

Consecuencias funcionales de la deficiencia de zinc

Noel W. Solomons¹, Manuel Ruz²

El estado nutricional y su naturaleza

Un marco conceptual para un mejor entendimiento del significado del estado nutricional de un individuo o un grupo, ha sido proporcionado por Mertz (1), quien integra en este contexto la noción de interacción entre función y salud en relación al nivel de ingesta de un determinado nutriente. A niveles de ingesta extremadamente bajos, el individuo puede desarrollar un cuadro de deficiencia *severa*, que puede incluso ser fatal; con ingestas ligeramente superiores se produce una deficiencia *moderada o marginal*; por sobre este nivel se encuentra un **rango** de ingestas considerado como *óptimo*. Ingestas superiores a las óptimas producirán un deterioro progresivo de algunas funciones las cuales pueden manifestarse en un cuadro de *toxicidad* con potenciales problemas de salud que pueden incluso llevar a la muerte. Con algunas modificaciones en cuanto al margen de desviación entre ingestas deficientes, óptimas y tóxicas, este esquema general aplica a un alto número de nutrientes y en forma particular es relevante a los denominados microminerales, oligoelementos o elementos traza (2).

En relación a zinc, un extremo del espectro lo constituye la deficiencia severa como la que se puede observar en casos de acrodermatitis enteropática, nutrición parenteral total sin entrega de zinc adicional, enfermedades inflamatorias del intestino, etc. En estas situaciones —que son de muy baja ocurrencia— el individuo presenta un conjunto de signos y síntomas que son fáciles de identificar (3). El diagnóstico de estados marginales de deficiencia en cambio, es mucho más complejo y ha representado un serio desafío en los últimos años.

Golden (4) ha categorizado la respuesta del organismo frente a una restricción dietética o a pérdidas aumentadas de un nutriente, en «deficiencias Tipo I» y «deficiencias Tipo II». Las denominadas deficiencias Tipo I constituyen las situaciones más comúnmente asociadas al curso clásico de una enfermedad nutricional. Este tipo de deficiencias corresponde a aquellas en las cuales el nutriente en cuestión, frente a una situación de balance negativo responde con una disminución en sus reservas corporales, desaturación tisular, alteraciones funcionales y disminución de su concentración en determinados

fluidos. El diagnóstico se basa fundamentalmente en la determinación de los niveles del nutriente o sus metabolitos en tejidos, células o fluidos. Un ejemplo representativo de este tipo de deficiencia corresponde a la deficiencia de hierro (5).

Las deficiencias tipo II se asocian a nutrientes donde no existe un depósito corporal definido, sino que el nutriente se incorpora directamente a un pool metabólicamente activo y donde las cantidades en exceso son eliminadas por la orina. En esta categoría se encuentran: nitrógeno, sodio, potasio, cloro y zinc. Frente a una restricción en la ingesta la respuesta del organismo es marcadamente diferente al caso anterior, en lugar de producirse una desaturación tisular, los mecanismos homeostáticos hacen que se intente mantener la masa del nutriente a través de una maximización de la eficiencia de absorción, disminución de la excreción, retardo de la velocidad de recambio y modificación de algunas funciones fisiológicas dependientes del nutriente. Si esta condición se produce en un organismo en crecimiento, el efecto sobre la disminución de la velocidad de ganancia de peso y talla es dramático. En el diagnóstico de deficiencias tipo II son particularmente útiles los indicadores funcionales.

