



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

*Estado Nutricional de Zinc en una Serie de
Pacientes con Enfermedades Crónicas*

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA E INMUNOLOGÍA,
OBSTETRICIA Y GINECOLOGÍA,
NUTRICIÓN Y BROMATOLOGÍA,
PSIQUIATRÍA E
HISTORIA DE LA CIENCIA

Marlene Fabiola Escobedo Monge

Valladolid 2020



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

**Departamento de Pediatría e Inmunología,
Obstetricia y Ginecología, Nutrición y
Bromatología, Psiquiatría e Historia de la Ciencia**

TESIS DOCTORAL:

**Estado Nutricional de Zinc en una serie de Pacientes
con Enfermedades Crónicas**

**Presentada por Marlene Fabiola Escobedo Monge para optar al
grado de doctora por la Universidad de Valladolid**

Dirigida por:

Dr. José Manuel Marugán de Miguelsanz

Agradecimientos

A todos los que de una manera u otra han colaborado en la realización de este trabajo, en especial al Dr. José Manuel Marugán de Miguelsanz y a la Dra. Margarita Alonso Franch de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica del Departamento de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid; al Dr. Enrique Barrado y a la Señorita Begoña Ribón Lozano Técnico de Laboratorio del Laboratorio de Técnicas Instrumentales del Departamento de Química Analítica de la Facultad de Ciencias, Universidad de Valladolid.

Agradezco a Dios por su presencia e infinito amor,

A mi madre, María Isabel, por darme la vida y enseñarme a amar,

A mi padre, Alfredo, por obligarme a ir siempre adelante,

A mis hermanas Carmen, Antonieta y Silvia; a mis hermanos Pepe y Javier; a mis cuñados Abudemio y Luis; y a mis sobrinas, Cynthia y Gabriela, por estar siempre conmigo, a pesar de la distancia.

A mis amigos y compañeros, por creer en mí.

Y, sobre todo a mi amado esposo Joaquín, fiel amigo y compañero por su inagotable paciencia, apoyo y Amor.



ÍNDICE

	<i>Pág.</i>
<i>Agradecimientos</i>	3
<i>Glosario</i>	7
<i>Lista de tablas</i>	10
<i>Lista de gráficos</i>	11
<i>Lista de figuras</i>	11
<i>Resumen</i>	13
<i>Abstract</i>	14
I. INTRODUCCIÓN	15
II. MARCO TEÓRICO	18
A. Zinc micronutriente esencial	19
1. <i>El zinc en el medioambiente y en la biología</i>	20
2. <i>Funciones del zinc</i>	21
3. <i>Metabolismo del zinc en el ser humano</i>	24
4. <i>Consideraciones dietéticas del zinc</i>	30
5. <i>Importancia del zinc para el ser humano</i>	34
6. <i>Deficiencia de zinc en humanos</i>	43
7. <i>Aporte de zinc: herramienta terapéutica</i>	53
8. <i>Toxicidad en humanos</i>	55
B. Enfermedad Crónica	56
1. <i>Definición</i>	57
2. <i>Epidemiología</i>	58
3. <i>Enfermedades crónicas comunes de la infancia</i>	60
4. <i>Transición de adolescente a adulto</i>	62
5. <i>Estado nutricional en las enfermedades crónicas</i>	63
III. OBJETIVOS	65
IV. MATERIAL Y METODOS	67
1. <i>Estado nutricional de zinc en nuestra serie</i>	68
2. <i>Determinación sérica de zinc por dos métodos</i>	72
3. <i>Tratamiento y análisis estadístico de los datos</i>	77

V.	RESULTADOS	78
	1. <i>Análisis descriptivo de la serie</i>	79
	2. <i>Ingesta dietética de zinc</i>	83
	3. <i>Determinación de la concentración sérica de zinc</i>	89
VII.	DISCUSIÓN	102
	1. <i>Estado nutricional de zinc en nuestra serie</i>	103
	2. <i>Déficit nutricional de zinc en nuestra serie</i>	129
	3. <i>Déficit marginal de zinc: estableciendo un punto de corte</i>	135
	<i>Limitaciones del estudio</i>	140
VIII.	CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	141
	1. <i>Conclusiones</i>	142
	2. <i>Recomendaciones</i>	143
IX.	BIBLIOGRAFIA	144
X.	ANEXO: Artículos publicados	159
	1. <i>Comparison study between colorimetric method and flame atomic absorption spectrophotometry in serum zinc status. Nutr.clín.diet.hosp.2018;38(2):133-138. doi:10.12873/382escobedo</i>	
	2. <i>Zinc Nutritional Status in Patients with Cystic Fibrosis. Nutrients 2019;11(150):1-19. doi:10.3390/nu11010150. http://www.mdpi.com/journal/nutrients</i>	

GLOSARIO

ADN	Ácido desoxirribonucleico
AE	Acrodermatitis Enteropática
ANOVA	Análisis de Varianzas
AR	Requerimiento Promedio
ARN	Ácido ribonucleico
ATP	Adenosín Trifosfato
AVENA	Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BOND	Biomarcadores para el Desarrollo
Catch-up	Recuperación nutricional
CE	Consumo de Energía
CFA	Cuestionario de Frecuencia Alimentaria
CRM	Material de Referencia Certificado
CSZ	Concentración Sérica de Zinc
Cu	Cobre
DDZ	Deficiencia Dietética de Zinc
DE	Desviación Estándar
Der.	Derecha
DER	Desviación Estándar Relativa
DMID	Diabetes Mellitus Insulino Dependiente
DMT	Transportador Metal Divalente
EAA	Espectrofotometría de Absorción Atómica de llama
EFE	Excreción Fecal Endógena
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
ENC	Enfermedades No Comunicables
ENCAT	Estudio Catalán de Nutrición
ENT	Enfermedades No Transmisibles
EEUU	Estados Unidos
EURRECA	<i>EUropean micronutrient RECommendations Aligned</i>
FAO	<i>Food and Agriculture Organization</i>
FQ	Fibrosis quística
FNG	<i>Food and Nutrition Board</i>
GH	Hormona de crecimiento
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
HT	Hormona Tiroidea

IAEA	OIEA: Organización Internacional de Energía Atómica
IC	Intervalo de Confianza
IDR	Ingesta Dietética de Referencia
IEFS	<i>Institute of European Food Studies</i>
IGF-I	Factor de crecimiento insulínico tipo I
IL	Interleucina
IMC	Índice de masa corporal
IOTF	<i>Obesity Task Force</i>
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
IRT	Insuficiencia Renal Terminal
IRP	Ingesta de Referencia de la Población
Izq.	Izquierda
IZiNCG	Grupo Internacional Consultivo de Nutrición de Zinc
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MAGRAMA	Ministerio de Agricultura y Medio Ambiente
MT	Metalotioneína
MTF	Factor de Transcripción
MRE	Respuesta Elemental del Metal
NF-KB	<i>Nuclear factor kB</i>
NCHS	<i>National Center for Health Statistics</i>
NHANES	<i>Second National Health and Nutrition Examination Survey</i>
OMS	Organización Mundial de la Salud
PE Fisher	Prueba Exacta de Fisher
P/E	Peso para la edad
%IDR	Porcentaje de la Ingesta Dietética de Referencia
P/T	Peso para la talla
PZI	Pool de Zinc corporal total Intercambiable
RC	Retraso del crecimiento
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
SNC	Sistema Nervioso Central
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
TCA	Trastornos del Comportamiento Alimentario
TDAH	Trastorno de Déficit de Atención e Hiperactividad
Th	<i>Células T helper</i>
T/E	Talla para la edad

TORCH	Toxoplasma, Citomegalovirus, Rubeola, Herpes
UE	Unión Europea
UL	<i>Tolerable Upper Intake Level</i>
UNICEF	Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia
VIH	Virus de la Inmunodeficiencia Humana
WHO	<i>World Health Organization</i>
X²	Chi Cuadrado
ZAG	Glicoproteína- α 2-zinc (GAZ)
ZCT	Zinc corporal total
ZIP	<i>Zinc influx transporters</i>
Zn	Zinc
ZnT	Transportador de Zinc

1. TABLAS		<i>Pág.</i>
Tabla 1.	Resumen de las funciones básicas del zinc.	23
Tabla 2.	Contenido de zinc en la mayoría de órganos y tejidos en un varón adulto de 70 kg.	29
Tabla 3.	Resumen de los Requerimientos Medios y la Ingesta de Referencia de la población de zinc del EFSA para niños, adolescentes, adultos, embarazadas y lactantes.	33
Tabla 4.	Puntos de corte propuestos* para la evaluación de la concentración sérica de zinc en estudios de población, derivada de NHANES II.	49
Tabla 5.	Grupo etario por estado de desarrollo sexual según Tanner.	71
Tabla 6.	Diferencias en la edad media (años) por grupos de edad y sexo.	80
Tabla 7.	Diferencias en la edad media (años) por sexo y grupo de enfermedad crónica.	80
Tabla 8.	Principales medidas antropométricas en el total de la serie por Z-score.	81
Tabla 9.	Ingesta dietética de zinc en mg/día y porcentaje de IDR.	83
Tabla 10.	Ingesta dietética de zinc (%IDR) por grupo etario y sexo.	84
Tabla 11.	Consumo de energía (%IDR) por grupo etario y sexo.	84
Tabla 12.	Ingesta dietética de zinc (mg/día, %IDR) por grupos diagnósticos.	85
Tabla 13.	Consumo de energía en Kcal/día y %IDR por grupos diagnósticos.	86
Tabla 14.	Porcentaje de casos con deficiencia dietética de zinc por grupo diagnóstico.	88
Tabla 15.	Zinc en $\mu\text{g/dL}$ definitivo obtenido de los sueros certificados.	89
Tabla 16.	Evaluación de la exactitud y precisión del método EAA.	90
Tabla 17.	Comparación de las medidas de tendencia obtenidas por dos métodos.	91
Tabla 18.	Comparación de la distribución por percentiles por métodos.	91
Tabla 19.	Comparación del zinc sérico por método, grupo de edad y sexo.	92
Tabla 20.	Comparación del nivel del zinc sérico por grupo de edad y sexo.	93
Tabla 21.	Media del nivel sérico de zinc por grupo diagnóstico.	94
Tabla 22.	Pacientes con hipozincemia por estado nutricional y grupo diagnóstico.	96
Tabla 23.	Comparación del perfil lipídico por sexo.	98
Tabla 24.	Medidas de tendencia y dispersión de acuerdo al nuevo punto de corte.	100
Tabla 25.	Comparación de la ingesta dietética de zinc en ENCAT y en nuestra serie.	110
Tabla 26.	Referencias de ingesta de zinc en personas enfermas.	111
Tabla 27.	Nivel sérico de zinc en niños y adolescentes en España y otras latitudes.	116

2. GRÁFICOS		<i>Pág.</i>
Gráfico 1.	Porcentaje de pacientes por sexo.	79
Gráfico 2.	Porcentaje de pacientes por grupos de edad.	79
Gráfico 3.	Indicadores antropométricos en el total de la serie por Z score.	81
Gráfico 4.	Porcentaje de casos por estado nutricional.	82
Gráfico 5.	Prevalencia de retraso del crecimiento y bajo peso en menores de 5 años.	82
Gráfico 6.	Porcentaje de casos con deficiencia dietética de zinc por edad y sexo.	85
Gráfico 7.	Relación entre la ingesta dietética de zinc y el consumo de energía.	88
Gráfico 8.	Número de casos con hipozincemia por método.	92
Gráfico 9.	Curva de la concentración media sérica de zinc por edad (años).	94
Gráfico 10.	Número y porcentaje de casos de hipozincemia por grupo de edad.	95
Gráfico 11.	Número y porcentaje de casos de hipozincemia por estado nutricional.	96
Gráfico 12.	Hipozincemia por estado nutricional y grupo de enfermedad crónica.	97
Gráfico 13.	Relación entre la concentración sérica de zinc y el coeficiente LDL/HDL.	98
Gráfico 14.	Relación entre la concentración sérica de zinc y el HDL-Colesterol.	99
Gráfico 15.	Curvas de tendencia logarítmica de la concentración sérica de zinc.	100
Gráfico 16.	Indicadores recomendados para la valoración del estado nutricional de zinc en una población o grupo poblacional.	103
Gráfico 17.	Ingesta de zinc (mg) por Comunidades Autónomas (hogares).	109
Gráfico 18.	Estado deficitario de zinc en nuestra serie.	129
Gráfico 19.	Déficit marginal de zinc.	136

3. FIGURAS		<i>Pág.</i>
Figura 1.	Zinc, pureza 99.995%, fragmento cristalino de un lingote (izquierda), sublimado-dendrítico (derecha).	20
Figura 2.	Capa electrónica del Zn ³⁰ .	20
Figura 3.	Representación de un motivo estructural de dedo de zinc.	21
Figura 4.	Dedo de zinc y su interacción con el ADN (receptor de hormona esteroide).	22
Figura 5.	Transportadores de zinc: familia ZnT y DMT1.	25

Figura 6.	Modelo compartimental del metabolismo del zinc.	26
Figura 7.	Esquema de la distribución del zinc en el cuerpo.	28
Figura 8.	Alimentos ricos en zinc.	31
Figura 9.	Deficiencia de zinc en suelos y en humanos.	31
Figura 10.	Predicción de la absorción fraccional del zinc dietético (%) de acuerdo a los niveles de ingesta de zinc y la biodisponibilidad de zinc de la dieta.	32
Figura 11.	Posibles consecuencias de la deficiencia materna de zinc en el recién nacido y en la salud materna y perinatal.	35
Figura 12.	Foto de cuatro pacientes mayores de 18 años de Irán con enanismo secundario a deficiencia de zinc.	37
Figura 13.	Un modelo para Zinc en la interacción intestino-cerebro en el trastorno del espectro autista y otras enfermedades neurológicas.	39
Figura 14.	Interacción de carencia de zinc, malnutrición y enfermedades diarreicas e infecciosas.	41
Figura 15.	Efectos de la deficiencia de zinc en los procesos metabólicos asociados al crecimiento.	43
Figura 16.	Placas eritematoescamosas circinadas y rezumantes en el rostro, en un menor con acrodermatitis enteropática.	45
Figura 17.	Pápulas y placas eritematoescamosas, algunas de ellas costrosas en el cuero cabelludo, el cuello y en la región superior del dorso, en un menor con acrodermatitis enteropática.	46
Figura 18.	Prevalencia estimada de inadecuada ingesta de zinc por país.	51
Figura 19.	Riesgo nacional de deficiencia de zinc.	52
Figura 20.	Un enfoque del ciclo de vida de la enfermedad crónica.	62
Figura 21.	Mapa de la prevalencia de retraso del crecimiento a nivel mundial	104
Figura 22.	Superposición geográfica de la deficiencia de zinc en suelos y en seres humanos.	113
Figura 23.	Concentración plasmática de zinc disponible por países	116
Figura 24.	Efecto de la glicoproteína- α 2-zinc sobre la concentración de la leptina.	123
Figura 25.	El desequilibrio contribuye al riesgo de su deficiencia.	132
Figura 26.	Riesgo nacional de la deficiencia de zinc basada en los individuos con riesgo combinado de consumo de zinc insuficiente y su prevalencia.	134

RESUMEN

Estado Nutricional de Zinc en una Serie de Pacientes con Enfermedades Crónicas. Valladolid - España. 2001 – 2003.

Introducción: El zinc es un micronutriente esencial para todas las formas de vida y su deficiencia afecta el normal crecimiento y desarrollo del ser humano.

Objetivo: El principal objetivo fue investigar el estado nutricional de zinc en una serie de pacientes infanto-juveniles con enfermedades crónica de diferente etiología.

Material y métodos: Se realizó un estudio transversal en cien pacientes entre 1 a 31 años de edad, con enfermedades crónicas de diferente etiología; remitidos consecutivamente para su valoración nutricional a la Unidad de Nutrición Pediátrica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Los pacientes fueron clasificados de acuerdo al sexo, grupos de edad por Tanner, diagnóstico de patología de base y estado de nutrición por índice de masa corporal (IMC). Se realizó una valoración antropométrica, determinándose la prevalencia de retraso del crecimiento (RC) por la talla para la edad (T/E) en los niños menores de 5 años. Se evaluó el perfil lipídico y la concentración sérica de zinc (CSZ:µg/dL). Se comparó la exactitud y precisión del método Colorimétrico respecto al método de espectrofotometría de absorción atómica de llama (EAA). Se estableció la ingesta dietética de zinc (mg/día) y el consumo de energía (kilocalorías/día) en porcentaje de la ingesta dietética de referencia (%IDR); empleando una encuesta dietética prospectiva de 72 horas (incluyendo uno de los días de fin de semana). Se valoró el estado nutricional y el estado marginal de zinc, empleando los tres indicadores recomendados por WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG: Prevalencia >20% de RC en los niños menores de 5 años, > 25% de deficiencia dietética de zinc (DDZ), y >20% de deficiencia sérica de zinc o hipozincemia.

Resultados: La media de la T/E (-1.28 ± 1.03 cm), de la ingesta dietética de zinc ($73.4 \pm 35\%$ IDR) y de la CSZ (86.5 ± 13 µg/dL), fueron normales. Se observó una asociación positiva y significativa entre la ingesta de zinc y el consumo de energía. La CSZ se asoció positiva y significativamente con el coeficiente LDL/HDL, y negativamente con el HDL-Colesterol. El 22.2% de los niños menores de cinco años presento RC, el 62% DDZ y el 8% hipozincemia. El 5.1% de los pacientes presento DDZ e hipozincemia simultáneamente, el 3.1% hipozincemia con adecuada ingesta dietética de zinc, y el 57.1% DDZ sin hipozincemia. El 16% de los pacientes con hiperlipidemia y fibrosis quística y el 14% con enfermedad renal, se hallaban cerca de la zona de riesgo de deficiencia de zinc (>20%).

Conclusiones: Soló cinco pacientes de nuestra serie presentaron DDZ e hipozincemia. Esta situación debería alertarnos de un estado de deficiencia marginal de zinc, el cual podría explicar porque no hay más casos superpuestos entre estos dos grupos. Sugerimos que probablemente el 65% de los casos en este estudio estarían en elevado riesgo de deficiencia de zinc y debería considerarse su suplementación.

Palabras clave: zinc sérico, enfermedad crónica, ingesta de zinc, retraso del crecimiento.

ABSTRACT

Zinc Nutritional Status in a Series of Patients with Chronic Diseases. Valladolid - Spain. 2001 - 2003.

Introduction: Zinc is an essential micronutrient for all forms of life and its deficiency affects the normal growth and development of human beings.

Objective: The main aim was to investigate zinc nutritional status in a series of children and adolescents with chronic diseases of different aetiology.

Material and methods: A cross-sectional study was conducted in one hundred patients between 1 to 31 years of age with chronic diseases of different aetiology; who were consecutively remitted for nutritional assessment to the Pediatric Nutrition Unit of the University Clinical Hospital of Valladolid. The patients were classified according to sex, age groups by Tanner, diagnosis of basic pathology and nutritional status by body mass index (BMI). An anthropometric assessment was carried out, determining the prevalence of stunted growth in the group of children less than 5 years of age by height-for-age (H/A). The lipid profile and the serum zinc concentration (SZC: $\mu\text{g/dL}$) were evaluated. The accuracy and precision of the Colorimetric method were compared with the flame atomic absorption spectrophotometry (FAAS) method in serum zinc status. The dietary zinc intake (mg/day) and the energy consumption (kilocalories/day) were referred for the percentage of Dietary Reference Intake (%DRI), using a prospective dietary survey of 72 h (including one of the weekend days). Zinc nutritional and marginal statuses were assessed by the 3 indicators recommended by WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG: Prevalence >20% of stunted growth in children under 5 years, >25% of dietary zinc deficiency (DZD), and >20% of serum zinc deficiency or hypozincemia.

