

## **Algunas aplicaciones clínicas del zinc y su acción sobre el sistema inmune**

### **Some clinical applications of zinc and its effect on the immune system**

**Dra. Odalis de la Guardia Peña, Dr. Catalino Ustáriz García, Dra. María de los Ángeles García García, Lic. Luz Morera Barrios**

Instituto de Hematología e Inmunología. La Habana, Cuba.

---

#### **RESUMEN**

El zinc es un elemento químico situado en el grupo 12 de la tabla periódica; es un metal clasificado como de transición. Desde el punto de vista biológico es un constituyente de más de 300 metaloproteínas y de más de 2 000 factores de transcripción. Su participación en el metabolismo abarca una amplia variedad de reacciones, tanto de síntesis como de degradación de casi todas las biomoléculas. La ingesta diaria recomendada está calculada entre 10 y 20 mg. Es muy abundante en las carnes rojas, mariscos, germen de los cereales y leche. Se encuentra prácticamente en la totalidad de las células, aunque el 90 % del zinc total del organismo está contenido en el músculo esquelético y los huesos. Se destaca la inexistencia de reservas y sus niveles están bajo estricto control homeostático. Por su función inmunomoduladora ha sido utilizado clínicamente en las infecciones respiratorias agudas pediátricas y en la recuperación del sistema inmune de los niños desnutridos. Se ha empleado en las enfermedades diarreicas agudas como estabilizador del epitelio intestinal y las membranas, así como protector de la peroxidación lipídica. Otra de sus acciones es mejorar la cicatrización, por lo que ha sido utilizado en las úlceras de miembros inferiores, asociadas con enfermedad venosa y en el pie diabético, donde se combina su efecto cicatrizante con el de estimulador de la inmunidad celular. Algunos desórdenes cutáneos como las verrugas vulgares, han sido tratados con zinc. No se han encontrado trabajos que relacionen al zinc directamente con el paciente inmunodeficiente.

**Palabras clave:** Zinc, inmunomoduladores, sistema inmune.

---

## ABSTRACT

Zinc is a chemical element located in group 12 of the periodic table; it is classified as a transition metal. From the biological point of view, it is a constituent of more than 300 metalloproteins and more than 2 000 transcription factors. Its participation in metabolism encompasses a wide variety of reactions, both synthesis and degradation of almost all biomolecules. The recommended daily intake is estimated to be between 10 and 20 mg. It is very abundant in red meat, seafood, germ of cereal and milk. It is found in virtually all cells, although 90 % of total body zinc is contained in skeletal muscle and bone. It highlights the lack of reserves and their levels are under tight homeostatic control. Due to its immune modulatory function, it has been clinically used in pediatric acute respiratory infections and immune system recovery of malnourished children. It has been used in acute diarrheal disease as a stabilizer of intestinal epithelium and membranes, as well as lipid peroxidation protector. Another of its actions is to improve healing, so it has been used in lower limb ulcers associated with venous disease and diabetic foot, which is combined its healing effect with its stimulating cellular immunity. Some skin disorders such as common warts have been treated with zinc. No papers directly relating zinc with immune compromised patient were found.

**Key words:** Zinc, immune, immune system.

---

## INTRODUCCIÓN

El zinc es un metal, a veces clasificado como elemento de transición, aunque estrictamente no lo sea.<sup>1</sup> A diferencia del cobre y el hierro, se comporta como un metal inerte desde el punto de vista de las reacciones de oxidación reducción, en los eventos biológicos en que participa. Es uno de los constituyentes de más de 300 metaloproteínas catalíticamente activas y de más de 2 000 factores de transcripción, y su participación en el metabolismo abarca una amplia variedad de reacciones, tanto de síntesis como de degradación de casi todas las biomoléculas. En el 1 % de las proteínas de los mamíferos se presentan los denominados "dedos de zinc".<sup>2</sup>

El zinc fue reconocido por primera vez como esencial para un sistema biológico en 1869, al 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 las ratas. En 1955 se relacionó la paraqueratosis en cerdos con la deficiencia de zinc; posteriormente se conoció su importancia para el crecimiento de las gallinas. En humanos, las primeras referencias datan de 1956, cuando se estudió su metabolismo en individuos cirróticos.<sup>3</sup>

Aún al inicio de los años 70 del pasado siglo se creía que la deficiencia de zinc nunca podía ocurrir en humanos, ya que su presencia era ubicua y el análisis de los alimentos mostraba adecuada cantidad del mineral en la dieta humana. Sin embargo, en 1961 se describió lo que hoy se conoce como síndrome de deficiencia de zinc.<sup>3</sup>

El objetivo de la presente revisión es brindar una información actualizada de la importancia del zinc en los procesos biológicos, además de sus diversas

aplicaciones clínicas, como son: la inmunomodulación en enfermedades como la diabetes mellitus, las úlceras venosas, las inmunodeficiencias por trastornos nutricionales, las infecciones respiratorias agudas y otros usos que no guardan relación con el sistema inmune.

