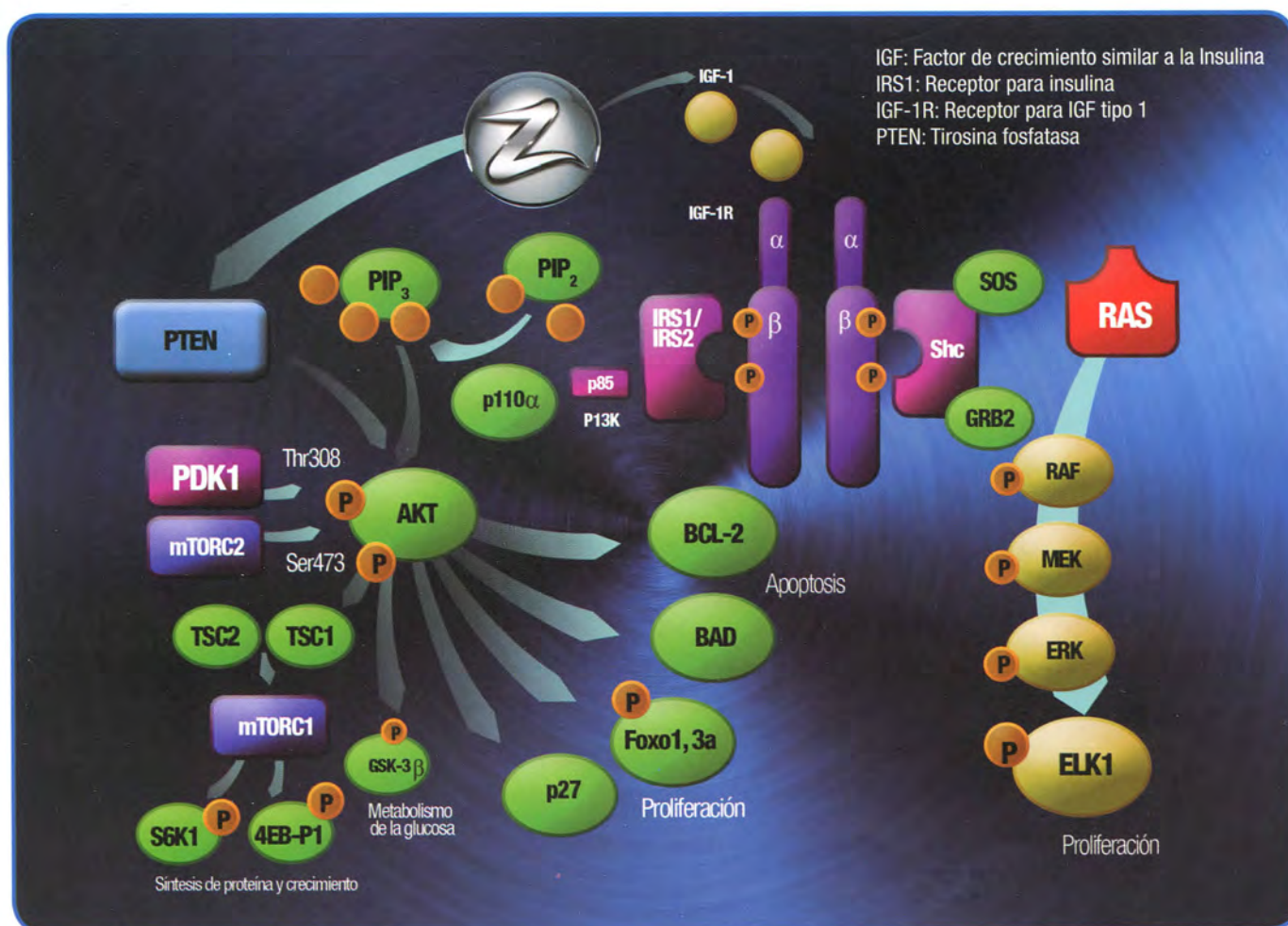


Figura 3. Zinc y IGF-1

4 Estudios sobre los efectos del Zinc

4.1. Efectos de la suplementación del Zinc en el sistema inmune

Entre sus funciones, el zinc juega un papel crucial como un modulador del sistema inmune. Los efectos a corto plazo incluyen la regulación de la actividad biológica de timulina, mientras que los efectos a largo plazo pueden conducir a cambios en las subpoblaciones de células inmunes. El zinc juega un papel fundamental en la inmunidad mediada por células T (inmunidad adaptativa), siendo esencial para su diferenciación y funcionamiento. Durante

la deficiencia de zinc, se reduce la producción de citocinas TH1, en particular IFN- γ , IL-2, y factor de necrosis tumoral (TNF).^{25,73,74} Uno de los mecanismos principales por los que el zinc afecta a la inmunidad, es su papel como un ion de señalización. El zinc también es crucial para el desarrollo y la función normal de las células que median la inmunidad innata, neutrófilos y células asesinas naturales.¹⁶ (Fig. 4)

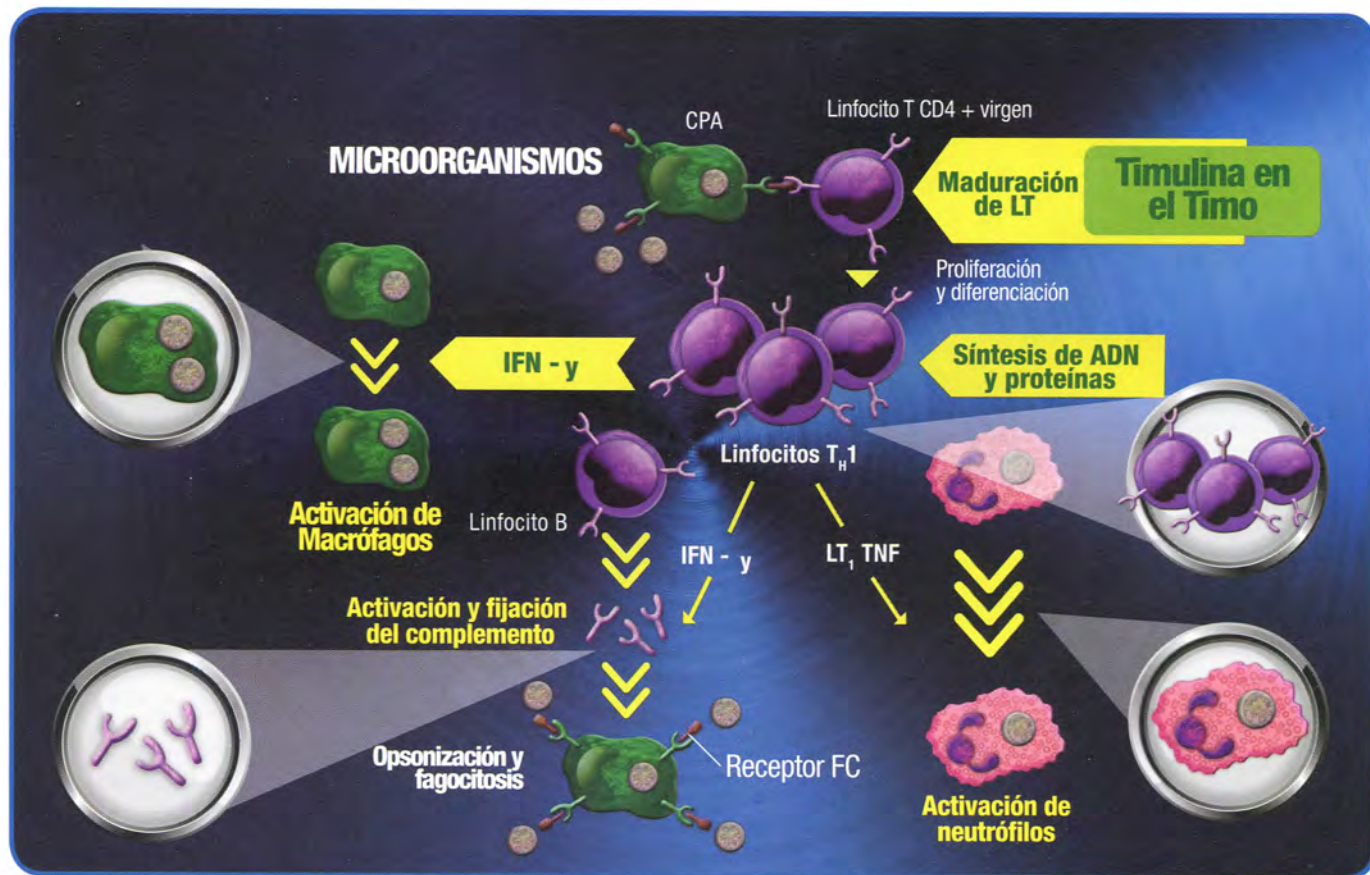


Figura 4. Zinc y Respuesta Inmune Adaptativa

DESARROLLO
ÚNICO

I&D PROCAPS

EXCLUSIVO

En estudios experimentales, cuando la deficiencia de zinc fue muy leve, la concentración de zinc en plasma permaneció más o menos dentro de los límites normales y disminuyó sólo después de 4-5 meses de restricción de zinc. Por otro lado, las concentraciones de zinc en linfocitos, granulocitos y plaquetas disminuyeron al cabo de 8-12 semanas, lo que sugiere que el estudio del zinc celular proporciona un criterio más sensible para el diagnóstico de la deficiencia moderada de zinc.

Estudios en animales han demostrado que la deficiencia de zinc durante la gestación, tiene efectos nocivos a corto y largo plazo sobre el sistema inmune de la progenie. Se observa reducción sustancial en el tamaño de los órganos linfoides y en las concentraciones de gammaglobulinas (hipogammaglobulinemia), reducción de la mitogénesis de linfocitos en sangre periférica y de la función de los neutrófilos.

La evidencia indirecta de tales efectos en los seres humanos también está disponible. Se ha relacionado el retardo del crecimiento intrauterino y la depresión en la inmunidad celular, que puede persistir durante años, con la deficiencia materna de zinc.¹⁷ Estos niños nacen frecuentemente con deficiente producción de los llamados anticuerpos naturales, que son capaces de reconocer antígenos bacterianos e influyen en el desarrollo de las células productoras de anticuerpos del sistema inmunológico. Por lo tanto, la deficiencia de zinc alteraría permanentemente el pool de anticuerpos contra antígenos bacterianos en los adultos que tuvieron privación de zinc gestacional.

Su déficit también produce alteraciones en el revestimiento mucoso de los tractos gastrointestinal y pulmonar. Se producen alteraciones en las barreras inmunológicas, como ocurre en las células epidérmicas, ocasionando lesiones de piel, tales como las de la acrodermatitis enteropática por deficiencia severa de zinc.

