

Nutrición e infección: su influencia en la enfermedad diarreica durante los primeros cinco años de la vida (parte 2)

Nutrition and infection influence on diarrheal disease during the first five years of life (part 2)

Arturo Perea-Martínez¹
Aranza Lilián Perea-Caballero²
Ulises Reyes-Gómez³
Ana María González-Ortiz³
Paul Ríos-Gallardo²
Lilia Mayrel Santiago-Lagunas²
Katy Lizeth Reyes-Hernández⁴

Manuel Ulises Reyes-Hernández⁴
Luis Jorge Matos-Alviso³
Armando Quero-Hernández³
Alejandro Miguel-Reyes³
Gerardo López-Cruz³
Ofelia Pérez-Pacheco³

RESUMEN

Los mecanismos potenciales por los cuales una mejor nutrición podría reducir el impacto de las infecciones implica fortalecer el sistema inmunológico, compensar la absorción, la reasignación o las pérdidas de nutrientes clave, permitir el crecimiento de recuperación después de la infección y aumentar el apetito. Diversos estudios muestran que la provisión de macronutrientes y/o micronutrientes puede limitar los efectos negativos de la diarrea en el crecimiento infantil. Por todo ello, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda la suplementación de zinc durante los cuadros diarreicos y vitamina A en los cuadros respiratorios. La evidencia científica documenta su gran efectividad al disminuir la morbilidad, sobre todo en los casos de sarampión. El presente trabajo revisa las bases fisiopatológicas relacionadas con este y otros suplementos.

Palabras clave: infección gastrointestinal, infección respiratoria, macronutrientes, micronutrientes, beneficios, niños.

Fecha de recepción: 22 julio 2021

Fecha de aceptación: 23 agosto 2021

- 1 Jefe de la Clínica de Nutrición y Adolescentes, Instituto Nacional de Pediatría. Academia Mexicana de Pediatría (ACAMEXPED).
- 2 Nutriólogos clínicos, práctica privada.
- 3 Unidad de Investigación en Pediatría, Instituto San Rafael, San Luis Potosí.
- 4 Pediatría, Ginecología Centro Médico La Raza (IMSS), México.

Responsable de correspondencia: Dr. Arturo Perea Martínez. Clínica de Nutrición y Adolescentes, Instituto Nacional de Pediatría, Insurgentes Sur, 3700, Letra C, Alcaldía Coyoacán, CP 04530, México. Correo electrónico: clinicaadolescentes.inp@hotmail.com

ABSTRACT

The potential mechanisms by which better nutrition could reduce the impact of infections is to strengthen the immune system, compensate for absorption, reallocation or loss of key nutrients, allow recovery growth after infection and increase appetite. Various studies show that the provision of macronutrients and / or micronutrients can limit the negative effects of diarrhea on child growth. For all these reasons, WHO recommends zinc supplementation during diarrheal conditions. And vitamin A in respiratory conditions, scientific evidence documents its great effectiveness in reducing morbidity and mortality, especially in cases of Measles. This review reviews the pathophysiological bases related to this and other supplements

Keywords: gastrointestinal infection, respiratory infection, macronutrients, micronutrients, benefits, children,

INTRODUCCIÓN

Infecciones subclínicas e impacto sistémico

Una infección se define como subclínica cuando no existe una expresión clínica evidente, pero sí evidencias fisiológicas de anomalía. Infecciones virales, parasitarias, bacterianas y, en general, de cualquier especie, frecuentemente pueden ser causa de infecciones subclínicas. Algunas infecciones subclínicas del tracto gastrointestinal debidas a la exposición frecuente a patógenos son comunes, aunque los síntomas no son evidentes, estas condiciones subclínicas igual que las de expresión clínica tangible y de fácil diagnóstico, pueden tener un fuerte efecto, quizás acumulativo, sobre la función nutricional, metabólica y en el crecimiento. Los distintos microorganismos patógenos que colonizan el intestino desencadenan diferentes modificaciones funcionales a este nivel, mismas que dependen del agente, su cantidad y la alimentación del huésped.

