

El papel del zinc en la salud humana

The role of zinc in human health

Reina Rosas-Romero^{1*} y Alfredo Covarrubias-Gómez²

Resumen

El zinc (Zn) es un oligoelemento esencial para muchas funciones biológicas, que incluyen desde la mineralización ósea hasta la transcripción genómica. El déficit en la ingesta de Zn produce alteraciones que en conjunto se han denominado síndrome de deficiencia de Zn. La ingesta diaria recomendada presenta un rango de 7.5 a 15 mg/día para hombres adultos y de 5.5 a 12 mg/día para mujeres adultas. En México, el déficit de Zn es un problema de salud pública, pues afecta a cerca de un cuarto de la población pediátrica nacional. Este documento presenta al lector una mirada global y regional sobre el problema que se aborda, y destaca la necesidad de generar líneas de investigación que aporten mayor información sobre el impacto de este micronutriente en la población mexicana.

Palabras clave: Zinc; Desarrollo Infantil; Crecimiento

Introducción

El zinc (Zn) es un oligoelemento esencial para la proliferación y la diferenciación celulares. Es un componente estructural de las proteínas y de las enzimas que influye en las enzimas metabólicas, los factores de transcripción y las proteínas de señalización celular.¹ Entre otras funciones del Zn se encuentran la señalización directa en todos los niveles de transducción celular, la prevención de la formación de radicales libres, la protección de las estructuras biológicas contra daños y la corrección de las funciones inmunitarias.¹ Más aún, se ha documentado que el Zn es un

Abstract

Zinc (Zn) is an essential trace element for many biological functions including bone mineralization and genomic transcription, among others. The set of clinical manifestations deriving from the deficiency of Zn intake are known as Zn deficit syndrome. Zn recommended dietary allowances ranges from 7.5 to 15 mg/day in adult man, and from 5.5 to 12 mg/day in adult females. In Mexico, the deficit of Zn is a public health problem affecting nearly a quarter of pediatric population. This document presents a global and regional overview of this problem, highlighting the need of further research related to the importance of this micronutrient in Mexican population.

Keywords: Zinc; Child Development; Growth

elemento esencial para las funciones tímicas; esto ocurre por medio de la timulina, una hormona tímica dependiente del Zn que se requiere para la maduración y la diferenciación de las células T.

La presente revisión se llevó a cabo por la participación del Zn en diversos procesos bioquímicos, con la finalidad de proporcionar información útil a los consultantes de diversas áreas de la medicina para que se hagan las consideraciones pertinentes al emitir un diagnóstico de deficiencia de este elemento, en cualquiera de las enfermedades en las que ocurre y en cualquier etapa de la vida humana.

¹Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Ciencia y Tecnología de Alimentos; ²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Departamento de Medicina del Dolor y Paliativa. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Reina Rosas-Romero

E-mail: reirosasr@yahoo.com.mx

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 02/05/2019

Fecha de aceptación: 07/04/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M2000073

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58(4):477-485

<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

El zinc en la nutrición humana

La nutrición se ha definido como la utilización óptima de los alimentos, que ocurre en las células, de manera continua y por la interacción de diversos factores. Como consecuencia, la nutrición constituye la base de los procesos fisiológicos humanos,² y en contraste, una nutrición inadecuada puede inducir la disfunción en los eslabones de la cadena metabólica. Sabemos que los macronutrientes y los micronutrientes deben estar en cantidades adecuadas para el equilibrio metabólico. Los micronutrientes son necesarios en pequeñas cantidades, pues son utilizados en estructuras enzimáticas, coenzimáticas y hormonales, por mencionar algunas. Entre los micronutrientes se encuentran el hierro (Fe) y el Zn.²

En la década de 1960, la doctora Ananda S. Prasad² identificó la importancia del Zn en la nutrición humana, al observar que los pacientes con malnutrición presentaban un cuadro caracterizado por anemia, déficit de Fe, hipogonadismo, enanismo, hepatoesplenomegalia y geofagia (síndrome de deficiencia de Zn).

Requerimientos de zinc en la dieta

El concepto de recomendaciones de nutrimentos (RDA, *recommended dietary allowances*, o IDR, ingestión diaria recomendada) se refiere a la cantidad diaria de un nutriente que resulta suficiente para cubrir las necesidades de casi todos los individuos sanos (97.5%), según edad, sexo y situaciones de embarazo y lactancia.