Prasad y col. analizaron la actividad de timulina sérica en sujetos con deficiencia leve de zinc. La Timulina es una hormona timo específica que requiere la presencia de zinc para expresar su actividad biológica y que se une a receptores de alta afinidad en las células T, induce varios marcadores en ellas y promueve su función T, incluyendo la citotoxicidad, las funciones supresoras, y la liberación de interleucina-2 (IL-2) (Fig. 3). Como resultado de la deficiencia moderada de zinc, la actividad de la timulina en el suero se redujo significativamente y se corrigió tanto in vivo como in vitro con suplementación de zinc.¹⁸

En un estudio doble ciego, controlado con placebo, de suplementación con zinc, este redujo la incidencia y la duración de la diarrea aguda y crónica y las infecciones respiratorias agudas bajas en los lactantes y niños.¹⁹ La suplementación con zinc en pacientes con anemia de células falciformes en un ensayo controlado con placebo dio lugar a una disminución de la incidencia de neumonía por *Staphylococcus aureus*, amigdalitis por *Streptococcus pneumoniae*, e infecciones del tracto urinario por *E. coli*.²⁰ Un estudio reciente mostró que los suplementos de zinc disminuyen significativamente la incidencia de infección en pacientes ancianos.²¹

En un estudio de suplementación con zinc en voluntarios sanos redujo el estrés oxidativo relacionado con algunos subproductos (entre ellos el malondialdehído (MDA)) generados por las células y liberados al plasma, inhibe la inducción de TNF- α y mRNA de IL-1b, y exhibió un efecto protector contra el TNF- α inducido por la activación de NF- κ B en células mononucleares aisladas (MNC).²²

La linfopenia es común en seres humanos con deficiencia de zinc y se produce tanto en los tejidos linfoides centrales y periféricos.²³ La concentración de linfocitos y de macrófagos en sangre periférica se reduce hasta más de 50%. Incluso la deficiencia marginal de zinc suprime sustancialmente las concentraciones de células linfoides periféricas. La reducción afecta tanto a linfocitos T como

B, con una variación de entre 5% y 50% con una tendencia a una mayor supresión de los linfocitos T.²⁴ Estos efectos parecen deberse a una disminución en la síntesis de ADN, teniendo en cuenta

que el zinc funciona como cofactor de las polimerasas de ARN y ADN, y una consecuente reducción en la capacidad de las células T y B para proliferar en respuesta a la invasión microbiana.

4.2. Efectos de la suplementación del Zinc en diarrea

El mecanismo exacto de la acción del zinc, en el tratamiento de la diarrea, no se conoce con claridad. Sus efectos benéficos parecen deberse a que este micronutriente, esencial para la síntesis de proteínas, el crecimiento y la diferenciación celular, también interviene en la función inmune y el transporte intestinal de agua y electrolitos.^{25, 26}

El impulso más importante para la utilización del zinc en diarrea fue dado a través de la declaración conjunta de UNICEF/OMS en el 2004 con recomendaciones para el manejo de la enfermedad diarreica buscando disminuir la mortalidad por esta causa, y dentro de la cual **se recomendó el uso de suplementación con zinc**, basados en la demostración a través de estudios clínicos, de que tomar suplementos de zinc durante los episodios agudos de diarrea disminuye su duración y gravedad;²⁷ y que la ingesta durante 10-14 días disminuye la incidencia de la diarrea en los 2-3 meses siguientes.²⁸

La eficacia del zinc en el tratamiento de la diarrea es apoyada por varios estudios aleatorizados controlados que mostraron reducción en la duración de la diarrea, la cantidad y frecuencia de las deposiciones, además de prevenir episodios posteriores. Se han publicado meta-análisis sobre los efectos terapéuticos del zinc en la diarrea aguda y persistente, así como en la prevención de la diarrea. Estos han demostrado la eficacia y seguridad del zinc en el tratamiento de la diarrea tanto aguda como crónica.³² La evidencia científica analizada recoge ensayos clínicos aleatorizados y controlados en niños entre un mes y cinco años de edad, que recibieron dosis diarias de zinc entre 5-45 mg, estudios que fueron realizados en países en vías de desarrollo.

Un meta-análisis²⁹ publicado en el 2000, que incluyó los estudios controlados aleatorizados disponibles sobre los efectos de la suplementación de zinc oral en niños menores de 5 años con diarrea aguda o persistente, demostró que los niños complementados con zinc tenían una probabilidad 15% menor de continuar con diarrea (95% CI: 5%, 24%) en los estudios de diarrea aguda; y una probabilidad 24% menor de continuar con diarrea (95% CI: 9%, 37%) y una tasa de 42% menor de fracaso del tratamiento o muerte (95% CI: 10%, 63%) en los estudios de diarrea persistente. Estos resultados son consistentes a pesar de que las fórmulas empleadas en algunos estuvieron en un rango de dosificación inferior a la recomendada por OMS y UNICEF.

En un estudio³⁰ realizado en 8.070 niños con edades entre 3 y 59 meses de edad para evaluar el efecto de la suplementación de 20mg zinc por 14 días sobre la morbilidad y mortalidad en niños con diarrea. En los pacientes tratados con zinc hubo una reducción en la duración de la diarrea y en la incidencia de diarrea y de infección respiratoria aguda. La tasa de mortalidad también fue menor en el grupo intervenido.

Lukacik y cols.,³² realizaron en el 2008 un nuevo meta-análisis de los efectos de la terapia con zinc oral en diarrea aguda y en diarrea persistente en comparación con placebo. Los resultados de la revisión demostraron una duración media de la diarrea aguda y diarrea persistente significativamente menor para el grupo, que



recibió zinc comparado con placebo. Los que recibieron gluconato de zinc presentaron vómitos con más frecuencia que los que recibieron sulfato. En general, los niños que recibieron zinc registraron un 18,8% y 12,5% de reducción promedio en la frecuencia de las deposiciones, 15,0% y 15,5% de reducción de la duración de la diarrea, y un 17,9% y 18,0% de probabilidad de reducción de la diarrea respecto al placebo en los ensayos en diarrea aguda y diarrea persistente, respectivamente.

En el 2007, Aggarwal R. y cols. Publicaron un meta-análisis³¹ analizando el rol del zinc en la prevención de la diarrea y la enfermedad respiratoria en niños sanos, encontrando que la suplementación con zinc, produjo reducciones en el riesgo de diarrea e infecciones del tracto respiratorio (14% y 8%, respectivamente). La suplementación también se asoció con una reducción en la aparición de formas graves de estas enfermedades y en el número de días de diarrea por niño. (Fig. 5)

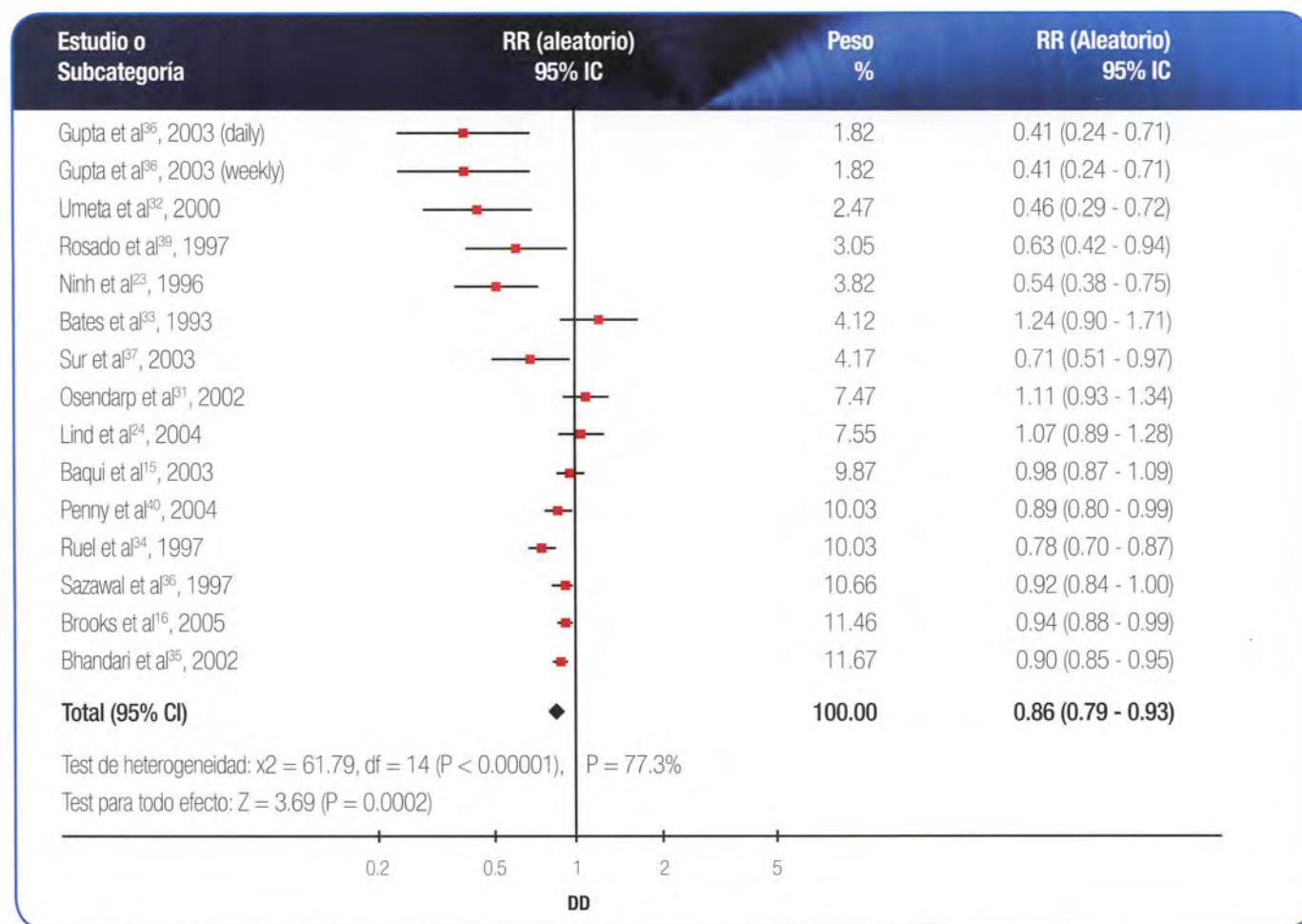


Figura 5. Meta-análisis del RR de incidencia de episodios diarreicos en niños que recibieron suplementación de zinc o placebo.

Otro estudio de suplementación doble ciego³³ en 1999, en una población de lactantes con diarrea persistente sometidos a un régimen de suplementación por 12 semanas, plantea que entre las ventajas que tiene el sulfato de zinc para su uso en lactantes con riesgo nutricional, es el efecto reconocido como inmuno-modulador, pues tiene un efecto directo sobre la inmunidad celular, que es la más afectada en el niño desnutrido y repercute directamente en la morbilidad del lactante.

Otro meta-análisis publicado en 2010,³⁴ revisó 13 estudios, encontrándose que la suplementación con zinc disminuyó la proporción de episodios de diarrea que duraron 7 días o más, el riesgo de hospitalización, la mortalidad por todas las causas y la mortalidad por diarrea. Se estimó que el tratamiento con zinc en la diarrea disminuye la mortalidad en un 23%.

La efectividad y seguridad del zinc en pacientes menores de 6 meses de edad fueron documentadas en un estudio publicado en el 2010 en el boletín de la OMS,³⁵ basado en el análisis del subgrupo de pacientes menores de 6 meses de un primer estudio realizado entre 2005 y 2006 en la India. En este estudio los niños menores de 6 meses recibieron 10 mg/día de zinc asociado a su tratamiento con SRO. El análisis demostró reducción de los episodios de diarrea en la población suplementada con zinc. Además hubo reducción de la incidencia y la severidad de los episodios de diarrea e infección respiratoria en los meses subsecuentes.