## GENERALIDADES

El zinc está presente en todas las células animales y vegetales, es necesario para la síntesis del ADN y la regeneración de los tejidos, razón por la que es un elemento clave durante la infancia para un crecimiento y desarrollo adecuados. Es un componente esencial de más de 100 enzimas que participan en la digestión y el aprovechamiento de las grasas, las proteínas y los hidratos de carbono, y está estrechamente relacionado con la producción de energía. Como fortalece el sistema inmunológico, su potencial para combatir las infecciones y cicatrizar las heridas ha suscitado un considerable interés.<sup>4</sup>

La mayoría de sus funciones bioquímicas evidencian su participación como elemento estructural de numerosas enzimas, como la superóxido dismutasa (SOD) Cu/Zn citosólica y activador de otras como la fosfatasa alcalina, la alcohol deshidrogenasa, la amilasa carbónica, la glutamato deshidrogenasa, la carboxipeptidasa, la ARN nucleótido transferasa, la ARN y ADN polimerasas y otras, en su condición de estabilizador de estructuras moleculares al nivel de los constituyentes subcelulares y sus membranas.<sup>5</sup>

Está demostrada su función esencial en la estimulación de la transcripción de polinucleótidos y por lo tanto, en el proceso de expresión génica, lo que puede explicarse por los "dedos de zinc", estructura que asume una función de dominio proteico similar a la de un dedo en el que aproximadamente 30 aminoácidos estabilizan la estructura tridimensional a través de un átomo de zinc, que se requiere para la interacción del factor de transcripción con el ADN. El metal desempeña una función estructural necesaria para la captación del factor de transcripción.<sup>5</sup>

Otro ejemplo es la localización conjunta de iones de  $Zn^{+2}$  y moléculas de insulina (en proporción 2:1) en las vesículas de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans, que son coexocitados, lo que sugiere una acción reguladora del  $Zn^{+2}$  sobre la secreción de insulina mediante un lazo de retroalimentación negativa.<sup>6</sup>

El cuerpo humano contiene alrededor de 40 mg de zinc por kg de peso. Sus concentraciones totales en la célula oscilan entre 150 y 200  $\mu M$  (asociado con proteínas como las metalotioneínas), mientras que en el lumen de algunas vesículas alcanzan los 20 mM debido a que su abundancia está regulada por la distribución diferencial en los compartimientos celulares.<sup>7</sup> Alrededor del 1 % del genoma codifica para proteínas con arreglos de tipo dedos de zinc.<sup>8</sup>

Los estudios experimentales en animales y en humanos indican que la deficiencia de zinc afecta negativamente el desarrollo intelectual y sexual. Es un componente esencial del cerebro, está involucrado en la síntesis y liberación de neurotransmisores y en el desarrollo y funciones del sistema nervioso central (SNC). Un adecuado estado nutricional en zinc en algunas etapas de rápido crecimiento como la preadolescencia y la adolescencia, es esencial para el desarrollo sexual pleno.<sup>9</sup>

El  $Zn^{+2}$  se concentra en las vesículas de las terminales sinápticas de ciertas células del SNC, que se han denominado neuronas enriquecidas con  $Zn^{+2}$ .<sup>10</sup> El enriquecimiento con  $Zn^{+2}$  de los botones sinápticos se ha demostrado también en las células posganglionares del sistema nervioso autónomo simpático.<sup>11</sup>

Además de ser vital para garantizar la acción antioxidante de las SOD, el zinc también ayuda al sistema inmune a regular el proceso por el que erradica las células defectuosas o mutadas antes de que tengan ocasión de multiplicarse y lleguen a ser, quizás en última instancia, cancerosas. Estas funciones solamente las haría uno de los microelementos dominantes que son vitales a la salud a largo plazo.<sup>12,13</sup>

En neuronas corticales se ha descrito que el  $Zn^{+2}$  en concentraciones entre 10 y 30  $\mu M$  induce fenómenos de muerte celular programada, mientras que a 50  $\mu M$  puede provocar necrosis. En la línea celular PC12 se ha demostrado que, en regímenes de despolarización, la exposición a concentraciones extracelulares de  $Zn^{+2}$  entre 200 y 500  $\mu M$  causa apoptosis.<sup>14</sup>

Un reporte reciente sugiere que el zinc controla el cambio regulatorio de la respuesta inmune, o sea, que ante los estímulos antigénicos es uno de los elementos que decide la conducta que debe tomar el sistema inmunológico: producir anticuerpos y elementos efectoros del componente humoral bajo los influjos de citocinas liberadas por la célula cooperadora TH2; o llevar la respuesta al polo contrario dominado por las citocinas que se liberan por la TH1 que determinan una respuesta celular. Se plantea, además, la hipótesis de que los niveles de zinc y cobre intracelulares son inversamente proporcionales a las posibilidades de replicación intracelular del VIH y de la mayoría de los parásitos de vida intracelular como *Mycobacterium leprae*, *Schistosoma*, *Leishmania*, etc. Se conoce que el zinc es protector de la apoptosis o muerte celular programada, una suerte de suicidio en masa que ocurre en los procesos de maduración y desarrollo de las células inmunocompetentes, sobre todo los linfocitos T.<sup>15</sup>

Una dieta adecuada en zinc es vital en la eficacia del sistema inmune y por lo tanto, en la salud y bienestar a largo plazo. Pero como casi siempre ocurre con el cuerpo humano, la historia completa no es tan simple. Entonces, un exceso de cualquier elemento puede conducir a una deficiencia de otro; así, demasiado hierro puede en sí mismo conducir a una deficiencia de zinc. Pero en el caso de un exceso de zinc, la deficiencia asociada será de cobre.<sup>13</sup>

## **METABOLISMO**

El 90 % del zinc total del organismo está contenido en el músculo esquelético y el hueso; sin embargo, estos no actúan como reservorios, pues solo liberan el mineral cuando existe recambio de estos tejidos más que por requerimientos del nutriente. En el músculo, el encéfalo, los pulmones y el corazón, las concentraciones de zinc son relativamente estables y no responden a las variaciones del contenido del mineral en la dieta. En otros tejidos como el hueso, los testículos, el pelo y la sangre, la concentración tiende a reflejar la ingesta dietética. También existen elevadas concentraciones en la coroides del ojo, la piel, el cabello y la próstata, mientras que en el plasma solo se encuentra del 0,1 al 0,5 %, lo que permite afirmar que es un catión intracelular. Debe destacarse la inexistencia de reservas y sus niveles están bajo un estricto control homeostático.<sup>16</sup>

Los inhibidores de la absorción de zinc son fundamentalmente los fitatos, los oxalatos, la hemicelulosa, el calcio, el hierro y el cobre. La absorción puede