Indicadores funcionales del estado nutricional

Solomons y Allen (6) entregaron una visión sistematizada del uso de los indicadores funcionales del estado nutricional. Estos autores enfocaron el problema desde dos niveles:

a) de acuerdo a los sistemas donde ocurren las funciones de interés (Tabla 1) y

TABLA 1
Clasificación de indicadores funcionales del estado nutricional por sistemas

Pruebas de:

- Integridad de estructuras tisulares
- Capacidad de respuesta
- Procesos de transporte (transintestinal, circulatorio, transcelular)
- Función hemostática y de coagulación
- Función reproductiva
- Función del sistema nervioso
- Capacidad de trabajo y función hemodinámica
- Funciones varias

b) respecto del tipo de medición (Tabla 2). Las funciones que se determinan en este contexto son aquellas que de alguna manera son dependientes de la situación nutricional de uno o más nutrientes. La metodología que se emplea varía de acuerdo al nutriente en cuestión y la accesibilidad a tejidos o fluidos adecuados para determinar las funciones de interés.

1. Coordinador Científico, Centro de Estudios en Sensoriopatas, Senectud e Impedimentos y Alteraciones Metabólicas (CeSSIAM), rama de investigación del Comité Nacional Prociegos y Sordomudos de Guatemala, Hospital de Ojos y Oídos «Dr. Rodolfo Robles V.», Ciudad de Guatemala, Guatemala.
2. Profesor Asociado, Departamento de Nutrición, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile. Presentado en el simposio «Deficiencia de zinc y sus implicaciones en la salud. Estudios en Latinoamérica», durante el X Congreso Latinoamericano de Nutrición, Caracas, Venezuela, 14-18 Noviembre, 1994.

TABLA 2
Clasificación de los métodos y formas de utilización de los indicadores funcionales del estado nutricional

- Pruebas *in vitro* de funciones *in vivo*
- Respuestas inducidas y pruebas de sobrecarga *in vivo*
- Respuestas espontáneas *in vivo*
- Respuestas de individuos o poblaciones

Indicadores funcionales en la evaluación nutricional del estado de zinc

Hasta hace algún tiempo el único mecanismo conocido de participación del zinc en el metabolismo era a través de su asociación con un elevado número de enzimas. Se reconoce en la actualidad que además de este, el zinc forma parte de membranas celulares y subcelulares donde este oligoelemento juega un papel clave en cuanto a permitir una adecuada transmisión de señales (7). Un tercer mecanismo de acción del zinc es como regulador de la expresión genética. Se ha determinado que este mineral forma parte estructural de proteínas que modulan la expresión de ciertos genes. Estas estructuras se han denominado dedos de zinc (zinc fingers) y tiene un importante rol en la función de estas proteínas reguladoras (8). En Tabla 3 se entrega un lista con las funciones fisiológicas dependientes de zinc.

TABLA 3
Funciones fisiológicas del zinc en mamíferos

- Crecimiento celular
- Replicación celular
- Maduración sexual
- Fertilidad y reproducción
- Visión nocturna
- Respuesta inmune
- Olfato, gusto y apetito
- Función cognitiva

De acuerdo a los principios entregados en los párrafos anteriores, el acercamiento de diagnóstico nutricional basado en indicadores funcionales presenta importantes beneficios en cuanto a la evaluación nutricional de zinc. En Tabla 4 se enumeran las pruebas que pueden ser empleadas para este propósito. Es necesario sin embargo, efectuar algunas consideraciones en relación a algunos de ellos para permitir una cabal comprensión de su potencialidad y limitaciones al momento de su utilización e interpretación. Específicamente se abordarán los aspectos relativos al uso de crecimiento y de pruebas basadas en la capacidad de respuesta inmune.

Uso del crecimiento como indicador nutricional: problemas y potencialidades

Dentro de los indicadores funcionales de zinc, uno que ha sido más ampliamente utilizado es el crecimiento. Es más, en un gran número de ocasiones ha sido la observación de una respuesta en crecimiento frente a una suplementación lo que ha llevado a concluir que en la población estudiada existía algún grado de deficiencia nutricional de zinc. Sin embargo, para otorgar validez a tal conclusión (o a la opuesta, es decir la falta de respuesta descarta la existencia de un deficiencia preexistente de zinc) deben tomarse en cuenta una serie de consideraciones, tanto metodológicas como biológicas.