Lannotti et al.,³⁶ al suplementar a las madres prenatalmente con Zn a 15 mg/día desde la semana 10 a 24 de gestación hasta 1 mes postparto, encuentran un efecto protector en la morbilidad infantil por enfermedad diarreica en los primeros doce meses de vida postnatal.

Más recientemente, en el 2013 se publicó una revisión Cochrane,³⁰ en la cual se evaluó la suplementación oral con ZN en el trata-

miento de niños con diarrea aguda y persistente. Se incluyeron 24 estudios, con 9128 niños. En los mayores seis meses con diarrea aguda, la administración de suplementos de zinc puede reducir la duración de la diarrea en aproximadamente 10 horas (DM -10,44 horas, IC -21,13-25 95%, 2.175 niños, 6 ensayos, *Evidencia de baja calidad*), y el número de niños cuya diarrea persiste hasta el día siete (RR 0.73; IC 95% 0.61 a 0.88, 3.865 niños, 6 ensayos, *Evidencia de calidad moderada*). En los niños con signos de desnutrición moderada el efecto parece ser mayor, reduciendo la duración de la diarrea en alrededor 27 horas (DM -26,98 horas, IC 95%: -14,62 a -39,34; 336 niños, tres ensayos, *Evidencia de alta calidad*). Ningún estudio informó eventos adversos graves, aunque se presentaron vómitos en algunos pacientes suplementados (RR 1,59, IC 95% 1,27-1,99; 5.189 niños, 10 estudios, *evidencia de alta calidad*). En los casos de diarrea persistente, la suplementación con Zn acorta la duración de la diarrea en alrededor de 16 horas (DM -15.84 horas, 95% CI -25.43 a -6.24; 529 niños, cinco estudios, *Evidencia de calidad moderada*).

Otro meta-análisis publicado en la Revista Panamericana de Salud Pública en 2013, en el cual se incluyeron 18 estudios de 1.041 recuperados (n=7.314 niños). El zinc tuvo un efecto beneficioso en la reducción de la duración de la diarrea en horas (diferencia media [DM] = -20,12, intervalo de confianza del 95% [IC] de -29,15 a -11,09, $I^2 = 91\%$). Este efecto fue más intenso en niños malnutridos (DM = -33,17, IC del 95% = de -33,55 a -27,79, $I^2 = 0\%$). La prevalencia de diarrea en los días 3, 5 y 7 fue inferior en el grupo tratado con zinc. La incidencia de vómitos fue significativamente mayor en el grupo tratado con zinc que en el grupo de referencia (Fig. 6).³⁷

DESARROLLO
ÚNICO

I&D PROCAPS

EXCLUSIVO

Estudio o subgrupo	Zinc			Control			Valor	Diferencia Media VI, Azar, IC 95%	Año	Diferencia Media VI, Azar, IC 95%
	Media	DS	Total	Media	DS	Total				

1.1.1. Edad > 6 meses

Sachdev 1988	82	42.9	25	90.5	40	25	5.5%	-8.50 (-31.49, 14.49)	1988
Faruque 1999	147.6	22.2	341	169.5	122.4	340	7.2%	-21.90 (-35.12, -8.68)	1999
Bahl 2002	33.6	57.6	404	40.8	60	401	7.9%	-7.20 (-15.33, 0.93)	2002
Al-Sonboli 2003	28.8	19.2	37	60	43.2	37	6.8%	-31.20 (-46.43, -15.97)	2003
Boran 2006	72.48	48	150	88.08	76.8	130	6.8%	-15.60 (-30.87, -0.33)	2006
Patel 2009	35.8	20.6	264	35.03	20.5	271	8.4%	0.77 (-2.71, 4.25)	2009
Dutta 2011	64.1	21.7	41	88.2	23	43	7.7%	-24.10 (-33.66, -14.54)	2011
Subtotal (95% CI)			1262			1247	50.3%	-14.89 (-25.29, -4.48)	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 154.62$; $\chi^2 = 45.71$, $df = 6$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 87\%$

Test para todos los efectos: $Z = 2.80$ ($P = 0.005$)

1.1.2. Edad < y > de 6 meses

Roy 1997	120	60	37	139.2	32.7	37	5.6%	-19.20 (-41.22, 2.82)	1997
Dutta 2000	70.4	10	44	103.4	17.1	36	8.1%	-33.00 (-39.32, -26.68)	2000
Polat 2003 low Zn level	105.6	31.2	40	146.4	40.8	36	6.6%	-40.80 (-57.27, -24.33)	2003
Polat 2003 normal Zn lev	112.6	33.6	52	124.8	38.4	54	7.1%	-12.00 (-25.72, -1.72)	2003
Bhatnagar 2004	55.8	37	132	64.6	45.6	134	7.7%	-8.80 (-18.77, 1.17)	2004
Gregorio 2007	71.52	22.08	60	88.08	39.12	57	7.4%	-16.56 (-28.15, -4.97)	2007
Dalgic 2011	81.84	33.12	60	128.4	43.2	60	7.1%	-46.56 (-60.33, -32.79)	2011
Subtotal (95% CI)			425			414	49.7%	-25.17 (-36.06, -14.28)	

Heterogeneidad: $\tau^2 = 168.70$; $\chi^2 = 34.71$, $df = 6$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 83\%$

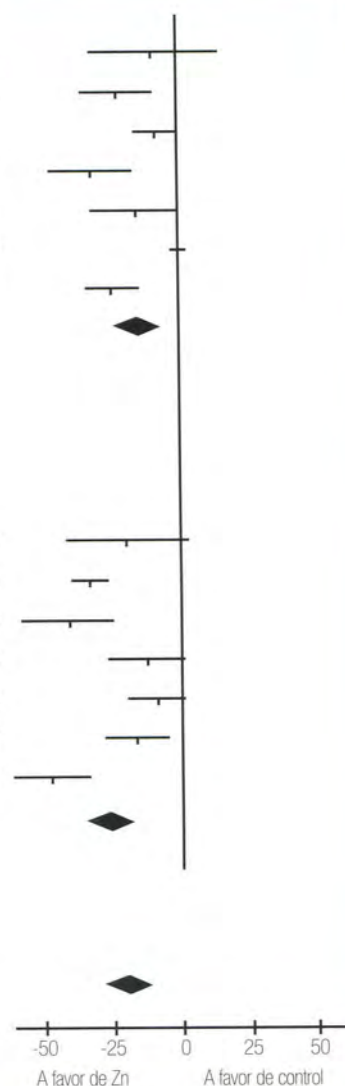
Test for overall effect: $Z = 4.53$ ($P < 0.00001$)

Total (95% CI)	1687	1661	100.0%	-20.12 (-29.15, -11.09)
----------------	------	------	--------	-------------------------

Heterogeneidad: $\tau^2 = 250.68$; $\chi^2 = 147.45$, $df = 13$ ($P < 0.00001$); $I^2 = 91\%$

Test para todos los efectos: $Z = 4.37$ ($P < 0.00001$)

Test para diferencias entre subgrupos: $\chi^2 = 1.79$, $df = 1$ ($P = 0.18$), $I^2 = 44.1\%$



*DS: Desviación estándar, VI: varianza inversa, IC: Intervalo de confianza, df: grados de libertad
Tomado de Galvao TF, Thees MFRS, et al. Rev Panam Salud Publica. 2013;33(5):370-7.

Figura 6. Duración de la Diarrea (horas) comparando Zn y control.

4.3. Efectos de la suplementación del Zinc en infecciones respiratorias

Los efectos de la suplementación con zinc en infecciones respiratorias y especialmente en neumonía son debidos a su acción sobre el sistema inmune, mejorando la respuesta inmune innata, así como la respuesta inmune adaptativa.

En el caso del resfriado común, se ha encontrado que la ICAM-1 plasmática se redujo en los individuos tratados con zinc. Los virus del tipo rinovirus humano interactúan con las ICAM-1 en la superficie de las células somáticas. Por lo tanto, el zinc puede actuar como un agente antiviral mediante la reducción de los niveles de

ICAM-1 o formando un complejo con ICAM-1, previniendo la unión del rinovirus a las células, un evento que se requiere para la invasión de las células del epitelio nasal (Fig. 7). Se plantea la hipótesis de que los iones de zinc cargados positivamente pueden unirse a las regiones cargadas negativamente en los extremos carboxilo de proteínas de la cubierta del rinovirus, evitando de este modo la unión a la ICAM-1.⁴⁶ Se ha encontrado que las sales de zinc inhiben la replicación del rinovirus in vitro a concentraciones de $\sim 0,1$ mmol/L posiblemente al interferir con la proteína de anclaje del rinovirus.⁴⁶



Figura 7. Mecanismo de acción del Zinc en prevención y manejo del resfriado común

EVIDENCIA

Los ensayos clínicos iniciales en pacientes sanos para evaluar el efecto de la suplementación con zinc en la prevención de las IRA mostraron que este redujo la incidencia de infecciones respiratorias agudas graves (RR 0,59, IC 95% 0,41-0,83) y la morbilidad respiratoria en los 2 meses siguientes a la suplementación en niños desnutridos.³⁸ Estos estudios también indican que los suplementos

tuvieron un efecto más general sobre la morbilidad. Por ejemplo, en Ecuador, los niños desnutridos suplementados por 60 días tuvieron una menor incidencia de fiebre, tos e infecciones respiratorias altas que los niños no suplementados.³⁹



Ensayos más recientes y más grandes en Bangladesh e India han confirmado que hay una menor incidencia de IRA en niños que reciben suplementación con Zinc.^{40, 41} Beneficios que son superiores en aquellos niños predispuestos a deficiencia de zinc o malnutrición.⁴²

Los suplementos de zinc administrados durante la diarrea redujeron la duración y severidad de episodios y, dados durante 14 días, durante y después de la diarrea, redujeron tanto la incidencia de diarrea, como de infección respiratoria aguda baja en los siguientes dos o tres meses (Fig. 8). La tendencia a la baja en la incidencia de infección respiratoria aguda baja en el grupo de tratamiento con zinc, pero no en el grupo de comparación, y la reducción del 19% en los ingresos hospitalarios por la misma causa, también sugirieron un beneficio del zinc. Este mismo estudio sugiere que esta reducción podría deberse al efecto sistémico del Zn, probablemente mejorando la función inmune.^{19, 38}

En un ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, 270 niños de 2-23 meses fueron asignados al azar para recibir zinc elemental (20 mg al día) o placebo, además del manejo de los antibióticos estándar del hospital, hasta el alta. Se evaluaron el tiempo hasta el cese de la neumonía grave y el alta hospitalaria. El grupo que recibió zinc se redujo la duración de la neumonía grave (RR = 0,70, IC 95% 0,51 - 0,98), incluyendo la duración de los tirajes, la frecuencia respiratoria mayor de 50 por minuto, la hipoxia, y la duración general de la hospitalización (0,75, 0,57 - 0,99). La reducción media es equivalente a 1 día de hospitalización por neumonía grave. Ello demuestra que el tratamiento adyuvante con 20 mg de Zn por día acelera la recuperación de la neumonía grave, y podría ayudar a reducir la resistencia a antibióticos al disminuir la exposición a múltiples antibióticos, y disminuir las complicaciones y muertes cuando las drogas de segunda línea no están disponibles.⁴³



Figura 8. Incidencia de Infección Respiratoria Aguda baja por periodo estudiado.