---

facilitarse por la presencia de proteína animal e histidina y ocurre a lo largo del intestino delgado. Hay estudios que sugieren que la absorción a este nivel puede variar en función de diferentes tipos de alimentos y del estado nutricional del organismo en relación con el mineral.<sup>17</sup>

Una vez absorbido el zinc es transportado rápidamente y se concentra en el hígado, al que llega por la circulación portal. Se ha identificado a la albúmina como la proteína plasmática que lo transporta en la sangre del sistema porta. A través del plasma se realiza la distribución a los tejidos extrahepáticos donde se encuentra aproximadamente el 10-20 % del zinc total del organismo; un tercio se encuentra unido laxamente con la albúmina y 2 tercios estrechamente unidos con las globulinas.<sup>16</sup>

Los componentes del plasma que lo contienen son los hematíes (la principal proporción), las plaquetas, los leucocitos, la alfa 2 macroglobulina, la transferrina y los aminoácidos, sobre todo la cisteína y la histidina.<sup>18</sup>

## REQUERIMIENTOS

Las concentraciones séricas o plasmáticas de zinc experimentan oscilaciones circadianas, disminuyen durante el estrés y están sometidas a depresiones posprandiales transitorias. Una ingesta excesiva de zinc puede incrementar en varias veces sus concentraciones sanguíneas. La velocidad inicial de captación por los tejidos a partir de una dosis oral es mayor en el hígado, seguido de la médula ósea, el hueso, la piel, el riñón y el timo, en este orden. La excreción de zinc se produce fundamentalmente por las heces, a partir de las secreciones pancreáticas, biliares o intestinales y de las células mucosas descamadas. También es excretado en la superficie corporal como parte de la descamación epitelial. La homeostasis de este elemento es óptima durante los períodos de escasa ingesta como resultado de su mayor absorción en la dieta.<sup>16</sup>

Las variaciones de las necesidades de zinc pueden ser muy grandes y están dadas por los hábitos dietéticos y el estado fisiológico de cada persona, influido por la edad, el crecimiento, el embarazo y la lactancia. Además, las enfermedades que producen mala absorción intestinal, aumento de la excreción o ambas, determinan un incremento de su consumo.<sup>19</sup>

La ingesta diaria recomendada está alrededor de los 10 mg, menor para bebés, niños y adolescentes (por su menor peso corporal), y algo mayor para mujeres embarazadas y durante la lactancia.<sup>20</sup> Sin embargo, otros autores recomiendan que la ingesta diaria recomendada de zinc ronde los 20 mg para adultos, menor para bebés, niños y adolescentes, y algo mayor para mujeres embarazadas y que lactan.<sup>19</sup>

Las recomendaciones de nutricionales diarias para la población cubana son:<sup>21</sup>

De 0 a 2 años: 4 mg.

De 3 a 6 años: 9 mg.

De 7 a 13 años: 14 mg.

De 14 a 17 años: 16 mg.

De 18 a 60 años: 12 mg.

Mayores de 60 años: 12 mg.

## FUENTES DIETÉTICAS

El zinc es muy abundante en las carnes rojas, en algunos mariscos, en el germen de los cereales y la leche. La biodisponibilidad en la leche humana es mayor que en la de la vaca o en las fórmulas para lactantes. Las ostras son consideradas como las mejores fuentes. En los países subdesarrollados el mineral es aportado fundamentalmente por cereales y legumbres, pero el contenido en los vegetales suele estar menos biodisponible que el aportado por la mayoría de las proteínas o sales de zinc de origen animal.<sup>16</sup>

Durante los primeros meses después del nacimiento, la leche materna es la única fuente de zinc, y varios son los factores que favorecen su biodisponibilidad: la presencia de lactoferrina, la existencia de la fracción rica en citrato y un menor contenido de fósforo. Las concentraciones en la leche materna declinan en la misma medida en que la lactancia progresa; sin embargo, esta deficiencia puede solucionarse en el recién nacido si la ingestión materna del elemento es suficiente para cubrir las demandas del período de lactancia. No obstante, a pesar de las evidencias de que la absorción de zinc de la leche humana es especialmente favorable, la ingestión en niños que solo reciben lactancia materna, puede no ser adecuada, sobre todo cuando esta se prolonga más allá del tiempo recomendado. Esta situación se agrava cuando se trata de niños nacidos prematuramente, en los que los factores responsables de la deficiencia incluyen, no solo un defecto en la transferencia del oligoelemento desde el suero a la leche materna que puede conducir a deficiencias severas en casos raros, sino también las elevadas pérdidas fecales en el recién nacido, las reducidas reservas al nacimiento y un incremento en los requerimientos debido al rápido crecimiento.<sup>22</sup>

**Cuadro.** Contenido de zinc en diferentes fuentes dietéticas<sup>24</sup>

Alimentos	Zinc (mg/100g)
Ostras frescas	45-75
Almejas	21
Germen y salvado de trigo	13-16
Nueces de Brasil	7
Carnes	4,5-8,5
Queso parmesano	4
Guisantes secos	4
Avellanas	3,5
Yema de huevo	3,5
Cacahuetes	3
Sardinas	3
Pollo	2,85
Nueces	2,25
Pan integral	1,65
Garbanzos	1,4
Gambas o langostinos	1,15
Huevo entero	1,1
Leche	0,75

La deficiencia de zinc afecta al sistema inmunitario, genera retardo en el crecimiento y puede producir pérdida del cabello, diarrea, impotencia, lesiones oculares y de piel, pérdida de apetito, pérdida de peso, demora en la cicatrización de las heridas y anomalías en el sentido del olfato. Las causas que pueden provocar una deficiencia de zinc son: la ingesta deficiente y la mala absorción del mineral, las dietas vegetarianas en las que la absorción de zinc es 50 % menor que de las carnes, o por su excesiva eliminación debido a desórdenes digestivos. El alcoholismo favorece su eliminación en la orina.<sup>23</sup> Las fuentes dietéticas de este elemento se detallan en el cuadro.