Un efecto trascendental durante el curso de una infección intestinal deriva de la respuesta inflamatoria mediada por citocinas sobre los niveles séricos circulantes de ciertos nutrientes, en particular la vitamina A y el zinc, además de incrementar la retención de hierro en el hígado y restringir con ello la disponibilidad de este mineral en otros tejidos corporales. Estos efectos probablemente son parte de una respuesta adaptativa del huésped, que le sujeta a un reto de aprovechamiento de los mismos a lo largo del cuadro infeccioso, aun y cuando reciba una cantidad considerable de ciertos nutrientes para apoyar el crecimiento, durante el período de perturbación metabó-

lica. Al respecto de esta afirmación, un estudio en un grupo de niños de 6 a 20 meses de edad en Zambia, mostró una asociación negativa entre los marcadores sanguíneos de infección-inflamación con el crecimiento en longitud durante los siguientes 3 meses que siguieron al proceso.¹

En los países en desarrollo, se reconoce un fenómeno subclínico denominado como enteropatía ambiental (EE, por sus siglas en inglés), también conocida como enteropatía tropical. A menudo no tiene manifestación externa, esta enfermedad puede causar malabsorción de nutrientes al cambiar la estructura y la función del intestino delgado. Se presume que la EE causa un retraso en el crecimiento y puede disminuir la eficacia de las intervenciones nutricionales.²

La EE se relaciona con condiciones de vida con malas prácticas de saneamiento e higiene, y se cree que es causada por la ingestión crónica de microorganismos patógenos. La exposición intestinal a altos niveles de microorganismos dañinos resulta en un estado casi continuo de activación del sistema inmune, que es perjudicial para el individuo afectado. La evidencia de que la EE está relacionada con las prácticas de saneamiento e higiene es proporcionada por estudios de voluntarios del Cuerpo de Paz y soldados estadounidenses estacionados en el extranjero que desarrollaron la condición durante sus tareas y recuperaron la función intestinal normal al regresar a casa. La investigación de la década de 1960 sugirió que casi todos los residentes del mundo en desarrollo en ese momento mostraban algunos signos de EE.³

La EE se caracteriza por diversas anomalías del intestino delgado en individuos aparentemente sanos. Se puede diagnosticar mediante un examen microscópico de una muestra intestinal o mediante pruebas de laboratorio para determinar la permeabilidad intestinal (proporciones de azúcar presentes en la orina) o anticuerpos, indicadores de que las bacterias han podido cruzar de los intestinos al cuerpo (anticuerpo endotoxina-núcleo). En individuos sanos, la superficie del intestino delgado está cubierta por millones de pequeñas proyecciones en forma de dedo llamadas vellosidades. Esta arquitectura ha evolucionado para maximizar el área de superficie del intestino delgado y facilitar la absorción de nutrientes. Se producen cambios en la estructura del intestino delgado, incluida la disminución de la altura vellosa, a veces denominada “arquitectura plana”.

La interacción entre nutrición e infección

Durante la infección, la energía y otros nutrientes se desvían hacia la respuesta inmune y se alejan del crecimiento. Después de todo, la supervivencia es más importante que seguir creciendo, por ende, el retraso del crecimiento durante las infecciones puede ser un mecanismo de adaptación. Sin embargo, los episodios repetidos de infección o infección subclínica persistentes pueden ser suficientes para motivar un estado constante de detección del crecimiento. En paralelo con este impacto, se desarrolla la interacción nutrición e infección. En tal situación, el compromiso nutricional generado por un proceso infeccioso, sujeta a un círculo en el que este último, a su vez, será condicionante de un mayor grado de afectación nutricional. Un ejemplo altamente descriptivo de lo anterior es el impacto que condiciona la infección al estatus y funcionamiento de la vitamina A y del Zinc, procesos que se describen a continuación:

a. Vitamina A, inflamación e infección

La inflamación puede afectar negativamente el equilibrio de la vitamina A, a través de al menos tres o cuatro diferentes mecanismos: la disminución de su ingesta dietética, la absorción intestinal reducida y el

aumento de la excreción urinaria. La inflamación también puede causar el secuestro de vitamina A en el hígado, lo que lleva a un descenso de los niveles de retinol en sangre.



