

Nuevos hallazgos e interacciones entre micronutrientes: Interacción Zinc-Hierro

Noel W. Solomons, Manuel Ruz

INTRODUCCION

En el campo de la nutrición existen una serie de paradigmas que han tenido una trascendencia tal, que han conducido a la comunidad científica al estudio de ciertas áreas con un nuevo enfoque, generando nuevas hipótesis y aportando significativamente al conocimiento. Lo que significó para el Tercer Mundo la formulación del paradigma acerca de la interacción entre nutrición e infección delineado por Scrimshaw, Taylor y Gordon (1,2), es equivalente al impacto que ha tenido el teorema de Charles Hill y Gennard Matrone acerca de la interacción entre nutrientes propuesto en 1970, en cuanto el estudio de la biología de los elementos traza en especies animales y en humanos. En síntesis este teorema señala «aquellos elementos con características físicas y químicas similares, biológicamente presentarán un comportamiento antagonista (3).

Zinc: El zinc tiene un número atómico de 30 y un peso atómico de 65.37 como consecuencia de la mezcla natural de sus isótopos estables ^{64}Zn , ^{66}Zn , ^{67}Zn , ^{68}Zn y ^{70}Zn . Posee dos radiosótopos que han sido frecuentemente utilizados en investigación ^{65}Zn and ^{69}mZn . Puesto que el zinc es esencial para la vida tanto vegetal como animal, este elemento se encuentra en variables cantidades en alimentos de origen vegetal, aunque en general su contenido es modesto en la porción comestible de estas últimas. Las fuentes más ricas de zinc se encuentran en organismos marinos, particularmente buenos aportadores son las ostras (especialmente las ostras del Atlántico) y el arenque, en segundo lugar se ubican carnes rojas y cereales enteros (4).

Hierro: El Hierro tiene un número atómico de 26 y un peso atómico de 55.85 como consecuencia de la mezcla natural de sus isótopos estables ^{54}Fe , ^{56}Fe , ^{57}Fe y ^{58}Fe . Posee dos radiosótopos que han sido frecuentemente utilizados en investigación, ^{55}Fe and ^{59}Fe .

El hierro es el tercer elemento más abundante en la corteza terrestre, luego de silicio y oxígeno. Por esta razón, través de la evolución, se han desarrollado mecanismos regulatorios que controlan especialmente la incorporación de hierro al organismo.

La consecuencia más notable de la deficiencia de hierro es la presencia de anemia debido a la falta de este elemento para formar hemoglobina (5). La deficiencia de hierro sin anemia también tiene consecuencias negativas, específicamente a nivel de función muscular

y neurológica (6). Por el contrario, el exceso de hierro produce daño tisular, siendo hígado y corazón los que más se afectan (7). También dentro de los efectos adversos del exceso de hierro se cuenta la susceptibilidad aumentada a ciertos organismos como *Plasmodium*, bacteria gram negativas, amebas, y un incremento de la generación de radicales libres dañando la estructura y función de membranas (8)

Biodisponibilidad: La biodisponibilidad de un determinado nutriente está dada por el grado de absorción y utilización de éste, siendo usualmente el primero el componente de mayor importancia cuantitativa (9). La eficiencia de absorción del agua, alcohol y glucosa es cercana al 100%. Por el contrario, la absorción de hierro y zinc a partir de la dieta es significativamente más reducida, de ahí entonces la importancia de considerar los aspectos relativos a la disponibilidad biológica al momento de analizar los aspectos nutricionales de hierro y zinc.

Competencia y Co-Adaptación: Retomando el teorema de Hill y Matrone (3), la interacción esperada entre elementos similares es de naturaleza antagonista. Por lo tanto, si en el lumen intestinal, o a nivel de sitios de absorción se encuentran presentes en forma simultánea dos elementos químicamente relacionados, aquel que esté en mayor concentración molar presentará una absorción preferencial en desmedro de aquel que se encuentra en menor cantidad. Este es el concepto de competencia.

Cuando la regulación de la absorción intestinal de nutrientes está determinada a un nivel dado (alto, medio, bajo), este nivel afectará la absorción de otros elementos químicamente similares. Este es el concepto de co-adaptación acuñado por Rosenberg y Solomons (10). En la práctica esto significa que la regulación de la captación de un metal está influido por el nivel de absorción que el organismo ha determinado para un metal con características afines. Ejemplos de esta situación se encuentran en la interacción hierro - plomo, y zinc - cobre (11).