## USOS TERAPÉUTICOS Y ACCIÓN SOBRE EL SISTEMA INMUNE

La influencia del zinc en la función inmune ha llamado la atención en los últimos años. Las evidencias indican que, además de su conocida participación en la cicatrización de las heridas, puede ejercer una acción moduladora sobre aspectos específicos de la respuesta inmune tanto *in vivo* como *in vitro*. Al parecer, es el microelemento más comprometido con la inmunidad, sobre todo la celular. Las células mediadoras en las funciones inmunes decrecen cuando hay deficiencia de zinc. Esta deficiencia, unida con la de hierro, son las más frecuentes en la práctica diaria.<sup>25</sup>

La frecuencia de infecciones en los niños desnutridos se atribuye, principalmente, a un *déficit* de la inmunidad celular. Estas infecciones repetidas no solo profundizan y agravan su estado nutricional, sino que también incrementan el riesgo de mortalidad. Durante la desnutrición se produce una involución tímica que es proporcional a su severidad y que ocasiona un desbalance inmunológico que se manifiesta clínicamente por la aparición, persistencia o recurrencia de cuadros infecciosos.<sup>10,26</sup> En niños desnutridos menores de 1 año, la combinación de un tratamiento inmunomodulador con sulfato de zinc en una dosis de 2-3 mg de zinc elemental/kg de peso corporal al día, a lo largo de un año de tratamiento, demostró una reducción significativa en la frecuencia y gravedad de las infecciones interrecurrentes.<sup>27</sup>

En un grupo de niños bolivianos desnutridos se comprobó que la recuperación de los parámetros antropométricos se alcanzaba en unas 5 semanas. Sin embargo, la recuperación inmune basada en estudios de subpoblaciones linfocitarias y ultrasonido de timo, se lograba en 9 semanas. En un estudio posterior, en el que se utilizó un suplemento diario de zinc como inmunoestimulante, se redujo significativamente el tiempo de recuperación inmune.<sup>28</sup>

En nuestro medio, las infecciones respiratorias agudas (IRA) son una de las 3 primeras causas de morbilidad pediátrica. La frecuencia de estas infecciones en los niños desnutridos se atribuye, principalmente, a un *déficit* de la inmunidad celular.

En la ciudad de Camagüey se realizó un estudio prospectivo en 80 pacientes desnutridos con IRA en edades comprendidas entre 1 y 3 años. Los pacientes recibieron tratamiento inmunomodulador y suplemento con sulfato de zinc. Se determinó el peso y la talla antes y después del tratamiento. Hubo disminución significativa en el número de infecciones y se evidenció un aumento significativo del índice ponderal. En estos niños disminuyó significativamente la recurrencia y la gravedad de las infecciones.<sup>29</sup>

Otro de los usos del zinc y uno de los más empleados y efectivos, ha sido en la enfermedad diarreica aguda. En un estudio prospectivo en que se incluyeron 110 pacientes con enfermedad diarreica, estos recibieron suplementación con sulfato de zinc en una dosis de 2 mg de zinc elemental/kg/día, con el propósito de evaluar cómo influía en la evolución de la enfermedad. Se comprobó que con esta conducta disminuyó la duración del episodio diarreico y la estadía hospitalaria, además de que se redujo el número de deposiciones.<sup>30</sup>

En el niño con enfermedad diarreica, la suplementación con zinc adquiere connotación especial, pues su pérdida fecal es considerable y además, es necesario para el buen funcionamiento del epitelio intestinal. Por otra parte, es un modulador de estructuras proteicas, estabiliza membranas, preserva su integridad y las protege de la peroxidación lipídica, a la vez que mejora la absorción de sodio y de agua. La Organización Mundial de la Salud (OMS) considera la suplementación con zinc decisiva para que los niños malnutridos se recuperen de la enfermedad diarreica.<sup>31</sup>

La diarrea y la malnutrición se encuentran entre las 5 principales causas de muerte en la niñez al nivel mundial, y según un reporte de la OMS de 2002, se vinculó la deficiencia de zinc con el 10 % de los casos de diarrea. Hasta hace poco tiempo, el único tratamiento recomendado por la OMS y la UNICEF para la diarrea aguda no disintérica era la terapia de rehidratación oral o el empleo profiláctico de las soluciones de sales de rehidratación oral. En los últimos años, se han acumulado amplias evidencias clínicas en varias regiones del mundo que apoyan la efectividad atribuida al empleo de suplementos de zinc en el tratamiento de la diarrea aguda y persistente, así como también en la diarrea disintérica.<sup>32</sup>

Los organismos internacionales recomiendan el uso de las sales de zinc para cuadros diarreicos, en forma de sulfato, de la siguiente manera:

- Niños menores de 6 meses de edad: 10 mg de zinc elemental al día durante 10 a 14 días.
- Niños entre 6 meses y 5 años de edad: 20 mg de zinc elemental al día durante 10 a 14 días.<sup>32</sup>

Entre los países con ensayos más recientes de aceptabilidad de las sales de sulfato de zinc se encuentran Brasil, Bangladesh, Mali, India y Pakistán.<sup>33</sup>

Un riesgo potencial de la excesiva ingestión de zinc es la deficiencia de cobre. Aún cuando largos períodos de suplementación con zinc en dosis elevadas pueden no ser beneficiosos para el estado del cobre sérico, se considera que la dosis y duración de la suplementación propuestas no deben tener efecto negativo alguno sobre este.<sup>32</sup>