Adicionalmente, se presume el impacto de las proteínas elevadas de la fase aguda de una infección, sobre las concentraciones séricas de retinol en niños, provocando trastornos de su reabsorción a nivel renal y facilitando su pérdida en procesos infecciosos agudos.⁴

Un estudio en Indonesia, reflejó que el efecto de los suplementos de altas dosis de vitamina A en el crecimiento lineal en niños en edad preescolar (6 a 48 meses de edad) dependió de la carga de la infección respiratoria. En los niños con una baja carga de infección respiratoria, especialmente en aquellos con un bajo consumo de vitamina A, el crecimiento lineal mejoró después de la suplementación con este nutrimento. En los niños con una alta carga de infección respiratoria, la suplementación con vitamina A tuvo poco o ningún impacto en el crecimiento, independientemente de la ingesta de vitamina A. Una posible explicación es que la vitamina A suplementaria no se absorbe bien durante una infección aguda y una gran proporción se excreta en la orina, lo que hace que el suplemento de dosis alta sea mucho me-

nos efectivo para mejorar la administración de vitamina A en el estado de infección, cuando el niño está enfermo. Otra posible explicación es que la fiebre durante las infecciones respiratorias causa cambios metabólicos que reducen los niveles circulantes de vitamina A y la hacen menos accesible a los tejidos para apoyar el crecimiento. Independientemente del mecanismo para el efecto, los investigadores concluyeron que la combinación de programas de suplementos de vitamina A con los esfuerzos para reducir las infecciones respiratorias aumentaría la probabilidad de un impacto positivo en el crecimiento.⁵

Contrastando los hallazgos previos, cabe la pregunta: ¿una mejor nutrición reduce el impacto negativo de la infección? La hipótesis contrastante es que la mejora de la nutrición puede disminuir o, incluso, eliminar el impacto negativo de las infecciones en el crecimiento.

Los mecanismos potenciales por los cuales una mejor nutrición podría reducir el impacto de las infecciones en el crecimiento se muestran a continuación, estos mecanismos incluyen:⁶⁻⁹

1. Fortalecer el sistema inmunológico.
2. Compensar la absorción, la reasignación o las pérdidas de nutrientes clave.
3. Permitir el crecimiento de recuperación después de la infección.
4. Aumentar el apetito.
5. Favorecer el crecimiento de beneficios microorganismos intestinales. Cuatro ensayos de intervención nutricional entre niños en edad preescolar en Colombia, Guatemala, Tanzania y Sudáfrica indican que la provisión de macronutrientes y/o micronutrientes puede limitar los efectos negativos de la diarrea en el crecimiento infantil.

b. Zinc e infección. Las recomendaciones de nutrientes para contener el riesgo de infecciones y su impacto en el crecimiento. En el contexto de la morbilidad y mortalidad infantil por diarrea, acorde con datos de la OMS y del Fondo de las Nacionales Unidas para la

Infancia (UNICEF), han mostrado una disminución sustancial en niños menores de 5 años por diarrea aguda, pasando de 4.5 millones de muertes anuales en 1979 a 1.6 millones de muertes en 2002. A pesar de estas mejoras, la mortalidad por diarrea en los países en desarrollo sigue siendo demasiado alta.¹⁰⁻¹² La diarrea severa puede causar con celeridad deshidratación potencialmente mortal. Un avance importante en la reducción de la mortalidad por diarrea fue la introducción de la Solución de Rehidratación Oral (SRO) de la OMS. Sin embargo, el ORS de la OMS no puede reducir el volumen, la frecuencia y la duración de la diarrea; en consecuencia, se han investigado otros enfoques para mejorar o complementar la SRO. Entre los tratamientos disponibles, la OMS actualmente recomienda la terapia de rehidratación oral temprana y suplementos de zinc para tratar la diarrea en niños de entre 6 y 60 meses de edad.¹³⁻¹⁵ Esta recomendación se basa en revisiones sistemáticas que han demostrado el efecto benéfico del tratamiento con zinc para reducir la duración y la gravedad de los episodios de diarrea en niños menores de 5 años, efecto menos conocido en niños desnutridos.¹⁶⁻²⁰

En estudios controlados con placebo, la terapia de rehidratación oral se usó para reemplazar el líquido perdido en niños deshidratados, ya sea antes o durante el tratamiento con zinc. La duración de la diarrea que compara el zinc con el placebo contrasta los resultados en favor de la suplementación con este micronutriente vs placebo. A pesar de la heterogeneidad significativa entre los estudios disponibles, el zinc redujo la duración de la diarrea en los niños. La prevalencia de diarrea en los días 3, 5 y 7 del estudio también fue menor en el grupo tratado con zinc; en el día 7, la diferencia fue estadísticamente significativa. De acuerdo con estos resultados, es necesario tratar a 22 niños con zinc para prevenir 1 caso de diarrea el día 7 (IC 95% = 14 a 55).²¹⁻³⁰