Interacción hierro-zinc: Es posible encontrar en la literatura, una serie de experimentos, realizados tanto en animales como en humanos, donde se ilustran la existencia y mecanismos de interacción entre hierro y zinc.

Interferencia de la absorción de Zinc por Hierro: Las ingestas recomendadas de hierro y zinc por la dieta, en términos generales se encuentran en un orden de magnitud similar, manteniéndose así en los distintos grupos de edad (12). Por otra parte, el contenido de estos oligoelementos en suplementos generalmente entregan cantidades muy superiores de hierro respecto a las de zinc. En consecuencia, en la realidad el consumo total de hierro y zinc se encuentra en una

relación > 1.0 (13). Esto hace relevante el estudio de las posibles consecuencias prácticas de la interacción hierro - zinc en esta dirección.

Estudios de los efectos de hierro sobre la absorción de zinc conducidos en animales de experimentación han confirmado la naturaleza de la interacción aún cuando han entregado estimaciones variables acerca de la fuerza de la asociación (14-17).

En cuanto a las implicaciones de esta relación, el tipo de evidencia acumulada se encuentra en estudios de balance (18,19), observaciones epidemiológicas en niños (20-22) y en mujeres embarazadas (23-26), junto a estudios de absorción en voluntarios (27-36). No todos los estudios utilizaron similares proporciones hierro a zinc en sus pruebas y tampoco todos encontraron evidencia de la interacción. Una detallada revisión de estos estudios, con énfasis en sus diseños y sus inconsistencias realizada por Solomons (13) concluye que: « La inhibición de la absorción de zinc por el hierro en condiciones de una relación hierro - zinc mayor o igual a 2:1 y cuando la cantidad total (considerando a ambos) es mayor de 25 mg, parece tener efectos significativos para la situación nutricional de zinc. Las bases fisiológicas de esta interacción parecen residir en la utilización compartida de hierro (no-hem) y zinc de al menos de parte de los mecanismos absorbivos involucrados».

Un estudio reciente realizado en México encontró que al suplementar niños preescolares con 20 mg/día de zinc solo o conjuntamente con 20 mg/día de hierro durante un año, no se evidenció una interferencia de zinc sobre hierro de acuerdo a los cambios en los niveles de ferritina. Sin embargo, los niveles plasmáticos de zinc aumentaron menos en los niños del grupo suplementado con ambos minerales, comparados con aquellos que sólo recibieron zinc (37).

Interferencia de la Absorción de Hierro por Zinc: También han sido examinados los efectos de la interacción hierro - zinc en el sentido opuesto al analizado anteriormente, es decir zinc como agente inhibidor de la absorción de hierro. Diversos estudios en animales de experimentación permiten concluir que si se utilizan relaciones zinc - hierro lo suficientemente altas, efectivamente se produce el efecto inhibitorio sobre hierro (15,17,38-42).

Las observaciones en humanos son escasas, Aggett y cols (30) utilizando tanto isótopos estables como radioisótopos confirmaron los hallazgos reportados en modelos animales. Marzenich et al (38) en Jakarta, Indonesia suplementaron niños preescolares ya sea con hierro y zinc en forma conjunta (Fe 30 mg/día - Zn 15 mg/día), o sólo con hierro (30 mg/día). Aún cuando los niveles de hemoglobina y protoporfirina libre eritrocitaria aumentaron en ambos grupos, los niveles de ferritina sólo se incrementaron en el grupo que recibió únicamente hierro. A pesar de relación hierro zinc es 2:1, los resultados permiten sugerir un efecto negativo de zinc sobre la captación y/o depósito de hierro.

Co-Adaptación con la deficiencia de Hierro y Zinc: Los experimentos clásicos acerca del fenómeno de co-adaptación de la absorción de minerales, fueron realizados por Pollack et al en 1965 (43). Desde entonces, las observaciones han sido refinadas y extendidas, especialmente en cuanto al paradigma hierro - plomo (44), hierro - cadmio (45) y zinc - cobre (46).

Perspectivas: Después del análisis de la información entregada, la pregunta que surge es: ¿Cuál es la relevancia y trascendencia de estos hallazgos para la población de América Latina? El solo hecho

del entendimiento de los aspectos biológicos de la interacción nutriente - nutriente constituye una nueva herramienta para la investigación conducida por los científicos del área. Sin embargo, las repercusiones de la interacción hierro - zinc pueden tener efectos incluso a nivel de salud pública, especialmente en estos momentos cuando existe un creciente interés y conciencia de la llamada «hambre oculta» y las deficiencias de micronutrientes.