Por otra parte, las úlceras venosas representan un problema médico y social de salud muy importante, que puede llevar al paciente a una incapacidad parcial de por vida, lo que influye seriamente en su actividad laboral y, por lo tanto, se asocia con un importante deterioro de la calidad de vida.<sup>34</sup> Se conoce que la mayoría de las úlceras de los miembros inferiores están asociadas con enfermedad venosa, pero hay otras causas o factores contribuyentes que incluyen la inmovilización, la obesidad, traumatismos, la enfermedad arterial periférica, la vasculitis, la diabetes y las neoplasias. En un grupo de 27 pacientes con úlceras venosas se utilizó sulfato de zinc oral en dosis de 220 mg (50 mg de zinc elemental), 3 veces al día durante 4 semanas. Se observó una mejoría en el 74 % de los enfermos y en ningún caso hubo empeoramiento de los síntomas.<sup>34</sup>



La regulación de la homeostasis del zinc, ya sea al nivel sistémico o celular, es muy eficiente, y cambios importantes en el balance del metal tienden a ser transitorios. Por ejemplo, una disminución del zinc plasmático estimulado por una endotoxina puede persistir solo por algunas horas. Sin embargo, esto puede ser suficiente para vaciar las células endoteliales del zinc lábil y entonces los factores estresantes, como las endotoxinas, pueden provocar una respuesta más profunda cuando los procesos sensibles al zinc involucrados en la aterogénesis son más acentuados.<sup>35</sup>

Algunos autores plantean que muchas de las proteínas "con dedos de zinc" lo unen de manera muy estrecha y no se consideran como sensibles a las variaciones del zinc celular. Sin embargo, la evidencia reciente sugiere que es más probable que el zinc "libre" estimule la activación de las proteínas "con dedos de zinc" y las enzimas, al menos, en las células bacterianas. Por lo tanto, los pequeños incrementos localizados en el zinc "libre" pueden tener influencias desproporcionadas en la activación de las proteínas dependientes de zinc, en relación con la concentración celular total de este oligoelemento.

Evidencias recientes sugieren que el zinc puede tener un efecto protector sobre el endotelio vascular en distintos niveles. Aparte de su papel antioxidante y estabilizador de membranas, participa en la actividad de numerosos procesos de señales endoteliales, varios de ellos importantes para mantener la integridad celular.

Algunos investigadores señalan un efecto beneficioso del zinc en la inmunidad celular de los diabéticos. Los pacientes diabéticos son más susceptibles que otros a desarrollar procesos sépticos y, por consiguiente, la cicatrización de sus heridas es muy retardada, incluso en algunos hay necesidad de amputación de una extremidad.<sup>36</sup>

En el Instituto de Angiología y Cirugía Vascular de La Habana se administraron por vía oral, 220 mg de sulfato de zinc (50 mg de zinc elemental) 3 veces al día durante 4 semanas, a pacientes con diagnóstico de pie diabético, y se obtuvo mejoría de la sintomatología clínica. Los estudios sobre el zinc y la diabetes sugieren que la deficiencia solo ocurre en algunos diabéticos, aunque la intervención de esta deficiencia en la patogénesis de la enfermedad no está probada.<sup>36</sup> En un estudio anterior se encontró que los pacientes diabéticos que eran anérgicos a las pruebas dérmicas, tenían menores concentraciones de zinc en suero que los enfermos reactivos y que los del grupo control, lo que pudiera estar relacionado con una disminución en la reactividad del sistema inmune ante la deficiencia de zinc.<sup>37</sup> Esto quedaría apoyado por el aumento de la función de los linfocitos T y de la mejoría de las pruebas dérmicas después de la suplementación con sulfato de zinc.

Asimismo, se probó el efecto que podía ejercer la administración oral de zinc sobre la función de los leucocitos polimorfonucleares, con la medición del índice opsonofagocítico y la actividad microbicida, antes y después del tratamiento. Se llegó a la conclusión de que con el suplemento se superaron tanto las deficiencias de este elemento esencial, como las funciones de los leucocitos, con lo cual mejoró el buen funcionamiento del sistema inmune de los pacientes diabéticos.<sup>38</sup>

Además, el *déficit* de zinc se ha relacionado con trastornos del intelecto y del desarrollo sexual. Es un componente esencial del cerebro, está involucrado en la síntesis y liberación de neurotransmisores y en el desarrollo y funciones del SNC; en este sistema tiene una función adicional como producto o cofactor neurosecretor. Es por esto que se encuentra altamente concentrado en las vesículas sinápticas de un grupo especial de neuronas glutamatérgicas

denominadas "contenedoras de zinc". Se supone que el zinc se acumula en estas vesículas gracias a la presencia de una bomba específica, el transportador de zinc de tipo 3 (ZnT-3) localizado en las membranas de las vesículas de estas neuronas. La metalotioneína III (MT III) se encuentra altamente expresada en las neuronas glutamatérgicas contenedoras de zinc. Esta proteína podría ser un importante regulador de la homeostasis del zinc en el cerebro.<sup>39,40</sup> *Penland* y otros, evaluaron el posible beneficio de la suplementación de corta duración en niños mexicano-americanos de entre 6 y 9 años de edad con riesgo de padecer deficiencia de zinc por dieta habitual con alto contenido de fitato, que se evaluó simultáneamente a la deficiencia de hierro. Se realizó una suplementación diaria combinada de 20 mg de zinc, 24 mg de hierro además de otros micronutrientes, y se comparó con un grupo con placebo. La suplementación se administró por 5 días durante 10 semanas en un ensayo controlado a doble ciegas. La suplementación con zinc además de otros micronutrientes, permitió que se requirieran menos ensayos para lograr el aprendizaje de conceptos simples y por lo tanto, una significativa mejoría en el razonamiento.<sup>41</sup>