Results: Mean H/A (-1.28 ± 1.03 cm), dietary zinc intake ($73.4 \pm 35\%$ DRI) and SZC (86.5 ± 13 $\mu\text{g/dL}$) were normal. A positive and significant association was observed between zinc intake and energy consumption. The SZC was positively and significantly associated with LDL/HDL coefficient, and negatively with HDL-Cholesterol. Stunting was presented in 22.2% of children fewer than five years old, 62% of cases had DZD and 8% hypozincemia. Simultaneously, the 5.1% of patients who presented DZD had hypozincemia, 3.1% with hypozincemia had adequate dietary zinc intake, and 57.1% with DZD had not hypozincemia. Hyperlipidemia and cystic fibrosis (16%), and with kidney disease (14%) patients were close to the zone of risk of zinc deficiency (>20%).

Conclusions: Only five patients in this series presented hypozincemia and DZD. This situation should alert us to a marginal zinc deficiency and it may explain why there were no overlapping cases between the two groups. We suggest that probably 65% of the cases in this study would be at elevated risk of zinc deficiency and zinc supplementation may be considered.

Keywords: serum zinc, chronic disease, zinc intake, stunted growth.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia nutricional de zinc fue reconocida en humanos por primera vez a principios de los años sesenta, entre los pobladores del Medio Oriente¹. Desde entonces se ha descrito en niños y adolescentes de una amplia diversidad de áreas -incluyendo Egipto, Irán, Turquía, Yugoslavia, Canadá y los Estados Unidos- y entre mujeres embarazadas de Irán, Turquía, el Reino Unido, Australia, y los Estados Unidos².

El zinc es un micronutriente esencial para todas las formas de vida³. Sin zinc en nuestra dieta el cuerpo humano no puede continuar un crecimiento y desarrollo adecuado, enfermará más veces y el tiempo de enfermedad se prolongará. En numerosos estudios documentados se ha comprobado la esencialidad del zinc. Esta esencialidad se puede ver expresada en la maduración de los gametos y en la efectiva unión del espermatozoide con el ovulo, durante el desarrollo intrauterino, en el parto y a lo largo de toda la vida del ser humano⁴.

Durante el desarrollo del niño hacia el estado adulto, la carencia de zinc se observa en la prolongación de infecciones tan prevalentes como son la diarrea⁵, la neumonía⁶ y la malaria⁷, en países en desarrollo. Asimismo, en países desarrollados la prevalencia de déficit de zinc también aparece en poblaciones con ingesta deficitaria de zinc⁸ y/o con algún tipo de enfermedad crónica, en donde el déficit de zinc es el resultado de una homeostasis inadecuada. En esos casos, las pérdidas (tegumentaria, renal, digestivas, etc.) no han podido ser equilibradas por la ingesta (dieta deficitaria o no, con alto contenido de fitatos o de otros elementos que ligan el zinc y que disminuyen su absorción a nivel intestinal) y por los mecanismos de la homeostasis del zinc⁹.

Los que han trabajado en este tema dicen que es un micronutriente difícil de valorar pues no existe un biomarcador sensible y específico para el diagnóstico individual del déficit de zinc¹⁰. Especialmente en los casos de déficit marginal de zinc, en los que a pesar de una clínica compatible –no patognomónica– con hipozincemia los niveles en sangre son normales. Sin embargo, el uso de la concentración sérica del zinc –obtenido a través de métodos como la espectrofotometría de absorción atómica– permite su estimación en poblaciones en riesgo de deficiencia de zinc, en los que se ha establecido previamente un punto de corte por edad y sexo¹¹.

La investigación del estado de zinc se ha centrado primordialmente en poblaciones infantiles de países en vías de desarrollo, con enfermedades infectocontagiosas agudas (diarrea, neumonía, malaria...), con desnutrición aguda o crónica secundaria a ellas y/o al bajo nivel sanitario, déficit de recursos alimentarios, bajos ingresos, etc.¹². Otros grupos de estudio de interés han sido los pacientes con algún tipo de enfermedad crónica como la insuficiencia renal terminal, la diabetes mellitus, la anemia de células falciformes o la FQ (FQ), entre otras. El avance de las investigaciones se centra actualmente en otras poblaciones en riesgo como son el binomio madre niño, y en el estudio de los “dedos de zinc”, dada su relación con otras condiciones que se han convertido en epidemias, como es la obesidad.

Los estudios del estado de zinc en poblaciones infantojuveniles que padecen algún tipo de enfermedad crónica son escasos a nivel mundial¹³, también en España. El desconocimiento parcial del déficit de zinc como un problema de Salud Pública Internacional y Nacional hace necesaria la realización de estudios para comprobar que los niveles de zinc sean los adecuados en nuestra población infantojuvenil, y aún más en aquellos que soportan alguna enfermedad crónica.

A pesar de que nuestra población es heterogénea por la diversidad de patologías crónicas, los rasgos comunes a todos los pacientes son el sobrellevar algún tipo de enfermedad de curso crónico, y el hecho de que todos se encontrasen bajo vigilancia nutricional en la unidad de nutrición del servicio de pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, por presentar algún problema nutricional primario (obesidad, TCA) o secundario a su enfermedad crónica (parálisis cerebral).

El proyecto de investigación tiene como objetivo principal identificar el estado de zinc en una población infantojuvenil con enfermedad crónica y determinar la prevalencia del estado deficitario de zinc a través de los indicadores recomendados por el grupo consultivo WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG¹⁴, que son:

1. La prevalencia de la talla o longitud baja para la edad
2. La prevalencia o probabilidad de ingesta inadecuada de zinc
3. La prevalencia de la CSZ bajo el punto de corte establecido para edad y sexo

MARCO TEÓRICO

- 1. Zinc micronutriente esencial*
- 2. Enfermedad crónica*

Zinc micronutriente esencial

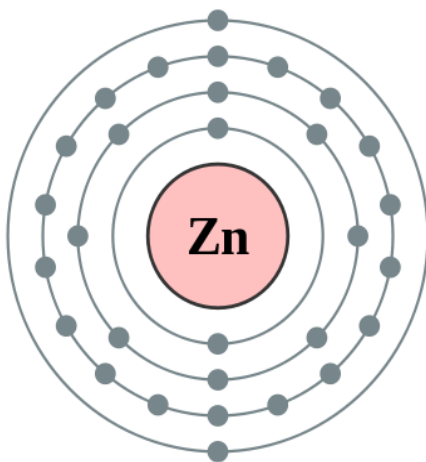
1. El zinc en el medio ambiente y en la biología

El zinc es un elemento metálico blanco azulado, con número atómico 30, y peso atómico 65.37 (Figura 1). Es un metal post-transición IIB, que se caracteriza por ser un elemento ampliamente distribuido en la naturaleza, pero no es abundante (23° lugar), ya que constituye cerca el 0.02% de la corteza terrestre¹⁵. En los suelos su concentración media es de 50 mg/kg³ ¹⁶.



Figura 1. Zinc, pureza 99.995%, fragmento cristalino de un lingote (Izq.), sublimado-dendrítico (Der.), y un cubo de 1 cm³ de comparación. Tomado de (17).

En sistemas biológicos, el zinc existe como catión Zn^{2+} y está presente en todos



los tejidos y fluidos corporales¹⁸, desempeñando un papel esencial para todas las formas de vida¹⁹ (Figura 2). Es uno de los elementos esenciales más abundantes en el cuerpo humano y al ser un ion intracelular se encuentra en su mayoría en el citosol²⁰. Es el segundo oligoelemento más abundante en relación a la cantidad total en el organismo, siendo superado tan sólo por el hierro¹⁹.

Figura 2. Capa electrónica del Zn^{30} . Tomado de (21).

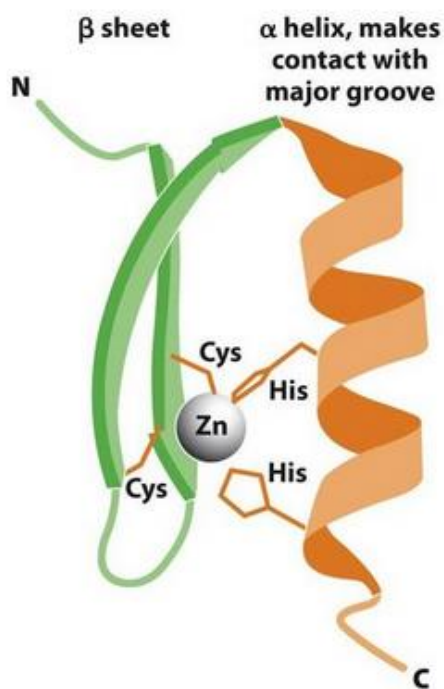
2. Funciones del zinc

La ubicua distribución del zinc en las células indica que sus funciones son muy básicas. Estas distintas funciones –catalítica, estructural y de regulación– definen el papel biológico que desempeña el zinc. Las funciones catalíticas son ejercidas por enzimas pertenecientes a las seis clases existentes: oxidoreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas y ligasas²². El zinc es capaz de constituir fuertes –pero fácilmente intercambiables y flexibles– complejos con moléculas orgánicas, permitiéndole de ese modo modificar la estructura tridimensional de los ácidos nucleicos, proteínas específicas, y membranas celulares e influir en las propiedades catalíticas de muchos sistemas de enzimas y señales intracelulares¹⁵.

Esta capacidad para formar eslabones cruzados facilita su papel regulador en el crecimiento, la diferenciación celular, la expresión genética, la reproducción, la regulación de la apoptosis, el metabolismo, la función inmune y la defensa contra los radicales libres, etc.²³. Más de 300 metaloenzimas requieren la presencia de zinc

como catalizador, y alrededor de 2500 factores de transcripción (el 8% del genoma humano) requiere zinc para su integridad estructural⁸. En una metaloenzima con zinc, la eliminación del oligoelemento causa una reducción de la actividad sin afectar a la irreversibilidad de la proteína enzimática cuando se reconstruye con zinc²⁴.

Figura 3. Representación de cintas de un motivo estructural de dedo de zinc, consiste en una hélice α y una lámina β antiparalela. El ion zinc es coordinado por 2 histidinas y 2 cisteínas. Tomado de (25).



Este micronutriente desempeña, por tanto, funciones estructurales mediante las metaloproteínas. En la enzima citosólica superóxido dismutasa cobre-zinc, el cobre asume la función catalítica mientras que el zinc ejerce la función estructural, uniéndose a un complejo tetraédrico con cuatro cisteínas tomando una disposición estructural que se ha dado en llamar “dedos de

zinc” de suma importancia, pues se han localizado en muchos receptores de membrana y en factores de transcripción²⁴. Se estima que cerca del 1% del genoma humano se codifica a través de los dedos de zinc²⁶, que es un módulo estructural donde una región de la proteína se pliega en torno a un ion de zinc. El zinc no toma contacto con el ADN al cual se unen estas proteínas, en su lugar el cofactor es esencial para la estabilidad de la cadena de la proteína justamente plegada (Figura 3).

Son varios los pasos del crecimiento y multiplicación celular en que está involucrado el zinc. Es indispensable en sistemas enzimáticos que participan en la división celular y multiplicación celular (por ejemplo, deoxitimidín quinasa, ribonucleótido reductasa y adenosín tetrafosfato adenosina sintetasa) (Figura 4). Pero el paso limitante que puede explicar el compromiso del crecimiento corporal parece estar en la regulación hormonal de la división celular. Participando en la actividad de la hormona de crecimiento, el factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-I), así como de la prolactina²⁷.

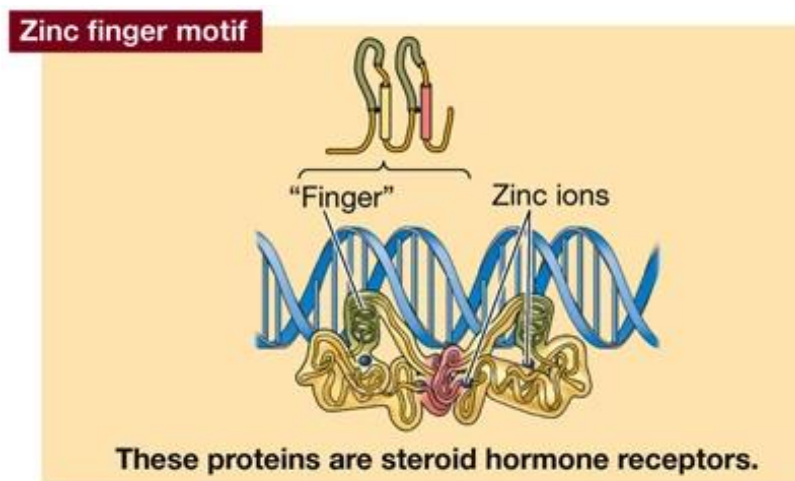


Figura 4. Dedo de zinc y su interacción con el ADN (receptor de hormona esteroide). Tomado de (28).

Por otra parte, el zinc juega un papel fundamental en la estabilización de ciertas macromoléculas (incluyendo ciertos receptores nucleares de hormonas esteroides, tiroideas y retinoides) y de las membranas celulares. Además, regula la transcripción uniéndose a proteínas nucleares. En general todas estas funciones están relacionadas con su capacidad de unirse a la histidina y cisteína, estabilizando los sitios activos²⁹. En la Tabla 1, se resumen las complejas funciones de la actividad del zinc en el ser humano⁸.

Tabla 1. Resumen de las funciones básicas del zinc. Tomado de (8).

1. Catalizador enzimático

- ✓ Zinc es un catalizador para más de 300 enzimas diferentes
- ✓ En condiciones de deficiencia de zinc, las metaloenzimas de zinc han disminuido la actividad, pero su estructura proteica no cambia; la adición de zinc restaura la actividad enzimática.
- ✓ Los enlaces directos entre los síntomas de deficiencia de zinc y la función de una enzima o enzimas individuales aún no se han identificado en los organismos complejos.
 - ✚ Tales enlaces directos son poco probables; se producirían si la enzima dependiente del zinc estuviera actuando en un paso limitante de la velocidad en una vía bioquímica crítica.

2. Componente estructural

- ✓ Los dedos de zinc
 - ✚ Los patrones fueron descubiertos en ranas en 1985; su descubrimiento estableció el rol estructural del zinc.
 - ✚ Contienen 4 cisteínas que permiten que el zinc se una en un complejo tetraédrico. En algunos dedos de zinc la histidina se ha sustituido por cisteína.
 - ✚ Se producen en las proteínas implicadas en la transducción de señales, la diferenciación o la proliferación celular, la adhesión celular, y la transcripción.
- ✓ Debido a la abundancia de los dedos de zinc, hay un estrecho control homeostático del metabolismo del zinc.
- ✓ El zinc está también en el sitio activo de Cu/Zn superóxido dismutasa, donde el zinc mantiene la estructura enzimática.

3. Regulación de la expresión génica

- ✓ Un factor de transcripción ligado al metal (MTF) y un elemento de respuesta de metal (MRE) en el promotor de la regulación genética, son los componentes básicos de la función del zinc.
- ✓ El MRE estimula la transcripción después de interactuar con el MTF, que ha adquirido el zinc en el citoplasma o el núcleo.
- ✓ Dependiendo del estado de zinc celular, se cree que la MTF-1 regula positiva o negativamente numerosos genes.
- ✓ MTF-1 facilita la translocación al núcleo para la unión MRE y estimula la transcripción por interacción con zinc de la dieta que se transporta a las células.
- ✓ Los efectos de la deficiencia de zinc en la peroxidación de lípidos, la función inmune, apoptosis, y la función neuronal podría ser a través de este mecanismo de regulación de la expresión génica.

3. Metabolismo del zinc en el ser humano

Los mecanismos homeostáticos mantienen la CSZ en personas sanas dentro de un estrecho rango (12-15 $\mu\text{mol/L}$ o de 78-98 $\mu\text{g/dL}$), aún en presencia de una marcada variación de ingesta de zinc. La absorción de zinc de la dieta depende del estado nutricional del individuo, composición de la dieta en cuanto a inhibidores y favorecedores, e integridad del intestino²⁷. Existe una relación inversa entre la situación nutricional del zinc y su absorción intestinal³⁰. Durante la digestión, las enzimas pancreáticas -en presencia de ácido gástrico- descomponen los alimentos en péptidos más pequeños que contienen zinc. Condiciones como la insuficiencia pancreática y las enfermedades inflamatorias intestinales causan una pobre hidrólisis, afectando negativamente a la absorción intestinal del zinc⁸.

El zinc es absorbido a lo largo de todo el tracto intestinal delgado por un proceso transcelular, pero la mayor tasa de absorción se produce en el yeyuno³¹. La absorción del zinc de la dieta oscila desde un 15 a un 60%¹⁸. La absorción de zinc en el intestino delgado se produce por dos mecanismos: un proceso activo saturable que requiere ATP, existiendo un aumento de la velocidad de transporte en la depleción de zinc, mediado por transportadores y otro proceso pasivo, probablemente de tipo paracelular²⁷, que no se satura bajo condiciones fisiológicas normales¹⁸, pero que cuando la cantidad de zinc excede 4-5 mg/comida limitaría su absorción³⁰. La suma de los transportadores de zinc en la membrana del enterocito, representarían el componente saturable⁸.

La absorción depende de las cantidades de zinc en la dieta y la presencia de sustancias que interfieren con él -inhibidores de la absorción de zinc-, tales como la fibra y los fitatos -de alto contenido en vegetales y cereales- que forman compuestos de baja solubilidad con el zinc³², reduciendo la proporción de zinc que puede ser captada por el enterocito; además de los oxalatos, la hemicelulosa; el calcio, el hierro, el cobre y el cadmio que compiten y pueden reemplazar al zinc en la proteína transportadora, por lo que dificultan su absorción. En cambio, la glucosa, la lactosa y determinadas proteínas -de origen animal como la histidina, metionina y cisteína, -favorecen su absorción al remover el zinc de los complejos zinc-calcio-fitato²⁷.

La acumulación de zinc en la célula es la suma del proceso de influjo-eflujo vía proteínas transportadoras, tales como los transportadores ZnT-1, ZIP, DMT1, y de

proteínas de almacenamiento, principalmente la metalotioneína (MT) (Figura 5). La MT es una proteína de bajo peso molecular rica en cisteína (30% de la proteína), con capacidad de ligar diferentes metales divalentes como el zinc, cobre y cadmio. Actúa como ligando que amortigua la absorción del zinc¹⁶. Entre el 5-10% del zinc en el hepatocito está unido a una MT²⁷.