La ingestión de Zn difiere en la población mundial; por ejemplo, en el Reino Unido oscila entre 7.3 mg/día para los hombres y 5.5 mg/día para mujeres, mientras que en los Estados Unidos de Norteamérica se encuentra entre 15 mg/día para los hombres y 12 mg/día para las mujeres.³

La recomendación para la complementación de Zn en la dieta depende de la enfermedad, en especial en aquellos pacientes que reciben nutrición enteral o parenteral. La dosificación máxima de Zn que se ha identificado es de 25 mg/día (dosis mayores se asocian a efectos adversos inmediatos, como diarrea).³

Existen factores que pueden aumentar o disminuir la biodisponibilidad del Zn ingerido, como el ácido fítico, la fibra, el calcio y los ligandos orgánicos, entre otros. Asimismo, el consumo paralelo de suplementos o alimentos enriquecidos con calcio, cobre (Cu) o Fe puede dificultar la absorción del Zn.³

El Zn se encuentra presente en diversos alimentos, como el hígado, las carnes rojas, las aves de corral, el pescado, los camarones, las ostras y los cangrejos, entre otros. En algunos alimentos de origen no animal, como los cereales, las leguminosas y los tubérculos, la biodisponibilidad del Zn se encuentra reducida por la presencia de fitatos, fibra y lignina.

Las recomendaciones para la ingestión de Zn difieren entre hombres y mujeres a la edad de 15 años en la mayoría de los países, pero también difieren a la edad de 10 años en algunos. La ingestión de Zn varía de 2.9 a 10.0 mg/día (Cuadro I). En los niños de 5 años la ingestión de zinc es de 5.7 a 15.5 mg/día en los varones y de 4.6 a 15 mg/día en las niñas.^{4,5}

Papel del zinc en la biología humana

El Zn es un componente esencial de gran número de enzimas necesarias para el metabolismo de las proteínas y en la síntesis de los ácidos nucleicos, como la anhidrasa carbónica, la carboxipeptidasa, la fosfatasa alcalina, la ADNasa y la ARNasa polimerasa, así como las relacionadas con las funciones protectoras contra los radicales libres. En el cuerpo humano, este oligoelemento no se sintetiza y tiene que ser ingerido para mantener unos valores adecuados.⁶ Su presencia se relaciona con aromas o esencias de perfumes, y constituye una de las propiedades organolépticas de los alimentos. Para evaluar la prevalencia de personas en una población que es poco probable que adquieran las cantidades adecuadas de Zn de la dieta para satisfacer las necesidades fisiológicas, es necesario comparar las ingestas con los datos de referencia establecidos para los requisitos dietéticos de Zn.⁷ Las recomendaciones para la ingesta de Zn por grupos poblacionales se encuentran en el cuadro II.

El Zn es el oligoelemento intracelular más abundante y se puede encontrar en todos los tejidos. Los músculos y los huesos contienen las mayores cantidades de Zn, y representan el 85% de las reservas de este oligoelemento, seguidos de la piel y el hígado, que en conjunto constituyen un 11% adicional. El resto se redistribuye por otros tejidos. El cuerpo de un adulto que pese 70 kg contiene, en total, unos 2-3 g de Zn.⁸

Un adulto sano tiene en total 1.36-2.32 g de Zn, encontrándose la mayor parte en los ojos, la próstata y los huesos. El Zn en el eritrocito forma parte principal de la anhidrasa carbónica, de tal forma que su mayor concentración se encuentra en la sangre total (85%), donde el 12% se localiza en el plasma y el 3% en los leucocitos.⁹

Cuadro I. Ingesta diaria de zinc recomendada para la población mexicana

Adultos	Niños		
	0 a 5 meses cumplidos	6 a 11 meses cumplidos	1 a 3 años cumplidos
15 mg/día	5 mg/día	5 mg/día	15 mg/día

El dato de personas de 4 a 18 años no se encuentra contemplado en la normativa mexicana.
Adaptada de: Badui-Dergal S.⁵

Cuadro II. Ingesta media de zinc de los participantes de la *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES-III) de los Estados Unidos de Norteamérica

Población hispana	Hombres		Mujeres	
	<i>n</i>	Mediana (mg/día)	<i>n</i>	Mediana (mg/día)
Edad				
2-11 meses	89	6.32	74	5.89
1-2 años	186	53.81	216	5.72
3-5 años	281	7.8	328	6.79
6-11 años	344	9.27	383	8.07
12-15 años	129	10.48	140	8.65
16-19 años	139	12.04	131	8.62
20-29 años	349	13.27	317	8.80
30-39 años	225	13.19	247	8.39
40-49 años	181	12.35	185	7.80
50-59 años	96	9.73	100	8.13
60-69 años	152	8.71	153	6.8
70-79 años	60	8.13	51	6.42
80 años y más	19	7.74	23	5.26

Modificada de Maret y Stanstead.¹²

El Zn tiene funciones catalíticas, estructurales y reguladoras. La anhidrasa carbónica, las carboxipeptidasas, la fosfatasa alcalina y la betalactamasa son algunas enzimas en las que el papel catalítico del Zn es necesario para su función biológica.⁹

El Zn estabiliza la estructura terciaria de las enzimas, dándoles una forma conocida como «dedos de Zn». Esta estructura permite la unión al ADN para la transcripción y la expresión génica. Se estima que el 3% de los genes codifican proteínas que contienen dedos de Zn. Ejemplos de los factores de transcripción de dedos

de Zn son los receptores del ácido retinoico y del 1.25-dihidroxicalciferol.¹⁰

Finalmente, los iones de Zn intracelulares cumplen una función reguladora, activando o inhibiendo ciertos factores que participan en la regulación de la expresión génica.¹⁰

Los transportadores de Zn desempeñan un papel importante en todos los organismos eucariotas, al mantener la concentración de Zn en las células. En general, hay 24 genes transportadores de Zn involucrados en la homeostasis celular del Zn en el genoma humano. De estos, en 10 genes de *SLC30A*, el Zn citoplasmático intracelular inferior de la familia media el flujo de Zn de las células o la entrada a las vesículas intracelulares, mientras que 14 genes de los transportadores de la familia *SLC39A* movilizan el Zn en la dirección opuesta.