El impacto de la deficiencia de zinc sobre el crecimiento infantil fue inicialmente descrito en humanos en 1963 por *Prasad* y otros, en varones iraníes de 20 años de edad que sufrían de hipogonadismo severo asociado con deficiencia de zinc.<sup>23</sup> Observaciones similares se describieron en varones en Egipto y Turquía, así como también en mujeres de Irán y Turquía. Si bien estos eran casos extremos asociados con circunstancias nutricionales excepcionales como la geofagia, consumo de pan no fermentado (con alto contenido de fibra) como alimento básico y un bajo nivel socioeconómico, se hallaron informes posteriores sobre deficiencia de zinc en niños de todos los niveles socioeconómicos en países desarrollados y en vías de desarrollo.<sup>42</sup>

El zinc puede actuar sobre los sistemas hormonales relacionados con el desarrollo sexual como cofactor enzimático, o bien mediante la unión a hormonas peptídicas para lograr su conformación espacial activa o con la modificación de la conformación de los receptores de estas hormonas.

La deficiencia de zinc severa conduce al hipogonadismo reversible por tratamiento con zinc. La deficiencia moderada causa oligospermia e impotencia en hombres tan solo a las 30 semanas de consumir una dieta con solo 4 mg de zinc/día. Estas afecciones fueron corregibles con suplementación del micronutriente.<sup>43</sup>

También se ha reportado el empleo del zinc en enfermedades de la piel, como es el caso de la acrodermatitis enteropática. *Guerra Castro* y otros, presentaron un caso en el cual se logró la remisión del cuadro dermatológico con el tratamiento con sulfato de zinc. Debe destacarse que en esta ocasión, los medicamentos tópicos habituales indicados fueron de escasa efectividad.<sup>44</sup>

Las verrugas vulgares constituyen una enfermedad dermatológica común con una recurrencia espontánea alta. Se dosificó zinc sérico en 80 pacientes con verrugas vulgares recidivantes y en 20 adultos sanos, y se hallaron promedios significativamente más bajos en el grupo de casos que en el de controles.<sup>45</sup>

Por su importante efecto sobre el sistema inmune, el zinc es utilizado como inmunomodulador en el tratamiento de variados desórdenes cutáneos. Se trataron 40 pacientes con sulfato de zinc oral en dosis de 10 mg/kg y se pudo apreciar la resolución de sus verrugas y algunas evidencias de recurrencia por 2-6 meses. Otros estudios han demostrado niveles bajos de zinc sérico en pacientes con infecciones bacterianas, virales y parasitarias de la piel.

Recientemente se ha reconocido la importancia del zinc en la nutrición humana, aunque desde hace muchos años se sabe que los microorganismos y los animales inferiores necesitan zinc para crecer. Otra función del zinc es la de estabilizador de las membranas biológicas. Además, estimula la formación de timocitos, donde actúa como cofactor con la timulina.<sup>46</sup>

Los signos de deficiencia de zinc pueden ser provocados por una actividad reducida de las enzimas dependientes zinc, la falta de la fracción de zinc libremente intercambiable dentro de la célula o la labilidad de las membranas biológicas. Por ello se recomienda como posología en adultos, 100 mg de 1 a 3 veces al día, según las manifestaciones clínicas del paciente. En niños, la dosis se reduce a 50 mg.<sup>47</sup>

En el anciano se han estudiado extensamente las concentraciones de zinc, ya que su deficiencia es más frecuente en las edades extremas de la vida. Induce inmunodeficiencia celular, que se asemeja a las disfunciones usualmente observadas en personas de edad avanzada, ya que provoca depleción de las células del timo y disminución de la actividad de la timulina en asociación con la aparición de células T inmaduras en sangre periférica o disminución de la proliferación linfocitaria. Adicionalmente, el déficit de zinc reduce la síntesis de IL-2, la generación de células T citotóxicas y las respuestas de hipersensibilidad retardada; deteriora la actividad de las células asesinas naturales, la fagocitosis de los macrófagos y los neutrófilos, la quimiotaxis y la generación de radicales oxidativos. También produce pérdida excesiva de las células precursoras T y B en la médula ósea que conduce a linfopenia o a una falla para reponer el sistema linfocitario.<sup>48</sup>

En los ancianos, la adición de zinc *in vitro* restituye la secreción disminuida de IFN-alfa que se presenta. La suplementación también mejora la producción de IL-1, la actividad de la ecto 5' nucleotidasa, las respuestas a las pruebas cutáneas y la agudeza gustativa (otra función que se deteriora con el déficit de zinc).<sup>49</sup>

Por otra parte, el empleo del sulfato de zinc en el tratamiento de la ataxia hereditaria molecular tipo 2 (SCA2), ha mostrado resultados muy alentadores. Se apreció el beneficio de concentraciones significativas de zinc y sus transportadores específicos al nivel del cerebelo, y del efecto neuroprotector y neuromodulador al nivel de las neuronas de Purkinje. Se demostró que la recuperación de la función antioxidante en los pacientes tratados fue específica al daño oxidativo de los lípidos, pero no al de las proteínas. El tratamiento permitió la recuperación parcial de la estabilidad postural, la adiadococinesia, la conducción nerviosa periférica y facilitó modular el efecto producido por la neurorrehabilitación sobre el síndrome cerebeloso y los trastornos cognitivos.<sup>50</sup>

En la actualidad se han incrementado notablemente los conocimientos acerca del zinc, su importancia para la vida, sus aplicaciones terapéuticas y su estrecha relación con el sistema inmune. Sin embargo, poco se ha escrito acerca de su uso específico en pacientes inmunodeficientes diagnosticados por estudios de cuantificación de los elementos del sistema inmune, aspecto que sería importante investigar.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. El cinc. Enciclopedia Encarta © 1993-2001 Microsoft Corporation; 2002.