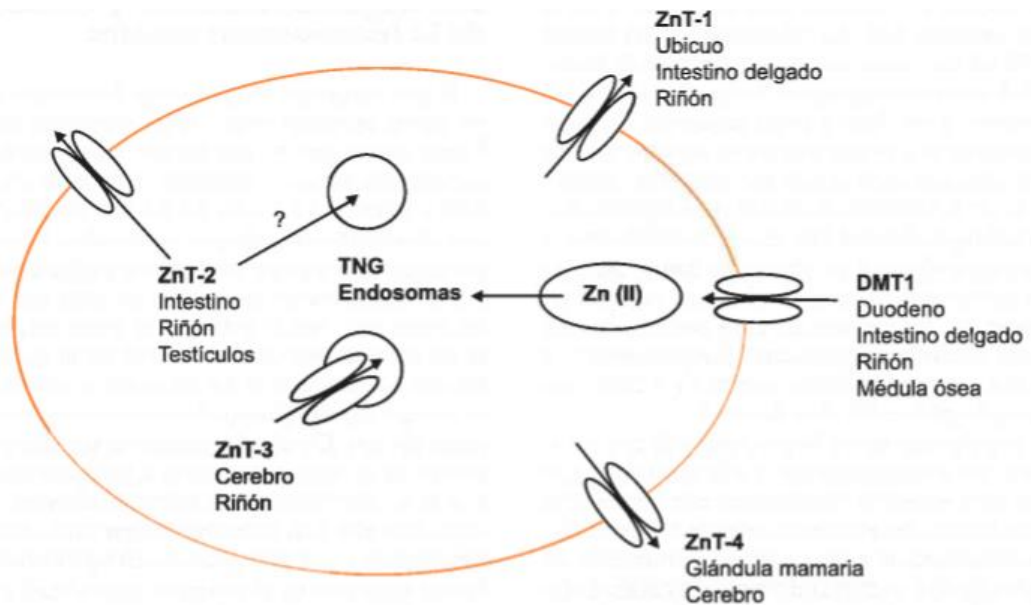


Figura 5. Transportadores de zinc: familia ZnT y DMT1. Tomado de (27).

El transporte dentro del enterocito es un proceso saturable mediado por la proteína Zip4. Una mutación para uno de esos transportadores (SLC39A4) es responsable de la mala absorción del zinc en el trastorno de la acrodermatitis enteropática (AE). Después de que el zinc se absorbe en el enterocito, dos proteínas – MT y ZnT7– influyen en el movimiento del zinc dentro de la célula. El transportador ZnT1 facilita su transferencia desde el enterocito a la circulación⁸.

La homeostasis -celular, tisular y corporal total- del zinc está estrechamente controlada por el hígado, intestino y riñón⁹. El hígado es el único órgano y centro de almacenamiento de zinc en el organismo. Todas las células parecen tener una pequeña reserva de zinc “almacenado” en los lisosomas²². La conservación del zinc endógeno pareciera ser el principal factor mediante el cual el organismo se adapta a la baja ingesta de zinc³⁰. El intestino delgado regula la homeóstasis a través de cambios en la absorción fraccional del zinc de la dieta y en la excreción endógena del zinc a través del jugo pancreático y de otras secreciones gastrointestinales en las heces¹⁵.

La cinética de la absorción y eliminación de zinc sigue un modelo de dos fases. La fase rápida inicial (12.5 días) y la fase más lenta de recambio (aproximadamente 300 días). Aproximadamente el 90% de las reservas corporales de zinc cambian lentamente y por consiguiente no son fácilmente disponibles para el metabolismo. El zinc restante constituye el así llamado *pool* de zinc rápidamente intercambiable¹⁵ (Figura 6). El tamaño del *pool* de zinc corporal total intercambiable (PZI)⁸ por kilogramo de peso corporal varía substancialmente entre adultos y niños: 2.5 mg zinc/kg en adultos comparado con los 4.5 mg/kg en infantes^{33,34}. La masa más alta en niños puede reflejar un incremento en el intercambio entre el zinc traza y el zinc tisular endógeno debido a la tasa metabólica más alta en niños que en adultos⁸.

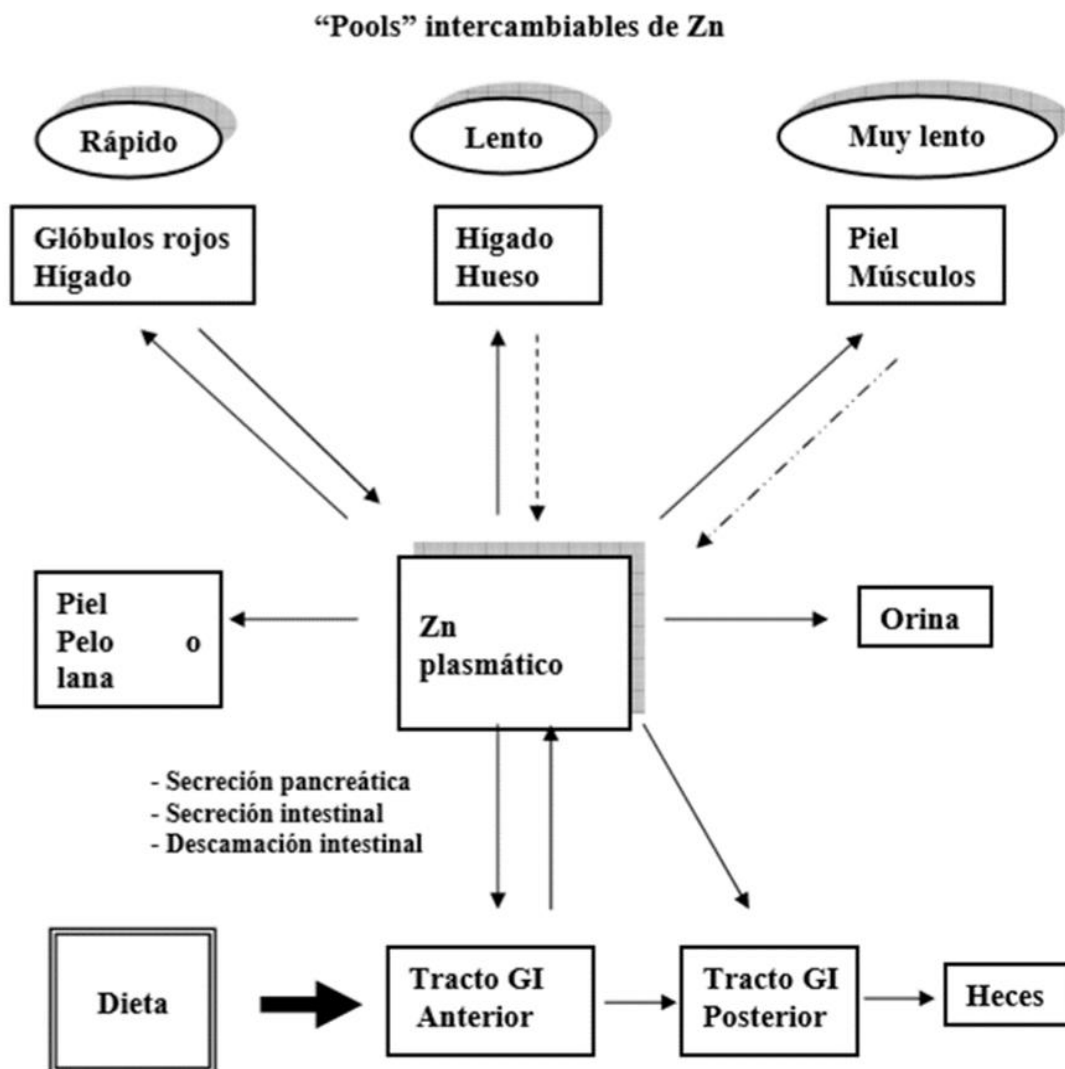


Figura 6. Modelo compartimental del metabolismo del zinc (de acuerdo a Cummings et al, 2009 y King et al, 2001). Tomado de (35).

Los depósitos más rápidos están localizados en plasma, hígado y eritrocitos, y los depósitos más lentos en músculo y hueso³⁶. El total de la masa PZI varía con la ingesta dietética de zinc, la absorción del elemento, la edad, y sexo, teniendo el hombre mucha mayor masa que la mujer. Ambos procesos pueden ser afectados por las enfermedades del tracto digestivo como los síndromes de malabsorción o la diarrea³⁰. Una deficiencia aguda de zinc en adultos, inducida por muy baja ingesta de zinc de la dieta (< 1mg/d), causa una reducción significativa en el tamaño del PZI⁸.

Las pérdidas endógenas en seres humanos oscilan entre los 1.3 y 4.6 mg/día. El zinc se excreta del organismo por tres vías: el intestino, la piel y la orina. La excreción se produce fundamentalmente por las heces, a partir de las secreciones pancreáticas, biliares e intestinales¹⁶, y de las células mucosas descamadas. Su excreción puede variar de 0.5 a 3 mg/día³⁰.

La excreción fecal endógena (EFE) está compuesta por dos componentes: las pérdidas metabólicas inevitables u obligatorias, y la pérdida endógena que está en exceso de la pérdida obligatoria y contribuye a la homeostasis por incremento o disminución en la retención del zinc absorbido³⁷. La EFE es menor en las personas con una ingesta crónicamente deficiente y ha sido propuesto como un indicador de la situación nutricional. Si bien este mecanismo homeostático es relativamente eficiente en ciertas condiciones como la diarrea o la enfermedad fibroquística, el balance se hace rápidamente negativo³⁰.

El zinc, también es excretado en la superficie corporal como parte de la descamación epitelial, la muda de piel, las uñas^{15,38} y el sudor^{16,38}. Menos de un 2% de zinc se pierde del cuerpo a través de la orina, estando la excreción urinaria entre 300 a 700 µg/día¹⁸. Las pérdidas renales se ven aumentadas en pacientes con nefrosis, alcoholismo, cirrosis hepática, y con estados de estrés metabólico¹⁶. Además, se pierde zinc a través del flujo menstrual y del semen¹⁵. La secreción prostática contiene la más elevada concentración de zinc y en término medio cada eyaculación significa una pérdida de alrededor de 1 mg de zinc³⁰.

En caso de riesgo de ingestas muy bajas o marginales de zinc por un largo periodo de tiempo, aumentan la absorción intestinal entre un 59-84%^{39,40}, las pérdidas intestinales se reducen, por una mejor conservación intestinal ligada a una estimulación de la síntesis de transportadores de membrana y por una disminución de

la secreción pancreática y biliar. Además, disminuyen las pérdidas renales³⁸. Con ingestas extremadamente bajas (<2 mg/día en adultos), la disminución de las pérdidas endógenas son incapaces de establecer el equilibrio de zinc y pequeñas cantidades de zinc pueden ser movilizados de los *pools* más prescindibles de los tejidos cinéticamente activos (v.g., hígado, páncreas, riñón y bazo). La respuesta del zinc urinario no es evidente a menos que se induzca una depleción aguda (< 1m/día de zinc)⁹.

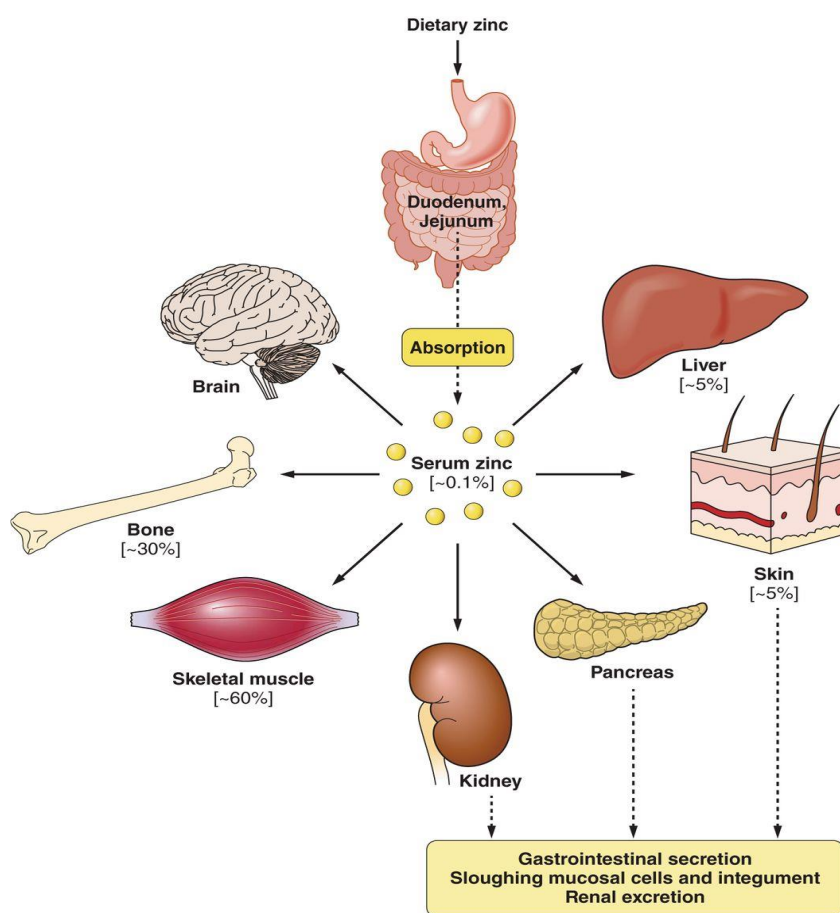


Figura 7. Esquema de la distribución del zinc en el cuerpo. Tomado de (41).

Alrededor del 85% del zinc corporal total (ZCT) se halla en el músculo esquelético (alrededor del 60%) y en el hueso (alrededor del 30%), un 11% en la piel y en el hígado, y el restante 2-3% está en otros tejidos como la retina, las células hemáticas y los tejidos gonadales en el varón. La sangre total contienen cerca de diez veces más zinc que el plasma, debido a la presencia de este catión en la enzima eritocitaria anhidrasa carbónica¹⁶. El contenido total de zinc de un individuo adulto es alrededor de 2 g (1.5-3 g) y el tejido magro contiene una cantidad promedio de 30 mg/kg de tejido (Figura 7).

La concentración plasmática esta entre 11 a 18 μM (cerca de 0,1% del contenido corporal total)¹⁸. En el músculo, el encéfalo, los pulmones y el corazón las concentraciones son relativamente estables y no responden a las variaciones del contenido del metal en la dieta (Tabla 2). En otros tejidos como el hueso, los testículos, el pelo y la sangre, la concentración tiende a reflejar su ingesta dietética. El semen es especialmente rico en zinc, siendo éste un factor clave en la función de la glándula prostática y en el crecimiento del órgano reproductivo⁴².

Tabla 2. Contenido de zinc en la mayoría de órganos y tejidos en un varón adulto de 70 kg. (Adaptado de Iyengar) (International Consultive Group). Tomado de (11).

Tissue	Zinc concentration (mg/kg wet weight)	Total zinc content (mg)	Proportion of total body zinc (%)
Skeletal muscle	50	1,400	63
Skeleton			
Bone	90	450	20
Marrow	20	60	3
Cartilage	34	30	1
Periarticular tissue	11	11	< 1
Liver	40	72	3
Lung	40	40	2
Skin	15	39	2
Whole blood	6	33	1
Kidney	50	15	1
Brain	10	14	1
Teeth	250	11.5	1
Hair	200	4	< 1
Spleen	20	3.6	< 1
Lymph nodes	14	3.5	< 1
Gastrointestinal tract	15	1.8	< 1
Prostate	100	1.6	< 1
Other organs/tissues	Variable	50	2
Total		2,240	100

El hueso contiene alrededor del 30% de ZCT, es decir alrededor de 700 mg de zinc en total o 66 $\mu\text{g/g}$ de peso corporal, con algunas diferencias debidas al sexo²⁰. A diferencia del zinc muscular que representa; 60% de zinc del cuerpo, hay sugerencias de que el zinc del hueso es sensible a los cambios en la ingesta de zinc en la dieta y por ello, como ocurre con el zinc del hígado, se moviliza cuando los animales son alimentados con una dieta deficiente en zinc. Debido a que el contenido total de zinc en el hueso es tres veces mayor que la de todos los tejidos blandos combinados, una disminución en la concentración de zinc del hueso indicaría una principal liberación de zinc endógeno, en comparación con la de otros tejidos.

Por lo tanto, el zinc del hueso puede proporcionar una fuente *back-up* de zinc para otros tejidos con un requerimiento vital de zinc cuando el suministro de la dieta es inadecuada. Sin embargo, hay roles biológicos importantes para el zinc en el hueso. Además del rol activo del zinc en la formación de colágeno en las epítisis, los iones de zinc son promotores de la remodelación ósea por la proliferación de osteoblastos⁴³, y contribuyen a la calcificación de la matriz extracelular a través de la síntesis de proteínas de la matriz en los osteoblastos⁴⁴.

Con una alta ingesta de zinc, el zinc total absorbido aumenta y el equilibrio de zinc se logra mediante el incremento de las pérdidas endógenas^{10,45}. La absorción fraccional disminuye, la excreción intestinal aumenta^{18,46}, y la pérdida renal permanece bastante constante^{8,18}. En casos de aportes excesivos estos cambios se han correlacionado con una disminución de la síntesis de MT intestinal²². Cuando estos mecanismos homeostáticos primarios no son suficientes para manejar grandes excesos del zinc dietético, el exceso de zinc se pierde por el cabello.

4. Consideraciones dietéticas del zinc

Los alimentos de origen animal son la fuente más rica de zinc absorbible⁸. Los productos de origen marino -principalmente los mariscos (ostras y crustáceos)- son los alimentos más ricos en zinc, seguidos de las carnes rojas¹⁶, principalmente las carnes de ternera y cordero -en especial en los hígados de estos animales- y en menor cantidad en los huevos y en productos lácteos¹⁷.

El contenido de zinc es también relativamente alto en nueces, pasas, semillas, legumbres y cereales de grano entero (trigo) y menor en cereales refinados (alto contenido-baja biodisponibilidad)³² y los cereales fortificados¹⁸. Aunque sus concentraciones son más bajas y menos eficientemente absorbidas que las de los alimentos de origen animal. Exceptuando las leguminosas, los vegetales, las frutas y hortalizas, raíces y tubérculos ricos en almidón, son bajos en zinc⁴⁷ (Figura 8).

El contenido de zinc en alimentos de origen vegetal, sobre todo el maíz, el arroz y los frijoles, está influenciado por las concentraciones de zinc del suelo (Figura 9). Por lo tanto, para evaluar la ingesta de zinc de alimentos básicos de origen vegetal, se deben utilizar las tablas locales de composición de alimentos⁸. En los Estados Unidos y en otros países desarrollados, la carne provee 40-60%, las

leguminosas cerca 20-40% y los productos lácteos cerca del 10-30% del zinc de la dieta⁴⁹. Otras fuentes de zinc -excluyendo la ingesta dietética- incluyen la inhalación de zinc metálico o del humo de óxido en establecimientos industriales y depósitos de alimentos, y bebidas en recipientes galvanizados¹⁸.



Figura 8. Alimentos ricos en zinc. Tomada de (48).

