

ZINC EN LA INFANCIA: ROMPIENDO PARADIGMAS

GILDA STANCO, M.D.¹

RESUMEN

El zinc es un ejemplo de un micronutriente esencial, cuya deficiencia juega un papel importante en la comprensión de las altas tasas de mortalidad y morbilidad infantil en países en desarrollo. Tanto la deficiencia intermedia de zinc como de vitamina A, pueden pasar inadvertidas clínicamente. Con respecto a la inmunidad, el zinc es fundamental para las funciones de tejidos de alto recambio, especialmente en el sistema inmunitario, y su deficiencia se asocia a alteraciones de la inmunidad innata, la inmunidad humoral y la inmunidad celular. Existe evidencia que avala la suplementación de zinc durante e inmediatamente después de un episodio de diarrea aguda, con lo que se disminuye su tiempo de duración y la gravedad, con reducción en la incidencia de diarrea en los dos o tres meses siguientes. Aun no se conoce exactamente cuál es el mecanismo que explique por qué se encuentra limitada la proliferación celular ante la deficiencia de zinc.

Palabras clave: Zinc, Diarrea, Inmunidad, Crecimiento, Niños

INTRODUCCIÓN

El zinc es un ejemplo de un micronutriente esencial, cuya deficiencia juega un papel importante en la comprensión de las altas tasas de mortalidad y morbilidad infantil en países en desarrollo¹. Al zinc, lo conforman estructuralmente varias enzimas como la anhidrasa carbónica, la fosfatasa alcalina, y la carboxipeptidasa, radicando su importancia en la localización a nivel del ARN nucleótido transferasa, donde forma una red, cuya característica principal es la de activar e inhibir los factores de transcripción responsables de regular la expresión genética. De allí la importancia no solo conocer si tenemos tan solo deficiencias en el zinc, sino que ello se puede

SUMMARY

Zinc is an example of an essential micronutrient whose deficiency plays an important role in understanding the high rates of infant mortality and morbidity in developing countries. Both intermediate zinc deficiency and vitamin A, may go unnoticed clinically. With respect to immunity, zinc is essential for the functions of tissues of high turnover, especially in the immune system, and its deficiency is associated with alterations of innate immunity, humoral immunity and cellular immunity. There is evidence supporting zinc supplementation during and immediately after an episode of acute diarrhea, which shortens their duration and severity, with a reduction in the incidence of diarrhea in the two or three months. Still not known exactly what the mechanism that explains why it is limited to cell proliferation in zinc deficiency.

Key words: Zinc, Diarrhea, Immunity, Growth, Children

reflejar en alteraciones en la transcripción o expresión genética de algunas proteínas a nivel del organismo; y unido a ello, al ofrecer terapia con zinc por tiempo prolongado o es sobredosificado, se puede alterar de alguna manera la transcripción de diferentes proteínas celulares, por lo que se hace necesario una regulación adecuada de su suplementación. Las redes del zinc a nivel del ARN nucleótido transferasa, forman una estructura de tipo tetraédrica, que conforman el engranaje de los surcos del ARN, que de alguna manera, son las responsables de la transcripción o formación de diferentes proteínas, especialmente de hormonas esteroideas, de hormonas tiroideas, del calcitriol o vitamina D, y del ácido retinoico o vitamina A. En algunos casos, ciertas proteínas que poseen estas redes del zinc, no se comportan como factores de transcripción, como es el caso de las proteínas cuyo dominio es el LIM, cuyo propósito más bien está dirigido a la diferenciación y proliferación celular, dando su deficiencia como resultado, cierto tipo de síntomas específicos.

¹MD. Pediatra. Nutrióloga. Hospital Universitario de Venezuela. Maracaibo, Venezuela

Recibido para publicación: enero 15, 2010
Aceptado para publicación: abril 1, 2010

EPIDEMIOLOGÍA POR DEFICIENCIAS DE MICRONUTRIENTES

Tanto la deficiencia intermedia de zinc como de vitamina A, pueden pasar inadvertidas clínicamente. Dhingra et al.², en 940 niños hindúes entre 6 y 35 meses de edad, con 73.3% deficientes de zinc plasmático 70 mg/dl, describen un riesgo de morbilidad, significativamente más elevado en estos niños. En niños venezolanos del estado de Lara, Berné et al.³, reportan un déficit de zinc del 19.7%, siendo los menores de dos años los más afectados. Uckardes et al.⁴, al estudiar el efecto de la suplementación del zinc en el comportamiento de 218 niños con 8.45 ± 0.67 años de edad, encontraron en los niños que recibieron 15 mg de zinc diario por 10 semanas, una reducción en la prevalencia del déficit de atención e hiperactividad.