En relación a las consideraciones de tipo metodológicas, posiblemente el aspecto de mayor relevancia es el relacionado con una

adecuada calidad de la medida, esto implica rigurosos procesos de estandarización y apropiados instrumentos. Son quizás las consideraciones con una base biológica las que tienen una importancia relativa mayor, tal es el caso del grupo de edad donde es susceptible de ser utilizado este tipo de respuesta. El crecimiento es potencialmente de valor sólo en aquellas edades donde existe una capacidad genética de realizarse, es más, debería utilizarse de preferencia en aquellos períodos de crecimiento relativamente acelerado. Otro factor a considerar es la dimensión en la cual está siendo considerado el crecimiento, es decir si se piensa en talla, se interpretará este como crecimiento *lineal*, si se piensa en masa, se interpretará como crecimiento *ponderal*. El crecimiento es ciertamente un proceso más complejo que estas dimensiones, el organismo está sufriendo permanentes «remodelaciones» en sus compartimientos, tales como masa adiposa, muscular, ósea, visceral, fluidos, etc.. Wang et al (9) han sistematizado el estudio de los compartimientos corporales de acuerdo a cinco niveles de complejidad desde el nivel atómico hasta el de órgano, lo cual es de utilidad para una mejor comprensión de los aspectos pertinentes al tópico en discusión.

TABLA 4
Indicadores funcionales del estado nutricional de zinc

Pruebas *in vitro* de funciones *in vivo*

- Quimiotaxis de leucocitos
- Blastogénesis de linfocitos
- Agregación plaquetaria
- Captación de ^{65}Zn por eritrocitos
- Liberación de zinc desde glóbulos rojos

Respuestas inducidas y pruebas de sobrecarga *in vivo*

- Respuesta cutánea de hipersensibilidad retardada
- Tolerancia de la glucosa y producción de insulina
- Velocidad de cicatrización en heridas experimentales
- Acumulación de colágeno en implantes subcutáneos
- Eficiencia de la captación de zinc en el intestino
- Excreción urinaria de zinc post sobrecarga
- Velocidad de recambio del zinc corporal (dilución isotópica)
- Retención de zinc

Respuestas espontáneas *in vivo*

- Actividad de timulina sérica
- Capacidad de atención
- Adaptación a la oscuridad
- Agudeza del gusto
- Agudeza del olfato
- Producción de espermatozoides

Respuestas de individuos o poblaciones

- Crecimiento lineal
- Crecimiento ponderal
- Cambios en composición corporal
- Apetito
- Fecundidad
- Eficiencia de la lactancia
- Morbilidad

Uso de la respuesta inmune como indicador nutricional: problemas y potencialidades

En el contexto de la utilización de la respuesta inmune como indicador nutricional, lo que interesa es su capacidad para responder a estímulos. Estos estímulos pueden ser de origen infeccioso (patógenos), compuestos exógenos que son reconocidos como extra-

ños (antígenos) y compuestos exógenos sensibilizantes (alergenos). Mucho se ha avanzado en el conocimiento del funcionamiento del sistema inmune desde el esquema clásico de fagocitosis, inmunidad humoral y celular. De igual manera, se han producido avances considerables en el entendimiento sobre la naturaleza y manifestaciones de la interacción nutrición-inmunidad (10).

Las células de recambio rápido, como son las del sistema inmune están particularmente expuestas a verse afectadas frente a una deficiencia nutricional. Sin embargo, un problema intrínseco de los indicadores funcionales basados en la capacidad de respuesta inmune es que en algún momento, el sistema se encontrará bajo un cierto grado de estimulación y regulación lo que podría confundir su interpretación. Esto es especialmente relevante a nivel de grupos de población donde existe una alta carga ambiental de agentes infecciosos, tal como sucede en poblaciones pobres de países en desarrollo donde los niños pueden pasar desde el 8 al 57% del tiempo con algún cuadro infeccioso durante sus primeros dos años de vida (11). Una consecuencia adicional de este fenómeno trasciende al uso de indicadores funcionales y está relacionado con el efecto de activación de respuesta de fase aguda sobre la interpretación de otros indicadores como son los niveles circulantes no sólo de zinc sino también los de cobre, hierro y vitamina A. (12)