Debido a sus funciones fundamentales en los procesos biológicos, es probable que las mutaciones en los genes transportadores de Zn rompan el equilibrio del Zn en los compartimentos celulares, lo que resulta en funciones biológicas inadecuadas de las proteínas dependientes del Zn, en enfermedades graves posteriores o en un desarrollo deteriorado.¹¹

Biomarcadores del estado del zinc

La ingesta de Zn por debajo del nivel óptimo se reconoce cada vez más como un problema de salud pública. La falta de biomarcadores para documentar el estado del Zn ha impedido estimar la prevalencia global de la deficiencia de este oligoelemento. Se estima que el riesgo de una baja ingestión alimentaria de Zn absorbible, y su consiguiente deficiencia, afecta desde un tercio hasta la mitad de la población mundial, e incluso las tasas de deficiencia pueden acercarse al 73% en algunas regiones del planeta.⁴

El plasma o suero es el índice más utilizado para evaluar la probabilidad de deficiencia de Zn. Los valores varían diurnamente, ya que disminuyen después de las comidas, y también parecen estar relacionados con el sexo y la edad. El límite inferior de Zn en plasma en ayunas normal (mañana) se ha establecido en 10.7 $\mu\text{mol/l}$ (700 mg/l). En las mujeres premenopáusicas se estima que un valor de corte de 11.5 $\mu\text{mol/l}$ (750 mg/l) podría ser un índice de estado más confiable.¹² Sin embargo, la importancia de estos valores es cuestionable, ya que si bien son adecuados para detectar graves formas de deficiencia de Zn, no los son para indicar una deficiencia marginal de Zn.

Zinc de glóbulos blancos y marcadores inmunológicos

Las concentraciones de Zn en los leucocitos o los linfocitos reflejan más su estado, así como las funciones asociadas, como el crecimiento en todas las etapas del ciclo de vida y la inmunidad, que los valores en plasma. Un enfoque conceptualmente diferente emplea la expresión génica de los genes dependientes de Zn en linfocitos como bioensayo para determinar el estado del Zn.¹²

Consecuencias del déficit de zinc

La infancia es una fase crítica de la vida que requiere una nutrición adecuada para mantener el crecimiento y el desarrollo adecuados.

Los pioneros en el campo de la biología del Zn identificaron hace muchos años que un recién nacido solo tiene pequeños grupos de Zn metabólicamente disponibles, como demuestra la falla de crecimiento de inicio temprano en condiciones de restricción de Zn, a pesar de la presencia de unos valores normales de Zn en los tejidos. Por lo tanto, establecer los requisitos de Zn para los lactantes es de gran importancia.¹³

Las manifestaciones clínicas asociadas con la deficiencia de Zn comprenden retraso del crecimiento, atrofia tímica, hipogonadismo, infertilidad, dermatitis, alopecia, malos resultados del embarazo, teratología, retraso en la curación de heridas, anorexia, diarrea y mayor susceptibilidad a enfermedades infecciosas causadas por bacterias, virus y hongos patógenos. Esos síntomas son distintivos de la acrodermatitis enteropática, enfermedad hereditaria autosómica recesiva, la cual se caracteriza por unos bajos valores de Zn.

Lo anterior resulta de la reducida absorción de Zn enteral debida a una mutación en el gen *SLC39A*, que codifica la importación intestinal de Zn en la proteína hZIP4. Un tratamiento exitoso, que elimina los síntomas, se logra con la suplementación de Zn por vía oral, y esta sigue siendo la terapia estándar para la acrodermatitis enteropática. El Zn está involucrado en varios procesos metabólicos y enfermedades crónicas, tales como diabetes, cáncer (de esófago, mama y carcinoma de células pequeñas) y enfermedades neurodegenerativas. Existe evidencia de la asociación entre la deficiencia grave de Zn y varias enfermedades infecciosas, como malaria, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, la tuberculosis, el sarampión y la neumonía.