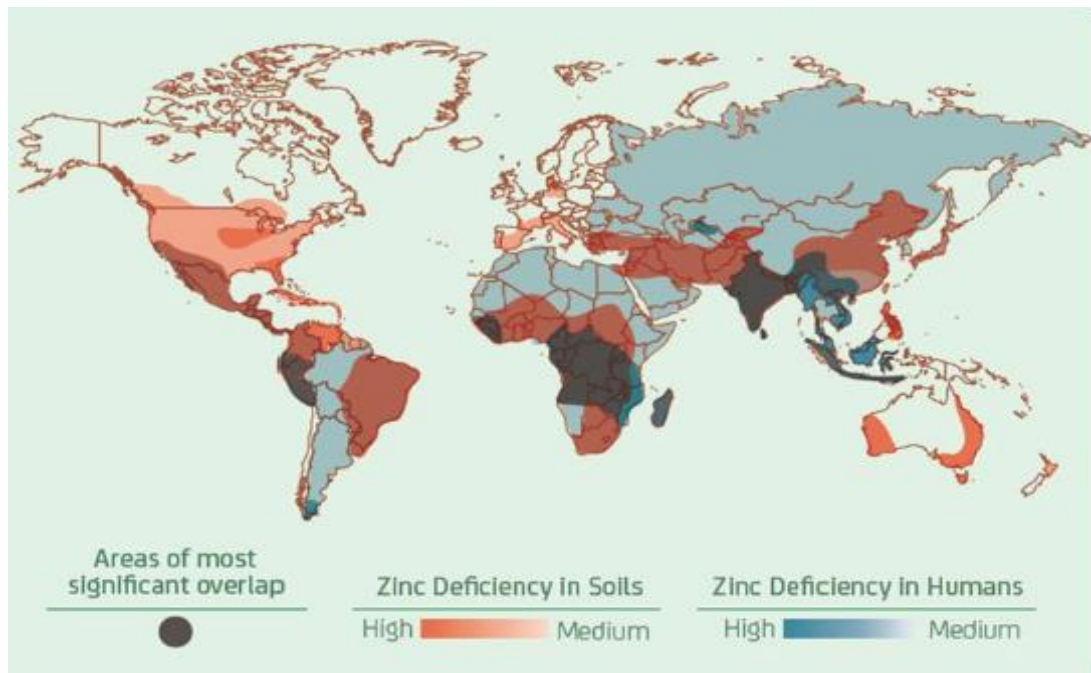
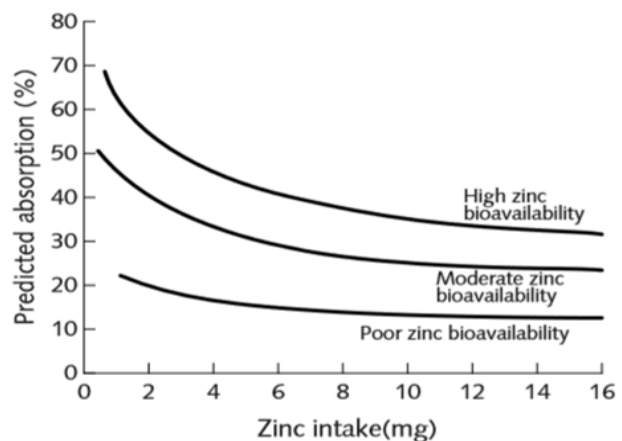


Figura 9. Deficiencia de zinc en suelos y en humanos. Tomada de (51).

La biodisponibilidad del zinc en la mayoría de los alimentos más comunes, está en el rango de 10-30%. Algunos constituyentes no digeribles de las plantas, tales como los fitatos, la fibra de la dieta y la lignina pueden ligar el zinc en formas que inhiben su absorción generando de esta manera DDZ⁴⁹. El fitato, un almacenamiento molecular natural de fósforo, es el principal factor dietético que influye en la absorción de zinc⁵⁰, debido a que es un fuerte quelante de minerales³². Con una relación molar fitatos-zinc de 15:1 la biodisponibilidad de zinc se ve severamente comprometida³⁰.

El fitato puede unir zinc en el lumen intestinal y formar un complejo insoluble que no puede ser digerido u absorbido^{16,18}, porque los seres humanos carecen de la enzima fitasa intestinal. La FAO/WHO en 2004 (Figura 10), subdivide la ingesta recomendada según la biodisponibilidad de zinc de la dieta, definiéndola como de alta, media y baja biodisponibilidad (50, 30 y 15%). La clasificación se basa en dos criterios: la naturaleza de la dieta en cuanto al contenido de facilitadores e inhibidores de la absorción de zinc y el contenido de zinc de la dieta⁵².

Figura 10. Predicción de la absorción fraccional del zinc dietético (%) de acuerdo a los niveles de ingesta de zinc y la biodisponibilidad de zinc de la dieta. Datos de la WHO. Tomado de (52).



El procesamiento de alimentos, la preparación y las prácticas culinarias locales, tales como la trituración/molienda, remojo, germinación/malteado, fermentación, pueden reducir el contenido de fitato de los cereales no refinados, legumbres y frutos secos, haciendo necesario ajustar los valores de fitato de acuerdo con las prácticas de elaboración, preparación y cocción. Las condiciones ambientales (el clima, el suelo y el riego), la aplicación de fertilizantes, y el estado de maduración también influyen en el contenido de fitato de las semillas y granos; los contenidos más altos se alcanzan en la madurez de las semillas. Se debe tener especial consideración con las personas vegetarianas¹⁶.

Recomendaciones dietéticas de zinc

En condiciones normales, una persona adulta pierde alrededor de 0.9 mg/día (mujeres) y 1.4 mg/día (varones) de zinc/día. Después de 4 semanas de una dieta carente de zinc, las pérdidas fecales disminuyen a 0.3 y 0.5 mg respectivamente, mientras que las pérdidas urinarias apenas si sufren una reducción de 20%. Se considera que un hombre adulto requiere alrededor de 1 mg/día y una mujer adulta 0.7 mg/día para mantener un *pool* de zinc metabólicamente disponible. Es decir, que si se permite un tiempo suficiente para que ocurra el proceso de adaptación, el organismo es capaz de disminuir en su conjunto las pérdidas de zinc alrededor de un 40%, en respuesta a una ingesta baja del elemento. Por esta razón, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que los requerimientos normativos resultan de adicionar 40% a los requerimientos basales para cada edad³⁰.

Sin embargo, durante los períodos de crecimiento, a estas necesidades basales es necesario adicionarles la cantidad de zinc que incorporan los tejidos para el crecimiento. Estas necesidades son mayores dependiendo de la velocidad de crecimiento. De manera similar, durante la recuperación nutricional se requiere una cantidad adicional de zinc proporcional a la velocidad de recuperación. Además, por cada gramo de tejido ganado son necesarios 30 µg de zinc adicionales³⁰.

Tabla 3. Resumen de los Requerimientos Medios y la Ingesta de Referencia de la población de zinc del EFSA (*European Food Safety Authority*) para niños, adolescentes, adultos, embarazadas y lactantes. Tomada de (55).

Age	Average Requirement, mg/d	Population Reference Intake, mg/d
7–11 mo	2.4	2.9
1–3 y	3.6	4.3
4–6 y	4.6	5.5
7–10 y	6.2	7.4
11–14 y	8.9	10.7
15–17 y (males)	11.8	14.2
15–17 y (females)	9.9	11.9

¹ EFSA, European Food Safety Authority. Adapted from reference 118 with permission.

Además, la recomendación de zinc en pacientes es diferente dependiendo de la enfermedad, en especial los que reciben nutrición artificial, que varía esencialmente del tipo de nutrición⁵³. Las necesidades de zinc también están asociadas a los aportes de energía. Las dietas occidentales habituales tienen una relación zinc/energía en

torno a 2 mg Zn/MJ. Las dietas deficientes en zinc están en torno a 0.7-1 mg Zn/MJ. Una ingesta elevada de energía puede aumentar el riesgo de deficiencia de zinc²⁷.

Debido al impacto del fitato en la absorción de zinc, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria en 2014 estimó el Requerimiento Promedio de zinc (AR) y la Ingesta de Referencia de la Población (IRP) para 4 diferentes cantidades de fitato de la dieta⁵⁴ (Tabla 3). Los AR para adultos se estimaron como el requerimiento de zinc en el 50 percentil de referencia para el peso corporal para hombres y mujeres en la Unión Europea (UE) y por nivel de ingesta de fitato de 300, 600, 900 y 1200 mg/día, y los PRI para adultos se estimaron como el requerimiento de zinc en individuos con un peso corporal en el 97.5 percentil en el peso corporal de referencia para hombres y mujeres, y para el mismo rango de ingesta de fitato⁵⁵. El aumento de fitato dietético de 300 a 1200 mg/día duplica esencialmente el requisito de zinc en la dieta⁸.

En el caso de los niños, los AR se estimaron basándose en el cálculo factorial de las pérdidas y en la estimación de las necesidades para el crecimiento. Para gestantes y lactantes, el incremento en el requerimiento fisiológico se estimó sobre la demanda de nuevo tejido, principalmente en el feto y en la provisión del zinc secretado en la leche materna, respectivamente. Los AR se derivaron tomando en cuenta la absorción fraccional de zinc. Ante el desconocimiento en la variación de los requerimientos, los PRI para niños, y para cubrir los requerimientos adicionales del embarazo y lactancia, se estimaron sobre un coeficiente de variación del 10%⁵⁵.

5. Importancia de zinc para el ser humano

Reproducción

El contenido de zinc en la glándula prostática, líquido seminal y esperma eyaculado es muy alto, y el zinc testicular es esencial para la espermatogénesis y para la estabilidad de la estructura de la cromatina del espermatozoide⁵⁶. El contenido de zinc en el esperma aumenta al entrar en contacto con el líquido seminal, sugiriendo que se acumula zinc en el paso de los testículos hacia la uretra. El zinc es también importante para varias funciones en la fisiología del esperma. El hombre estéril tiene menor estabilidad en la cromatina y menor contenido de zinc en el esperma que aquellos no estériles. Un contenido bajo de zinc nuclear desestabiliza a la cromatina e incrementa la vulnerabilidad del genoma masculino.

El zinc también es muy importante para las funciones reproductoras femeninas, y es necesario para la ovulación y la fertilización normal⁵⁶. Los vegetarianos, alcohólicos, adolescentes, mujeres con gestaciones múltiples, mujeres con trastornos en la absorción de zinc y mujeres tratadas con diuréticos tienen un riesgo elevado de desarrollar deficiencia de zinc⁵⁷. Se estima que más del 80% de las embarazadas del mundo recibe un aporte de zinc insuficiente, con un consumo promedio de 9.6 mg/día de zinc, cantidad muy inferior al mínimo diario recomendado durante los dos últimos trimestres del embarazo, en entornos donde la biodisponibilidad de zinc es baja. Se ha observado que la carencia de zinc en la madre puede poner en peligro el desarrollo del feto y ocasionar problemas en el parto⁵⁸.

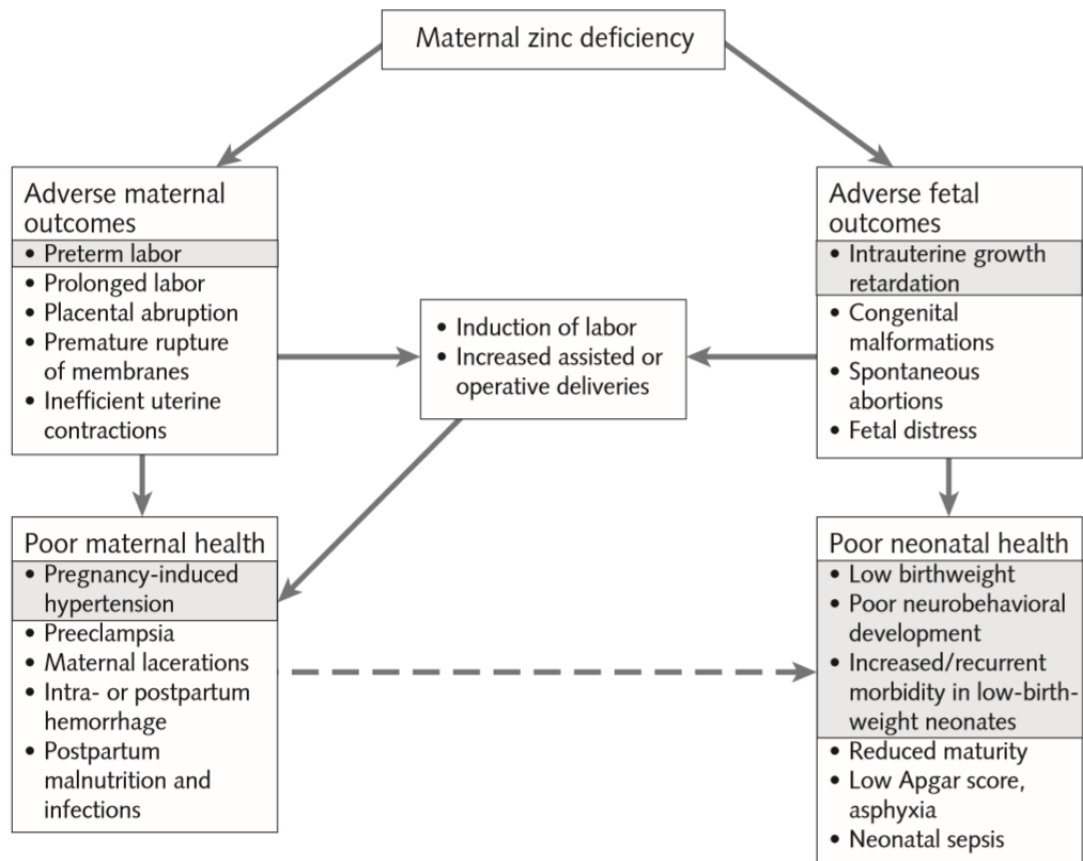


Figura 11. Posibles consecuencias de la deficiencia materna de zinc en el recién nacido y en la salud materna y perinatal. Tomado de (59).

Niveles adecuados de zinc se asocian a una menor incidencia de hipertensión inducida por el embarazo, parto prolongado, complicaciones maternas en el parto y mayor incidencia de rotura prematura de membranas. La deficiencia de zinc está asociada con un incremento de la morbilidad materna, toxemia relacionada al

embarazo, aborto espontáneo, parto prematuro o postmaduro, sangrado uterino atónico y aumento de riesgos para el feto: malformaciones, retraso de crecimiento intrauterino, bajo peso al nacimiento, muerte perinatal, y parto anormal con distocia y ablación placentaria⁵⁹ (Figura 11).

En ausencia de suplementación, los niveles de zinc normalmente descienden durante el embarazo, especialmente entre las semanas 14 y 35. Incluso con la suplementación recomendada, los niveles de zinc plasmático descienden entre un 20 a 30% por debajo de los niveles pregestacionales, posiblemente como consecuencia de un incremento de la volemia, producción de estrógenos endógenos, demandas fetales o el descenso de los niveles de albúmina sérica⁵⁷.

El contenido de zinc en la leche humana es alto en el calostro y desciende a medida que aumenta la secreción láctea. La concentración media de zinc en la leche materna es de 1.1 mg/L. Los requerimientos del niño recién nacido por término normal van de 0.8 mg/día en el nacimiento hasta 0.7 mg/día en el segundo mes. Las necesidades se estabilizan a los 4–5 meses de edad en 0.5 mg y 0.4 mg/día tanto para varones como para mujeres.

Los prematuros alimentados por vía oral tienen aportes de 7.5 $\mu\text{mol/kg}$, los preparados para niños de bajo peso al nacer contienen 5-6 mg/L. La leche materna no aporta las cantidades recomendadas a partir aproximadamente de los 7 meses de edad, por lo que se aconseja la ingesta de alimentos (carnes) o suplementos con zinc a partir de esta edad. Los factores responsables de la deficiencia de zinc en estos niños incluyen altas pérdidas fecales, bajos depósitos corporales al nacer y requerimientos incrementados durante su rápido crecimiento⁵⁷. La deficiencia marginal de zinc parece prevalecer en la infancia hasta en los países desarrollados.

Se presentan concentraciones bajas de zinc en la leche no obstante un ZCT normal en la madre. La mutación o las mutaciones específicas de los transportadores del zinc que se ubican en la glándula mamaria; por ejemplo, del gen SLC30A2 (ZnT-2), explican esta condición en el ser humano. Esta mutación se caracteriza por concentraciones en extremo bajas de zinc en la leche materna (alrededor del 25% del valor normal según la fase de la lactancia), lo que trae consigo una deficiencia grave de zinc en el lactante con alimentación materna exclusiva. La administración de complementos de zinc al lactante permite resolver con facilidad su deficiencia⁶⁰.

Hormona de crecimiento

La inhibición del crecimiento es un síntoma cardinal de la deficiencia de zinc. El deterioro moderado y marginal del crecimiento en niños, como consecuencia del inadecuado ingreso de zinc, ha sido informada desde muchos países desarrollados y en vías de desarrollo. La deficiencia leve puede limitar el crecimiento en niños sanos. La deficiencia de zinc debe ser considerada como factor etiológico en algunos niños con estatura baja no explicada (Figura 12).

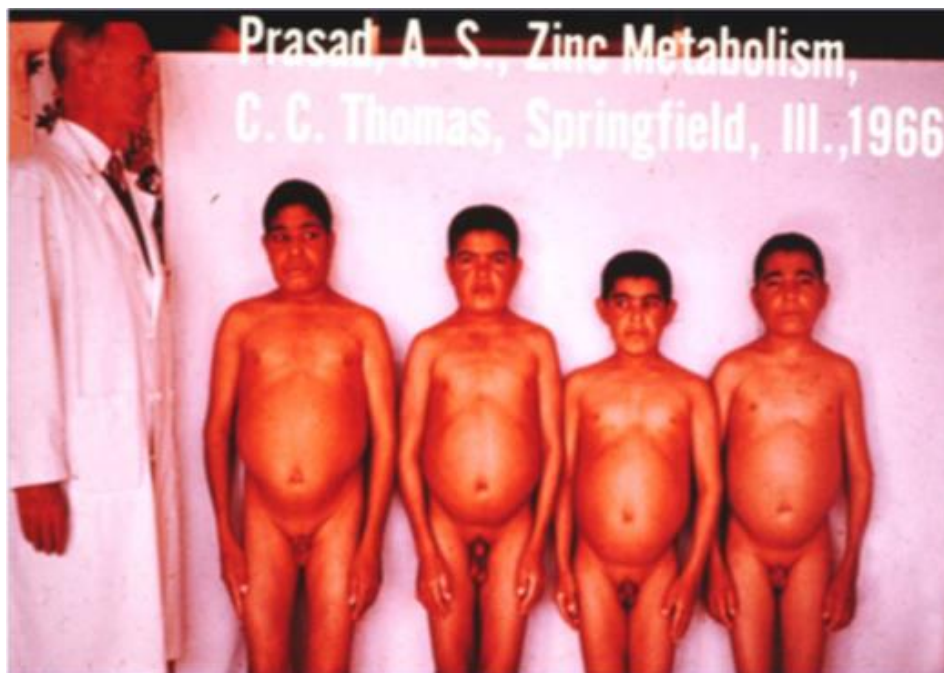


Figura 12. Foto de cuatro pacientes de Irán mayores de 18 años con enanismo secundario a deficiencia de zinc. Tomado de (61).

El déficit de zinc resulta en deterioro de la división celular que no puede ser superada por corrección de la concentración circulante de hormonas mitógenas o de la ingesta de alimentos⁶². El ion zinc está presente en altas concentraciones en los gránulos secretores de los somatotrofos de la hormona del crecimiento (GH). Además, el zinc induce la dimerización de la GH, de forma que dos iones de zinc se asocian con un dímero de GH en forma cooperativa.

El dímero Zn^{2+} -GH es más estable que el monómero de GH y la formación de este complejo es considerado importante para el almacenamiento de la GH en los gránulos secretores⁵⁷. La deficiencia de zinc puede dar lugar a una reducción de la producción de GH y/o IGF-I. La ausencia de zinc actúa directamente sobre el

crecimiento a través de la menor expresión de receptores tisulares para GH y del gen que codifica para IGF-I, lo que se presenta como resistencia, no como deficiencia, a la GH con bajos niveles circulantes de IGF-I.

Sistema Nervioso Central (SNC)

El zinc tiene un papel adicional como producto o cofactor neurosecretor. Es un metal traza presente en el cerebro y contribuye a su estructura y función. Se considera clave en la modulación de la excitabilidad neuronal⁶³, en la plasticidad sináptica y en los procesos de aprendizaje⁶⁴. El zinc está altamente concentrado en las vesículas sinápticas de las llamadas neuronas contenedoras de zinc (subgrupo de neuronas glutamatérgicas). El zinc se acumula en estas vesículas por una bomba específica para el zinc, el transportador de zinc de tipo 3 (ZnT-3) localizado en las membranas²⁶.