Otro estudio clínico llevado a cabo en Bangladesh seleccionó 1665 niños pobres, con edades entre 60 días a 12 meses, los que fueron asignados al azar a zinc (70 mg) o placebo, por vía oral una vez por semana durante 12 meses. Los niños fueron evaluados semanalmente. Los resultados primarios fueron la tasa de neumonía y diarrea. Las tasas de otras infecciones de las vías respiratorias fueron los resultados secundarios. También se midieron el crecimiento, cobre sérico y la hemoglobina al final del estudio. El análisis fue por intención de tratar. 34 niños fueron excluidos antes de la asignación aleatorizada al grupo de tratamiento, porque tenían tuberculosis. 809 niños fueron asignados a zinc, y 812 a placebo. 103 niños en el grupo de tratamiento y 44 en el grupo de control se retiraron. Hubo significativamente menos casos de neumonía en el grupo de zinc que en el grupo control (199 frente a 286; RR 0,83, IC 0,73 -0,95 95%). Hubo dos muertes en el grupo de zinc y 14 en el grupo placebo ($p = 0,013$). No hubo muertes relacionadas con neumonía en el grupo de zinc y se presentaron diez en el grupo placebo. Las concentraciones de Cobre en suero y de hemoglobina no se vieron afectadas negativamente después de 10 meses de suplementar con zinc. Se concluyó que 70 mg de zinc por semana, reduce la mortalidad y la neumonía en los infantes. La incidencia de neumonía clínicamente confirmada, neumonía grave y otras enfermedades respiratorias fue menor en el grupo de tratamiento. El zinc puede ser progresivamente protector contra la enfermedad invasiva y más grave, y conduce a una re-

ducción del 85% en la mortalidad general, debida principalmente a neumonía. Los suplementos de Zn se asociaron también a una reducción en la incidencia de la otitis media.⁴⁴

En un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, 352 niños de 6 a 59 meses, con neumonía grave fueron asignados para recibir zinc (20 mg para ≥ 12 meses y 10 mg para los <12 meses) o placebo una vez al día durante siete días, además de los antibióticos estándar para neumonía grave. El tiempo a la normalización de la frecuencia respiratoria, la temperatura y la saturación de oxígeno no fue significativamente diferente entre los dos grupos. La letalidad fue de 7/176 (4,0%) en el grupo de zinc y 21/176 (11,9%) en el grupo de placebo: RR 0,33 (IC 0,15-0,76 95%), con una reducción de 0,67 (IC 0,24-0,85 95%), mientras que el número necesario a tratar fue de 13 pacientes. Entre los niños infectados por VIH, la mortalidad fue mayor en el grupo placebo (7/27) que en el de zinc (0/28). Entre los 127 niños no infectados por el VIH que reciben el placebo, la tasa de letalidad fue de 7/127 (5,5%), en comparación con 5/129 (3,9%) entre el grupo no infectado por VIH recibiendo zinc: RR 0,7 (IC 0,2, 2,2 95%). Los autores concluyen, que los suplementos de zinc en estos niños reducen significativamente la mortalidad. La diferencia en la mortalidad atribuible al efecto protector de la terapia de zinc, fue mayor entre los infectados por el VIH que los niños no infectados por el VIH.⁴⁵

4.4. Efectos de la suplementación del Zinc en desnutrición

El zinc adquiere especial connotación en los niños con desnutrición proteico-energética (o proteico-calórica). Las concentraciones plasmáticas en estos pacientes suele ser alrededor de la mitad de las correspondientes a los niños eutróficos. Su esencialidad en

el crecimiento, su función en la síntesis de ácidos nucleicos y proteínas, en la replicación celular y en el control del apetito, pueden explicar este vínculo. Su deficiencia limita la velocidad de ganancia



de peso y altera la composición corporal, generando un incremento del tejido adiposo con respecto al muscular, en niños que se recuperan de la desnutrición.^{47, 48}

La relación zinc-malnutrición está basada, además en la función de este micronutriente en 2 fenómenos característicos de la evolución del desnutrido: **la deficiencia inmunológica** y **la presencia de episodios diarreicos a repetición** en las etapas de compensación y descompensación.

La suplementación con zinc produce resultados favorecedores de crecimiento, en la recuperación inmunológica del desnutrido y en el manejo de sus episodios diarreicos, donde son plenamente admitidas sus ventajas. Además, el zinc estimula directamente el apetito por acción reguladora hipotalámica e incrementa la ingesta, lo que favorece la recuperación nutricional.

EVIDENCIA

Golden y Golden reportaron que su ingestión durante la recuperación nutricional, puede influir favorablemente tanto en la aceleración del crecimiento como en la composición de nuevo tejido, sobre todo en la masa celular activa.⁴⁹

Grandio y otros señalaron que la suplementación incrementaba significativamente el nivel de zinc plasmático y el peso para la talla.⁵⁰

Chevalier demostró que los niños suplementados alcanzaron una recuperación más rápida de la masa tímica y de su estado inmunológico en menor tiempo que los no suplementados.⁵¹ Cunningham Rundles atribuyó a la administración de zinc la mejoría de la función inmunitaria celular de sus pacientes.⁵²

En un estudio retrospectivo para evaluar los efectos de la suplementación con zinc en la recuperación immuno-nutricional de lactantes mal nutridos ingresados a un servicio de nutrición en el año 2006, se constituyeron dos grupos de estudio, suplementados y no suplementados con 28 pacientes cada uno, tomándose como variable, edad, antecedente de bajo peso al nacer, estadía hospitalaria, número de infecciones, días infectados, número de antibióticos utilizados y traslados a UCI. Los resultados muestran una estadía media hospitalaria, número de infecciones, días infectados, antibióticos utilizados y traslados a UCI, significativamente menor en los pacientes suplementados.⁵³

Unicef, en su guía de "Lineamientos Estratégicos para la Erradicación de la Desnutrición Crónica Infantil en América Latina y el Caribe" anota que "los estudios recientes en la Región y en otras partes del mundo han demostrado que la suplementación con zinc mejora el crecimiento de niñas y niños en familias de bajos ingresos, reduce la incidencia de infecciones y la mortalidad de menores de 5 años. En vista de que la mayor parte de la dieta de estos niños es de origen vegetal, es probable que la prevalencia de esta deficiencia en dichas poblaciones sea del orden del 40%. En estas poblaciones con ingresos bajos, el acceso a alimentos ricos en zinc puede ser difícil, además la fibra alimentaria y los fitatos, que suelen encontrarse en los cereales, los frutos secos y las legumbres, se unen al zinc y reducen su absorción..." La evidencia indica que las intervenciones deben concentrarse en el periodo de gestación y los tres primeros años de vida, lapso en el que ocurre la aceleración del crecimiento físico y del desarrollo incluyendo el desarrollo cognoscitivo e intelectual. A este lapso se le denomina también la "Ventana de Oportunidad" (Fig. 9).⁵⁴

La ventana de oportunidad: Curvas de peso para la Edad por continentes (Z - score)

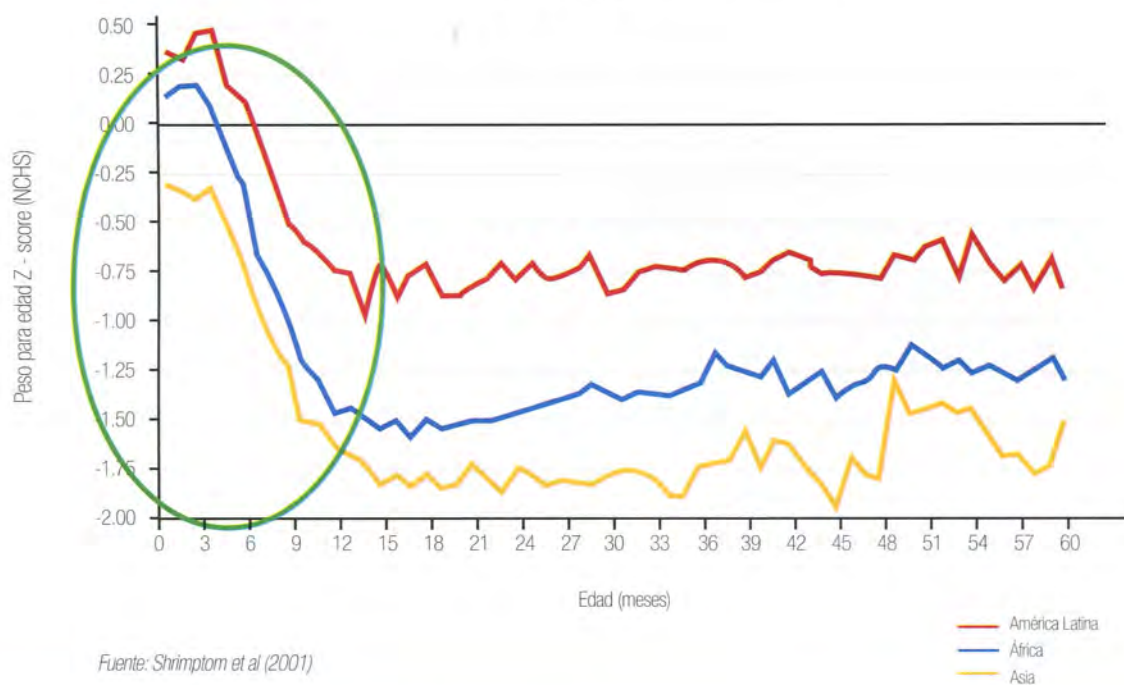


Figura 9. La ventana de oportunidad: Curvas de peso para la edad por continentes (Z - score).

4.5. Efectos de la suplementación del Zinc en apetito

El zinc es uno de los pocos nutrientes específicos respecto del cual hay antecedentes suficientes para relacionarlo con alteración de la conducta alimentaria. La suplementación con sulfato de zinc, es eficaz reduciendo la fatiga, mejorando el humor y regulando el apetito. El zinc activa áreas del cerebro para que este reciba y procese la información del sabor y del olor. En 1972 se demostró su importancia en el apetito, cuando investigadores demostraron alteraciones en la percepción del sabor correspondiéndose con el déficit de zinc. La anorexia también se ha relacionado con la falta de zinc, dado que responde

muy bien con un incremento en la ingesta de este mineral. En condiciones normales las aferentes vagales reciben y envían información al hipotálamo respecto al acontecer en el tubo digestivo. Esta información modula a ese nivel la liberación de Neuropéptido Y (NPY) y de Orexinas, que estimulan el apetito a nivel encefálico, y reducen la liberación de Proopiomelanocortina (POMC) que ejerce un efecto anorexígeno (Fig.10).^{55, 56}