El tópico de «deficiencia de micronutrientes» o «hambre oculta» (47) se ha convertido en un tema de alto interés en diversas reuniones internacionales como ser el Congreso Mundial de Salud Infantil en 1990, la Conferencia sobre Micronutrientes de Toronto, Canadá en 1991, la Conferencia Internacional de Nutrición de Roma, Italia en 1992, el Congreso Internacional de Nutrición de Adelaide, Australia en 1993, y la Reunión para Combatir la Deficiencia de Micronutrientes en Países Desarrollados y en Desarrollo, efectuada en Papendal, Holanda en 1994. Esto conlleva un nuevo enfoque al estudio de mecanismos para combatir la malnutrición, en el que se amplía la tradicional visión centrada solamente en energía y proteínas. Dentro de los micronutrientes, los que generan la mayor atención son hierro, yodo y vitamina A, aunque también se observa un interés creciente por otros nutrientes como zinc, vitamina B12, riboflavina y selenio.

Las anemias nutricionales han estado presentes como un problema de salud pública por décadas y se ha estimulado recientemente la reactivación del Grupo Consultivo Internacional de Anemias Nutricionales (INACG). Existen en la actualidad algunas llamadas de atención que merecen ser consideradas seriamente y que dicen relación con las prácticas de suplementación y fortificación con hierro. Cantidades excesivas de hierro -incluso en algunos casos, solo suficientes- entregadas a individuos con deficiencia de hierro parecen producir un aumento a la susceptibilidad a algunas infecciones comparado con aquellos que no fueron respetados. También en situaciones de esta naturaleza, se han reportado reactivación de malaria y otras enfermedades causadas por microorganismos como el caso de brucelosis y tuberculosis (48). Elson-Dew (49) atribuyeron a la sobrecarga con hierro los hallazgos observados en sus sujetos de estudio en cuanto a la diseminación de amebiasis causada *Entamoeba histolytica*.

Otra área de interés en este contexto es la pertinente a hierro y stress oxidativo. La generación de radicales libres y oxidación de membranas y tejidos dependen en parte de hierro al ser éste un elemento iniciador de la reacción de Fenton (8). Puesto que la deficiencia de hierro en niños y en mujeres embarazadas es casi universal tanto en los países desarrollados como en desarrollo, una señal de alerta que no debe ser ignorada es la relacionada al grado de agresividad con la que se agrega hierro a la dieta para su posterior incorporación en el organismo.

Quizás por demasiado tiempo en la historia de la nutrición aplicada se han estado considerando las deficiencias en forma aislada. Si vitamina A estaba deficiente, entonces se entregaban cantidades adicionales de vitamina A, o si era hierro el elemento en déficit, entonces se intervenía con hierro. Sin embargo, a la luz de los hallazgos sobre la interacción nutriente - nutriente y a sus consecuencias, parece haber llegado el tiempo de producir un desplazamiento del concepto puro de «deficiencia» y «exceso» hacia el concepto de «balance». Esto deberá verse reflejado tanto en la forma en la que se diseñan experimentos, como se controlan los pacientes en el ambiente clínico y como se formulan las estrategias de intervenciones a nivel de salud pública.