La deficiencia de Zn se observa en muchos tipos de enfermedades hepáticas, incluidas la enfermedad hepática alcohólica y la enfermedad viral del hígado.¹⁴ Los niños son particularmente vulnerables a la ingestión subóptima de Zn durante los periodos de crecimiento rápido, por lo que consecuentemente las necesidades de Zn no pueden satisfacerse. La deficiencia de Zn también tiene impacto en la morbilidad infantil, ya que perjudica y retarda el crecimiento.⁴

En la población pediátrica y puberal, la deficiencia de Zn afecta principalmente el crecimiento y el desarrollo. Esto se caracteriza por un enlentecimiento del crecimiento y de la maduración ósea, así como por una reducción de la mineralización ósea. Tales alteraciones pueden tener consecuencias a largo plazo sobre la salud del esqueleto.⁶ El primer caso de deficiencia de Zn en los Estados Unidos de Norteamérica fue informado por Caggiano *et al.*¹⁵ en un sujeto puertorriqueño con enanismo, hipogonadismo, hipogammaglobulinemia, giardiasis, estrongiloidosis y esquistosomiasis; la suplementación con Zn resultó en un mejor crecimiento y desarrollo. En 1972, Hambidge *et al.*¹⁶ informaron sobre la ocurrencia de deficiencia nutricional de Zn en niños México-americanos en Denver, Colorado, siendo que en esta serie los afectados respondieron bien a los suplementos de Zn.

En 1973, Barnes y Moynahan¹⁷ informaron sobre el caso de una niña de 2 años con acrodermatitis enteropática grave, que no mostraba ninguna respuesta satisfactoria a la terapia, e identificaron que la concentración sérica de Zn tenía un déficit significativo, por lo que consideraron la complementación con sulfato de Zn por vía oral. Documentaron que las lesiones cutáneas y los síntomas gastrointestinales desaparecieron después de la suplementación con Zn. Sin embargo, también observaron que, tras el cese de la complementación, se presentó una recaída. Esta observación original se confirmó rápidamente en otros pacientes con acrodermatitis enteropática en todo el mundo, promoviendo la complementación en este grupo de enfermos.

Las manifestaciones de una deficiencia moderada de Zn incluyen retraso del crecimiento, hipogonadismo masculino en adolescentes, piel áspera, falta de apetito, letargo mental, cicatrización tardía de heridas, disfunciones inmunitarias mediadas por células y cambios neurosensoriales anormales.²

La anemia por deficiencia de Fe es el tipo más común de anemia. La deficiencia de Fe puede coexistir con deficiencias de otros oligoelementos, como el Zn, que se encuentra con mayor frecuencia en los países en vías de desarrollo.

Abdelhaleim *et al.*¹⁸ llevaron a cabo un estudio para evaluar las concentraciones séricas de Zn en pacientes con anemia por deficiencia de Fe y para determinar el efecto de la deficiencia de Zn asociada a los síntomas de anemia por deficiencia de Fe. Estudiaron un grupo de adultos con edades de 18 a 50 años con anemia por deficiencia de Fe y un grupo de sujetos sanos, y encontraron que las concentraciones séricas de Zn fueron más bajas en los pacientes adultos con anemia por deficiencia de Fe (43.4 mg/dl), en comparación con los sujetos de control (94.7 mg/dl). La diferencia fue estadísticamente significativa entre los dos grupos ($p < 0.0001$), por lo que sugirieron que las concentraciones séricas de Zn deberían evaluarse en los adultos con anemia por deficiencia de Fe.

La dieta y la nutrición desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la salud y en la prevención de las enfermedades, en especial en los adultos mayores. Muchas personas en esta etapa tienen mayor riesgo de una ingesta nutricional inadecuada debida al bajo consumo de nutrientes. La falta de Zn es una de las deficiencias nutricionales más comunes observadas en las personas mayores. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición III,¹⁹ del 35% al 45% de los adultos de 60 años o más tenían ingestas de Zn por debajo del requerimiento promedio estimado de 6.8 mg/día para las mujeres de edad avanzada y de 94 mg/día para los hombres de edad avanzada. La deficiencia de Zn puede conducir a pérdida del apetito, función inmunitaria deteriorada, pérdida de peso, cicatrización tardía de las heridas, lesiones de los ojos y la piel, y alteraciones del olfato y del gusto. Los adultos mayores se ven especialmente afectados por los cambios en las sensaciones gustativas debido a la disfunción gustativa relacionada con la edad, el uso de múltiples medicamentos, el aumento de la fragilidad y la deficiencia de Zn.²⁰ Se ha informado de que las concentraciones plasmáticas de Zn se correlacionan negativamente con la edad, ya que se han encontrado concentraciones disminuidas de Zn en el plasma de los ancianos.²¹

La deficiencia de Zn es frecuente en los ancianos y conduce a cambios similares a los que ocurren en el envejecimiento inflamatorio oxidativo (*oxi-inflammaging*) y la inmunosenescencia.