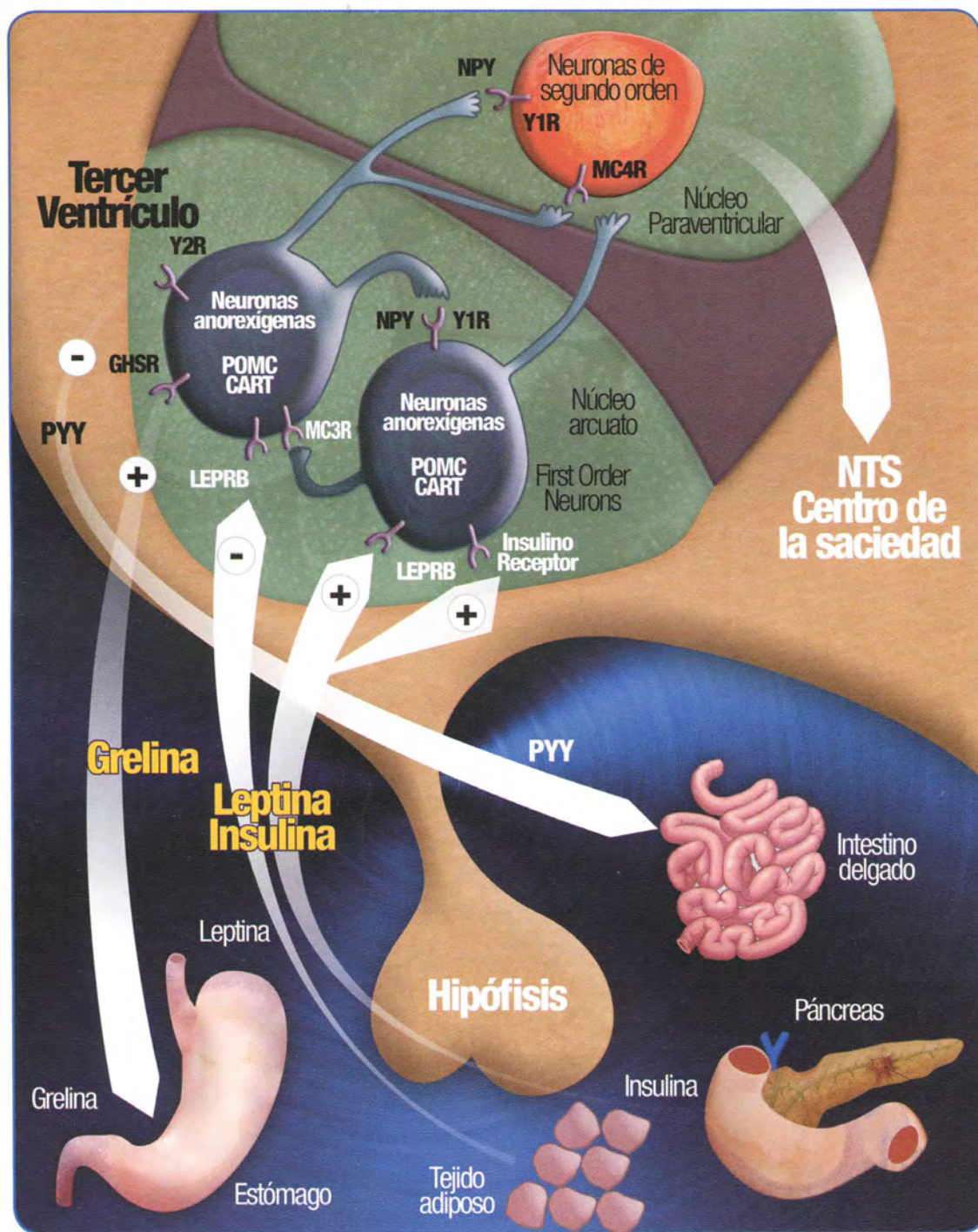


Figura 10. Regulación del apetito a nivel hipotalámico.

En el 2011, *Suzuki H y col*, demostraron que el sulfato de zinc por vía oral aumentó la expresión de neuropéptido Y (NPY) y ARNm de orexina, después de la administración. En contraste, la expresión de ARNm de POMC disminuyó.

Estos resultados indican que el zinc administrado por vía oral puede inducir la síntesis de los péptidos hipotalámicos, estimulando la ingesta de alimentos. La estimulación de la ingesta de alimentos se produjo solo 20 min después de la administración de zinc, se considera que ello ocurre cuando los péptidos orexígenos, tales como NPY y orexina, se empezaron a liberar desde los gránulos secretorios neuronales inmediatamente después de la administración del zinc. Los autores concluyeron que el zinc estimula la ingesta alimentaria en corto término, a través de aferentes vagales con subsecuentes efectos sobre los péptidos hipotalámicos asociados con la regulación del apetito.⁵⁷

La ghrelina es un péptido orexígeno abundantemente producido en el estómago, cuya actividad orexígena está mediada por el nervio vago aferente, y también es bloqueada por la administración central del antagonista del receptor NPY-Y1 y los anticuerpos anti-orexina. Por lo tanto, la actividad orexígena de la ghrelina periférica, puede ser mediada por el nervio vago aferente seguida por activación del

receptor de NPY Y1 central y del sistema de la orexina^{58,59,60} y por lo tanto, esta se asocia con la actividad orexígena de zinc.

Pérdida del apetito idiopática o por desnutrición: Los estudios de suplementación en diarrea y en desnutrición han demostrado que la suplementación con zinc reduce la pérdida del apetito y mejora el consumo de nutrientes.

Anorexia Nerviosa (AN): Los estudios clínicos han indicado que aproximadamente la mitad de todos los pacientes con AN son deficientes en zinc, y que los suplementos de zinc mejoran la ganancia de peso en los pacientes con AN.^{55,58,61} Además de la anorexia, otros trastornos cerebrales, como el deterioro de la memoria de consolidación, la ansiedad y la depresión, se han encontrado asociados con deficiencia de zinc.

Caquexia: La caquexia es un síndrome metabólico complejo asociado con una enfermedad subyacente, que se caracteriza por la pérdida de tejido muscular esquelético con o sin pérdida de la masa grasa.^{61,62} *Sirena et al*, propone que la respuesta de fase aguda puede mediar la redistribución de zinc y su acumulación en el tejido muscular esquelético y llevar a la activación de la vía de la ubiquitina-proteosoma que regula el catabolismo de las proteínas. Esta redistribución crónica priva a otros tejidos y órganos de zinc y compromete las funciones fisiológicas críticas del cuerpo.⁶²

4.6. Efectos de la suplementación del Zinc en el crecimiento y desarrollo

El zinc es un oligoelemento de gran importancia para el desarrollo humano tanto prenatal como postnatal, y su suplementación es efectiva para inducir al crecimiento y al aumento de la ingesta calórica. Las funciones más reconocidas del zinc en relación con el crecimiento y el desarrollo se relacionan con la síntesis de proteínas, de ARN y ADN, elementos que se consideran críticos para la proliferación celular, el crecimiento, la diferenciación y el metabolismo.⁶³

Algunos estudios han demostrado que el zinc tiene una estrecha relación con el sistema endocrino, que sostiene el crecimiento normal, las características sexuales secundarias, la función reproductiva y tiroidea. Por lo tanto, la deficiencia de Zn no solo provoca retraso del crecimiento, sino que también retrasa la maduración sexual, produce hipogonadismo, y disfunción de la tiroides.



Así mismo, se ha demostrado tanto en estudios animales como en humanos que los iones de zinc (Zn^{2+}) están presentes en altas concentraciones en los somatotrofos de la hipófisis anterior. El zinc se encuentra principalmente formando parte de la hormona de crecimiento (GH) y en los gránulos secretores de la misma, y se conoce que el zinc induce la dimerización de la GH; asociando dos iones de Zn por dímero de GH en una forma cooperativa. Este dímero es más estable que la GH monomérica y este complejo se considera importante para el almacenamiento de la GH en los gránulos secretores.⁶⁴

Sayeg *et al.*,⁶⁵ establecieron que el zinc posee efecto sobre los niveles del factor de crecimiento semejante a la insulina tipo I (IGF-1) en la maduración esquelética. Díaz-Gómez *et al.*,⁶⁶ en un estudio doble ciego, reconocen que la suplementación con zinc, tiene un efecto positivo en el crecimiento lineal del niño que nace prematuro. En lactantes con bajo peso, un estudio controlado doble ciego, confirmó un efecto positivo antropométrico, psicomotor y mental, con el aporte de zinc a edades tempranas.⁶⁷ (Ver Fig. 3).

Un estudio prospectivo,⁶⁸ publicado en el 2007, no encontró efecto alguno en el crecimiento o ganancia de peso de los pacientes suplementados con zinc, pero si se hizo evidente un efecto importante en el desarrollo motor, sobre todo entre el tercero y el sexto mes, donde se supone que el efecto de la alimentación complementaria tiene una influencia decisiva. Estos resultados coinciden con los de Bhatnagar *et al.*,⁶⁹ quienes plantean que la suplementación con zinc resulta en un mejor desarrollo motor en niños con bajo peso al nacer. Estos autores a su vez, sugieren que el zinc es un oligoelemento cuya deficiencia puede afectar el desarrollo cognitivo, y provocar un déficit de la atención, de la actividad del niño y de su desarrollo neurofisiológico, dado que es esencial para la neurogénesis, la migración neuronal y la sinaptogénesis, y que su deficiencia puede interferir con la neurotransmisión y el comportamiento neurofisiológico.

La deficiencia de zinc también afecta el metabolismo y la concentración de la GH, lo que a su vez también se asocia con cambios en las concentraciones de Zn en la sangre, orina y otros tejidos. En los pacientes con deficiencia de GH, la concentración plasmática media Zn estuvo dentro de límites normales antes del tratamiento, pero se redujo significativamente después de 4 a 12 meses de administración de GH. La excreción urinaria de Zn fue significativamente mayor que la de los controles antes del tratamiento y se redujo después de la terapia con GH.⁷⁰ Los datos sugieren que existe un aumento de las necesidades de Zn durante las fases de recuperación del crecimiento o crecimiento acelerado por la GH, y que esta podría promover la absorción intestinal de Zn.

Siklar *et al.*⁷¹ investigaron el estado nutricional de Zn en pacientes prepúberes con deficiencia de GH que recibían tratamiento de remplazo. Midieron los niveles de Zn eritrocitario e informó que cerca del 50% presentaban deficiencia de Zn. La velocidad de crecimiento durante el tratamiento con GH fue mayor en los niños con niveles de Zn eritrocitario normal que en aquellos con bajas concentraciones. También mostraron que la suplementación con Zn oral mejoró la velocidad de crecimiento de los niños deficientes de GH con deficiencia de Zn. Por lo tanto, sería adecuado realizar suplementación con zinc en aquellos pacientes que requieren tratamiento con GH, o considerar la posibilidad de deficiencia de zinc ante pacientes con retardo del crecimiento.

La presencia de grandes cantidades de Zn en el tejido óseo sugiere que este ion también juega un papel importante en el desarrollo del sistema esquelético. El Zn tiene un efecto estimulador sobre la formación ósea y la mineralización, es necesario para la actividad de la fosfatasa alcalina (FALC), enzima producida principalmente por los osteoblastos cuya función es favorecer la deposición de calcio en la diáfisis ósea.⁷²

4.7. Otros efectos de la suplementación con Zinc

El zinc se ha utilizado en la prevención y tratamiento de la Degeneración Macular Asociada con la Edad, combinado con otros micronutrientes, entre ellos la vitamina E y C. También se ha utilizado en terapia combinada para el tratamiento de la alopecia, como coadyuvante.

Un campo en que se utiliza frecuentemente es en el tratamiento de los trastornos de la **Fertilidad Masculina**, dado que se considera al zinc un catión específico del plasma seminal dotado de poder bactericida, y que es necesario para estabilizar la condensación de la cromatina en los espermatozoides.