Según reportes epidemiológicos, 176000 personas mueren cada año por una diarrea vinculada a una deficiencia de zinc, y 406000 personas mueren anualmente por neumonía vinculada a deficiencia de zinc; siendo la explicación a ésta mortalidad, debido a que fundamentalmente el zinc actúa justamente sobre las células que tienen un alto recambio, como son las del epitelio gastrointestinal y las del epitelio pulmonar. Desde el punto de vista nutricional, estas cifras también son alarmantes: la mortalidad en menores de cinco años atribuibles a problemas de tipo nutricional, ocupa el quinto lugar con 453000 muertes, que corresponde a un 4.4% de la mortalidad en niños menores de cinco años.

En cuanto a los años de vida ajustados por discapacidad (AVAD), medida que permite ver la carga de la enfermedad y que es el reflejo en la cantidad total de vida saludable perdida (1 AVAD = 1 año de vida saludable perdido), en nuestro medio, tenemos cerca de 21 AVAD, ósea, 21 años perdidos de vida saludable por deficiencia de vitamina A y zinc⁵.

ZINC E INMUNIDAD

Con respecto a la inmunidad, el zinc es fundamental para las funciones de tejidos de alto recambio, especialmente en el sistema inmunitario, y su deficiencia se asocia a alteraciones de la inmunidad innata, la inmunidad

humoral y la inmunidad celular. En pacientes con dietas carentes de zinc, se observa menor resistencia a infecciones por virus como el *Herpes simplex*, a bacterias como la *Listeria monocytogenes*, la *Salmonella enteritidis*, el *Mycobacterium tuberculosis*, a hongos como la *Candida albicans*, y a helmintos como el *Strongyloides ratti* y el *Schistosoma mansoni*. Además, lo interesante es que, luego de la suplementación con zinc, ello puede revertir.

Sobre la inmunidad innata, la deficiencia de zinc, provoca daño en las células epidérmicas; ejemplo típico de ello, es la acrodermatitis por deficiencia de zinc, entidad que afecta el epitelio gastrointestinal y pulmonar e interfiere con los mediadores celulares de la inmunidad innata como son las citocinas naturales que permiten la defensa ante diferentes infecciones de tipo polimorfonuclear; e igualmente interfiere con el complemento⁶.

A nivel celular, ante la presencia de deficiencia de zinc, se observan alteraciones en la formación de diferentes células como las células T y las células B; así mismo, en estudios in vitro en ratas, se ha observado un incremento de hasta el 300% en la apoptosis (muerte celular programada) de las células T y B; junto con alteraciones a nivel de las diferentes células embrionarias y hepáticas.

En el caso de la desnutrición e incluso anorexia con deficiencia de zinc, se puede ocasionar autofagia, en donde a nivel celular se presenta una fagocitosis interna con destrucción y alteración en la parte cromatínica del ADN, con una mayor apoptosis en caso que el proceso se perpetúe, hecho que se refleja a nivel del timo, en donde se ocasiona una reducción de la corteza y de la parte inmunitaria. Ello conlleva a un desbalance entre la leptina y los glucocorticoides, con incremento de éstos últimos que junto con la deficiencia del zinc, conlleva a la afección de los timocitos con su consecuencia apoptosis masiva y compromiso inmunitario del individuo. La suplementación de zinc en niños malnutridos severos mejora su función inmune; sin embargo, debe indicarse a bajas dosis como 1.5 mg/kg/día y no a dosis altas como 6 mg/kg/día, pues a estas dosis, incrementa el riesgo de sepsis y la mortalidad⁷.