Los circuitos neuronales de las neuronas contenedoras de zinc se asocian con la memoria, el comportamiento, las emociones y la función cognitiva⁶⁵ (Figura 13). Por lo tanto, el zinc no tendría únicamente funciones intraneuronales o intragliales sino también en la neurotransmisión. Además, el zinc podría ser importante en la neurogénesis, la migración neuronal y sinaptogénesis; y su deficiencia podría interferir con la neurotransmisión y el desarrollo neurofisiológico subsiguiente⁶⁶.

En lactantes y niños, la ingesta inadecuada de zinc puede resultar en un desarrollo anormal del SNC, así como en una alteración en el desarrollo del esqueleto. Más difícil, resulta establecer la relación entre la deficiencia de zinc y la adquisición de pautas madurativas³⁰. Aunque los mecanismos que ligan la deficiencia de zinc con el desarrollo cognitivo no son claros, parece que la deficiencia de zinc podría llevar a déficit en el desarrollo motor, en la actividad y en la función neuropsicológica de los niños, y de este modo interferir con la función cognitiva.

La reducción del nivel del zinc sérico, se ha propuesto en la inducción de las convulsiones febriles⁶⁷, en los síntomas de depresión, particularmente en la mujer (postmenopáusica) y en los ancianos, y también en la patogenia de la esquizofrenia. Alteraciones en la homeostasis del zinc se han relacionado con el Parkinson, el Alzheimer, la isquemia cerebral transitoria, ataques de apoplejía y daños cerebrales¹⁶.

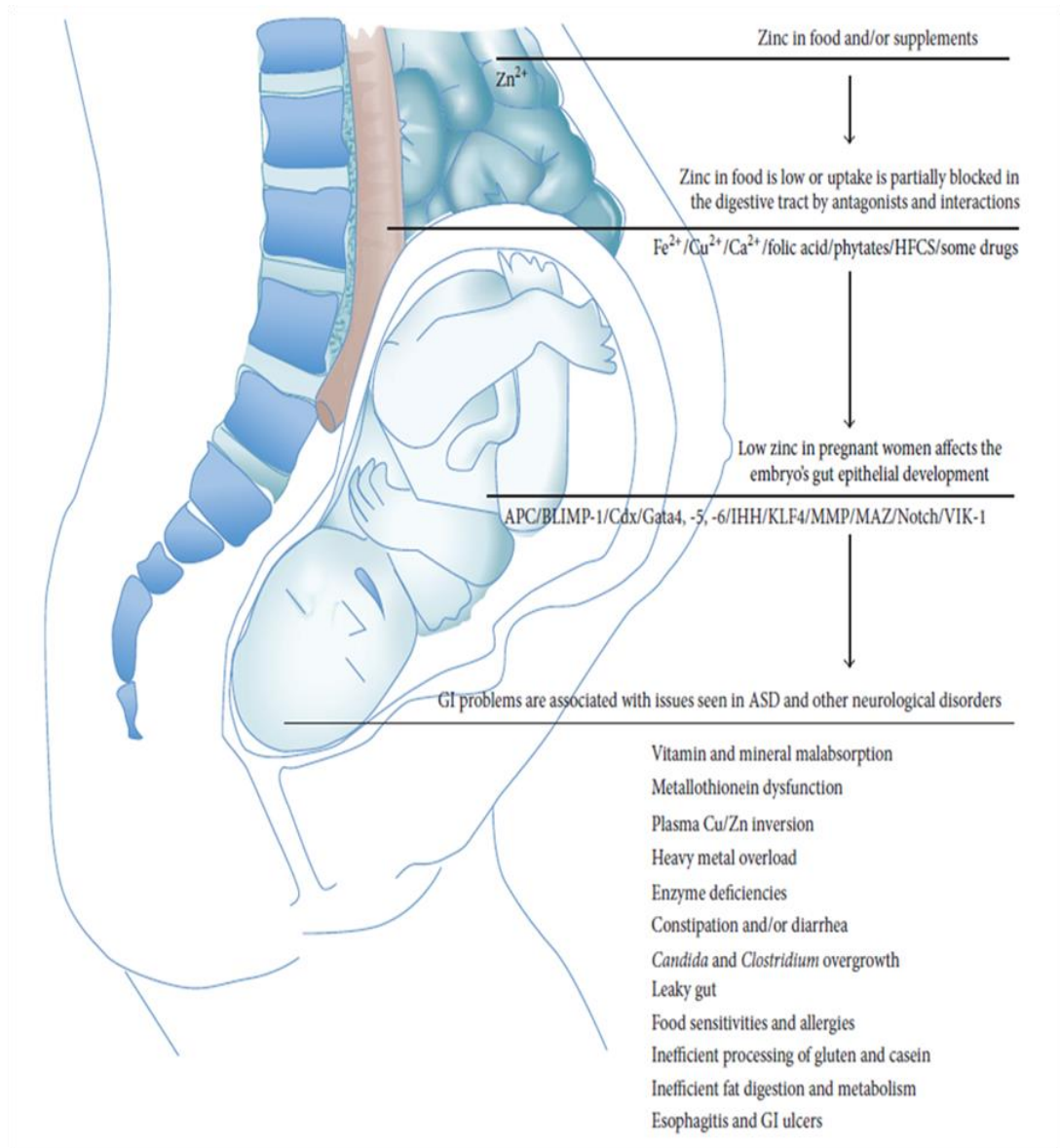


Figura 13. Un modelo para Zinc en la interacción cerebro-intestino en el trastorno del espectro autista y otros trastornos neurológico. Tomado de (68).

Hormonas tiroideas

En enfermedades tiroideas, se han observado alteraciones muy marcadas en la homeostasis del zinc y la deficiencia del zinc distorsiona su metabolismo. Se ha especulado que la deficiencia de zinc podría causar una insuficiente acción de la hormona tiroidea (HT), ya que los receptores de la HT tienen estructuras que enlazan el zinc semejante a los receptores de las HT⁵⁶.

Sistema inmune

El zinc es esencial para la replicación celular y para la regeneración de la

mucosa intestinal –la deficiencia severa de zinc altera la unión en el epitelio del tejido intestinal y pulmonar²³⁰, la curación de las heridas, y el recambio de las células epiteliales (ostensiblemente dañada en la AE) necesarias para mantener la salud de piel y mucosas⁶⁹. Actualmente el zinc se considera como un mitógeno celular, siendo el elemento traza más importante para la maduración de las células T. Aunque, el zinc se produce como ion Zn^{2+} en los fluidos corporales y en las células y es redox inerte⁷⁰, se acepta ampliamente que tiene propiedades antioxidantes⁷¹, lo que le permite ser transportado en sistemas biológicos sin inducir daño oxidativo, como puede ocurrir con otros elementos traza tales como el hierro y el cobre⁸. Además, es un agente antiinflamatorio, así como un nutriente básico para el sistema antioxidante-antiinflamatorio del organismo⁷⁰.

El zinc disminuye la activación de monocitos y macrófagos por disminución del estrés oxidativo⁶⁹. La deficiencia de zinc deteriora la función innata inmune (vía compromiso de la barrera epitelial, macrófago y función de los neutrófilos) e inmunidad adquirida (v.g. vía reducción en el número de las células T CD4, NF-kB, y expresión genética de la IL-2)⁷². La deficiencia de zinc causa atrofia tímica, linfopenia y compromiso de la respuesta mediada por células y anticuerpos que incrementan la tasa y duración de las infecciones⁷³ bacterianas, víricas y fúngicas.

La leucopenia es característica, y esto es debido principalmente a la linfopenia, con neutrófilos y monocitos en rango normal²². La linfopenia es tanto de la estirpe B como T con disminución de los linfocitos en sangre periférica hasta un 50% de su concentración habitual, siendo más evidente en las células T³⁰. La causa de la linfopenia y la atrofia tímica es la alta pérdida de precursores de células T y B, en la médula ósea⁷⁴.

A nivel inflamatorio, la deficiencia de zinc disminuye la actividad de la timulina sérica, hormona del timo requerida para la maduración de las células Th, con disminución de nuevas células T CD4+ del timo. Existe un cambio de las células T (Th1) las cuales tienen una función predominantemente celular y son importantes en la defensa contra virus y patógenos intracelulares a favor de las células T (Th2) las cuales se involucran en la producción de anticuerpos. Cuando la deficiencia avanza, el sistema inmune se reprograma, iniciando con la producción crónica de glucocorticoides que aceleran la apoptosis de las células pre-B y pre-T.

En contraste, la formación de células sanguíneas en la médula ósea (granulocitos, neutrófilos y monocitos) está preservada con bajo zinc, preservando de este modo la primera línea de defensa inmune o inmunidad innata⁸. La apoptosis (suicidio celular programado) es un proceso fisiológico importante para promover el recambio y normal funcionamiento de los tejidos³⁰. El zinc por sí mismo, puede modular el proceso de muerte en precursores de linfocitos⁷⁴. También, se ha relacionado con el cáncer a través del efecto de la deficiencia de zinc en mutaciones en el ADN. En ausencia de zinc se produce un entorno con un aumento del estrés oxidativo y daño del ADN. El rol del zinc en el envejecimiento saludable es particularmente importante para prevenir el crecimiento de células neoplásicas⁷⁵.

Enfermedades infecciosas

El zinc reduce la duración, gravedad e incidencia del resfriado común. Los iones zinc son agentes antimicrobianos efectivos incluso a bajas concentraciones. Las deficiencias de zinc contribuyen a un aumento en la incidencia y severidad de las neumonías⁸. El retardo del crecimiento y la diarrea son algunos de los rasgos más característicos de la carencia de zinc. La diarrea afecta el estado de zinc mediante una disminución en su ingesta, cambios en su absorción intestinal⁵ y un incremento en sus pérdidas por el intestino. La gastroenteritis se atenúa fuertemente por la absorción de zinc, y este efecto puede ser debido a una acción antimicrobiana directa de los iones zinc en el tracto gastrointestinal, o a la absorción del zinc y liberación desde las células inmunitarias (todos los granulocitos secretan zinc), o ambos^{76,77}.



Figura 14. Interacción de carencia de zinc, malnutrición y enfermedades diarreicas e infecciosas. Adaptado de Wapnir. Tomado de (5).

En los niños con alta incidencia de diarrea se presenta un ciclo de agotamiento de zinc con producción de un balance negativo del metal que aumenta la incidencia

de diarrea; esto, a su vez, produce un mayor deterioro en su estado de nutrición, con un incremento en la diarrea y desnutrición (Figura 14). Lo cual explica el mecanismo por el cual interactúan la carencia de zinc (y de otros elementos traza), la malnutrición y las enfermedades diarreicas e infecciosas, con aparición de un círculo vicioso⁵. Además, los niños de países en desarrollo con bajo nivel de zinc en plasma, están en riesgo de incrementar la morbilidad diarreica y respiratoria, además de la malaria y del *cancreum oris* en niños nigerianos. El bajo nivel de zinc en plasma en pacientes infectados por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 (VIH-1) que progresaron clínicamente a SIDA, se asoció con una mayor incidencia de infecciones oportunistas⁷⁸.

Diabetes

Entre otras afecciones, la diabetes está asociada a carencias de zinc. Un adecuado suministro de zinc es crucial para la biosíntesis, depósito –especialmente en hiperglicemia–⁷⁹ y secreción de la insulina así como, en mantener la integridad de la forma hexamérica de la insulina. La deficiencia de zinc puede afectar adversamente la habilidad de las células beta de los islotes pancreáticos para producir y secretar insulina. En los estados deficientes de zinc, hay una clara disminución del contenido celular de insulina en los islotes.

El zinc es un potente regulador fisiológico de la señal de transducción de la insulina, principalmente a través del efecto inhibitorio de la proteína tirosinfosfatasa 1 β , la fosfatasa clave que desfosforila el receptor de insulina. La disminución de ZCT en los pacientes diabéticos puede ser debida a su hiperzincuria o a la disminución en la absorción del zinc intestinal⁷⁹. En diabetes la deficiencia en zinc es frecuente, y el aporte de zinc puede ayudar a prevenir complicaciones⁸⁰.

La deficiencia de zinc contribuye en las complicaciones diabéticas como la susceptibilidad incrementada a las infecciones debido a una disfunción inmune, incremento en la generación de citoquinas inflamatorias e incremento del estrés oxidativo⁷⁹. En niños con diabetes mellitus insulino dependiente (DMID) el crecimiento normal puede ser detenido por una deficiencia secundaria de zinc. Además, se observa un incremento significativo del zinc en eritrocitos en niños con pobre control metabólico⁸¹.

6. Deficiencia de zinc en humanos

Las personas más susceptibles a la deficiencia de zinc son las mujeres embarazadas, mujeres en países en vías de desarrollo, niños que sufren desnutrición y ancianos. En niños y jóvenes se debe a la falta o escasez de alimentos de origen animal, dieta con un alto contenido en fitatos, inadecuada ingesta de alimentos y un incremento en las pérdidas fecales, y puede ocasionar RC y en el desarrollo neuronal, diarrea, alteraciones inmunitarias, e incluso en algunos casos la muerte¹⁶.

Según la OMS, los niños son los más adversamente afectados por la DDZ, porque su sistema inmune no está totalmente desarrollado y están creciendo a un ritmo más rápido (Figura 15). Entre otros efectos perjudiciales, la deficiencia de zinc es la más notablemente responsable del RC, detención del crecimiento, dificultad en el desarrollo intelectual y vulnerabilidad ante la neumonía y diarrea, las dos principales causas de muerte de niños menores de cinco años. La OMS estima que 800000 personas mueren anualmente debido a la deficiencia de zinc, de los cuales 450000 son niños menores de cinco años⁸². La deficiencia de zinc en humanos definida clínicamente es rara¹⁸. Varias de las condiciones patológicas se describen a continuación:

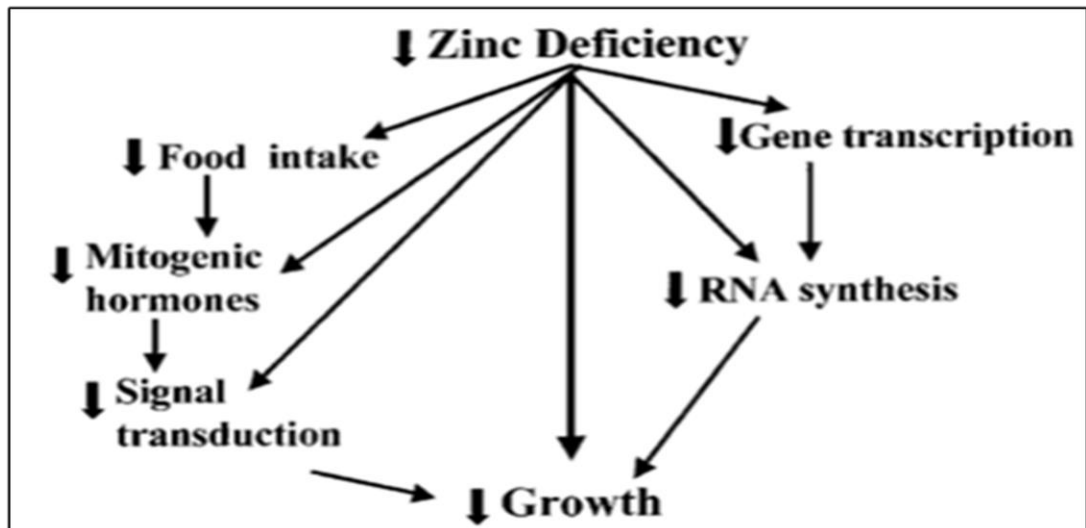


Figura 15. Efectos de la deficiencia de zinc en los procesos metabólicos asociados al crecimiento. Tomado de (62).

Genético. El pobre estado de zinc se ha asociado con un número de enfermedades genéticas tales como la anemia de células falciformes, talasemia, y

esclerosis lateral amiotrófica, pero la AE, es la única enfermedad hereditaria conocida, en la cual los síntomas son consistentes con los de la deficiencia severa de zinc⁴⁹. En niños con síndrome de Down, el nivel de zinc en plasma es comúnmente bajo, en relación con algunas funciones endocrinológicas e inmunológicas.

Dietético. La deficiencia de zinc puede ser debida a baja ingesta de nutrientes, malnutrición y a nutrición parenteral total; a la acción de fitatos, fibra y otras sustancias complejas, por formación de quelatos; al exceso de calcio, magnesio y cobre en la dieta, por competición con la proteína transportadora; a la geofagia, por formación de complejos insolubles no absorbibles; al alcohol, por daño hepático y por incremento de la excreción urinaria; y a la administración de ácido fólico, por reducción en la absorción¹³.

Redistribución. En los procesos de agresión al organismo, como los traumatismos, los agentes químicos o los infecciosos; en el tratamiento con fármacos de tipo corticoide –que causan incremento en la eliminación urinaria–, citostáticos, anticonceptivos orales, penicilamina y en algunos casos diuréticos al potenciar la captación tisular y su desaparición relativa en circulación.

Incremento de los requerimientos. Condiciones fisiológicas pueden llevar a aumentar los requerimientos de zinc, incluyendo el embarazo, la lactancia, efectos de dilución del crecimiento (tales como el crecimiento *catch-up* de los niños prematuros), estrés, obesidad, trauma y rehabilitación después de la hambruna⁴⁹.

Pérdidas. La excesiva sudoración fue asociada con deficiencia de zinc en el enanismo nutricional. La hipocinuria puede acompañar condiciones asociadas con incremento en el catabolismo tales como cirugía, quemaduras, heridas múltiples, fracturas importantes, diabetes mellitus, sangrado crónico por anquilostoma y otros parásitos intestinales, estrés, menstruación excesiva, deprivación proteica y hambruna⁴⁹. Las pérdidas por alteraciones pancreáticas e intestinales, como las enteropatías pierde-proteínas, las alteraciones morfológicas del intestino, etc⁴⁹.

6.1. Manifestaciones clínicas

La respuesta generalizada, no específica de los cambios metabólicos y clínicos de la deficiencia de zinc la distinguen como un nutriente de tipo II, que no tiene signos o síntomas característicos y resulta en un pobre crecimiento generalizado, RC, y emaciación⁸. Como el zinc está íntimamente relacionado con los procesos fundamentales del crecimiento y diferenciación celular, las células con una alta tasa de recambio metabólico, especialmente las de los sistemas inmune y gastrointestinal, son muy vulnerables a la carencia de zinc⁸³.

Los síntomas epidérmicos son los más obvios en la deficiencia de zinc porque el recambio en las células de la piel es muy rápido (alrededor de siete días). Por otra parte, la carencia de zinc modifica desde muy temprano el ritmo alimenticio por alteración, tal vez, del gusto y del olfato. Mientras que la inmunidad requiere de la síntesis de anticuerpos que involucra los dedos de zinc, la sensación del gusto involucra células epiteliales de vida corta sobre la superficie de la lengua y de la cavidad oral⁸⁴ (Figuras 16 y 17).



Figura 16. Placas eritematoescamosas circinadas y rezumantes en el rostro, en un menor con acrodermatitis enteropática. Tomada de (85).

Por lo tanto, las principales manifestaciones clínicas son: daños en la piel –paraqueratosis, queratitis, piel rugosa e hiperpigmentada–, alopecia, retraso en la curación de heridas –susceptibilidad a infecciones–, anorexia, afectación de los sentidos –gusto, olfato y vista–; manifestaciones neuropsiquiátricas en las que se

incluyen apatía, letargia, temblor, depresión y alteración de la atención; RC, daños en el desarrollo y en la función de los órganos reproductores masculinos; e inmunodeficiencias⁸⁴.