Se ha demostrado que el O₂ estimula la hiperactivación del espermatozoide humano inhibiendo la acción de la superóxido dismutasa (SOD),⁷⁵ con acumulación de especies reactivas de oxígeno (ERO) que inician un bajo nivel de peroxidación lipídica en la membrana plasmática del espermatozoide, generando condiciones que mejoran la actividad de la fosfolipasa A₂; creando de esta manera, la fluidez de membrana necesaria para los eventos de fusión asociados con la fertilización.⁷⁶ Pero, la formación de ERO en exceso produce un desequilibrio con la capacidad antioxidante del espermatozoide, e inicia una reacción en cadena que propaga el efecto oxidativo a través de toda la membrana y de los demás espermatozoides; perdiéndose la fluidez de la membrana y la capacidad de los espermatozoides para realizar el proceso de reacción de acrosoma. Para contrarrestar este efecto se requiere de la enzima superóxido dismutasa (SOD), la cual es dependiente de zinc.

Por otro lado, el zinc juega un papel preponderante en la esteroidogénesis y el desarrollo testicular, en el consumo de oxígeno por parte de los espermatozoides, el grado de condensación de

la cromatina nuclear espermática, la reacción del acrosoma y la conversión de testosterona a dihidrotestosterona. Así, la deficiencia crónica de zinc se asocia con oligospermia y disminución de los niveles séricos de testosterona.

*Kvist et al.*⁷⁷ encontraron que las concentraciones de zinc en el plasma seminal fueron menores en los hombres con subfertilidad idiopática en comparación con los controles fértiles. Niveles bajos de zinc seminales se han correlacionado con una disminución de la fertilidad potencial. Además, se ha demostrado que los hombres con recuento de espermatozoides <20 millones de células por mililitro tenían concentraciones plasmáticas de zinc seminal ligeramente inferior en comparación con los hombres con recuentos normales.⁷⁸

Más recientemente, *Wong WY y cols.* Encontraron un incremento del 74% en el recuento de espermatozoides normales y un incremento del 3% en la morfología normal en hombres subfértiles después de la suplementación de ácido fólico en combinación con sulfato de zinc.⁷⁹

En otro estudio se investigó el efecto del sulfato de zinc oral (220 mg, equivalentes a 50 mg de zinc elemental) durante 4 meses sobre los niveles de séricos y seminales de zinc, y los parámetros seminales, en catorce hombres infértiles (edad 24 a 45 años) con oligospermia idiopática (recuento de espermatozoides <a 40 millones/ml). Los niveles séricos de zinc se mantuvieron esencialmente inafectados, sin embargo, los niveles de zinc seminales aumentaron significativamente. Hubo una mejora significativa en recuento de espermatozoides, el número de espermatozoides con motilidad progresiva y normal, y la actividad de la fosfatasa ácida.⁸⁰



5 Zinc: ingesta diaria recomendada

Como se ha visto hasta el momento, el consumo de zinc tiene un impacto positivo en una serie de condiciones médicas y en la salud en general. Debido a esto y a otros potenciales efectos benéficos en la salud, UNICEF y la OMS propenden por el establecimiento de un aporte adecuado de zinc en diarrea, tanto aguda como persistente y como coadyuvante en el tratamiento de la desnutrición y alteraciones del crecimiento y desarrollo infantil, considerándose en estos casos suplementación con dosis superiores a la de la ingesta mínima diaria recomendada de Zinc.

Las recomendaciones de nutrientes (RDA = Recommended Dietary Allowance o IDR = Ingesta Diaria Recomendada) se definen como los niveles de ingesta de nutrientes considerados esenciales, según el criterio de los comités nacionales e internacionales que los establecen en base a los conocimientos científicos, y que cubren las necesidades conocidas de prácticamente todas las personas sanas. Los valores de ingesta diaria recomendada de zinc, de acuerdo a la edad y ciertas circunstancias especiales, pueden verse en la Tabla 1.

Desde el año 2004, la declaración conjunta de OMS y UNICEF recomiendan la suplementación con zinc elemental 10 mg/día en niños menores de 6 meses de edad y de 20 mg/día en mayores de 6 meses, para el tratamiento de la enfermedad diarreica. Igual dosis es recomendada para el manejo de los trastornos nutricionales y del crecimiento y desarrollo, aunque en algunos casos se recomienda una dosis ponderal de 1 a 3 mg/kg.

La suplementación en diarrea se considera por el término mínimo de 14 días, pero en general se recomienda una suplementación por mayor tiempo, para conseguir no solo mejorar el cuadro diarreico, sino fortalecer el sistema inmune y prevenir la recurrencia de la EDA, así como de otros procesos infecciosos.

En casos de desnutrición, alteraciones del crecimiento y desarrollo y fortalecimiento del sistema inmune se recomienda su administración por un lapso de 3 a 6 meses, de acuerdo a los resultados de los estudios.

TABLA 1. Ingestas recomendadas de Zn

Grupo de edad	Zn (mg/día)	Grupo de edad	Zn (mg/día)
Lactantes		Mujeres	
0 - 6 meses	2	9 - 13 años	8
7 - 12 meses	3	14 - 18 años	9
Niños		19 - >70 años	8
1 - 3 años	3	Embarazo	
4 - 8 años	5	≤18 años	12
Hombres		19 - 50 años	11
9 - 13 años	8	Lactancia	
14 - >70	11	≤18 años	13
		19 - 50 años	12

6 Perfil de seguridad del sulfato de zinc

Los límites entre ingestas deficitarias y tóxicas de zinc parecen bastante amplios, lo que sugiere que el refuerzo de la dieta con Zn podría ser una sencilla solución a la baja disponibilidad de este. El principal efecto tóxico del zinc parece derivar de su interferencia con el metabolismo normal de cobre, lo que conduce a una anemia por deficiencia de este en caso de nutrición parenteral o en personas con ingestas prolongadas superiores a 150 mg/día. Otras alteraciones podrían consistir en erosiones gástricas, depresión del sistema inmune y disminución del colesterol plasmático unido a las proteínas de alta densidad. Se reportan como otros efectos tóxicos náuseas, vómitos, diarreas, fiebre y letargia, situaciones poco frecuentes por el amplio margen existente entre ingesta normal y

tóxica, señalándose que los efectos adversos aparecen solo cuando se ingiere en cantidades superiores a 4 u 8 g de zinc.⁸¹

Según los resultados de los estudios aquí citados, la suplementación con zinc es segura. Las reacciones adversas debidas a la ingesta de zinc son mínimas, y en ningún estudio se han reportado eventos adversos serios. Ningún evento adverso ha resultado en discontinuación del tratamiento. Los eventos más frecuentes en los estudios fueron de carácter leve como náuseas, vómitos, dolor de cabeza, somnolencia, úlcera gástrica, y sabor metálico.³⁷ En varios estudios donde se utilizaron diversas sales de zinc, el sulfato fue mejor tolerado induciendo menos vómitos que el gluconato o el acetato de zinc.



7 Conclusiones

La suplementación con zinc, ha demostrado ser segura y efectiva en el manejo de la enfermedad diarreica aguda, en la prevención y tratamiento adyuvante en infecciones respiratorias altas y bajas, en el tratamiento de la anorexia infantil idiopática, en la desnutrición y en las alteraciones del crecimiento y desarrollo infantil. Ello ha llevado a su recomendación en estos aspectos y al respaldo de la UNICEF y de la OMS (y OPS), en el manejo de la enfermedad diarreica, la desnutrición y alteraciones del crecimiento infantil. Sin embargo, se considera por diversos autores, que la influencia en estas alteraciones se debe principalmente al efecto que tiene la suplementación con zinc, en los pacientes deficientes, sobre el sistema inmune, mejorando la respuesta inmune innata, la integridad de las barreras naturales, como piel y mucosas, e incrementando el número y la función de las células fagocíticas y natural Killer. Así mismo, su efecto en la respuesta inmune adaptativa, donde es esencial para la maduración de los linfocitos T al actuar como cofactor de la Timulina, al igual que es requerido para que ocurra el fenómeno de presentación de antígenos, mediante el que se produce la activación de los linfocitos T, induciéndolos a producir las citoquinas que disparan dicha respuesta: IL-1, FNT- α e IF γ . Es a través de estas, que se activan los linfocitos B y se amplifica la

respuesta atrayendo a macrófagos, neutrófilos y otras células inflamatorias que ayudan a combatir el germen o gérmenes causantes de la agresión al organismo.

Es de esta forma que el Zinc favorece la reducción de los episodios diarreicos, previene las recurrencias, reduce la incidencia de infecciones respiratorias, así como otras infecciones; favorece la recuperación de las mucosas y mejora el estado nutricional. La indicación del zinc como modulador del sistema inmune está respaldada por un cúmulo de estudios clínicos tanto en animales como en humanos que han demostrado la favorabilidad de suplementar con zinc en la salud humana.

Además, el sulfato de zinc es una de las sales que más aporta zinc elemental, es bien tolerada y con escasos efectos adversos. De tal forma que se constituye en el suplemento esencial para pacientes que lo requieran, ya sea por presentar déficit, o por aumentos de las demandas de este micronutriente, como en el caso de diarreas, ancianos, niños prematuros, mujeres durante la lactancia, pacientes inmunodeficientes o con infecciones a repetición y en retraso del crecimiento y desarrollo.

8 Información para prescribir

Fortzink® - Sulfato de Zinc

COMPOSICIÓN

Fortzink® Jarabe: Cada 5 ml de sulfato de zinc monohidratado equivalen a 20 mg de zinc elemental.

Fortzink® Gotas: Cada 30 gotas (1 ml) de sulfato de zinc monohidratado equivalen a 10 mg de zinc elemental.

Fortzink® Cápsulas: Cada cápsula blanda de gelatina contiene sulfato de zinc monohidratado equivalente a 20 mg de zinc elemental.

INDICACIONES

Coadyuvante en el tratamiento de la diarrea aguda y persistente durante 10 a 14 días para prevenir la recaída.

Tratamiento de la deficiencia de zinc.

VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Oral.

MECANISMO DE ACCIÓN

Efectos biológicos del zinc:

Los beneficios complementarios de zinc en niños con diarrea se deben a que este micronutriente, es esencial para la síntesis de proteínas, el crecimiento y la diferenciación celular, el buen funcionamiento del epitelio intestinal, la reparación de los tejidos lesionados, una mejor absorción de sodio y agua, a la vez que es considerado indispensable para la utilización adecuada de la vitamina A.

El zinc tiene un papel importante en la resistencia a las infecciones; su deficiencia compromete múltiples aspectos del sistema inmune, desde la integridad de la piel y mucosas como barrera, hasta la regulación genética al interior de los linfocitos. Es un elemento crucial para el normal desarrollo de las células mediadoras de la inmunidad no específica como los neutrófilos y las células asesi-

nas naturales. La deficiencia de zinc también afecta la inmunidad adquirida por comprometer la actividad funcional de los linfocitos T, la activación y producción de citoquinas, y la función de los macrófagos por lo cual se afecta la fagocitosis.

El zinc es importante en cada una de las etapas de la división celular ya que es necesario para la actividad de las polimerasas del DNA y RNA, para la síntesis de proteínas y de muchas otras enzimas y para estabilizar las moléculas de los ácidos nucleicos. También es importante para el crecimiento y desarrollo normal de los niños con y sin diarrea. Su deficiencia está asociada con un mayor riesgo de infecciones gastrointestinales, efectos adversos sobre la estructura y la función del tracto gastrointestinal.