2. Freijoso E, Cires M. Revisión sobre el Zinc. Consulta terapéutica-CDF. Cuba: Ministerio de Salud Pública; 2000.
3. 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.
4. Pollit E. Developmental sequel from early nutritional deficiencies: conclusive and probability judgements. *J Nutr.* 2000 Feb;130(2S Suppl):350S-3S.
5. Mac Donald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1500S-8S.
6. Prasad AS. Zinc in human health and disease. *J Assoc Physicians India.* 1993 Aug;41(8):519-21.
7. Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. History of zinc as related to brain function. *J Nutr.* 2000 Feb;130(2S Suppl):496S-502S.
8. Black MM. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(Suppl):464s-9s.
9. Jimena-Salgueiro M, Weill R, Hernández-Triana M, Zubillaga M, Lysionek A, Goldman C, et al. Deficiencia de zinc en relación con el desarrollo intelectual y sexual. *Rev Cubana Salud Pública [serie en Internet].* 2004 Jun [citado 8 sep 2010]; 30(2): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-34662004000200007&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662004000200007&lng=es)
10. Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek AE, Caro RA, Weill R, Boccio J. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition.* 2002 Jun;18(6):510-9.
11. Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of zinc in the central nervous system: the zinc containing neuron. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1471S-83S.
12. García-Triana B, García-Morales O, Clapes-Hernández S, Rodes-Fernández L, García-Piñeiro JC. Enzimas que participan como barreras fisiológicas para eliminar los radicales libres: I Superóxido dismutasas. *Rev Cubana Invest Bioméd [serie en Internet].* 1995 Dic [citado 8 sep 2010];14(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-03001995000100001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03001995000100001&lng=es)
13. Prasad AS. Zinc and immunity. *Mol Cell Biochem.* 1998 Nov;188(1-2):63-9.
14. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: impact of human health. *Nutrition.* 2001 Jul-Aug;17(7-8):685-7.
15. Prasad AS. Effects of zinc deficiency on Th1 and Th2 cytokine shifts. *J Infect Dis.* 2000 Sep;182 Suppl 1:S62-8.
16. Torres-Acosta R, Bahr-Valcarcel P. El zinc: la chispa de la vida. *Rev Cubana Pediatr [serie en Internet].* 2004 Dic [citado 8 sep 2010]; 76(4): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312004000400008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312004000400008&lng=es)

17. Hernández-Fernández CM, Izquierdo-Estévez A. Función del Cinc en la recuperación inmunonutricional de lactantes malnutridos. *Rev Cubana Aliment Nutr.* 2000;14:65-70.
18. Prasad AS, Fitzgerald JT, Bao B, Beck FW, Chandrasekar PH. Duration of symptoms and plasma cytokine levels in patients with the common cold treated with zinc acetate. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;Aug 15;133(4):245-52.
19. Wellinghausen N. Immunobiology of gestational zinc deficiency. *Br J Nutr.* 2001 May;85 Suppl 2:S81-6.
20. Sandstead HH, Prasad AS, Penland JG, Beck FW, Kaplan J, Egger NG, et al. Zinc deficiency in Mexican American children: influence of zinc and other micronutrients on T cells, cytokines, and antiinflammatory plasma proteins. *Am J Clin Nutr.* 2008 Oct;88(4):1067-73.
21. Hernández-Triana M, Porrata C, Jiménez S, Rodríguez A, Carrillo O, García A, et al. Dietary referent intakes for the Cuban population, 2008. *MEDICC Review* 2009;11(4):9-16.
22. Padrón M, Fernández R, de la Osa R, Bacallao J, Reboso J, Martín I. Estado de nutrición de oligoelementos durante el embarazo: efecto de la suplementación con hierro sobre el estado de nutrición de cinc. *Rev Cubana Aliment Nutr [serie en Internet].* 1995 [citado 8 sep 2010]; 9(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol9\\_1\\_95/ali04195.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ali/vol9_1_95/ali04195.htm)
23. Prasad AS. Recognition of Zinc-Deficiency Síndrome. *Nutrition.* 2001 Jan;17(1):67-9.
24. Bogden JD. Influence of zinc on immunity in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2004;8(1):48-54.
25. Gil-Extremera B, Maldonado Martín A. Importancia clínica del zinc. *Med Clin (Barc).* 2001;117(7):260-1.
26. Hernández-Fernández CM, Izquierdo-Estévez A. Beneficios de la suplementación con zinc en la rehabilitación nutricional de lactantes desnutridos. *Rev Cub Aliment Nutr. [serie en Internet].* 2009 [citado 8 sep 2010]; 19(2):281-9. Disponible en: [http://www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol\\_19\\_2/Articulo\\_19\\_2\\_281\\_289.pdf](http://www.revicubalimentanut.sld.cu/Vol_19_2/Articulo_19_2_281_289.pdf)
27. Mollineda-Tocoronte O, Martínez-González A, Rabaza-Pérez J, Hernández-Fernández CM, Romero JM. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos menores de 1 año de edad. *Rev Cubana Pediatr. [serie en Internet].* 1999; [citado 18 oct 2010]; 71(4):191-6. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75311999000400001&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311999000400001&lng=es)
28. Chevalier P, Sevilla R, Zalles L, Sejas E, Belmonte G. Effect of zinc supplementation on nutritional immune deficiency. *Nutr Res.* 1995;40:85-92.
29. Paz-Cruz O, Díaz Cifuentes A, Nápoles Mayo M. Inmunomoduladores. Respuesta al tratamiento en niños desnutridos con infecciones respiratorias recurrentes. *Rev Cubana Hematol.* 25(Supl):B5:IN-014 Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25\\_04\\_09/hih11409.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/hih/vol25_04_09/hih11409.htm)