Figura 17. Pápulas y placas eritematoescamosas, algunas de ellas costrosas en el cuero cabelludo, el cuello y en la región superior del dorso, en un menor con acrodermatitis enteropática. Tomada de (85).

Signos bioquímicos asociados con la deficiencia de zinc son niveles disminuidos de fosfatasa alcalina, alcohol deshidrogenasa de la retina (lo que explica la ceguera nocturna), y testosterona plasmática; así como deterioro de la función de los linfocitos T, reducción de la síntesis de colágeno (mala cicatrización de las heridas) y disminución de actividad de la ARN polimerasa en varios tejidos⁸⁶.

Los signos clínicos de la *deficiencia marginal de zinc* comprenden disminución de la inmunidad, de los sentidos del gusto y del olfato, ceguera nocturna, compromiso de la memoria y disminución de la espermatogénesis³⁰. El diagnóstico de la *deficiencia leve de zinc* en el hombre es difícil, ya que produce muchos síntomas clínicos inespecíficos, achacables a otros procesos o estados del organismo. En los casos leves se han observado oligospermia, ligera pérdida de peso e hiperamonemia⁸⁷, siendo frecuentemente las únicas manifestaciones de una deficiencia crónica leve, una disminución de la velocidad o de la calidad del crecimiento en los niños y adolescentes, y en la resistencia a las infecciones^{88,89}.

La *deficiencia moderada de zinc* ocurre en la anemia de células falciformes, en la insuficiencia renal crónica (IRC), en trastornos gastrointestinales como la AE, en pacientes con VIH, niños con diarrea y las personas de edad avanzada. En los niños se caracteriza por un RC y retraso en la pubertad en los adolescentes (hipogonadismo en varones), piel áspera, pobre apetito, letargia mental, retardo en la cicatrización de las heridas, anormalidades del gusto, anormalidad en la adaptación a la oscuridad y disfunción en la inmunidad mediada por células aumentando las infecciones oportunistas y las tasas de mortalidad. La aparición de una *deficiencia grave de zinc* es rara y se asocia sobre todo a prácticas dietéticas anormales –como en la alimentación artificial sin zinc– o a enfermedades –AE–, en especial a trastornos hepáticos y gastrointestinales asociados con malabsorción del metal –tratamiento de la enfermedad de Wilson con Penicilamina–^{16,30}.

6.2. Estado deficitario de zinc

6.2.1. Estado individual del zinc sérico

El estado nutricional de zinc de un individuo es difícil de medir con el uso de pruebas de laboratorio debido a la distribución del zinc en todo el cuerpo como componente de varias proteínas y ácidos nucleicos. A pesar de que se han empleado numerosos indicadores bioquímicos, una de las principales dificultades en su investigación de este micronutriente es la pobre sensibilidad de los instrumentos para la valoración de su estado nutricional³⁰.

No existe una medición “*estándar de oro*” para el diagnóstico del déficit de zinc. La CSZ es el índice más utilizado para evaluar la deficiencia de zinc. Su uso como un biomarcador del estado de zinc en individuos tienen los mismos inconvenientes que para poblaciones. En los pacientes con desnutrición crónica y/o enfermedad aguda en los que la albúmina sérica es baja, ésta debe ser considerada como factor de confusión en la interpretación de la CSZ⁸.

Aunque el zinc plasmático puede disminuir como consecuencia de una menor ingesta, en condiciones de movilización de músculo o de tejido óseo los valores séricos suelen aumentar a pesar de la depleción mientras que, por el contrario, en los episodios de estrés o luego de las comidas los valores pueden disminuir. Como resultado de estas variaciones y del ciclo circadiano, el zinc sérico tiene una gran

variabilidad intraindividual²⁷. En la deficiencia franca de zinc los signos clínicos y la medición de su concentración en una variedad de tejidos (plasma, varios tipos celulares en sangre y cabello), pueden confirmar los depósitos corporales depletados. Aunque no sirven para valorar su estado marginal⁹⁰.

6.2.2. Deficiencia de zinc poblacional

Los problemas de nutrición y del estado marginal del zinc pueden estar extendidos a nivel mundial; muchos estudios han reportado una respuesta positiva en la línea de crecimiento en niños pequeños a quienes se les administró suplemento de zinc⁹¹. La evidencia disponible apoya la hipótesis de que la deficiencia de zinc es un importante problema de Salud Pública nacional e internacional⁹². Las estimaciones de la prevalencia mundial de deficiencia de zinc, basados en la disponibilidad del suministro nacional de alimentos (Balances Alimentarios Nacionales de la FAO) y en las tasas de deterioro del crecimiento en los niños, indican que aproximadamente un tercio de los habitantes del mundo viven en países que tienen un alto riesgo de esta deficiencia⁹³.

En el proyecto BOND (Biomarcadores de Nutrición para el Desarrollo)⁸, el Panel de Expertos en zinc recomendó que para conocer el nivel de prevalencia de la deficiencia de zinc en un país se debían de tomar en cuenta los siguientes tres indicadores, recomendados para uso internacional^{8,91,94}:

1. El porcentaje de la población con bajas concentraciones de zinc sérico.
2. La prevalencia de ingesta de zinc menor a las IDR.
3. El porcentaje de niños menores de cinco años con longitud o talla para la edad menor de -2.0 desviaciones estándar (DE) por debajo de la media específica para la edad de la población de referencia.

Indicadores bioquímicos

El zinc sérico o plasmático es el mejor biomarcador disponible del riesgo de deficiencia de zinc en una población, y es el único indicador bioquímico recomendado por el grupo consultivo WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG¹⁴. Grupo de trabajo convocado por la Organización Mundial de la Salud (WHO), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF), la Agencia Internacional de Energía

Atómica (IAEA), y el Grupo Internacional Consultivo de Nutrición de Zinc (IZiNCG). La razón es que refleja la ingesta del zinc de la dieta y responde a su suplementación^{91,94}.

Tabla 4. Puntos de corte propuestos* para la evaluación de la concentración sérica de zinc en estudios de población, derivada de NHANES II. Tomada de (94).

	Punto de corte inferior para zinc sérico µg/dL (µmol/L)**		
	Niños < 10 años	Mujeres ≥ 10 años	Hombres ≥ 10 años
En la mañana en ayunas†	NA	70 (10.7)	74 (11.3)
En la mañana sin ayunas	65 (9.9)	66 (10.1)	70 (10.7)
En la tarde	57 (8.7)	69 (9.0)	61 (9.3)
1er Trimestre embarazo	56 (8.6)		
2do/3er Trimestre embarazo	50 (7.6)		

* 2,5% percentil

**Factor de conversión: µmol/l = (µg/dL)/6.54.

† Basado en sujetos ≥ 20 años; NA: no disponible. Se excluyeron los sujetos con: albúmina sérica baja; leucocitosis; diarrea en curso; uso oral de contraceptivos, etc.

Para interpretar el nivel de riesgo de deficiencia de zinc en una población, se desarrolló previamente los puntos de corte para el zinc sérico (Tabla 4). La CSZ se obtuvo de una muestra representativa de personas entre los 3 y los 74 años de edad (supuestamente sanos y bien nutridos) de los EEUU realizado a través del estudio NHANES II (*Second National Health and Nutrition Examination Survey*), usando el 2.5 percentil de la CSZ para hombres y mujeres con edad igual o superior a los diez años; y para niños de menos de diez años, tanto en ayunas como sin ayunas¹¹.

En este análisis se excluyeron los datos de los sujetos con condiciones que pudieran afectar significativamente la CSZ. Es decir, aquellos con albúmina sérica baja (<35 g/L), leucocitosis, uso de contraceptivos, hormonas o esteroides, o que presentaron diarrea. El inferior punto de corte para niños y niñas de 3 a 9 años, se combinó porque la diferencia entre los sexos fue insignificante¹¹. Consecuentemente, el indicador bioquímico recomendado es la prevalencia de la CSZ, menor que el punto de corte por edad, sexo y momento específico del día^{91,94}. El IZiNCG sugiere que si más del 20% de un subgrupo poblacional tiene CSZ bajo dicho punto de corte, entonces el subgrupo se considerará que está en riesgo de deficiencia de zinc, recomendándose la intervención para mejorar el estado del zinc¹¹.

Indicadores funcionales: respuesta en el crecimiento

Un indicador funcional de importancia clínica es la observación del aumento del apetito, de la velocidad de crecimiento³⁰ (incluyendo el crecimiento lineal, aumento de peso y acumulación de masa libre de grasa) y disminución de la morbilidad por diarrea e infecciones respiratorias (posiblemente debido a los cambios en la función inmune y o integridad de la mucosa)⁸, consecutiva a la suplementación con zinc en individuos deficientes. En humanos, la probabilidad de respuesta del crecimiento a la suplementación de zinc es mayor si hay evidencia previa de deficiencia de zinc⁹⁶.

Los resultados indican que a nivel mundial, aproximadamente el 30% de los niños menores de 5 años de edad padecen desnutrición crónica⁹⁷. Aunque los trastornos del crecimiento ocurren en un número diferentes de entornos nutricionales, los datos consistentemente disponibles sugieren que el zinc es un factor que contribuye al deterioro del crecimiento entre poblaciones en el mundo en desarrollo⁸. Observaciones clínicas en el marco de países con mayores ingresos también muestran que la respuesta al zinc en trastornos del crecimiento ocurre en infantes y adolescentes con baja ingesta dietética de zinc⁹⁸.

El crecimiento lineal se recomienda como un bioindicador funcional de zinc, porque la talla o longitud para la edad –una medida de desnutrición crónica– es el mejor resultado funcional de crecimiento conocido y asociado con el riesgo de deficiencia de zinc en una población⁹¹. Además, se usa en actividades rutinarias de monitorización de salud y nutrición, y están disponibles métodos estandarizados para medirlo y datos de referencia de crecimiento para su interpretación⁹⁹. Aunque lo mismo podría decirse del indicador peso para la edad. Se prefiere la longitud o la talla para la edad, porque es probable que la línea de crecimiento sea la respuesta primaria a incrementarse a un mayor consumo de zinc absorbible, mientras que la ganancia en el peso surja como resultado del incremento en la línea de crecimiento⁹¹.

La prevalencia de desnutrición crónica en menores de cinco años es mayor (20-40%) en países en vías de desarrollo en comparación a los países desarrollados (<20%)¹⁵. Para la valoración del estado de zinc de las poblaciones, se recomienda el porcentaje de niños menores de 5 años de edad con talla o longitud para la edad menor de -2.0 DE por debajo de la mediana específica para la edad de la población

de referencia. Una prevalencia igual o superior al 20% es indicativo de un alto riesgo de deficiencia de zinc^{91,94}.

Deficiencia dietética de zinc

Para estimar la proporción de una población “en riesgo” con DDZ, se necesita conocer la distribución de la ingesta habitual de zinc de los individuos de un grupo y la estimación de las necesidades de zinc⁹¹. La ingesta usual de zinc en individuos puede estimarse de una historia dietética o de un cuestionario de frecuencia alimentaria (CFA), proporcionando información descriptiva, retrospectiva sobre los patrones de consumo de los alimentos habituales¹⁰⁰.

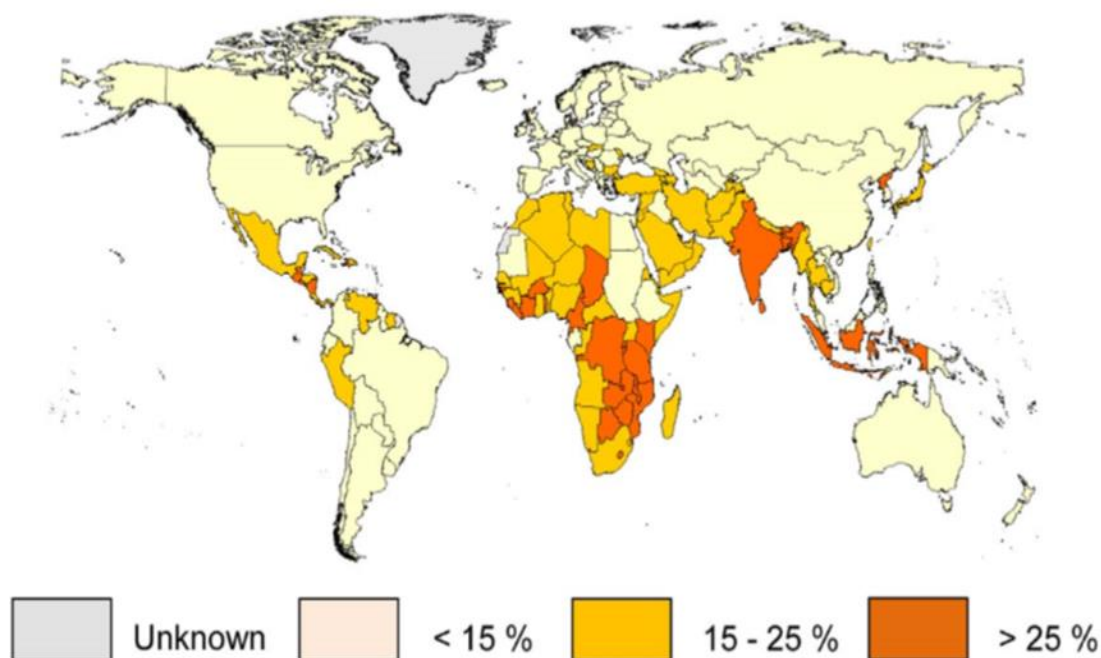


Figura 18. Prevalencia estimada de inadecuada ingesta de zinc por país. Tomada de (92).

La estimación de la prevalencia de DDZ^{92,101} varía por la composición del suministro nacional de alimentos, de la energía total y de la disponibilidad del zinc, del porcentaje de zinc de la dieta disponible de fuentes y de la relación molar P:Zn⁹². Observándose una prevalencia de ingesta inadecuada de zinc del 15 y 25% en países en vías de desarrollo y menor del 15% en países desarrollados. Si la prevalencia de ingesta insuficiente de zinc es mayor al 25%, la población de un país se considerará que está en un elevado riesgo de deficiencia de zinc^{8,91} (Figura 18).

Déficit de zinc a nivel mundial

Aproximadamente, el 17% de la población mundial tiene ingestas inadecuadas de zinc y aproximadamente la cuarta parte de los niños menores de cinco años tienen RC. Puede subestimarse la extensión verdadera del problema de deficiencia de zinc, debido a que un limitado número de encuestas nacionales han encontrado que la prevalencia de baja CSZ es alrededor de 2 veces mayor que la prevalencia estimada de ingesta inadecuada de zinc⁷⁸.

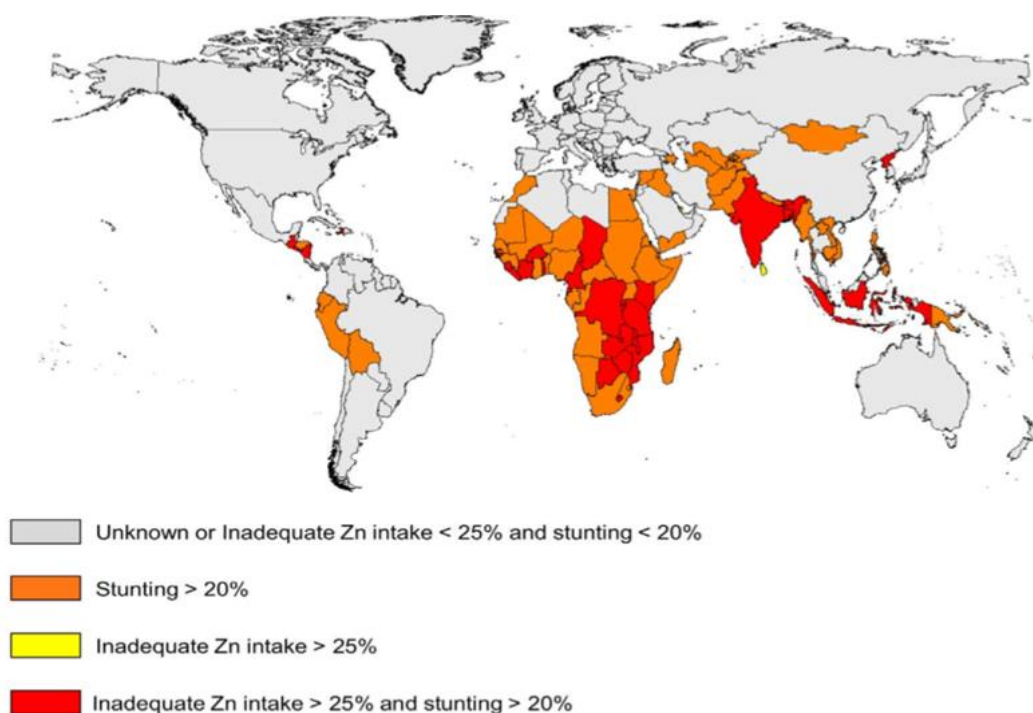


Figura 19. Riesgo nacional de deficiencia de zinc. Tomada de (92).

El riesgo nacional de deficiencia de zinc se basa en la prevalencia de RC en niños y en la prevalencia estimada de ingesta inadecuada de zinc. Los países en vías de desarrollo se encuentran agrupados en los que presentan RC y/o DDZ⁹² (Figura 19). Debido a la falta de un verdadero patrón de referencia para la deficiencia de zinc, las respuestas funcionales a los suplementos de zinc se han utilizado para determinar si una población particular es deficiente de zinc. Por el contrario, la ausencia de una respuesta funcional a la suplementación no indica necesariamente que la población tiene nutrición adecuada de zinc, ya que es posible que otras deficiencias de nutrientes impidan una respuesta al zinc o que los suplementos de zinc no fueron absorbidos o utilizados adecuadamente⁸.

7. Aporte de zinc: herramienta terapéutica.

La mejor manera para asegurar la adecuada ingesta de zinc es comer alimentos que sean naturalmente ricos en zinc. Si bien ningún país está sin deficiencia de zinc, es mucho más frecuente la inseguridad alimentaria en países en los que la gente obtiene la mayor parte de su consumo de calorías de los cereales de granos enteros. Si esos granos crecen en suelos deficitarios en zinc, el riesgo de déficit de zinc es mayor.

En los países en desarrollo se recomienda el uso de suplementos de zinc para la mujer embarazada como intervención nutricional que puede ayudar a mejorar la salud del feto y del recién nacido. En lactantes prematuros con un ingreso de 23 $\mu\text{mol/kg/día}$ de zinc y una velocidad de crecimiento esperado ($>15\text{g/Kg/d}$), absorben y retienen zinc en una tasa comparable al incremento en el útero. En la AE, la administración oral de zinc permite observar a través de su acción de masa, la rápida recuperación del cuadro diarreico, de los defectos inmunes (especialmente la función comprometida de las células T) y de la función del SNC, al proveer de suficiente micronutriente para su difusión pasiva por el enterocito. Esta acción habla de un papel específico y directo de la deficiencia de zinc.

Se ha informado que el zinc es efectivo en el tratamiento de mantenimiento a largo plazo de la enfermedad de Wilson, debido a que bloquea la absorción del cobre, incrementa su excreción en las deposiciones y previene su reaccumulación; además de tener baja toxicidad. En niños con degeneración hepatolenticular, la terapia combinada de grandes dosis de sulfato de zinc y bajas dosis de penicilamina es un tratamiento efectivo, seguro y barato.

