

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Los suplementos de zinc en prematuros: sin evidencias claras sobre su utilidad

Ortega Páez E¹, Flores Villar S²

¹UGC de Maracena. Distrito Sanitario Granada-Metropolitano. Granada. España.

²Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario MutuaTerrassa. Barcelona. España

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Palabras clave en español: prematuros; zinc; suplemento.

Palabras clave en inglés: premature infants; zinc, supplement.

Fecha de recepción: 31 de agosto de 2021 • **Fecha de aceptación:** 14 de septiembre de 2021

Fecha de publicación del artículo: 29 de septiembre de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:34.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ortega Páez E, Flores Villar S. Los suplementos de zinc en prematuros: sin evidencias claras sobre su utilidad. Evid Pediatr. 2021;17:34.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2021;17:34>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

Los suplementos de zinc en prematuros: sin evidencias claras sobre su utilidad

Ortega Páez E¹, Flores Villar S²

¹UGC de Maracena. Distrito Sanitario Granada-Metropolitano. Granada. España.

²Área de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario MutuaTerrassa. Barcelona. España

Correspondencia: Eduardo Ortega Páez, edortegap@gmail.com

Artículo original: Staub E, Evers K, Askie LM. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev.* 2021;3:CD012797.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la administración de suplementos de zinc por vía enteral en los lactantes prematuros podría disminuir de forma moderada la mortalidad y probablemente mejorar el aumento de peso y el crecimiento lineal a corto plazo, pero podría tener poco o ningún efecto sobre las enfermedades comunes de la prematuridad. No hay datos que permitan evaluar el efecto de la administración de suplementos de zinc en el desarrollo neurológico a largo plazo.

Comentario de los revisores: la suplementación con zinc en prematuros podría ser beneficiosa en la disminución de la mortalidad por todas las causas, mejorando las curvas de crecimiento y peso a corto plazo, pero la evidencia es escasa. Serían necesarios ensayos con diseño y potencia adecuados para recomendar su uso de forma rutinaria.

Palabras clave: prematuros; zinc; suplemento.

Zinc supplements in premature infants: no clear evidence on its usefulness

Abstract

Authors' conclusions: enteral zinc supplementation in preterm infants may moderately decrease mortality and probably improve weight gain and linear growth in the short term, but may have little or no effect on the common morbidities of prematurity. There are no data to assess the effect of zinc supplementation on long-term neurodevelopment.

Reviewers' commentary: zinc supplementation in preterm infants could be beneficial in reducing all-cause mortality and in short-term growth and weight curves, but the evidence is scarce. RCTs with adequate design and power would be necessary to recommend their use routinely.

Key words: premature infants; zinc, supplement.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si la administración de suplementos de zinc (Zn) por vía oral o enteral, comparado con el placebo o con ninguna intervención, afecta a la mortalidad, el desarrollo neurológico, las enfermedades comunes y el crecimiento en los prematuros.

Diseño: revisión sistemática (RS) con metanálisis (MA).

Fuentes de datos: se utilizó la estrategia de búsqueda estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Group). Se utilizaron las bases de datos del Registro Cochrane central de ensayos controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials), MEDLINE vía PubMed (de 1966 hasta el 29 de septiembre de 2017), Embase (de 1980 hasta el 29 de septiembre de 2017) y CINAHL (de 1982 hasta el 29 de septiembre de 2017), ensayos controlados aleatorizados (ECA) y cuasialeatorizados en las bases de datos de ensayos clínicos, en las actas de congresos y en las listas de referencias de los artículos identificados.

Selección de estudios: ECA o cuasialeatorizados con administración de suplementos de Zn en cualquier presentación enteral comparado con placebo o ninguna intervención en recién nacidos prematuros (<37 semanas) con bajo peso al nacer (<2500 gramos). Se excluyeron los ensayos observacionales y cruzados y a los lactantes que precisaron cirugía abdominal, las malformaciones digestivas y las enfermedades que ocasionan pérdidas excesivas de Zn. De 3868 artículos encontrados, 26 cumplían los criterios de inclusión, y solo 5 cumplían los requisitos para la síntesis cuantitativa, con un total de 482 lactantes.

Extracción de los datos: los artículos fueron evaluados y extraídos por dos autores de forma independiente según criterios de inclusión y exclusión. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión o si era necesario por un tercer miembro. La variable principal de resultado fue la mortalidad por cualquier causa y la discapacidad en el neurodesarrollo a los 18 y 24 meses. Como variables secundarias se incluyeron: displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, sepsis, enterocolitis necrotizante y cambios en el crecimiento. Los datos se introdujeron en el software RevMan 5. La calidad de los estudios se valoró mediante la herramienta Cochrane "Riesgo de sesgo" de forma independiente en bajo, alto o incierto. Cuando hubo heterogeneidad ($I^2 > 75\%$ o la Q de Cochrane [χ^2], $p < 0,1$), se realizaron análisis de la sensibilidad y estudio de subgrupos para intentar determinar su causa. No se pudo evaluar el sesgo de publicación por el *funnel plot* por escasez de estudios incluidos. Se hizo valoración GRADE de la evidencia obtenida.