30. Sabatier-García FJ, Izquierdo-Estévez A, León-García RE, Díaz- Fernández L. Beneficios del zinc en niños con diarreas. Rev Cubana Pediatr [serie en Internet]. 1997 Dic [citado 18 oct 2010];69(3):197-200. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75311997000300008&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75311997000300008&lng=es)
31. Dutta P, Mitra U, Datta A, Niyogi SK, Dutta S, Manna B, et al. Impact of zinc supplementation in malnourished children with acute watery diarrhoea. J Trop Pediatr. 2000 Oct;46(5):259-63.
32. Organización Panamericana de la Salud. Nuevas recomendaciones para el tratamiento clínico de la diarrea. Política y guías programáticas. Washington DC: OPS;2006. ISBN 92 75 322689 4.
33. Rahman MM, Vermund SH, Wahed MA, Fuchs GJ, Baqui AH, Alvarez JO. Simultaneous zinc and vitamin A supplementation in Bangladeshi children. Br Med J. 2001 Aug;323:314-8.
34. Mahía-Vilas M, Quiñones-Castro M, Díaz-Batista A, Ramos-Morales LE, Rodríguez Pérez A. Estudio del suplemento oral de cinc sobre el sistema inmunológico en pacientes con úlceras venosas. Rev Cubana Angiol Cir Vasc. [Serie en Internet]. 2008 [citado 24 oct 2010];9(1): Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol9\\_1\\_08/ang0508.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol9_1_08/ang0508.htm)
35. Hernández-Moreno VJ, Rodríguez-Vera C, Mildestein-Farréz S, García-Díaz P, Cabrera-Llano J. Mecanismos inmunológicos y de escape en la infección por bacterias grampositivas: el estafilococo dorado. Papel de las vitaminas y los minerales. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [serie en Internet]. 2004 Abr [citado 24 oct 2010];20(1): Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-02892004000100003&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892004000100003&lng=es)
36. Mahía Vilas M, Lima Santana B, Álvarez Domínguez A, Ramos Morales LE, Pérez Pérez L, Díaz Batista A. Efecto del sulfato de cinc sobre la inmunidad celular en diabéticos Rev Cubana Angiol Cir Vasc [serie en Internet]. 2001 [citado 24 oct 2010];2(2):91-6. Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2\\_2\\_01/ang02201.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol2_2_01/ang02201.htm)
37. Mahía-Vilas M, Álvarez-Domínguez A, Lima-Santana B, García-Lara L. Pruebas de hipersensibilidad retardada y niveles séricos en cinc en pacientes diabéticos. Rev Cubana Med [serie en Internet]. 1995; [citado 24 oct 2010];34(1). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol34\\_1\\_95/med01195.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/med/vol34_1_95/med01195.htm)
38. \_\_\_\_\_. Estudio de la administración del sulfato de cinc sobre la función leucocitaria en diabéticos. Rev Cubana Angiol Cir Vasc 2002;3:5-10.
39. Sandstead HH. Causes of iron and zinc deficiencies. Integrative aspects of zinc transporters. J Nutr. 2000 Feb;130(2S Suppl):347S-9S.
40. Colvin RA, Davis N, Nipper RW, Carter PA. Zinc transport in the brain: routes of zinc influx and efflux in neurons. J Nutr. 2000 May;130(5S Suppl):1484S-7S.
41. Penland JG. Behavioral data and methodology issues in studies of zinc nutrition in humans. J Nutr. 2000 Feb;130(2S Suppl):361S-364S.

42. Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek AE, Caro RA, Weill R, Boccio J. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition*. 2002 Jun;18(6):510-9.
43. Castillo-Duran C, Perales CG, Hertrampf ED, Morin VB, Rivera FA, Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr*. 2001 Feb;138(2):229-35.
44. Guerra Castro MM, Pérez Martel T, Carballido Lías C. Supresión del tratamiento con zinc en un caso de Acrodermatitis Enteropática. *Rev Médica Electrónica* 2006;28(4) Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202006/vol4%202006/tema14.htm>
45. Al-Gurairi FT, Al-Waiz M, Sharquie KE. Oral zinc sulphate in the treatment of recalcitrant viral warts: randomized placebo-controlled clinical trial. *Br J Dermatol* 2002 Mar;146(3):423-31.
46. O'Dell BL. Role of zinc in plasma membrane function. *J Nutr* 2000 May;130(5S Sup):1432S-6S.
47. Rubio C, González Weller D, Martín-Izquierdo RE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp*. [Serie en Internet]. 2007 Feb [citado 25 mar 2011];22(1):101-107. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112007000100012&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112007000100012&lng=es)
48. Lesourd B. Nutrition and immunity in the elderly: modification of immune responses with nutritional treatments. *Am J Clin Nutr* 1997;66:478S-484S.
49. Ruíz Fernández NA, Solano L. La inmunosenescencia y el papel de la nutrición. *An Venez Nutr*. [serie en Internet] 2001 Jul [citado 25 mar 2011];14(2):86-98. Disponible en: [http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-07522001000200006&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-07522001000200006&lng=es&nrm=iso)
50. Velázquez-Pérez L, Rodríguez-Labrada R, García-Rodríguez JC, Almaguer-Mederos LE, Cruz-Mariño T, Laffita-Mesa JM. A Comprehensive review of Spinocerebellar Ataxia type 2 in Cuba. *Cerebellum* [serial on the Internet] 2011 March [cited 2011 Mar 25]; 12: DOI 10.1007/s12311-011-0265-2.

Recibido: 7 de junio de 2011.

Aprobado: 25 de junio de 2011.

Dra. *Odalís de la Guardia Peña*. Instituto de Hematología e Inmunología. Apartado 8070, CP 10800. La Habana, Cuba. Tel (537) 643 8695, 8268, Fax (537) 644 2334. Correo electrónico: [ihidir@hemato.sld.cu](mailto:ihidir@hemato.sld.cu)  
Website: <http://www.sld.cu/sitios/ihl>

---