ZINC Y DIARREA

Existe evidencia que avala la suplementación de zinc durante e inmediatamente después de un episodio de diarrea aguda, con lo que se disminuye su tiempo de duración y la gravedad, con reducción en la incidencia de diarrea en los dos o tres meses siguientes⁸; incluso, Iannotti et al.⁹, al suplementar a las madres zinc prenatalmente 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. Además se piensa que el uso del zinc en el manejo de la diarrea aguda mejora la función inmunitaria, la estructura intestinal o su función y el proceso de recuperación epitelial durante la diarrea. La adición de zinc directamente al SRO, podría operar de varias maneras: 1) dando una forma absorbible de zinc a tejidos depletados de zinc, donde el zinc puede actuar como un agente anti-inflamatorio; 2) introduciendo complejos organometálicos antioxidantes, capaces de inducir síntesis de metalotionina en el enterocito, y 3) creando un gradiente de óxido nítrico hacia el lumen intestinal¹⁰. Passariello et al.¹¹, al adicionar zinc y prebióticos al SRO, en 60 niños con diarrea aguda, con edades entre los 3 y 36 meses, encuentran una mayor frecuencia de resolución en las primeras 72 horas. Se recomiendan dosis entre 10 mg para menores de 6 meses de edad y 20 mg en niños mayores de 6 meses de vida, durante 10 a 14 días. Puede ser administrada en forma de sal de sulfato de zinc, de acetato de zinc o de gluconato de zinc, teniendo en cuenta que el zinc es altamente hidrofílico y la precaución de no ofrecerlo con alimentos que contengan alto contenido de fitato, pues afectan su absorción. En el estudio de Bhatnagar et al.¹², hubo más rápida recuperación de los lactantes entre los 3 meses y 3 años de edad con diarrea aguda con suplementación de zinc a 15-30 mg orales día 3 dosis por 14 días ($p = 0.043$); sin embargo, en 69 niños polacos entre 3 y 48 meses de edad con diarrea aguda, la adición de 10 a 20 mg de zinc orales por 10 días, no los benefició¹³.

ZINC Y CRECIMIENTO

Aun no se conoce exactamente cuál es el mecanismo que explique por qué se encuentra limitada la proliferación celular ante la deficiencia de zinc. Se han realizado estudios in

vitro en los que se piensa hay una regulación de procesos enzimáticos que influyen sobre la proliferación celular y por medio de los cuales, se regula la síntesis de ADN y existe una regulación hormonal de la división celular. Al someter células de animales en experimentación a la deficiencia de zinc, se observa que a pesar de agregar hormona de crecimiento e IGF-1, no se presenta una mayor proliferación celular o un mayor crecimiento, lo que hace pensar que el zinc afecta la señal de membrana y a los segundos mensajeros intracelulares que coordinan la proliferación celular en respuesta al IGF-1, por lo que de alguna forma, el zinc influye de forma positiva sobre el crecimiento lineal. El estudio de Bouglié et al.¹⁴, en 138 niñas sanas con Tanner (Desarrollo sexual) >4 y edad $12,4 \pm 1,0$ años quienes se les realiza un seguimiento por 2 años, identifica un efecto positivo en la suplementación con zinc, evidenciado por pruebas como el zinc urinario, el zinc sérico, la relación zinc urinario/creatinina sérica, el IGF-1 y los marcadores de recambio óseo como la osteocalcina y la paratohormona (PTH), el contenido mineral óseo y la densidad mineral ósea (BMC, BMD) de la columna lumbar (L2-L4).

El meta-análisis de Brown, Peerson, Rivera y Allen en el 2002, sobre el impacto de la suplementación con zinc en niños sobre su crecimiento lineal, encuentra un efecto positivo en la talla de $0.35 z$ ($0.19-0.51$); de igual manera, en la concentración sérica de zinc; encontraron además una reducción de la talla baja al suplementar zinc a los 36 meses en un 36%, de la mortalidad entre los 0 y 36 meses en un 25% y de los AVAD asociados a retardo en el crecimiento y deficiencias de micronutrientes en un 25%¹⁵.

En Lancet de 2008, con relación a desnutrición materno-infantil, Bhutta et al.¹⁶, recomiendan la intervención con micronutrientes en el período neonatal y en la infancia tardía de manera preventiva. En neonatos de cero a un mes de edad, hay una pequeña reducción en las tasas de prematuridad, y en los entre los 6 y 59 meses de edad, encontraron varios beneficios importantes: reducción de la mortalidad en 9%, de la diarrea en un 14%, de la diarrea severa y disentería en un 15%, de la diarrea persistente en 25% y, de las neumonías en un 20%. Recomiendan dosis para el embarazo y lactancia entre 2 mg diarios hasta un 12-13 mg como dosis máxima de zinc, sin exceder los 3 meses de suplementación, debido a sus

El estudio de Castillo et al.¹⁷, en recién nacidos sanos, a término y de bajo nivel socioeconómico demuestran que 5 mg/día por 1 año, tiene un efecto benéfico en el desarrollo mental y en la calidad motora de estos niños. Sin embargo, Bueno et al.¹⁸, en 31 recién nacidos entre 38 y 41 semanas de gestación al suplementar 3 mg/día de zinc, no originaron mejoría significativa en el crecimiento en peso y longitud.