El zinc es uno de los micronutrientes más importantes en la dieta humana. Es crucial para muchas funciones celulares, como la síntesis de proteínas y el crecimiento y diferenciación celular. El mecanismo de

acción del zinc para el tratamiento de la diarrea causada por diferentes agentes patógenos no se comprende completamente, pero los estudios realizados en este campo revelan que el zinc desempeña diferentes funciones en el intestino, como la regulación del transporte de líquidos intestinales y la integridad de la mucosa y la modulación de la expresión de los genes que codifican importantes enzimas dependientes de zinc, como las citosinas, que desempeñan funciones relevantes en el sistema inmunitario y la modulación del estrés oxidativo. Estos diferentes roles podrían explicar el efecto positivo de la ingesta de zinc durante la diarrea aguda en niños. La suplementación con zinc parece aún más necesaria para los niños desnutridos, ya que tienen una deficiencia de zinc, lo que los predispone a la diarrea y la empeora. La OMS recomienda suplementos de zinc para niños en países en desarrollo que tienen diarrea aguda o persistente hasta una dosis de 10 mg en bebés menores de 6 meses y 20 mg en bebés mayores diariamente por 10 a 14 días.³¹⁻³⁴

CONCLUSIONES

Acorde con los datos anteriores, la suplementación oral con zinc disminuye significativamente la duración de la diarrea y tiene un mayor efecto en los niños desnutridos. Como medida de salud pública, la administración de zinc es una buena estrategia para prevenir la diarrea, además del uso de la terapia de rehidratación oral y es particularmente importante en países donde prevalece la deficiencia de zinc. La investigación adicional debería considerar presentar los resultados de acuerdo con el estado nutricional de los niños para proporcionar evidencia con mayor aplicabilidad

REFERENCIAS

1. Hautvas JA, Tolboom JM, Willems JL, Mwela CM, Monnens LH. Consequences of infections for three-month length increment in young children in rural Zambia. *Acta Paediatr.* 2000; 89: 296-301.
2. Goto RM, Taylor CN, Lunn PG. Impact of intestinal permeability inflammation status and parasitic infec-

- tions on infant growth faltering in rural Bangladesh. *Brit J. Nutri.* 2009; 101: 1509-16.
3. Lewis PR, Ross C, Stephensen ChB, Bohn T, Tanumihardjo SA. Metabolic Effects of Inflammation on Vitamin A and Carotenoids in Humans and Animal Models1-3. *Adv Nutr.* 2017; 8: 197-212.
4. Hadi H, Dibley MJ, West KP. Complex interactions with infection and diet may explain seasonal growth responses to vitamin A in preschool aged Indonesian children. *Eur J Clin Nutr.* 2003; 58: 990-99.
5. Lutter C., Habicht J, Rivera J, Martorell R. The relationship between energy intake and diarrheal disease in the effects on child growth: biological model, evidence and implications for public health policy. *Food Nutr Bull.* 1992, 14: 36-42.
6. Martorell R., Habicht JP, Rivera JA. History and design of the INCAP longitudinal study 1969-77 and its follow-up (1988-89). *J Nutr.* 1995; 125 (Suppl.): 1027S-1041S.
7. Villamor E, Mbise R, Spiegelman D, Hertzmark E, Fataki M, Peterson KE, et al. Vitamin A supplements ameliorate the adverse effect of HIV-1, malaria, and diarrheal infections on child growth. *Pediatrics.* 2002; 52: 109.
8. Chhagan M, Broeck J, Luabeya KK, Mpontshane N, Tomkins A, Bennish M. Effect on longitudinal growth and anemia of zinc or multiple micronutrients added to vitamin A: a randomized controlled trial in children aged 6-24 months. *BMC Public Health.* 2010; 10: 145-55.
9. Santosham M, Chandran A, Fitzwater S, Fischer-Walker C, Baqui AH, Black R. Progress and barriers for the control of diarrheal disease. *Lancet.* 2010; 9734: 63-7.
10. United Nations Children's Fund, World Health Organization. WHO/UNICEF levels and trends in child mortality. Report 2011: estimates developed by the

- UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation. NY:UNICEF; 2010. [En línea]. from: http://www.childinfo.org/files/Child_Mortality_Report_2011.pdf
11. Wardlaw T, Salama P, Brocklehurst C, Chopra M, Mason E. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. *Lancet*. 2010; 375: 870-2.
12. Walker CLF, Black RE. Zinc for the treatment of diarrhoea: effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. *Int J Epidemiol*. 2010; 39: 63-9.
13. United Nations Children's Fund, World Health Organization. Diarrhoea: why children are still dying and what can be done. New York: UNICEF, WHO; 2009. [En línea]. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241598415_eng.pdf
14. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS. Bellagio Child Survival Study G. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet*. 2003; 362: 65-71.
15. Lazzerini M, Ronfani L. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012; 6: CD005436.
16. Patro B, Colicky D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008; 28. 6: 713-23.
17. Bhutta ZA, Nizami SQ, Isani Z. Zinc supplementation in malnourished children with persistent diarrhea in Pakistan. *Pediatrics*. 1999; 103.
18. Haider BA, Bhutta ZA. The effect of therapeutic zinc supplementation among young children with selected infections: a review of the evidence. *Food Nutr Bull*. 2009; 30 (1): 41-59.
19. Lukacik M, Thomas RL, Aranda JV. A meta-analysis of the effects of oral zinc in the treatment of acute and persistent diarrhea. *Pediatrics*. 2008; 121(2): 326-36.
20. Sachdev HPS, Mittal NK, Mittal SK, Yadav HS. A controlled trial on utility of oral zinc supplementation in acute dehydrating diarrhea in infants. *J Pediatric Gastroenterol Nutr*. 1988; 7(6): 877-81.
21. Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Bhandari N, Sinha A, Jalla S. Zinc supplementation in young children with acute diarrhea in India. *N Engl J Med*. 1995; 333 (13): 839-44.
22. Roy SK, Tomkins AM, Akramuzzaman SM, Behrens RH, Hider R, Mahalanabis D, et al. Randomised controlled trial of zinc supplementation in malnourished Bangladeshi children with acute diarrhoea. *Arch Dis Child*. 1997; 77(3): 196-200.
23. Faruque ASG, Mahalanabis D, Haque SS, Fuchs GJ, Habte D. Double-blind, randomized, controlled trial of zinc or vitamin A supplementation in young children with acute diarrhoea. *Acta Pediatrica*. 1999; 88(2): 154-60.
24. Dutta P, Mitra U, Datta A, Niyogi SK, Dutta S, Manana B, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. *J Trop Pediatr*. 2000; 46 (5): 259-63.
25. Bahl R, Bhandari N, Saksena M, Strand T, Kumar GT, Bhan MK, et al. Efficacy of zinc-fortified oral rehydration solution in 6-to 35-month-old children with acute diarrhea. *J Pediatr*. 2002; 141 (5): 677-82.
26. Strand TA, Chandyo RK, Bahl R, Sharma PR, Adhikari RK, Bhandari N, et al. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics*. 2002; 109(5): 898-903.
27. Sonboli N, Gurgel RQ, Shenkin A, Hart CA, Cuevas LE. Zinc supplementation in Brazilian children with acute diarrhoea. *Ann Trop Pediatric*. 2003; 23(1): 3-8.
28. Polat TB, Uysalol M, Cetinkaya F. Efficacy of zinc supplementation on the severity and duration of diarrhea in malnourished Turkish children. *Pediatr Int*. 2003; 45(5): 555-9.

29. Kulkarni H, Mamtani M, Patel A. Roles of zinc in the pathophysiology of acute diarrhea. *Curr Infect Dis Rep.* 2012; 14(1): 24-32.
30. Bernie R, Buccigrossi V, Passariello A. Mechanisms of action of zinc in acute diarrhea. *Curer Opin Gastroenterol.* 2011; 27(1): 8-12.
31. United Nations Children's Fund, World Health Organization. WHO/UNICEF joint statement: clinical management of acute diarrhoea. New York: UNICEF, WHO; 2004. [En línea]. http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_FCH_CAH_04.7.pdf
32. World Health Organization. (2005)†. The treatment of diarrhea: a manual for physicians and other senior health workers, 4th rev. World Health Organization. [En línea]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43209>
33. Galvao TF, Thees MFRS, Pontes RF, Silva MT, Pereira MG. Zinc supplementation for treating diarrhea in children: a systematic review and meta-analysis. *Rev Panam Sal Pub.* 2013; 33(5): 370-7.
34. Alonso Z. Diarrea y micronutrientes. *Rev Med Herediana.* 2013; 24(1): 62-7. doi:10.20453/rmh.2013.736