Hacia el establecimiento de cifras de recomendaciones de ingesta dietética basado en indicadores funcionales

El uso de indicadores funcionales tiene múltiples aplicaciones, quizás la más utilizada ha sido la de servir como herramienta de diagnóstico del estado nutricional a nivel de comunidad. Existe sin embargo, otro aspecto que está ganando cada vez mayor importancia, que es el establecimiento de ingestas dietéticas recomendadas de nutrientes.

Hasta hace algún tiempo uno de los tópicos que generaba un relativamente bajo nivel de controversia era la **forma** como se estimaban las ingestas recomendadas de nutrientes, incluyendo zinc. Hoy sin embargo, la situación en relación a este oligoelemento ha cambiado sustancialmente, pasando este tema a ser uno de los más discutidos. Las razones de esta situación son de variada índole, uno de los más relevantes son los relacionados con los controles homeostáticos frente a cambios en la ingesta. Mertz (13) entregó una visión crítica del uso y mal uso de la técnica de balance como instrumento de determinación de los requerimientos de zinc, cuestionando su utilización para estos fines. Otro acercamiento ha sido uno del tipo factorial, tal como el delineado en el informe técnico de 1973 de la OMS (14), donde se estimó el valor **promedio** del recambio de zinc y sobre el cual se estimaron distintos porcentajes de biodisponibilidad del zinc dietético de acuerdo a su grado de aprovechamiento, en alta (40%), media (20%) y baja (10%). Este acercamiento reconoce la importancia de la biodisponibilidad de zinc de la dieta como determinante en la cantidad recomendada de consumo, una debilidad implícita en el procedimiento es que por definición el requerimiento promedio sólo satisface las necesidades de la mitad de la población. El criterio seguido por el National Research Council de los Estados Unidos (15), combina información de estudios de balance con observaciones de la magnitud de pérdidas obligadas en situaciones de ingestas muy bajas de zinc. Existe consenso que todos estos acercamientos son incompletos y sujetos a cuestionamiento. De ahí entonces que se visualiza una importancia creciente del uso de indicadores funcionales en este contexto.

Aún cuando el uso creciente de estos indicadores aportará valiosa información, debe tenerse presente que su utilización tampoco estará exenta de limitaciones al momento de ser utilizados como criterio de definición de niveles de requerimiento. Como ejemplo se puede tomar el uso del crecimiento. En este caso, el fenómeno del crecimiento como un proceso **saltatorio** y no continuo merece algunas consideraciones. Cuando se emplea el crecimiento en talla en un tiempo determinado como parámetro funcional, se asume que este es *lineal*, es decir si un niño crece 1 cm en un lapso de 50 días, se concluye que su crecimiento **promedio** fue de 0.2 mm/d. Aún cuando esto es *matemáticamente correcto*, lo que ocurre biológicamente es que el niño crece en algunos momentos a un ritmo mayor al promedio, mientras que en otros hay ausencia de crecimiento. Si se asume que un niño crece cada tres días por ejemplo, entonces el día que crece lo hará 0.6 mm, es en este punto donde el hecho que sino posee reservas corporales para ir acumulando lo que se necesitará ese día preciso cobra una gran relevancia. Son estos algunos puntos que merecen nuestra reflexión y estudio para responder adecuadamente a las inquietudes generadas.

CONCLUSION

La deficiencia nutricional de zinc es un ejemplo de las denominadas deficiencias nutricionales Tipo II, que se caracteriza por una respuesta marcadamente dirigida a la puesta en marcha de variados procesos regulatorios destinados a la conservación de este nutriente en el organismo. Representa en consecuencia, una situación *especialmente adecuada para el empleo de indicadores funcionales en la evaluación del estado nutricional respecto a zinc*.