Chhagan et al.¹⁹, en 373 niños entre 6 y 24 meses de edad con diarrea e infección por VIH/SIDA y retraso en su crecimiento, la suplementación con zinc o zinc más otros micronutrientes, reduce la incidencia de morbilidad en los niños con retraso en su crecimiento. Roy et al.²⁰, en 56 niños entre 12 y 59 meses de edad con desnutrición moderada y shigellosis, suplementados con 20 mg de zinc al día por dos semanas, encuentran una recuperación más pronta del cuadro diarreico, incrementan más peso y presentaron menos episodios diarreicos durante su seguimiento.

REFERENCIAS

- Oken E, Duggan C. Update on micronutrients: iron and zinc. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 350-353
- Dhingra U, Hiremath G, Menon V, Dhingra P, Sarkar A, Sazawal S. Zinc deficiency: descriptive epidemiology and morbidity among preschool children in peri-urban population in Delhi, India. *J Health Popul Nutr* 2009; 27: 632-639
- Berné Y, Papale J, Torres M, Mendoza N, Dellan G, Rodríguez D, et al. Zinc sérico en menores de 15 años de una comunidad rural del estado Lara. *An Venez Nutr* 2008;21:77-84
- Uckardes Y, Ozmert Y, Unal F, Yurdako K. Effects of zinc supplementation on parent and teacher behaviour rating scores in low socioeconomic level Turkish primary school children. *Acta Paediatr* 2009; 98: 731-736
- Fischer CL, Ezzati M, Black RE. Global and regional child mortality and burden of disease attributable to zinc deficiency. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63:591-597
- Doherty CP, Weaver LT, Prentice AM. Micronutrient supplementation and infection: a double-edged sword? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 346-352
- Heatha ML, Sidbury R. Cutaneous manifestations of nutritional deficiency. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18: 417-422
- Patro B, Golicki D, Szajewska H. Meta-analysis: zinc supplementation for acute gastroenteritis in children. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 713-723
- Iannotti LL, Zavaleta N, Leon Z, Huasquiche C, Shankar AH, Caulfield LE. Maternal zinc supplementation reduces diarrheal morbidity in peruvian infants. *J Pediatr* 2010; 156: 960-964
- Wingertzahn MA, Rehman KU, Altaf W, Wapnir RA. Zinc as a potential enteroprotector in oral rehydration solutions: its role in nitric oxide metabolism. *Pediatr Res* 2003; 53: 434-439
- Passariello A, Terrin G, De Marco G, Cecere G, Ruotolo S, Marino A, et al. Efficacy of a new hypotonic oral rehydration solution containing zinc and prebiotics in the treatment of childhood acute diarrhea: a randomized controlled trial. *J Pediatr* 2010 (*in press*)
- Bhatnagar S, Bahl R, Sharma PK, Kumar GT, Saxena SK, Bhan MK. Zinc with oral rehydration therapy reduces stool output and duration of diarrhea in hospitalized children: a randomized controlled trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 38: 34-40
- Patro B, Szymanski H, Szajewska H. Oral zinc for the treatment of acute gastroenteritis in polish children: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2010 (*in press*)
- Bougle DL, Sabatier JP, Guaydier-Souquieres G. Zinc status and bone mineralization in adolescent girls. *J Trace Elem Med Biol* 2004; 18:17-21
- Brown KH, Peerson JM, Rivera J, Allen L. Effect of supplemental zinc on the growth and serum concentrations of prepuberal children: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2002; 75: 1062-1075
- Black RE, Allen LH, Bhutta ZA. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. 2008; 371:243-260
- Castillo C, Perales CG, Hertrampf ED, Marín VB, Rivera FA, Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 138: 229-235
- Bueno O, Bueno G, Moreno L, Nuviala R, Pérez-González J, Bueno M. Zinc supplementation in infants with asymmetric intra uterine growth retardation; effect on growth, nutritional status and leptin secretion. *Nutr Hosp*. 2008; 23: 212-219
- Chhagan MK, Van den Broeck J, Luabeya KA, Mpontshane N, Tucker KL, Bennish ML. Effect of micronutrient supplementation on diarrhoeal disease among stunted children in rural South Africa. *Eur J Clin Nutr* 2009; 63: 850-857
- Roy SK, Raqib R, Khatun W, Azim T, Chowdhury 1, Fuchs GJ, Sack DA. Zinc supplementation in the management of shigellosis in malnourished children in Bangladesh. *Eur J Clin Nutr* 2008; 62: 849-855