REFERENCIAS

1. Scrimshaw NS, CE Taylor, JE Gordon. The interaction of Nutrition and infection. *American Journal of Medical Sciences* 237: 367-403, 1959.
2. Scrimshaw NS, CE Taylor, JE Gordon. The interaction of Nutrition and infection. World Health Organization. Geneva, 1968.
3. Hill CH, G Matrone. Chemical parameters in the study of in vivo and in vitro interactions of transition elements. *Fed Proc* 29: 1474-1481, 1970.
4. Solomons NW, M Ruz. Zinc and other trace metals. In: Warren KS, Mahmoud AAF, eds. *Tropical and Geographical Medicine* New York, N.Y.: McGraw-Hill Book Co, 2 ed. 1989.
5. Fairbanks VF. Iron in Medicine and Nutrition. In: Shils ME, Olson JA, Shike M. (Eds). *Modern Nutrition in Health and Disease*, 8th edition. Lea & Febiger, Philadelphia, 1994. p. 185-213.
6. Dallman PR. Iron. In: *Present Knowledge in Nutrition*. International Life Sciences Institute, The Nutrition Foundation, Washington D.C., 1990. p. 241-250.
7. Whittaker P, R Chanderbhan, R Calvert, V Dunkel. Cellular and molecular responses in the Sprague-Dawley rat to chronic iron overload. *J Trace Elem Exp Med* 7: 19-32, 1994.
8. Solomons NW. Micronutrients, antioxidants and general mechanisms of disease. In: *Dairy products in human health and nutrition*. Serrano Rios M et al, (Eds). AA Balkema, Rotterdam, 1994.
9. O'Dell BL. Bioavailability and interactions among trace elements. In: Chandra RK (ed). *Trace elements in nutrition of children*. Nestle Nutrition Workshop Series Volume 8. Raven Press, New York. pp. 41-62, 1985.
10. Rosenberg IH, NW Solomons. Physiological and pathophysiological mechanism in mineral absorption. In: NW Solomons, IH Rosenberg (Eds). *Absorption and malabsorption of mineral nutrients*. Alan R Liss, Inc, New York. pp. 1-14, 1984.
11. Solomons NW, M Ruz. Absorption of essential and beneficial metal ions. III.2.G. Interdependence of metal ion absorption. In: *Handbook on Metal-Ligand Interactions in Biological Fluids*. Berthon G (Ed.). 1994.
12. National Research Council. *Recommended Dietary Allowances*, 10th ed. National Academy Press 1989.
13. Solomons NW. Competitive interaction of iron and zinc in the diet: consequences for human nutrition. *J Nutr* 116: 927-35, 1986.
14. Flanagan PR, Haist J, Valberg LS. Comparative effects of iron deficiency induced by bleeding and a low-iron diet on the intestinal absorptive interactions of iron, cobalt, manganese, zinc, lead and cadmium. *J Nutr* 110: 1754-63, 1980.
15. Storey ML, JL Greger. Iron, zinc and copper interactions: chronic versus acute responses of rats. *J Nutr* 117: 1434-42, 1987.
16. Fairweather SJ, S Southon. Studies of iron:zinc interactions in adult rats and the effect of iron fortification of two commercial infant weaning products on iron and zinc status of weanling rats. *J Nutr* 119: 599-606, 1989.
17. Bienvenu P, JF Kergonou. Antagonism or synergy among iron, copper and zinc towards processes involving oxygen radical generation. In: *Metal ions in biology and medicine*. Collery P, Poirier LA, Manfait M, Etienne J-C., Eds. John Libbey Eurotext, London, Paris, 1990. p. 545-548.
18. White HS, TN Gynne. Utilization of inorganic elements by young women eating iron-fortified foods. *J Am Diet Assoc* 59: 27-33, 1971.
19. Prasad AS, P Rabbani, A Abassi, E Bowersox, MR Spivey-Fox. Experimental zinc deficiency in humans. *Ann Intern Med* 89: 483-90, 1978.
20. Walravens PA, KM Hambidge. Growth of infants fed a zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr* 29: 1114-21, 1976.
21. Yip R, JD Reeves, B Lonnerdal, CL Keen, PR Dallman. Does iron supplementation compromise zinc nutrition in healthy infants? *Am J Clin Nutr* 42: 683-87, 1985.
22. Salvio GP, G Faldella, R Alessandrini, M Lanari, L Benfenati. Plasma zinc concentrations in iron supplemented low birthweight infants. *Arch Dis Child* 61: 346-348, 1986.
23. Breskin MW, BS Worthington-Roberts, RH Knopp, Z Brown, B Plovie, NK Mottet, JL Mills. First trimester serum zinc concentration in human pregnancy. *Am J Clin Nutr* 38: 943-53, 1983.
24. Hambidge KM, NF Krebs, MA Jacobs, A Favier, L Guyette, DN Ickle. Zinc nutritional status during pregnancy: a longitudinal study. *Am J Clin Nutr* 37: 429-42, 1983.