DOSIS Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Niños mayores de 6 meses: 1 cucharadita (5 CC) de sulfato de zinc (20 mg) al día, antes o después de la comida.

Niños menores de 6 meses: 1 ml de sulfato de zinc gotas orales, una vez al día, antes o después de la comida.

Niños mayores de 12 años y adultos: 1 cápsula de sulfato de zinc (20 mg) al día, antes o después de la comida.

FARMACOCINÉTICA

La absorción y excreción del zinc están controladas por mecanismos homeostáticos no muy bien conocidos, y dependen del estado nutricional del individuo y de la integridad del intestino. Entre el 20 y el 30% del zinc ingerido se absorbe a nivel intestinal, principalmente en el duodeno y yeyuno. La absorción es regulada por la síntesis de una proteína intestinal denominada metalotioneína,

DESARROLLO
ÚNICO

I&D PROCAPS

EXCLUSIVO

que tiene la capacidad de ligar diferentes metales como el Zn, Cu y Cd, y que actúa como ligando que amortigua la absorción del Zn. La absorción también depende de las cantidades de Zn en la dieta y la de la composición de la misma en cuanto a la presencia de sustancias inhibidoras o favorecedoras de la absorción, tales como la fibra y los fitatos que forman complejos y disminuyen su absorción.

La absorción hacia el enterocito tiene lugar mediante dos mecanismos: un proceso saturable mediado por la proteína transportadora, que funciona más eficientemente cuando las concentraciones de zinc en la luz intestinal son bajas; y un mecanismo de difusión pasiva a nivel paracelular, que depende de las concentraciones y ocurre solo cuando hay una ingesta elevada. Una vez dentro de los enterocitos es llevada a la circulación entero hepática y luego a la circulación sistémica para distribuirse en las diferentes células de organismo. La leche materna contiene una sustancia facilitadora de la absorción del zinc. El zinc y el cobre compiten por la enzima transportadora en la membrana de los enterocitos y por los sitios de unión en la albumina plasmática.

El zinc está distribuido ampliamente en el cuerpo con altas concentraciones encontradas en músculo, huesos, piel, ojos y fluidos prostáticos. El 50% se encuentra depositado en los huesos. Otros tejidos con importantes concentraciones de zinc son: el tracto uveal, los espermatozoides, el pelo, las uñas, el hígado y el riñón. No existe en el organismo un depósito del zinc. No obstante, el zinc está ampliamente distribuido.

La concentración plasmática normalmente oscila alrededor de 90 µg/dL, por debajo de 60 µg/dl, se considera que existe deficiencia. En el plasma se encuentra unido 60% en forma lábil a la albúmina y en 40% unido firmemente a las globulinas.

El zinc se excreta por las heces, a donde llega a través de las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales, correspondiendo a la

mayoría del zinc eliminado, y en menos de un 2% por la orina. Las pérdidas renales aumentan en pacientes con nefrosis, alcoholismo, cirrosis hepática y con estados de estrés metabólico.

FARMACODINAMIA

El Zn posee una serie de propiedades bioquímicas que lo hacen participe de un gran número de procesos metabólicos. El aporte de este elemento por debajo de las cantidades apropiadas puede interferir con la función celular en gran variedad de órganos y vías metabólicas. Toma parte en la actividad catalítica de más de 300 enzimas del organismo: La deshidrogenasa láctica, la anhidrasa carbónica, las fosfatasas alcalinas, las polimerasas del DNA y del RNA. Así mismo, el zinc es determinante de la estructura enzimática y de sus funciones reguladoras y catabólicas.

Participa en el normal sistema inmune y en el mantenimiento funcionamiento del de las barreras mucosas y epiteliales. Así mismo, participa en la reproducción celular y en la síntesis de proteínas.

CONTRAINDICACIONES

Fortzink® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al zinc.

INTERACCIONES

La absorción del zinc puede ser disminuida por penicilinas, preparados que contienen fósforo, tetraciclinas, y altas dosis de hierro, cobre, aluminio y cadmio. Los suplementos de zinc reducen la absorción de cobre, hierro, penicilina, fluoroquinolonas y tetraciclinas.

REACCIONES ADVERSAS

Los estudios han demostrado que los suplementos de zinc son seguros. Se han reportado escasos efectos adversos de carácter leve como náuseas, vómitos, dolor de cabeza, somnolencia, úlcera gástrica y sabor metálico.

SITUACIONES ESPECIALES

Embarazo: La suplementación con zinc reduce los riesgos durante el embarazo y el alumbramiento, y los recién nacidos tienen un mejor desarrollo físico y mental. Estudios clínicos han demostrado reducción del bajo peso al nacer y del retardo del crecimiento intrauterino mediante suplementación con zinc.

Lactancia: En la leche materna la concentración varía entre 1 y 3 mg/litro, siendo más elevada en los periodos tempranos de la lactancia. Si la lactancia exclusiva se prolonga más de 6 meses, no es suficiente para satisfacer las necesidades del niño. Esto se puede corregir mediante suplementación a la madre o al infante.

Sobredosis: Los casos de sobredosis por sulfato de zinc son raros. La intoxicación por este elemento es poco frecuente salvo en el ámbito industrial, o cuando se administran suplementos en dosis altas, 100 a 300 mg/día de zinc elemental. Sin embargo, la administración continua de zinc puede interferir con la absorción de cobre y hierro, y dosis continuas de 50 mg/día han mostrado reducir las concentraciones plasmáticas de HDL. En dosis muy altas (> 2 g/día) puede ser corrosivo y ocasionar irritación gastrointestinal.

PRECAUCIONES

Síntomas como dolor abdominal, dispepsia, náuseas y vómitos, son particularmente comunes cuando se consume en ayunas, por lo que se recomienda su ingesta antes de las comidas.

CONSERVACIÓN

Mantener en un lugar fresco entre a menos de 30°C, sin humedad, lejos de fuentes de calor y luz directa. No dejar al alcance de los niños.

PRESENTACIONES

Fortzink® Jarabe: Frasco por 120 ml, cada 5 ml contienen 20 mg de zinc elemental. Reg. INVIMA 2013M-0014517.

Fortzink® Gotas: Frasco por 30 ml, cada ml (30 gotas) contienen 10 mg de zinc elemental. Reg. INVIMA 2013M-0014516.

Fortzink® CBG: Caja por 20 cápsulas, cada cápsula contiene 20 mg de zinc elemental. Reg. INVIMA 2013M-0014612.

CONDICIÓN DE VENTA

Producto de venta libre.



10 Referencias

1. Barceloux DG. Zinc. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(2):279-292.
2. Merck. Manual de diagnóstico y terapéutica. Ed. Merck Sharp & Dohme. Research Labor, 1980.
3. Kido T, Tsuritani I, Honda R. Selenium, zinc, copper and cadmium concentration in livers and kidneys of people exposed to environmental cadmium. *J Trace Elem Electroly* 1988; 2:101-104.
4. Freijoso E, Cires M. Revisión sobre el Zinc. Consulta terapéutica-CDF. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2000.
5. Prasad AS, Bao B, Beck FW, Sarkar FH. Zinc activates NF-kappaB in HUT-78 cells. *J Lab Clin Med*. 2001 Oct; 138(4):250-6.
6. Prasad AS, Miale A, Farid Z, et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia; hypogonadism and dwarfism. *J Lab Clin Med* 1963; 61:537-549.
7. De Juana Velasco P, Bermejo Vicedo MT. Vitaminas y oligoelementos en nutrición artificial. En: Celaya Pérez S, ed. Tratado de nutrición (Tomo 1). Madrid: Aula Médica 1998; 261-77.
8. Shenkin A. The key role of micronutrients. *Clin Nutr* 2006; 25 (1): 1-13
9. Frieden, E. 1985. New perspectives on the essential trace elements. *J Chem. Edu.* 62:917-923
10. Vallee, BL. Metabolic role of zinc. *J Am Med Assoc* 1956; 162: 1053.
11. Klug A, Rhodes D. Zinc fingers: A novel protein motif for nucleic acid recognition. *Trends Biochem Sci* 1987; 464-469.
12. Cousins RJ, Luzzi JP, Lichten LA. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J Biol Chem* 2006; 281:24085-9.
13. Thirumoorthy, N, Manisenthil-Kumar, K.T., Shyam-Sundar, A., et al. 2007. Metallothionein: an overview. *World. J. Gastroenterol.* 13:993-996.
14. Sian L, Mingyan X, Miller LV, Tong L, Krebs NF, Hambidge KM. Zinc absorption and intestinal losses of endogenous zinc in young Chinese women with marginal zinc intakes. *Am J Clin Nutr* 1996;63:348-53.
15. Singh A, Smoak BL, Patterson KY, Lemay LG, Veillon C, Deuster PA. Biochemical indices of selected trace minerals in men: effect of stress. *Ann J Clin Nutr* 1991; 53: 126-31.
16. A. Brocard, B. Dréno; Innate immunity: a crucial target for zinc in the treatment of inflammatory dermatosis; *J Eur Acad of Dermatology and Venereology*; 2011, 25, 1146-1152
17. Ferguson AC. Prolonged impairment of cellular immunity in children with intrauterine growth retardation. *J Pediatr* 1978;93:52-6.
18. Prasad, A.S., Meftah, S., Abdallah, J., Kaplan, J., Brewer, G.J., Bach, J.F., Dardenne, M., 1988. Serum thymulin in human zinc deficiency. *J. Clin. Invest.* 82, 1202-1210.
19. Sazawal, S., Black, R.E., Bhan, M.K., Bhandari, N., Sinha, A., Jalla, S., 1998. Zinc supplementation reduces the incidence of acute lower respiratory infections in infants and preschool children: a double blind controlled trials. *Pediatrics* 102, 1-5.
20. Prasad, A.S., Beck, F.W.J., Kaplan, J., Chandrasekar, P.H., Ortega, J., Fitzgerald, J.T., Swerdlow, P., 1999. Effect of zinc supplementation on incidence of infections and hospital admissions in sickle disease (SCD). *Am. J. Hematol.* 61, 194-202.
21. Prasad, A.S., Beck, F.W.J., Bao, B., Fitzgerald, J.T., Snell, D.C., Steinberg, J.D., Cardozo, L.J., 2007. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am. J. Clin. Nutr.* 85 (3), 837-844.
22. Prasad, A.S., Bao, B., Beck, F.W.J., Kucuk, O., Sarkar, F.H., 2004. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic. Biol. Med.* 37, 1182- 1190.
23. Walsh CT, Sandstead HH, Prasad AS, Newberne PM, Fraker PJ. Zinc health effects and research priorities for the 1990's. *Environ Health Perspect* 1994; 102:5-46.
24. Fraker PJ, Gershwin ME, Good RA, Prasad A. Interrelationships between zinc and immune function. *Fed Proc* 1986; 45:1474-9.
25. Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998, 68(Suppl. 2):447S-463S.
26. Patel AB, Dhande LA, Rawat MS. Therapeutic evaluation of zinc and copper supplementation in acute diarrhea in children: double blind randomized trial. *Indian Pediatrics* 2005; 42(5):433-42.
27. 7 Bahl, R., et al., 'Effect of zinc supplementation on clinical course of acute diarrhoea' - Informe de una reunión, Nueva Delhi, 7-8 de mayo de 2001. *Journal of Health, Population and Nutrition*, vol. 19, No. 4, diciembre de 2001, pp. 338-346.
28. Claeson M, Merson MH. Global progress in the control of diarrheal diseases. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(5):345-355
29. Bhutta, Z.A., Black, R.E., Brown, K.H., et al., 'Prevention of diarrhoea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: Pooled analysis of randomized controlled trials', Grupo de Investigación sobre el Zinc, *Journal of Pediatrics*, vol. 135, No. 6, diciembre de 1999, pp.689-697.
30. Baqui AH, Black RE, El Arifeen S, Yunus M, Chakraborty J, Ahmed S, et al., et al. Effect of zinc supplementation started during diarrhoea on morbidity and mortality in Bangladeshi children: community randomised trial. *BMJ* 2002; 325:1059- doi:10.1136/bmj. 325.7372.1059 pmid: 12424162
31. Rakesh Aggarwal, John Sentz and Mark A. Miller; Role of Zinc Administration in Prevention of Childhood Diarrhea and Respiratory Illnesses: A Meta-analysis; *Pediatrics* 2007;119; 1120; DOI: 10.1542/peds.2006-3481.
32. Lukacki M, Thomas R. and Aranda J; A Meta-analysis of the Effects of Oral Zinc in the Treatment of Acute and Persistent Diarrhea; *Pediatrics* 2008;121;326 DOI: 10.1542/peds.2007-0921
33. Jiménez R, Sagaró E, Trujillo ME. Estudio prospectivo controlado del efecto de la terapia combinada Polivit-sulfato de zinc en el lactante con bajo peso al nacer. Forum de Ciencia y Técnica. Universidad Médica de la Habana; 2003.