Deficiencia de zinc en la población mexicana

En el país, el diagnóstico de la situación nutricional de vitaminas y minerales se ha elaborado a partir de las

Encuestas Nacionales de Salud y otras específicas. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 1999 informó de una alta prevalencia de deficiencia de Fe (41.4%) y de Zn (25.3%) en los niños menores de 11 años.²² En este trabajo se observó que la prevalencia de deficiencias en niños de 1 a 4 y de 5 a 11 años fueron, para ferritina, del 26% y el 13%, para Zn del 28.1% y el 25.8%, respectivamente, y de Cu aproximadamente del 30% en ambos grupos; las concentraciones bajas de magnesio se observaron en el 12% y el 28.4%, respectivamente. Esto demuestra que las deficiencias de Fe y Zn son serios problemas de salud pública en los niños mexicanos.

La Encuesta Nacional Mexicana de Salud y Nutrición de 2006 documentó una prevalencia de deficiencia de Zn de casi el 30% en los niños de 1 a 2 años. Además, en 2012 se demostró que el 13.6% de los niños menores de 5 años presentaban un retraso en el crecimiento (< 2 desviaciones estándar) de longitud/altura para la puntuación Z de la edad.^{23,24}

Las prevalencias de deficiencia de Fe (en mujeres) y Zn aún son altas en la población adulta. En México, la información de las encuestas probabilísticas sobre deficiencias minerales en adultos se limita a la prevalencia de deficiencias de Fe y Zn en mujeres en edad fértil. En la Encuesta Nacional de Nutrición de México de 1999 se encontró una prevalencia de deficiencias de Fe y Zn del 40% y del 30%, respectivamente.^{23,25}

Rosado²⁶ estudió indicadores bioquímicos asociados con el estado nutricional de Zn en 219 niños preescolares de una zona rural del Estado de México, e identificó que el 20% presentaron concentraciones plasmáticas inferiores a lo normal ($< 10.7 \mu\text{mol/l}$), lo que sugiere una deficiencia de este oligoelemento en algunos grupos del país.

Derivado de la importancia desde el punto de vista nutricional y de salud pública de los minerales, López *et al.*,²⁷ se dieron a la tarea de llevar a cabo un estudio para determinar los alimentos de mayor consumo en México, y en estos se determinó el contenido de Fe, Zn y Cu, incluyendo un total de 104 alimentos de origen vegetal y 32 de origen animal.

En 1995, Poo *et al.*²⁸ llevaron a cabo un estudio en México, para el cual reclutaron 153 sujetos sanos y 100 enfermos cirróticos en edad reproductiva y sin distinción de sexo. Sus resultados demostraron que, en la población hepatópata, las concentraciones plasmáticas de Zn son menores que las identificadas en el grupo control.

Es interesante ver que los autores de otros países también han mostrado interés en el tema, como es el

caso de Sengupta *et al.*,²⁹ quienes en 2015 se plantearon el objetivo de determinar la prevalencia de deficiencia de Zn en diferentes etapas de la cirrosis y relacionar los valores de Zn con las complicaciones de la cirrosis y los resultados clínicos. En su estudio incluyeron 163 pacientes. En los resultados, el valor medio de Zn en suero fue de 0.47 $\mu\text{g/ml}$ (rango intercuartílico: 0.37-0.63) y se identificó que el 83% de los pacientes tenían deficiencia de Zn. Esta fue más frecuente en los pacientes con puntuación B o C de Child-Pugh y con puntuaciones MELD ≥ 15 . Los pacientes con deficiencia de Zn tuvieron menores tasas de supervivencia sin trasplante que los pacientes no deficientes, y concluyen que la deficiencia de Zn es muy frecuente en los pacientes cirróticos con una puntuación B o C de Child-Pugh y MELD ≥ 15 . La deficiencia de Zn también se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, la infección y una peor supervivencia sin trasplante. La detección de la deficiencia de Zn debe considerarse en este subgrupo de pacientes.

Katayama *et al.*³⁰ demostraron que muchos pacientes con cirrosis mostraban hipozincemia, con unos valores de $64.1 \pm 15.8 \mu\text{g/dl}$, mientras que la cantidad de Zn en la sangre se asoció con indicadores del metabolismo del nitrógeno, principalmente las concentraciones de albúmina en la sangre, así como varios parámetros de análisis de sangre.

Rosas *et al.*³¹ llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo fue conocer si la relación Cu-Zn se encontraba aumentada en los pacientes con neoplasias hematológicas malignas, en comparación con sujetos controles sanos de edad y sexo similares. Para ello estudiaron a 44 pacientes con neoplasias hematológicas de reciente diagnóstico y sin tratamiento previo: 17 con linfomas (11 no Hodgkin), 15 con leucemia aguda (10 mieloblásticas) y 12 con leucemia crónica (8 granulocíticas). También incluyeron 95 sujetos controles sanos. Los resultados fueron los siguientes: las concentraciones séricas de Cu fueron significativamente menores en los sujetos controles ($54.4 \pm 8.9 \mu\text{g/dl}$; $p < 0.05$) en comparación con los pacientes con linfoma ($93.7 \pm 37.5 \mu\text{g/dl}$) y con leucemia aguda ($80.6 \pm 28.9 \mu\text{g/dl}$), mientras que las concentraciones séricas de Zn resultaron significativamente mayores en los sujetos controles ($100.4 \pm 14 \mu\text{g/dl}$; $p < 0.05$) en comparación con los pacientes con linfoma ($77.2 \pm 22.6 \mu\text{g/dl}$), leucemia aguda ($66 \pm 15.6 \mu\text{g/dl}$) o leucemia crónica ($74.8 \pm 14.7 \mu\text{g/dl}$). La relación Cu-Zn resultó ser significativamente más baja en los sujetos controles ($0.54 \pm 13 \mu\text{g/dl}$; $p < 0.05$) que en los pacientes con linfoma ($1.21 \pm 0.5 \mu\text{g/dl}$), leucemia aguda ($1.22 \pm 0.7 \mu\text{g/dl}$) o