Estudios más recientes muestran que el zinc usado como agente terapéutico reduce la duración y la intensidad de los síntomas del resfriado en un 50%, principalmente la tos¹⁰². El zinc en dosis terapéutica, de 75 mg de zinc elemental en tres dosis al día, es efectivo en la disminución de la incidencia de infecciones, crisis dolorosa vaso-oclusiva y de ingresos hospitalarios en pacientes con anemia falciforme¹⁰³. En niños con enfermedad de Crohn el zinc produjo incremento en la masa corporal, en el nivel sérico zinc y de proteína total, e incremento en la actividad de las metaloenzimas, la ceruloplasmina y la citocromo oxidasa.

De acuerdo a la OMS solo existe fuerte evidencia científica para el uso de suplementos de zinc, en las siguientes enfermedades del grupo A¹⁰⁴:

- ✓ **Diarrea (infantil):** La OMS y la UNICEF recomiendan la administración terapéutica de 20 mg/día de zinc por 10 a 14 días (10 mg/día en infantes menores de 6 meses de edad)^{89,105}.
- ✓ **Úlceras gástricas**¹⁰⁴.
- ✓ **Deficiencia de zinc:** Esta puede ser manejada de muchas maneras diferentes. Los suplementos de zinc deben administrarse teniendo en cuenta el estado de zinc del organismo, el estado de salud y los requerimientos dietéticos¹⁶.

Entre las diferentes estrategias para combatir la deficiencia de zinc tenemos¹¹:

1. Suplementación: administración de suplementos nutricionales a individuos con una deficiencia nutricional comprobada.
2. Fortificación de alimentos: adición de nutrientes específicos a los alimentos de manera de incrementar su/s ingesta/s.
3. Diversificación o modificación dietaria: cambio en los hábitos alimenticios de una población de manera de incrementar el consumo de alimentos ricos en el nutriente para el cual existe un estado de malnutrición

Entre los tratamientos contamos con las sales de zinc: sulfato de zinc 50 mg (770 μmol) en 220 mg; el gluconato de zinc 13,4 mg (205 μmol) en 100 mg; el acetato de zinc 30 mg (460 μmol) en 100 g y el óxido de zinc 80 mg (1.220 μmol) en 100 mg. Algunas de estas sales -en particular los sulfatos- no son bien toleradas por vía oral. En la mayor parte de los casos una dosis inicial de 5–10 mg/día de zinc elemental es suficiente, ajustando dosis según ingesta⁵⁷.

En los complementos es preferible utilizar el citrato de zinc por ser la sal más biodisponible, sin embargo el gluconato de zinc parece ser la sal más efectiva para prevenir y tratar infecciones respiratorias. Todos los multinutrientes aportan zinc, habitualmente como óxido, citrato o con mezclas. Lo aconsejable es utilizar un multinutriente con citrato de zinc, a dosis moderadas, junto con los otros nutrientes básicos para lograr el equilibrio nutricional. Con respecto al hierro, pareciera que su ingesta en relaciones molares de hierro: zinc > 2.5 inhiben la absorción de zinc cuando ambos minerales se dan como una solución acuosa¹⁰⁶.

8. Toxicidad en humanos

La *Food and Nutrition Board* (FNB) estableció un nivel máximo tolerable de consumo (*Tolerable Upper Intake Level*: UL) para la ingesta de zinc en la dieta⁵⁴. Los UL no se aplican a las personas que reciben zinc para tratamiento médico supervisado. El UL de zinc para los adultos es de 25 mg. No existen datos sobre los efectos adversos de la ingesta de zinc en niños y adolescentes. El UL para los niños varía de 5 mg/d en los lactantes entre 6 y 11 meses de edad a 34 mg/d en los adolescentes de 14 a 18 años de edad. El zinc es poco tóxico y su toxicidad no ocurre habitualmente. Sin embargo, las dosis de >50 mg al día de forma prolongada pueden inducir a una carencia de cobre y de hierro. La deficiencia de cobre se da a ingestas de 100-300 mg zinc/día¹⁰⁷. Con ingestas de 150 mg/día comienzan a aparecer interferencias en la absorción de otros nutrientes (biodisponibilidad marginal)³⁰.

Existen dos formas de toxicidad de zinc, aguda y crónica. Los efectos agudos incluyen náuseas, vómitos, pérdida de apetito, calambres abdominales, diarrea y dolores de cabeza, fiebre y letargia¹⁸, manifestaciones observadas típicamente, después de la ingestión de 4 a 8 gramos de zinc. Se ha observado toxicidad crónica (subcrónica) de zinc, con la ingesta de zinc de 150 a 450 mg/d en adultos³¹. Estos cambios incluyen problemas gástricos, una reducción en la función inmune¹⁰⁸, hipocupremia, leucopenia, neutropenia, anemia sideroblástica, disminución en la concentración plasmática de cobre y disminución de la actividad de cobre contenido en las enzimas, superóxido dismutasa y ceruloplasmina, alteración en el metabolismo de la lipoproteína y deterioro en la función inmune.

No se reportan efectos adversos por consumo excesivo de zinc proveniente de alimentos¹⁰⁹. Se ha demostrado como en hombres, un elevado consumo de suplementos de zinc produce un riesgo significativamente mayor de cáncer avanzado de próstata, así como la inhibición de los efectos beneficiosos de los biofosfonatos, el incremento de los niveles de testosterona, incremento de colesterol, reducción de los niveles de HDL y puede fomentar una disfunción inmune¹⁶. Un riesgo industrial asociado con inhalación de humo de óxido de zinc es la “fiebre del humo metálico”. Los sujetos presentan malestar, fiebre, dolor de cabeza, náusea y sequedad de boca y garganta¹⁸. La inhalación de altas concentraciones de zinc, concretamente en forma de cloruro de zinc, puede causar neumonitis y un síndrome respiratorio en el adulto¹⁶.

Enfermedad Crónica

1. Definición

Las enfermedades y las afecciones de salud pueden dividirse en enfermedades y afecciones a corto y largo plazo. Las enfermedades a corto plazo o se resuelven completamente o son fatales dentro de un corto periodo de tiempo. Las enfermedades a largo plazo pueden ser divididas en condiciones curables o no curables¹¹⁰. Una condición a largo plazo no curable es el foco de la definición de enfermedad crónica⁸⁶. Según el Estudio NCHS (USA 1981), se define enfermo crónico a aquel que tiene una condición de más de tres meses de duración, que limita las funciones normales del niño, o bien aquel que por su condición crónica ha sido hospitalizado por más de un mes^{111,112}.

Las enfermedades o condiciones crónicas –en el adulto– y de alta prevalencia —definidas como aquellas que afectan como mínimo a 50 de cada 100.000 personas— se incluyen dentro de las enfermedades no transmisibles (ENT) o enfermedades no comunicables (ENC). Aunque algunas enfermedades crónicas tienen un componente infeccioso –crónico– en sus causas, tales como el cáncer primario de hígado, la mayoría de los cánceres gástricos y el cáncer de cuello de útero¹¹³. Las condiciones recurrentes se consideran crónicas si ocurren tres veces o más en un año¹¹⁰. Existen enfermedades que, con una evolución menor en el tiempo, son desde su inicio por definición crónicas¹¹⁴. Muchas de ellas llevan asociada una discapacidad permanente¹¹⁵.

Una enfermedad o afección se considera será una condición crónica en la infancia si¹¹⁰: Ocurre en niños de 0 a 18 años de edad; el diagnóstico se basa en el conocimiento médico científico, y puede ser establecido usando métodos o instrumentos válidos y reproducibles de acuerdo a los estándares profesionales; no es aún curable o –para una afección de salud mental– si es altamente resistente al tratamiento; y ha estado presente por más de tres meses, o muy probablemente durará más de tres meses; o ha ocurrido tres veces o más durante el último año y probablemente vuelva a ocurrir de nuevo¹¹⁶.

En el 2000, en *International Classification of Diseases, Ninth Revision* – se codificaron las “enfermedades crónicas complejas” como enfermedades médicas que duran un periodo mayor de 12 meses, e involucran severamente diferentes sistemas orgánicos, o un sistema orgánico que requiera de un alto nivel de cuidados

especializados y hospitalización. Ejemplos de estas enfermedades crónicas complejas son: las malformaciones de la medula espinal, las enfermedades metabólicas, malformaciones cardíacas y respiratorias, y, además ciertas enfermedades que por su evolución presentaran necesidades especiales de atención médica como por ejemplo la FQ, epilepsia, anemia de células falciformes, anemia y cáncer.

2. Epidemiología

El número total de muertos por enfermedad crónica duplica el total de muertos por enfermedades infecciosas (incluyendo HIV/SIDA, la tuberculosis y la malaria), enfermedades maternas y perinatales, y las deficiencias nutricionales combinadas¹¹³. Actualmente, la primera meta mundial es la reducción relativa de la mortalidad general por enfermedades cardiovasculares, cáncer, diabetes o enfermedades respiratorias crónicas en un 25% para 2025¹¹⁷.

Las ENT, son la principal causa de muerte en el mundo entero, habiendo causado 38 millones (68%) de los 56 millones de defunciones registradas en 2012. Más del 40% de ellas (16 millones) fueron muertes prematuras ocurridas antes de los 70 años de edad¹¹⁸. En 2008, 36 millones de personas murieron de una enfermedad crónica, de las cuales la mitad eran mujeres y el 29% de menos de 60 años de edad. En la UE las ENT son responsables del 87% de las muertes¹¹⁴.

Se espera que en el año 2020 las enfermedades crónicas serán responsables del 73% de las muertes a nivel mundial y del 60% de la carga por enfermedad. Casi el 80% de estas muertes ocurrirán en países en desarrollo y estarán relacionadas con estilos de vida o factores biológicos potencialmente modificables (v.g., la hipertensión arterial, o los niveles de colesterol y la obesidad). Según las previsiones de la OMS, si todo sigue igual, la cifra anual de muertes por ENT aumentará a 55 millones en 2030¹¹⁹.

Si bien son poco frecuentes las enfermedades crónicas en la población infantil, éstas afectan a un porcentaje no desdeñable del 10 al 20 por ciento de los niños¹¹⁵. Enfermedades que una vez fueron fatales son ahora exitosamente tratadas y la tasa de supervivencia infantil es mucho más alta de 20 a 30 años¹¹⁰ aunque en muchas afecciones congénitas (síndrome de Down o FQ), sin una genuina cura¹¹⁰. Más del 90% de los niños con enfermedades crónicas sobreviven hasta la vida adulta¹¹².

Estudios epidemiológicos sugieren que uno de cada cuatro niños en los EEUU (15 a 18 millones de niños menores de 17 años) sufre de un problema de salud crónico¹²⁰. Sólo más de 13000 niños son diagnosticados con cáncer cada año y 200000 niños viven con diabetes tipo I o II; 9 millones sufren de asma; 72000 americanos (todas las edades) sufren de anemia de células falciformes; y las estimaciones de dolor abdominal recurrente oscila de un 0,3% a un 18% de la población (225000 a 135000 niños)¹²¹.

La endocrinopatía más frecuente es la diabetes mellitus, que es considerada uno de los problemas mundiales de salud¹¹⁴. Es una de las enfermedades infantiles crónicas severas más comunes, afectando a uno de cada cuatrocientos individuos menores de veinte años, y recientes investigaciones sugieren que la incidencia está en aumento¹²¹. La diabetes tipo II es todavía extremadamente rara en niños y adolescentes (0.22 casos por 1000 jóvenes) pero estas tasas están incrementándose con el aumento de las tasas de obesidad¹²².

El alcance del problema se destaca por la epidemia de la obesidad infantil que lleva a un aumento en el número de otras condiciones crónicas¹²⁰. A nivel mundial, la obesidad casi se ha duplicado desde 1980. En 2014, el 10% de los hombres y el 14% de las mujeres de 18 años o más eran obesos. Más de 42 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso en 2013. La prevalencia mundial de la diabetes en 2014 se estimaba en un 10%¹¹⁸.

Las cardiopatías congénitas se presentan en 8 de cada 1000 nacidos vivos, siendo graves en la cuarta parte de los casos. Los desórdenes reumáticos pediátricos son mucho más comunes en niñas que en niños, y afecta cerca de 200000 niños en los EEUU. La artritis reumatoide Juvenil (idiopática) es la enfermedad reumatológica más común en la infancia, representa el 75-85% de las enfermedades reumáticas que afectan a los niños.

Las leucemias son el tipo de cáncer más frecuente en los niños, seguidas por los linfomas y los tumores del SNC. Cada año, aproximadamente 13000 niños y jóvenes menores de 20 años son diagnosticados de cáncer en los EEUU¹²³. Hoy en día, el 75% de niños diagnosticados con cáncer infantil sobreviven¹¹⁰. Estos tienen una alta tasa de enfermedad debido a condiciones de salud crónicas. Entre los supervivientes, la incidencia acumulativa de una condición de salud crónica alcanza

el 73.4% a los 30 años después del diagnóstico de cáncer, con una incidencia acumulativa de 42.4% para una condición severa, incapacitante o que amenaza la vida o muerte, debido a una enfermedad crónica⁸⁶.

3. Enfermedades crónicas comunes de la infancia

El inicio, la evolución y los síntomas de las patologías crónicas, dependen de la expresión genética y del sistema antioxidante-antiinflamatorio del organismo, que a su vez dependen de los nutrientes básicos y sus formas activas. La mayoría de las enfermedades crónicas significativas que afectan a niños y adolescentes, se caracterizan por una fase aguda que rodea el diagnóstico de la enfermedad, seguido por un estrés prolongado asociado con el tratamiento prolongado, la recuperación y la supervivencia¹²¹.

Cada día se diagnostican más niños con asma. Sin embargo, un diagnóstico temprano y un adecuado tratamiento disminuyen las posibilidades de hospitalización, de discapacidad, de ausencia escolar y demás complicaciones, e incluso la muerte causada por esta enfermedad¹²⁴. La FQ, es una enfermedad pulmonar heredada para la cual no hay cura. El diagnóstico precoz –incluso prenatal– puede llevar a un mejor tratamiento que mejore su calidad de vida^{115,118}. Los niños con FQ tienen reducción en la velocidad de crecimiento y retraso en el desarrollo sexual. La estatura corta en FQ puede ser un marcador de la enfermedad más severa.

La obesidad y el sobrepeso en los niños constituyen un importante problema de salud pública. Muchos niños que tienen sobrepeso mantienen su sobrepeso de adultos; esto lleva a complicaciones relacionadas con la obesidad¹¹⁵. La persistencia de la obesidad infantil hasta la edad adulta aumenta significativamente el riesgo de enfermedades como dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, hipertensión arterial, problemas articulares, apneas del sueño, esteatosis hepática, estreñimiento, colecistitis y colelitiasis, accidente cerebrovascular, y ciertos tipos de cáncer; que en su conjunto contribuyen en un 15-20% en los índices de mortalidad.

La obesidad produce complicaciones no sólo desde el punto de vista físico, sino también a nivel psicológico. Es así muy importante la repercusión que la obesidad tiene sobre el desarrollo psicológico y la adaptación social del niño. Los

niños y adolescentes obesos pueden tener también otra serie de complicaciones como son pubertad adelantada, pseudohipogenitalismo y ginecomastia¹²⁵.

Tener diabetes mellitus ya sea del tipo I o II, causa un mayor riesgo de enfermedad cardíaca y de los vasos sanguíneos y complicaciones micro y macro vasculares como la ceguera, la enfermedad renal crónica, el accidente cerebro vascular y la pérdida de extremidades^{115,118}. El lupus eritematoso sistémico (LES) es el prototipo de la enfermedad autoinmune generalizada, con rasgos clínicos variables que afectan a todos los sistemas orgánicos. El compromiso usualmente temprano del SNC ocurre en más de la mitad de los niños y adolescentes con LES, y típicamente incluye síntomas neurológicos y psiquiátricos¹²⁶.

Los trastornos del comportamiento alimentario (TCA) son cada vez más frecuentes en nuestra sociedad especialmente entre la población femenina adolescente. Aunque la anorexia nerviosa y la bulimia nerviosa son las entidades diagnósticas más importantes y mejor delimitadas. En la infancia podemos encontrar otros trastornos, como los problemas relacionados con la manducación (mericismo o rumiación) o en los que está alterada la cualidad de lo ingerido (pica) aunque éstos son mucho menos frecuentes¹²⁵. La desnutrición, produce anemia, talla baja y alteraciones en el desarrollo psicomotor, intelectual, así como función inadecuada del sistema inmunitario y susceptibilidad a desarrollar más enfermedades¹²¹.

Entre las discapacidades del desarrollo, incluimos el TDAH y los trastornos del espectro autista. Además, de la parálisis cerebral, el retraso mental y psicomotor; y de las enfermedades mentales, cuyo diagnóstico y tratamiento precoces son importantes para disminuir los efectos sobre el desarrollo¹²¹. También se deben de considerar los problemas secundarios a las consecuencias de las infecciones prenatales –el desarrollo de VIH y todo lo relacionado con el síndrome TORCH (toxoplasma, citomegalovirus, rubeola, herpes)–, del bajo peso al nacer y el nacimiento precoz, como cataratas, retinopatía del prematuro, enfermedad pulmonar crónica, y retrasos del desarrollo^{115,121}. Además, se deben tomar en cuenta las malformaciones óseas, congénitas como el paladar hendido, la espina bífida, el Síndrome de Down, las malformaciones cardíacas, la enfermedad inflamatoria del intestino, la hemofilia, la drepanocitosis y retraso mental, entre otros¹¹⁵.

4. Transición de adolescente a adulto

El crecimiento físico es un proceso dinámico que empieza en la concepción y finaliza después del completo desarrollo puberal. Las enfermedades crónicas pueden llevar a retardo del crecimiento, debido a la enfermedad en sí misma, o debido al tratamiento requerido para ella. La estatura corta se percibe comúnmente asociada con desventajas sociales y psicológicas¹²⁶. La edad es un importante marcador de la acumulación de los riesgos modificables para las enfermedades crónicas; el impacto de los factores de riesgo se incrementa con el curso de la vida¹¹¹.

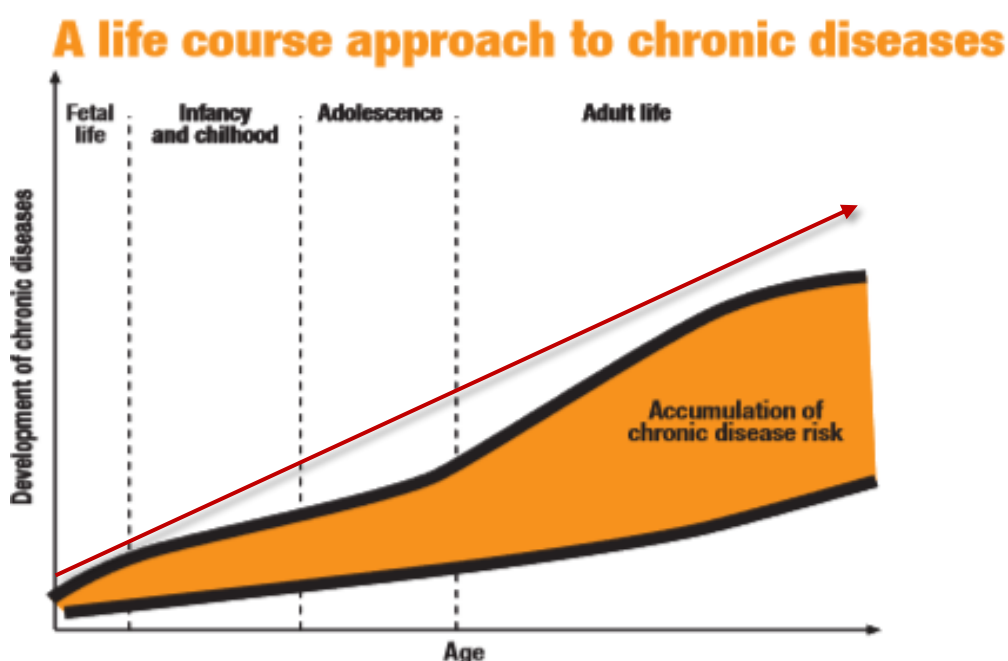


Figura 20. Un enfoque del ciclo de vida de la enfermedad crónica. Tomada de (111).