34. Fischer W, Christa L and Black R. E; Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes; *International Journal of Epidemiology* 2010;39:163-169 doi:10.1093/ije/dyq023
35. Mazumder S, Taneja S, Black R et al; Effectiveness of zinc supplementation plus oral rehydration salts for diarrhoea in infants aged less than 6 months in Haryana state, India; *Bulletin of the World Health Organization* 2010;88:754-760. doi: 10.2471/BLT.10.075986.
36. Iannotti LL, Zavaleta N, León Z, Huasquihe C, Shankar AH, Caulfield LE. Maternal zinc supplementation reduces diarrheal morbidity in peruvian infants. *J Pediatr* 2010; 156: 960-964
37. Lazzarini M, Rortiani L; Oral zinc for treating diarrhoea in children (Review); *The Cochrane Library* 2013, Issue 1
38. 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.
39. Sempertegui F, Estrella B, Correa E, et al. Effects of short-term zinc supplementation on cellular immunity, respiratory symptoms, and growth of malnourished Equatorian children. *Eur J Clin Nutr* 1996; 50:42-6.
40. 21 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.
41. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: randomized controlled trial in an urban slum. *Br Med J* 2002; 324:1358-62
42. 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
43. W Abdullah Brooks, M Yunus, Mathuram Santosham, M A Wahed, Kamrun Nahar, Sultana Yeasmin, Robert E Black; Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial; *Lancet* 2004; 363: 1683-88
44. W Abdullah Brooks, Mathuram Santosham, Aliya Naheed, Robert E Black 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
45. M. G Srinivasan, G. Ndeez, Cordelia K. Mbojana S. Kiguli, G. S Bimenya, V. Nankabinwa, J. K Tumwine; Zinc adjunct therapy reduces case fatality in severe childhood pneumonia: a randomized double blind placebo-controlled trial; *BMC Medicine* 2012, 10:14 doi:10.1186/1741-7015-10-14
46. Novick SG, Godfrey JC, Godfrey NJ, et al. How does zinc modify the common cold? Clinical observations and implications regarding mechanisms of action. *Med Hypotheses* 1996;46:295-302.
47. Tortolero de Alesópulos M. Zinc y otros oligoelementos: un enfoque práctico. En: V Simposio de Nutrición: Venezuela entre el exceso y el déficit. Caracas: Fundación Cavendes; 1995:165-73.
48. Hambidge KM. Trace element requirement in premature infants. En: Leibel E, ed. *Textbook of gastroenterology and nutrition in infancy*. 2 ed. New York: Raven; 1989:393-401.
49. Golden MH, Golden BE. Effect of zinc supplementation on the dietary intake, rate of weight gain and energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition. *Am J Clin Nutr* 1981;34:900-6.
50. Grandío Zequeira Q, Alfonso Novo L, Amador García M, Sánchez Peralta L. Efecto de la suplementación con zinc en la recuperación nutricional. *Rev Cubana Pediatr* 1995;67 (1):29-36.
51. Chevalier P. Zinc and duration of treatment of severe malnutrition. *Lancet* 1995;345:1046-7.
52. Cunningham- Rundles S. Zinc modulation of immune function: specificity and mechanics of interaction (Editorial). *J Lab Clin Med* 1996;128 (1):9-11.
53. Carlos M. Hernández F., Arnaldo Izquierdo E.; Beneficios de la suplementación con zinc en la rehabilitación nutricional de los lactantes desnutridos; *Rev Cub Aliment Nutr* 2009;19(2):281-289
54. UNICEF TACRO, Panamá Enero 2008; Lineamientos Estratégicos para la Erradicación de la Desnutrición Crónica Infantil en América Latina y el Caribe. Guías para Líneas de Acción; disponible en: [http://www.unicef.org/lac/final_estrategia_nutricion\(2\).pdf](http://www.unicef.org/lac/final_estrategia_nutricion(2).pdf)
55. Shay DK, Mangian HF. Neurobiology of zinc-influenced eating behavior. *J Nutr* 2000; 130: 1493S-9S.
56. Sakurai T, Amemiya A, Ishii M, Matsuzaki I, Chemelli RM, Tanaka H, et al. Orexins and orexin receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998; 92: 573-85.
57. Suzuki H, Asakawa A, Li JB, Tsai M, Amitani H, Ohnata K, Komai M, Inui A.; Zinc as an appetite stimulator - the possible role of zinc in the progression of diseases such as cachexia and sarcopenia; *Recent Pat Food Nutr Agric*. 2011 Sep;3(3):226-31.
58. Ohnata K, Takemoto M, Kawanago M, Fushimi S, Shirakawa H, Goto T, et al. Orally administered zinc increases food intake via vagal stimulation in rats. *J Nutr* 2009; 139: 611-6.
59. Inui A, Asakawa A, Bowers CY, Mantovani G, Laviano A, Meguid MM, et al. Ghrelin, appetite, and gastric motility: the emerging role of the stomach as an endocrine organ. *FASEB J* 2004; 18: 439-56.
60. Asakawa A, Inui A, Kaga T, Yuzuriha H, Nagata T, Ueno N, et al. Ghrelin is an appetite-stimulatory signal from stomach with structural resemblance to motilin. *Gastroenterology* 2001; 120: 337-45.
61. Casper RC, Kirschner B, Sandstead HH, Jacob RA, Davis JM. An evaluation of trace metals, vitamins, and taste function in anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1801-8.
62. Siren PMA, Siren MJ. Systemic zinc redistribution and dyshomeostasis in cancer cachexia. *J Cachex Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 23-33.
63. Castillo-Durán C, Perales CG, Hertrampf ED, Marín VB, Rivera FA, Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr* 2001; 138: 229-235.
64. Cunningham B, Mulkerin M, Wells J.; Dimerization of human growth hormone by zinc; *Science*. 1991;253:545- 548.
65. Sayeg-Porto MA, Oliveira HP, Cunha AJ, Miranda G, Guimarães MM, Oliveira WA, et al. Linear growth and zinc supplementation in children with short stature. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000; 13: 1121-1128.
66. Díaz-Gómez NM, Doménech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jiménez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics* 2003; 111: 1002-1009.
67. Rivera JA, Ruel MT, Santizo MC, Lönnnerdal B, Brown KH. Zinc supplementation improves the growth of stunted rural Guatemalan infants. *J Nutr* 1998; 128: 556-562.
68. Jiménez Rafael, Martínez Mayder, Peñalver Roncel, Efecto del zinc sobre el crecimiento y desarrollo del niño con bajo peso al nacer: Colombia Médica Vol. 38 N° 1 (Supl 1), 2007 (Enero-Marzo) 6- 13.
69. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr* 2001; 85 (Suppl 2): 139-145.

70. Aihara K, Nishi Y, Hatano S, et al. Zinc, copper, manganese, and selenium metabolism in patients with human growth hormone deficiency or acromegaly; *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1985;4:610–615.
71. Siklar Z, Tuna C, Dallar Y, Tanyer G. Zinc deficiency: a contributing factor of short stature in growth hormone deficient children; *Pediatr*. 2003;49: 187–188.
72. Yamaguchi M; Role of zinc in bone formation and bone resorption; *J Trace Elem Exper Med*. 1998;11:119–135
73. Overbeck S, Rink L, Haase H. Modulating the immune response by oral zinc supplementation: a single approach for multiple diseases. *Arch Immunol Ther Exp* 2008; 56:15–30.
74. Roitt's Essential Immunology. Ivan Roitt, Meter Delves, 10ma edicion, Editorial Blackwell Publishing. 2002.
75. Aitken, R.J.; Fisher, H. Reactive oxygen species generation and human spermatozoa: the balance of benefit and risk. *BioEssays*, v.16, p.259-267, 1994
76. Goldman, R., Ferber, E.; Zort, U. Reactive oxygen species are involved in the activation of cellular phospholipase A2. *Febs Letters*, v.309, p.190- 192, 1992
77. Kvist U, Kjellberg S, Bjorndahl L, Soufir JC and Arver S; Seminal fluid from men with agenesis of the Wolffian ducts: zinc-binding properties and effects on sperm chromatin stability. *Int J Androl* 13,245–252.1990.
78. Saarinen M, Suistomaa U, Kantola M, Saarikoski S and Vanha-Perttula T (1987) Lead, magnesium, selenium and zinc in human seminal fluid: comparison with semen parameters and fertility. *Hum Reprod* 2,475–479.
79. Wong WY, Merkus HM, Thomas CM, Menkveld R, Zielhuis GA and Steegers-Theunissen RP; Effects of folic acid and zinc sulfate on male factor subfertility: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Fertil Steril* 2002; 77,491–498.
80. Tikkiwal M, Ajmera RL, Mathur NK: Male factor subfertility: possible causes and the impact of nutritional factors; *Indian Journal of Physiology and Pharmacology* [1987, 31(1):30-34]
81. Hernández Fernández CM, Izquierdo Estévez A. Función del Zinc en la recuperación inmunonutricional de lactantes malnutridos. *Rev Cubana Aliment Nutr* 2000;14(1):65-70.

FortZink®

Sulfato de zinc

Fortalece el
Sistema Inmune

Una familia completa para niños completamente fortalecidos

Exclusivo en gotas
con frasco gotero de caída libre

(Reg. INVIMA
2013M-0014516)



Exclusivo en CBG

(Reg. INVIMA
2013M-0014612)

(Reg. INVIMA
2013M-0014517)

- Infalsificable
- Exactitud en la dosis
- Garantía de absorción
- Garantía de disolución