leucemia crónica ($1.28 \pm 0.4 \mu\text{g/dl}$). Fallecieron 23 pacientes durante el seguimiento (media de 13 meses), y se observó que sus concentraciones séricas de Zn fueron significativamente más bajas ($68 \pm 21 \mu\text{g/dl}$) que en los pacientes que sobrevivieron ($76 \pm 15 \mu\text{g/dl}$; $p < 0.05$). Se concluye que la relación Cu-Zn se encuentra significativamente elevada en los pacientes con neoplasias malignas hematológicas.

En el año 2003, Poo *et al.*³² evaluaron la relación Cu-Zn en enfermos con carcinoma hepatocelular (CHC). Estudiaron 105 pacientes divididos en tres grupos: grupo I ($n = 40$), pacientes con CHC; grupo II ($n = 25$), pacientes con cirrosis hepática; y grupo III ($n = 40$), pacientes con enfermedad digestiva benigna. Encontraron que la proporción Cu-Zn era significativamente mayor en los pacientes con CHC en comparación con los controles de igual edad y sexo. Este hallazgo sugiere que esta evaluación puede ser útil ante la sospecha de malignidad hepatocelular.

Es de notar la creciente importancia que se está dando a los elementos traza (Zn, Cu, Fe y selenio [Se]), al considerar que son antioxidantes de gran utilidad y valioso aporte para la salud. Así lo manifiestan los resultados obtenidos por Olaniyi *et al.*,³³ ya que en su estudio evaluaron los niveles de óxido nítrico, algunos metales traza esenciales (Zn, Cu, Fe y Se), la actividad de la superóxido dismutasa y el malondialdehído en 25 pacientes con leucemia aguda y 25 controles, aparentemente sanos. Los valores medios de Zn en plasma, Fe y Se no se elevaron significativamente ($p > 0.05$) en los pacientes con leucemia, en comparación con los controles. Además, se observó una concentración plasmática de Cu ligeramente inferior en los pacientes con leucemia en comparación con los controles. Sin embargo, el óxido nítrico aumentó significativamente ($p < 0.05$) en los pacientes con leucemia en comparación con los controles.

Lin *et al.*³⁴ hacen énfasis en su artículo sobre sus hallazgos, pues implican que los valores de Se, Fe, Cu y Zn, y las proporciones Cu-Zn, podrían servir como biomarcadores para la gravedad del daño hepático vírico; además, las cifras de Zn en los pacientes con CHC fueron significativamente más bajas que las del grupo control. Asimismo, el valor medio de Zn en suero de los pacientes con cirrosis hepática fue significativamente más bajo que el del grupo de control ($p < 0.05$). También se encontraron proporciones marcadamente elevadas de Cu-Zn ($p < 0.05$) en los pacientes con cirrosis hepática o CHC.

Mekky *et al.*³⁵ indican que existe un aumento en la incidencia de CHC en todo el mundo, a la vez que

destacan la importancia de elementos traza como el Se, el Cu y el Zn, así como sus cualidades protectoras en los efectos de la oncogénesis. Estudiaron las concentraciones séricas de Cu, Zn y Se en pacientes con CHC y las compararon con las de sujetos sanos. En sus resultados encontraron que las concentraciones séricas de Zn y Se fueron significativamente menores que en los sujetos normales, pero las concentraciones séricas de Cu fueron más altas en los pacientes con CHC que en los sujetos normales; sin embargo esto no fue estadísticamente significativo. Por lo tanto, concluyen que las concentraciones séricas más bajas de Zn y Se pueden estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de CHC. Además, en estudios prospectivos podría abordarse la interacción biológica de estos elementos traza para averiguar si esta asociación es causal o puede ser considerada como un biomarcador del desarrollo de CHC.

Consecuencias clínicas del exceso de zinc

La exposición a grandes cantidades de Zn y a compuestos que contienen Zn puede resultar en una variedad de efectos adversos en los sistemas gastrointestinal, hematológico y respiratorio, junto con alteraciones en los sistemas cardiovascular y neurológico de los seres humanos.