Resultados principales: la administración de suplementos de Zn por vía enteral iniciada en los lactantes prematuros hospitalizados disminuyó la mortalidad por todas las causas (entre el inicio de la intervención y el final del periodo de seguimiento), riesgo relativo (RR) 0,55; intervalo de confianza del 95% (IC 95) 0,31 a 0,97; en tres estudios ($n = 345$) no hubo diferencias en la discapacidad del desarrollo neurológico a los 18-24 meses. En 5 estudios, (481 lactantes) produjo aumento de peso, diferencias de medias estandarizadas (DME): 0,46; IC 95: 0,28 a 0,64; y en tres estudios (289 lactantes) hubo aumento de crecimiento lineal (DME: 0,75; IC 95: 0,36 a 1,14). No produjo ningún efecto sobre la broncodisplasia pulmonar (RR: 0,66; IC 95: 0,31 a 1,40), retinopatía del prematuro (RR: 0,14; IC 95: 0,01 a 2,70) sepsis bacteriana⁵ (RR: 1,11; IC 95: 0,60 a 2,04) ni enterocolitis necrotizante (RR: 0,08; IC 95: 0,00 a 1,33). Dos ECA describieron niveles disminuidos de cobre al final de la intervención y vómitos. No se encontraron diferencias en los niveles de hierro al final del estudio.

Conclusión: la administración de suplementos de zinc por vía enteral en los lactantes prematuros podría disminuir de forma moderada la mortalidad y probablemente mejorar el aumento de peso y el crecimiento lineal a corto plazo, pero podría tener poco o ningún efecto sobre las enfermedades

comunes de la prematuridad. No hay datos que permitan evaluar el efecto de la administración de suplementos de zinc en el desarrollo neurológico a largo plazo.

Conflicto de intereses: no se especifica.

Fuente de financiación: no se especifica.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: se sabe que el prematuro, cuanto más inmaduro nace, mayor déficit de zinc presenta¹. En este artículo se revisa en forma de metanálisis, la necesidad de suplementar la alimentación de los prematuros con Zn, a una dosis que varía de 1 a 3 mg/kg/día vía enteral, con el objetivo de disminuir la mortalidad, mejorar el neurodesarrollo, disminuir las complicaciones post natales y mejorar el crecimiento.

Validez o rigor científico: es una revisión sistemática con metanálisis bien realizado. Los objetivos están bien definidos (efecto de la suplementación de Zn en prematuros en el estado de salud), así como la intervención (suplementación de Zn frente a placebo o nada). La medida de resultado es correcta, riesgos relativos para variables cualitativas y diferencias de medias estandarizadas para las cuantitativas. La búsqueda bibliográfica es exhaustiva, buscando hasta en literatura gris y contempla todas las fuentes. Los criterios de inclusión son acordes con una pregunta de intervención, ensayos clínicos aleatorizados y cuasi aleatorizados. La valoración de la calidad de los estudios es adecuada con la herramienta de sesgos de colaboración Cochrane presentando pocos sesgos en los dominios. Existe estudio de heterogeneidad, eligiendo el modelo de efectos fijos ante la presencia de heterogeneidad moderada ($I^2: 40\%$). Creemos que se debería haber aportado el modelo de efectos aleatorios para comprobar la significación estadística. Existen dos debilidades: la inclusión de escasos artículos, algunos de ellos de signo contradictorio, y la falta de estudio de sesgo de publicación mediante técnicas estadísticas (prueba de Begg).

Importancia clínica: el suplemento de Zn en prematuros disminuye por término medio un 55% la mortalidad global (RR: 0,55; IC 95: 0,31 a 0,97). Esto significa que haría falta suplementar con Zn a 14 prematuros para prevenir una muerte por cualquier causa (NNT: 14; IC 95: 9 a 199)*. Este resultado podría ser relevante clínicamente a no ser por la imprecisión: amplio intervalo de confianza, escaso número de artículos incluidos (tres en total), solo uno de ellos acorde con las conclusiones (NNT: 12; IC 95: 9 a 17)^{2*}, y presencia de heterogeneidad moderada ($I^2: 44\%$), con prueba de significación global del efecto al borde la significación estadística ($p = 0,04$).

* Datos calculados por los revisores a partir de los datos originales con Calcupedev³.

Los resultados no analizan previamente si los prematuros son realmente deficitarios en Zn, como en los menores de 28 semanas de gestación. Parece que existen diferencias entre los que reciben 1 mg/kg/día y los que se suplementan con 3 mg/kg/día, aunque el número de estudios que se analizan no son suficientes para obtener conclusiones. Aunque no existen estudios de coste-beneficio conocidos y los autores no constatan efectos adversos de relevancia, pareciera que los beneficios (disminución de la mortalidad) superan a los costes.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la administración de suplemento de Zn a 1-3 mg/kg/día a todos los prematuros ingresados en unidades de neonatología, a priori podría ser beneficioso al reducir la mortalidad y mejorar las curvas de crecimiento y peso a corto plazo, pero con un grado de evidencia bajo y moderado respectivamente. Aunque los beneficios superan a los riesgos y sería aplicable a nuestro medio, de momento no parece prudente la incorporación en la práctica diaria. Se necesitarían ECA diseñados con mayor número de participantes, seleccionados de forma homogénea y evitando sesgos de información sobre resultados parciales obtenidos, para llegar a una conclusión más relevante.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hambidge KM, Krebs NF, Polin R, Fox W, Abman SH. 2004 Zinc in the fetus and neonate. *Fetal and Neonatal Physiology*. 3.^a edición. Filadelfia: Elsevier Science; 2004. pp. 342-6. Disponible en: www.nature.com/articles/pr2004523
2. Terrin G, Berni Canani R, Passariello A, Messina F, Contia María G, Caoci S, *et al.* Zinc supplementation reduces morbidity and mortality in very-low-birth-weight preterm neonates: a hospital-based randomized, placebo-controlled trial in an industrialized country. *Am J Clin Nutr*. 2013; 98:1468-74.
3. Ortega Páez E, Ochoa Sangrador C, Molina Arias M. Calcupedev. Herramienta epidemiológica para clínicos. *Evid Pediatr*. 2019;15:53.