25. Sheldon WL, MO Aspillaga, PA Smith, T Lind. The effect of oral iron supplementation on zinc and magnesium levels during pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 92: 892-98, 1985.
26. Krebs NF, KM Hambidge, L Sibley, J English. Acute effects of iron therapy on zinc status during pregnancy. *Fed Proc* 46: 747. (abs), 1987.
27. Solomons NW, RA Jacob. Studies on the bioavailability of zinc in humans: effect of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. *Am J Clin Nutr* 34: 475-82, 1981.
28. Solomons NW, O Pineda, FE Viteri, HH Sandstead. Studies on the bioavailability of zinc in humans: Mechanism of the intestinal interaction of nonheme iron and zinc. *J Nutr* 113: 337-49, 1983.
29. Meadows NJ, SL Grainger, W Ruse, PWN Keeling, RPH Thompson. Oral iron and the bio-availability of zinc. *Br Med J* 287: 1013-14, 1983.
30. Aggett PJ, RW Crofton, C Khin, S Gvozdanovic, D Gvozdanovic. The mutual inhibitory effects on their bioavailability of inorganic zinc and iron. In: Prasad AS, Cadvar AO, Brewer GJ, Aggett PJ, eds. *Zinc deficiency in human subjects*. Alan R Liss, New York. p. 117-24, 1983.
31. Abu-Hamdan DK, SK Mahajan, SD Migdal, AS Prasad, FD McDonald. Zinc tolerance tests in uremia. Effect of ferrous sulfate and aluminum hydroxide. *Ann Intern Med* 104: 50-2, 1986.
32. Abu-Hamdan DK, SK Mahajan, SD Migdal, AS Prasad, FD McDonald. Zinc absorption in uremia: effects of phosphate binders and iron supplements. *J Am Coll Nutr* 3: 283-84, 1984.
33. Sandstrom B, B Lonnerdal. Promoters and antagonists of zinc absorption. In: Mills CF (ed). *Zinc in human biology*. Springer-Verlag, London. pp. 57-78, 1989.
34. Sandstrom B, L Davidsson, A Cederblad, B Lonnerdal. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. *J Nutr* 115: 411-14, 1985.
35. Simmer K, CA Iles, C James, RPH Thompson. Are iron-folate supplements harmful? *Am J Clin Nutr* 45: 122-25, 1987.
36. Castillo-Duran C, NW Solomons. Studies on the bioavailability of zinc in humans. IX. Interaction of beef-zinc with iron, calcium and lactose. *Nut Res* 11: 429-38, 1991.
37. Rosado JL, P Lopez, E Muñoz, LH Allen. Lack of an effect of iron and zinc supplementation on the growth of Mexican children. *Faseb J* 8: 818, 1994.
38. Merzenich M, W Schultink, R Gross, D Dillon, R Shrimpton, W Feldheim. Effect of iron-zinc supplementation on iron, zinc and vitamin A status in Indonesian, anemic preschool children. XVI Meeting of International Vitamin A Consultative Group, Chaing Ria, Thailand Abstracts 1994 (in press).
39. Magee AC, G Matrone. Studies on growth, copper metabolism and iron metabolism of rats fed high levels of zinc. *J Nutr* 72: 233-42, 1960.
40. Hamilton DL, JEC Bellamy, JD Valberg, LS Valberg. Zinc, cadmium and iron interaction during intestinal absorption in iron-deficient mice. *Can J Physiol Pharmacol* 56: 384-89, 1978.
41. Johnson MA, JL Greger. Tin, copper, iron and calcium metabolism of rats fed various dietary levels of inorganic tin and zinc. *J Nutr* 115: 615-24, 1985.
42. Siewicki TC, JS Sydlowski, FM Van Dolah, JE Barthrop. Influence of dietary zinc and cadmium on iron bioavailability in mice and rats. *J Nutr* 116: 281-89, 1986.
43. Pollack S, JM George, RC Reba, RM Kaufman, WH Crosby. The absorption of nonferrous metals in iron deficiency. *J Clin Invest* 4: 1470-73, 1965.
44. Flanagan PR, MJ Chamberlain, LS Valberg. The relationship between iron and lead absorption in humans. *Am J Clin Nutr* 36: 823-829, 1982.
45. Leon L, DR Johnson. Role of iron in jejunal uptake of cadmium in the newborn rat. *J Toxicol Environ Health* 15: 687-696, 1985.
46. Brewer GJ, V Yuzbasiyan-Gurkan, R Dick. Zinc therapy of Wilson's disease VIII: Dose response studies. *J Trace Elem Exp Med* 3: 227-234, 1990.
47. Maberly GF, FL Trowbridge, R Yip, KM Sullivan, CE West. Program against micronutrient malnutrition: Ending hidden hunger. *Annual Review Public Health* 15: 277-301, 1994.
48. Murray MJ, AB Murray, MB Murray, CJ Murray. The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections. *Brit Med J* 2: 1113-15, 1978.
49. Elsdon-Dew R. Endemic fulminant amebic dysentery. *Am J Trop Med Hygiene* 29: 337-40, 1949.