Fosmire³⁶, en 1990, llevó a cabo una revisión de la literatura sobre las manifestaciones de toxicidad con distintas ingestas de Zn. Se considera que el Zn es relativamente no tóxico, especialmente si se toma por vía oral. En comparación con otros iones metálicos con propiedades químicas similares, el Zn es relativamente inofensivo. Solo la exposición a altas dosis tiene efectos tóxicos, lo que hace que la intoxicación aguda por Zn sea un evento raro. Además de la intoxicación aguda, la administración de suplementos de Zn a altas dosis a largo plazo interfiere con la absorción de Cu. Por lo tanto, muchos de sus efectos tóxicos se deben a la deficiencia de Cu. Si bien la homeostasis sistémica y los mecanismos reguladores eficientes a nivel celular generalmente evitan la absorción de dosis citotóxicas de Zn exógeno, el Zn endógeno desempeña un papel importante en los eventos citotóxicos en células individuales.³⁴ La toxicidad del Zn puede ocurrir tanto en formas agudas como crónicas. Los efectos adversos agudos de la ingesta elevada de Zn incluyen náuseas, vómitos, pérdida de apetito, calambres abdominales, diarrea y dolores de cabeza. Un informe de caso citó náuseas y vómitos intensos a los 30 minutos de ingerir

4 g de gluconato de Zn (570 mg de Zn elemental). La ingesta de 150-450 mg de Zn por día se ha asociado a efectos crónicos, como bajo estado de Cu, alteración de la función del Fe, reducción de la función inmunitaria y disminución de las lipoproteínas de alta densidad. Se han informado reducciones en una enzima que contiene Cu, un marcador del estado del Cu, incluso con ingestas moderadamente altas de Zn, de aproximadamente 60 mg/día, hasta por 10 semanas. Las dosis de Zn utilizadas en el estudio AREDS (80 mg de Zn al día, en forma de óxido de Zn, durante 6.3 años en promedio) se han asociado con un aumento significativo de las hospitalizaciones por causas genitourinarias, lo que sugiere la posibilidad de que ingestas altas de Zn a largo plazo puedan afectar negativamente algunos aspectos de la fisiología urinaria.³⁵

Conclusiones

El Zn es un oligoelemento esencial para la proliferación y la diferenciación celulares. Ananda S. Prasad identificó la importancia del Zn en la nutrición humana y documentó el síndrome de deficiencia de Zn. En México, la ingesta de Zn recomendada es de 15 mg/día para las mujeres y 10 mg/día para los hombres, pero estos valores pueden variar en cada país de acuerdo con la edad, el peso y la talla. Sin embargo, destaca el hecho de que en todas las poblaciones existen grupos de riesgo por deficiencia, siendo algunos de los factores que contribuyen a este riesgo la pobreza, la poca disponibilidad de alimentos que contienen Zn y la preferencia por alimentos que no lo contienen.