La evaluación nutricional basada en indicadores funcionales puede ser exitosamente aplicada sólo si se toman en cuenta las limitaciones propias de los métodos a utilizar. Con respecto a crecimiento, los indicadores son: crecimiento en talla, crecimiento ponderal, y cambios en composición corporal. En su aplicación resulta imperativo tomar en cuenta aspectos de precisión y exactitud de las medidas, ritmos biológicos, sexo, duración del período de observación, dosis de zinc y forma de administración (si corresponde a estudios de suplementación). En cuanto a los indicadores basados en la respuesta inmune, deben incorporarse en el diseño e interpretación, los conceptos modernos de regulación inherentes a este campo, como también el efecto de otros factores (ambientales, nutricionales, médicos) condicionantes de la respuesta.

Aparte de la utilización de indicadores funcionales en el contexto de diagnóstico de la situación nutricional de individuos o grupos de la población, se postula aquí que un campo donde el uso de indicadores funcionales podría realizar un aporte importante, corresponde al de la estimación de necesidades y recomendaciones nutricionales. Esto constituye un desafío que requiere diseños cuidadosamente preparados que consideren aspectos de selección de indicadores, calidad de las mediciones y adecuada interpretación de sus resultados: Esperamos que las futuras recomendaciones nutricionales de zinc incorporen, además de los acercamientos tradicionales, estimaciones de niveles de este mineral en la dieta adecuados para optimizar ciertas funciones dependientes de zinc. En la medida que conceptos de esta naturaleza formen parte de la estrategia de generación de cifras de referencia, posiblemente se producirá una mejor calidad de los valores de necesidades y recomendaciones.

REFERENCIAS

1. Mertz W. The essential trace elements. *Science*. 283: 1332-8; 1981.
2. Mertz W. Essential trace metals: new definitions based on new paradigms. *Nutr Rev* .51: 287-95; 1993.
3. Aggett PJ. Severe zinc deficiency. CF Mills, (Ed). *Zinc in human biology*. En: Springer-Verlag, London, 1989. p. 259-280.
4. Golden MHN. Diagnosis of zinc deficiency. En: Mills CF, ed. *Zinc in human biology*. Springer-Verlag, London, 1989. p. 323-332.
5. Cook JD, CA Finch. Assessing iron status of a population. *Am J Clin Nutr* . 32: 2115-9; 1979.
6. Solomons NW, LH Allen. The functional assessment of nutritional status: Principles, practice and potential. *Nutr Rev* . 41: 33-50; 1983.
7. Bettger WJ, BL O'Dell. Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. *J Nutr Biochem* . 4: 194-207; 1993.
8. Klug A, D Rhodes. «Zinc fingers»: a novel protein motif for nucleic acid recognition. *Trends Biochem Sci*. 12: 464-9; 1987.
9. Wang ZM, RN Pierson, SB Heymsfield. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr*. 56: 19-28; 1992.
10. Myrvik QN. Immunology and nutrition. In: *Modern Nutrition in Health and Disease*. ME Shils, JA Olson, M Shike (Eds) 8th edition, Lea & Febiger, Philadelphia 1994. p. 623 - 662.
11. Brown KH, RE Black, G López de Romaña , HCreed de Kanashiro. Infant feeding practices and their relationship with diarrheal and other diseases in Huascar Lima, Perú. *Pediatrics* 83: 31-40; 1989.
12. Ruz M, NW Solomons, LA Mejia, F Chew. Alteration of circulating micronutrients with overt and occult infections in anaemic guatemalan preschool children. *Int J Food Sci Nutr*, (en prensa).
13. Mertz W. Use and misuse of balance studies. *J Nutr* . 117: 1811-3; 1987.
14. WHO. Trace Elements in Human Health. WHO Technical Report Series # 532, World Health Organization. Geneva, 1973.
15. National Academy of Sciences. National Research Council. Recommended Dietary Allowances, 10th edition. National Academy of Sciences. Washington D.C, 1989.