Se concluye que las poblaciones más vulnerables a padecer deficiencia de Zn son los niños y los adultos mayores, en ambos casos debido por lo general a una inadecuada alimentación; les siguen los pacientes con enfermedades crónicas y aquellos con problemas de cualquier tipo de cáncer, como se observa también en estudios realizados en México. Derivada de esta revisión y de la evidencia publicada, queda muy claramente evidenciada la importancia del Zn en la salud humana.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado ninguno relacionado con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Stefanidou M, Maravelias M, Doña A, Spiliopoulou C. Zinc: a multipurpose trace element. *Arch Toxicol*. 2006;80(1):1-9.
2. Prasad A. Discovery of human zinc deficiency: its impact on human health and disease. *Adv Nutr*. 2013;4(2):176-90.
3. Florea DI, López JM, Millán E, Sáez L, Pérez-de la Cruz A, Planells P, et al. We and zinc. *Nutr Hosp*. 2012;27(3):691-700.
4. Moran VH, Stammers AL, Medina MW, Patel S, Dykes F, Sovereign OW, et al. The relationship between zinc intake and serum/plasma zinc concentration in children: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrients*. 2012;4(8):841-58.
5. Badui-Dergal S. Química de los alimentos. Cuarta edición. Ciudad de México, México: Pearson Educación; 2006.
6. Maxfield L, Crane JS. Zinc deficiency. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK493231>
7. Hozt C. Dietary indicators for assessing adequacy of population zinc intakes. *Food Nutr Bull*. 2007;28(3 Suppl):S430-53.
8. Grüngreiff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol*. 2016;15(1):7-16.
9. Devi ChB, Nandakishore Th, Sangeeta N, Basar G, Devi NO, Jamir S, et al. Zinc in human health. *IOSR-JDMS*. 2014;13(7):18-23.
10. Klug A. The discovery of zinc fingers and their applications in gene regulation and genome manipulation. *Annu Rev Biochem*. 2010;79(1):213-31.
11. Zhang C, Li J, Tian L, Lu D, Yuan K, Yuan Y, et al. Differential natural selection of human zinc transporter genes between African and non-African populations. *Sci Rep*. 2015;5:9658.
12. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol*. 2006;20(3):3-18.
13. Ackland ML, Michalczyk AA. Zinc and infant nutrition. *Arch Biochem Biophys*. 2016;611:51-7.
14. Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. *Nutr Clin Pract*. 2012;27(1):8-20.
15. Caggiano V, Schnitzler R, Strauss W, Baker RK, Carter AC, Josephson AS, et al. Zinc deficiency in a patient with delayed growth, hypogonadism, hypogammaglobulinemia and chronic infection. *Am J Med Sci*. 1969;257(5):305-19.
16. Hambidge KM, Hambidge C, Jacobs M, Baum JD. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth, and hypogeusia in children. *Pediatr*. 1972;6(12):868-74.
17. Barnes PM, Moynahan EJ. Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance treated with synthetic diet. *Proc R Soc Med*. 1973;66(4):327-9.
18. Abdelhaleim AF, Abdo Soliman JS, Amer AY, Abdo Soliman JS. Association of zinc deficiency with iron deficiency anemia and its symptoms: results from a case-control study. *Cureus*. 2019;11(1):e3811.
19. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2018. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
20. Alqabbani HM, Al Badr NA. Zinc status (intake and level) of healthy elderly individuals in Riyadh and its relationship to physical health and cognitive impairment. *Clin Nutr Exp*. 2020;29:10-7.
21. Pisano M, Hilas O. Zinc and taste disturbances in older adults: a review of the literature. *Consult Pharm*. 2016;31:267-70.
22. Rivera JA, Sepulveda AJ. Conclusiones de la Encuesta Nacional de Nutrición 1999: traduciendo resultados a política nutricional. *Salud pública Méx*. 2003;45(Suppl 4):565-575
23. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2006. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2006/index.php>
24. Cantoral A, Téllez-Rojo MM, Levy TS, Hernández-Ávila M, Schnaas L, Hu H, et al. Differential association of lead on length by zinc status in two-year old Mexican children. *Environ Health*. 2015;30:14-95.
25. Mejía-Rodríguez F, Shamah-Levy T, Villalpando S, García-Guerra A, Méndez-Gómez Humarán I. Deficiencias de hierro, zinc, cobre y magnesio en adultos mexicanos. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. *Salud Publica Mex*. 2013;55:275-84.
26. Rosado JL. Deficiencia de zinc y sus implicaciones funcionales. *Salud Publica Mex*. 1998;40(2):181-8.
27. López P, Castañeda M, López G, Muñoz E, Rosado J. Contenido de hierro, zinc y cobre en los alimentos de mayor consumo en México. *Arch Latinoam Nutr*. 1999;49(3):287-94.
28. Poo JL, Rosas-Romero R, Rodríguez F, Silencio JL, Muñoz R, Bourges H. Serum zinc concentrations in two cohorts of 153 healthy subjects and 100 cirrhotic patients from Mexico City. *Dig Dis*. 1995;13(2):136-42.
29. Sengupta S, Wroblewski K, Aronsohn A, Reau N, Reddy KG, Jensen D, et al. Screening for zinc deficiency in patients with cirrhosis: when should we start? *Dig Dis Sc*. 2015;60(10):3130-5.
30. Katayama K, Kawaguchi T, Shiraiishi K, Ito T. The prevalence and implication of zinc deficiency in patients with chronic liver disease. *J Clin Med Res*. 2018;10(5):437-44.
31. Rosas R, Poo JL, Montemayor A, Isoard F, Majluf A, Labardini J. Utilidad de la relación cobre/zinc en pacientes con linfoma o leucemias aguda o crónica. *Rev Invest Clin*. 1995;47(6):447-52.

32. Poo JL, Rosas-Romero R, Montemayor AC, Isoard F, Uribe M. Diagnostic value of the copper/zinc ratio in hepatocellular carcinoma: a case control study. *J Gastroenterol.* 2003;38(1):45-51.
 33. Olaniyi JA, Anifowose A, Akinloye O, Awosika EO, Rahamon SK, Arinola GO. Antioxidant levels of acute leukaemia patients in Nigeria. *Sierra Leone Journal of Biomedical Research.* 2011;3(3):133-7.
 34. Lin CC, Huang JF, Tsai LY, Huang YL. Selenium, iron, copper, and zinc levels and copper-to-zinc ratios in serum of patients at different stages of viral hepatic diseases. *Biol Trace Elem Res.* 2006;109(1):15-23.
 35. Mekky MA, Hasanain AFA, Abdel-Naiem M, Orabi HH, Osman AM. Trace elements status among patients with hepatocellular carcinoma: a case-control study. *Ann Digest Liver Dis.* 2018;1(1):1004.
 36. Fosmire G. Zinc toxicity. *Am J Clin Nutr.* 1990;51(2):225-7.
-

Cómo citar este artículo:

Rosas-Romero R, Covarrubias-Gómez A. El papel del zinc en la salud humana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58(4):477-485.