La adolescencia es un complejo periodo de transición de la infancia a la adultez. Tener una enfermedad crónica se suma a la complejidad. La pubertad, autonomía, identidad personal, sexualidad, educación y elección vocacional se vuelven más difíciles para un adolescente que también se enfrenta con una enfermedad crónica. Hace una generación, pocos niños con enfermedad crónica o discapacidad severa sobrevivían a los 21 años, y los temas de transición del cuidado de salud pediátrico a adulto raramente se consideraban. Pero ahora más del 90% de los niños con condiciones de enfermedad crónica o de discapacidad sobreviven más allá de la segunda década, y más allá del 30% de los jóvenes de 10 a 17 años tienen una condición crónica¹²⁶.

5. Estado nutricional en las enfermedades crónicas

El crecimiento humano es un fenómeno biológico muy complejo. En el crecimiento, los nutrientes se comportan como sustratos energéticos y elementos plásticos y reguladores, que resultan indispensables para un adecuado funcionamiento del organismo. Las necesidades energéticas y proteicas en valores absolutos aumentan con la edad. A medida que se incrementa la masa celular, el porcentaje que se destina al crecimiento resulta ser máximo, sobre todo durante el primer año de vida y durante la fase de recuperación de una enfermedad¹²⁵. El requerimiento de cada elemento orgánico e inorgánico dependerá de la etapa y de la edad biológica de desarrollo en que se encuentre el organismo humano.

El término malnutrición se refiere, como indica la OMS, a las carencias, excesos o desequilibrios en la ingesta de energía, proteínas u otros nutrientes, de forma que incluye tanto la desnutrición como la sobrealimentación¹²⁷. La desnutrición ocurre cuando el cuerpo de una persona no está obteniendo los suficientes nutrientes. Es un estado patológico de severidad variable, cuya causa puede ser primaria, por insuficiente cantidad o calidad de alimentos, o secundaria, al aumento de los requerimientos o su inadecuada utilización. La desnutrición puede ser lo suficientemente leve como para no presentar síntomas. Sin embargo, en algunos casos puede ser tan grave que el daño ocasionado sea irreversible, a pesar de que se pueda mantener a la persona con vida.

El efecto de los nutrientes sobre el crecimiento que produce la desnutrición depende del nutriente deficitario. El déficit agudo o crónico de nutrientes es capaz de generar una respuesta adaptativa del organismo que ocasiona un menor crecimiento lineal¹²⁸. Resulta evidente que la malnutrición extrema implica un RC. Existen situaciones en las que el déficit de nutrientes logra ser menor y no conlleva un riesgo vital, aunque si un menor crecimiento del individuo con repercusión de la talla final.

El enfermo en estas circunstancias, con la única finalidad de mantenerse con vida, es capaz de utilizar sus reservas energéticas endógenas, incluyendo el tejido adiposo y el músculo somático, con la subsiguiente pérdida de peso, desgaste muscular y pérdida de depósito de grasa. En la desnutrición marginal, estado de déficit crónico moderado, existe una reorganización de la utilización de los nutrientes de forma que prima el mantenimiento de las funciones vitales sobre otros aspectos,

como el crecimiento o la función reproductora. De hecho estos casos suelen presentar además retraso puberal, asociándose con frecuencia con alteraciones cognitivas y de la adaptación social y con alteraciones inmunes.

En la cronicidad de una enfermedad, se pueden dar dos estados de detención nutricional, el RC y la emaciación. La OMS define el RC como la ganancia de insuficiente talla para la edad. El RC es un indicador de desnutrición crónica, y es el resultado de extensos periodos de inadecuada ingesta de alimentos, pobre calidad en la dieta, incremento de la morbilidad, o una combinación de estos factores. Las causas y etiologías incluyen: la nutrición (energía, macronutrientes, micronutrientes y factores tóxicos); infección (deterioro en la mucosa intestinal, efectos sistémicos y de inmunoestimulación); y la interacción materno-fetal (nutrición materna y depósitos en el recién nacido, e interacciones en el comportamiento.

Al igual que ocurre con otros factores que influyen en el crecimiento, la edad en la que ocurre el déficit nutricional es importante, ya que si ocurre en una etapa de crecimiento rápido (en la primera infancia o en la pubertad) tendrá una mayor repercusión. Cualquier estado de enfermedad rompe este equilibrio. La causa puede darse en forma aguda o crónica. Este estado de desequilibrio o enfermedad, perjudica al individuo en forma inversamente proporcional a la edad de su desarrollo biológico. Es decir, a menor edad del individuo habrá una mayor repercusión de su economía.

La anorexia que acompaña a la mayor parte de las enfermedades crónicas, y las náuseas y vómitos, son características de determinadas patologías y pueden limitar de forma importante la ingesta de alimentos. En la mayor parte de las enfermedades crónicas –incluso las infecciones leves repetidas– existe un aumento de los requerimientos, lo que asociado a la anorexia y a la mala utilización de nutrientes puede condicionar RC¹²⁹.

De los micronutrientes limitantes del crecimiento, el zinc es probablemente el más limitante en países en desarrollo en los cuales las dietas de los niños son a base de plantas con bajo contenido de zinc total o absorbible¹³⁰. El zinc es considerado un nutriente esencial en el crecimiento y desarrollo del niño, pero desconocemos su requerimiento en los estados de enfermedad aguda, y aún más, en los casos de enfermedad consuntiva crónica.

OBJETIVOS

Planteamiento del problema

En primer lugar, reconocemos que el conocimiento integral del niño enfermo es un pilar fundamental en su manejo. Si un niño presenta una enfermedad crónica –independiente de su patología de base– podría cursar con un estado deficitario de zinc. Este estado deficitario de zinc podría ser difícil de reconocer si se presenta de manera marginal o subclínica, requiriéndose de una alta sospecha para su diagnóstico.

En segundo lugar, en la actualidad la deficiencia de zinc figura entre las causas más importantes de morbilidad en los países en desarrollo, particularmente entre los niños pequeños. Sin embargo, hay poca información disponible sobre la prevalencia mundial de la deficiencia de zinc. Esta falta de información se hace evidente en pacientes con enfermedades crónicas, y aún más en la población infantojuvenil.

Consecuentemente, planteamos lo siguiente:

Hipótesis

Un paciente con enfermedad crónica, independientemente de su patología de base, podría cursar con un estado deficitario de zinc.

Objetivos Principales:

1. Determinar el estado nutricional de zinc en una serie de pacientes con enfermedad de curso crónico de diferente etiología.
2. Comparar los niveles séricos de zinc por dos métodos: colorimetría y EAA.

Objetivos Secundarios:

1. Establecer el porcentaje de niños menores de cinco años con retraso de crecimiento.
2. Evaluar la ingesta dietética de zinc y el porcentaje de pacientes con deficiencia dietética.
3. Determinar la concentración sérica de zinc y establecer el porcentaje de pacientes con hipozincemia.
4. Crear un punto de corte que incluya a los pacientes con deficiencia marginal de zinc.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. *Estado nutricional de zinc en nuestra serie*
 1. *Determinación de la población de estudio*
 2. *Protocolo de estudio*
 3. *Evaluación del estado nutricional y patrones de referencia*
 4. *Variables del estudio*
2. *Determinación sérica de zinc por dos métodos*
 1. *Espectrofotometría de Absorción Atómica de llama*
 2. *Método Colorimétrico*
 3. *Comparación entre ambos métodos*
 4. *Déficit de marginal de zinc*
3. *Tratamiento y análisis estadístico de los datos*

4.1. Estado nutricional de zinc en nuestra serie

La presente investigación fue un estudio observacional descriptivo de tipo transversal, en una población de pacientes entre niños y adultos jóvenes remitidos consecutivamente para valoración nutricional a la unidad de nutrición del departamento de Pediatría, Ginecología, Obstetricia e Inmunología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, centro de referencia de la Comunidad Autónoma de Castilla y León. El estudio se llevó a cabo en el periodo comprendido entre octubre de 2001 y febrero de 2003.

La serie de pacientes fue clasificada de acuerdo al sexo, grupos de edad por desarrollo sexual (niños, adolescentes y adultos), por el diagnóstico de su patología base y por su estado de nutrición de acuerdo al índice de masa corporal. Se consideró a los niños menores de cinco años como grupo de riesgo de déficit de zinc, si presentaban RC. Previo a la determinación de la CSZ, se analizó la exactitud y precisión del método EAA, y se compararon sus resultados con los obtenidos con el método colorimétrico. Se determinó la ingesta de kilocalorías y de zinc obtenidas de la encuesta dietética de 72 horas.

Con la información recopilada, se valoró el estado nutricional de zinc, empleando los tres indicadores de riesgo de déficit de zinc⁹⁴:

1. La prevalencia de RC en los niños menores de cinco años >20%
2. La prevalencia de ingesta inadecuada de zinc > 25%
3. La prevalencia de hipozincemia o déficit de zinc sérico >20%.

4.1.1 Determinación de la población de estudio

La muestra englobó al universo de los pacientes con enfermedad crónica e independientemente de la etiología de base, que acudieron a la unidad de nutrición. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de padecer una enfermedad crónica en control médico, con consentimiento firmado por los padres, tutores y/o pacientes de participar en el estudio. Se excluyeron a todos los pacientes con cuadro infeccioso agudo. De los 107 pacientes consecutivos con diagnóstico de enfermedad crónica, que fueron evaluados entre octubre de 2001 y febrero de 2003, se eliminaron a los pacientes sin niveles séricos de zinc y los que abandonaron el estudio.

4.1.2. Protocolo de estudio

1. En la primera sesión se realizó la entrevista con los pacientes, padres y/o tutores. Previa aceptación de su incorporación al estudio, se les entregó la orden correspondiente de analítica de sangre. Se les instruyó sobre la encuesta dietética prospectiva de 72 horas (incluyendo uno de los días de fin de semana), a entregar en la siguiente sesión.
2. En la segunda sesión, dos muestras de sangre fueron extraídas (tubos de polipropileno lavados previamente con ácido) por las enfermeras del servicio de pediatría, en ayunas (8:00 y 9:00 a.m.), para evitar las variaciones circadianas en la CSZ. Ambas muestras de 3 mililitros se centrifugaron a 4000 rpm durante 10 minutos y se transportaron refrigeradas. La primera muestra al Laboratorio de Técnicas Instrumentales del departamento de Química de la Universidad de Valladolid, y la segunda al laboratorio del hospital, donde se analizó según las especificaciones de dicho laboratorio. Con el paciente en ropa interior se efectuó una revisión general y antropométrica. Se recogió la encuesta dietética.
3. Con la información obtenida se redactó un informe nutricional con los distintos diagnósticos, modificaciones en la dieta y terapéutica correspondiente a cada caso. Dicho informe fue entregado al paciente, padre y/o tutor, por el médico jefe de la Unidad de Nutrición Pediátrica la Dra. Margarita Alonso Franch.

4.1.3. Evaluación del estado nutricional y patrones de referencia

Toda la información recopilada fue recogida en una encuesta sobre el estado nutricional creada para tal fin y aplicada al estudio. La encuesta recogió información del sexo, de la edad cronológica y de las siguientes valoraciones:

i. Antropometría

El estudio antropométrico fue realizado con material validado en la unidad de nutrición pediátrica del departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Todas las valoraciones se realizaron por triplicado por el mismo médico para eliminar el error interexaminador, con un minuto de separación entre ellas. En todos los pacientes se midieron el peso y la talla. Con estas medidas se calcularon el peso para la edad (P/E), la talla para la edad (T/E), el peso para la talla (P/T) y el

IMC. Se emplearon como referencias para la tipificación ponderal, de talla e IMC, las tablas antropométricas de la Fundación Orbegozo¹³¹. En el caso del paciente de 31 años, se tomaron como referencia valores de los pacientes de 25 años según sexo.

ii. Análisis de la dieta

El análisis de la dieta se realizó a través de una encuesta dietética prospectiva de 72 horas (incluyendo uno de los días de fin de semana). La ingesta dietética de zinc en mg/día y el consumo de energía, se obtuvieron a través del programa informático de Alimentación y Salud de Mataix¹³². Además, este programa calculó la ingesta dietética de zinc y de consumo de energía respecto al porcentaje de las IDR para cada edad. Se consideró bajo consumo una ingesta <80%IDR y elevado >120%IDR.

iii. Analítica

En suero sanguíneo libre de hemólisis, se determinó la CSZ por EAA (Laboratorio de Técnicas Instrumentales del departamento de Química, de la Universidad de Valladolid) y por el método Colorimétrico (laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid). Se evaluó el nivel sérico de los triglicéridos, colesterol, HDL-Colesterol, LDL-Colesterol y el coeficiente LDL/HDL, en el laboratorio del hospital usando técnicas estándar.

4.1.4. Variables del estudio

De acuerdo a las valoraciones previas, se identificaron las siguientes variables:

1. Sexo, variable nominal: femenino o masculino
2. Edad cronológica, variable cuantitativa, definida en años
3. Grupo etario, variable categórica: niños, adolescentes y adultos (Tabla 5).
4. El tiempo medio de evolución de la enfermedad crónica, definida en años.
5. Grupos diagnóstico, variable categórica, formada por diez grupos definidos por la patología de base: obesidad, FQ, desnutrición de causa no filiada ($IMC \leq -1.65DE$), enfermedades sindrómicas, encefalopatías, enfermedad renal, hiperlipidemia, diabetes mellitus I, trastornos del comportamiento alimentario y enfermedades varias. Este último es una amalgama de diagnósticos con menor número de casos.

Tabla 5. Grupo etario por estado de desarrollo sexual según Tanner.

Grupos de edad	Subgrupo de edad	Edad años	Tanner
Infancia	Lactante	≤ 2	I
	Preescolar	3 – 5	I
	Escolar	6 – 10	I
Adolescencia	Temprana	11 – 13	I – II
	Media	14 – 16	II – V
	Tardía	17 – 19	V
Adultos		≥ 20	V

Valoración antropométrica

6. *Z score* del peso para la edad, variable cuantitativa
7. Peso bajo, variable nominal (Si/No): Peso/Edad < -2 DE
8. *Z score* de la talla para la edad, variable cuantitativa
9. Talla baja, variable nominal (Si/No): T/E < -2 DE
10. Retraso del crecimiento en los niños menores de cinco años, variable nominal (Si/No): T/E < -2 DE. En el resto de las edades se consideró talla baja.
11. *Z score* del peso para la talla, variable cuantitativa
12. Peso bajo para la talla, variable nominal (Si/No): P/T < -2 DE
13. Índice de masa corporal, variable cuantitativa: Peso (kg)/Talla² (cm)
14. *Z score* del índice de masa corporal, variable cuantitativa
15. Paciente malnutrido, variable nominal, diagnóstico por IMC: Si: todos los casos con desnutrición, sobrepeso y obesidad; No: todos los pacientes eutróficos.
16. Paciente obeso, variable nominal (Di/No): IMC > 2 DE
17. Paciente desnutrido, variable nominal (Si/No):IMC < -2 DE

Encuesta dietética:

18. Ingesta de zinc, variable cuantitativa, expresada en mg/día y en %IDR
19. Ingesta calórica, variable cuantitativa, expresada en %IDR

Analítica sanguínea

20. Concentración sérica de zinc ($\mu\text{g/dL}$), principal variable cuantitativa dependiente

21. Hipozincemia, variable nominal (Si/No): CSZ ≤ 70 $\mu\text{g/dL}$ en los menores de diez años de ambos sexos y en las mujeres de edad igual o superior a diez años, y ≤ 74 $\mu\text{g/dL}$ en los varones de edad igual o superior a diez años
22. Nivel sérico de colesterol, variable cuantitativa, expresado en mg/dL
23. Nivel sérico de HDL-Colesterol, variable cuantitativa, expresado en mg/dL
24. Nivel sérico de LDL-Colesterol, variable cuantitativa, expresado en mg/dL
25. Coeficiente LDL/HDL, variable cuantitativa
26. Riesgo cardiovascular, variable nominal (Si/No): Colesterol (> 200 mg/dL) y LDL-Colesterol (>115 mg/dL)

4.2. Determinación sérica de zinc por dos métodos

En nuestra se obtuvieron dos muestras de sangre para medir la CSZ, siendo analizadas por los siguientes métodos:

4.2.1. Espectrofotometría de Absorción Atómica de llama

Se determinó la CSZ por EAA, en el Laboratorio de Técnicas Instrumentales del departamento de Química de la Universidad de Valladolid.

La espectrometría de absorción para el análisis de metales se basa en el hecho de que al hacer pasar radiación electromagnética a través de la muestra vaporizada, los átomos en estado fundamental absorben luz de longitudes de onda que son características de cada elemento. Como la absorción de luz es función de la concentración de átomos en el vapor, el valor de absorbancia medido permite determinar la concentración del analito en la muestra de agua. La ley de Beer-Lambert describe la relación entre la concentración y la absorbancia.

En la espectrometría de absorción atómica (FAAS, del inglés *flame atomic absorption spectrometry*), se aspira una muestra al seno de una llama donde se atomiza. Se irradia a través de la llama un haz de luz de una lámpara de cátodo hueco del mismo elemento metálico que el analito, y se mide en el detector la cantidad de luz absorbida. Este método es mucho más sensible que otros y no sufre interferencia espectral o de radiación por la presencia de otros elementos. El tratamiento previo es

innecesario o es sencillo. No obstante, no es adecuado para el análisis simultáneo de muchos elementos, porque cada analito precisa una fuente de luz diferente.

4.2.1.1. Materiales

1. Espectrofotómetro Philips modelo “PU9400” de llama de aire acetileno
2. Tubos de centrifugado, puntas de pipetas y tubos de ensayos de punta cónica
3. Agua destilada, ácido nítrico al 20% y ácido perclórico
4. Material para refrigeración

4.2.1.2. Método en la valoración del zinc sérico

1. Para la reconstitución y uso del kit de Zinc:
 - ✓ Remover el sello de los viales y añadir cinco mililitros de agua destilada.
 - ✓ Volver a cerrar y agitar vigorosamente y reposar por treinta minutos.
 - ✓ Con el material sólido completamente disuelto, agitar ligeramente inmediatamente antes de pipetear para el análisis.
 - ✓ Asegurarse que la parafina no esté rasgada o removida durante el uso repetido de los controles reconstituidos.
 - ✓ Estos controles son estables por cuatro semanas bajo refrigeración.
2. Para la determinación del contenido de zinc sérico:
 - ✓ Lavar muy bien todo el material con agua destilada (tres veces), dejando los viales remojando en solución con ácido nítrico.
 - ✓ Añadir cuatro mililitros de ácido perclórico a la muestra de suero.
 - ✓ Centrifugar por diez minutos a 4000 rpm, obteniendo un precipitado.
 - ✓ El sobrenadante se colocaba en tubos de ensayo de punta cónica.
 - ✓ Se colocan en el equipo “PU9400” y se realiza el calibrado del zinc.
 - ✓ Se emplea la misma aspiración, tres mediciones, se calcula una media de los valores medidos.
 - ✓ De los blancos también se calcula una media.
 - ✓ El total (en $\mu\text{g/dL}$) se obtienen restando el valor medio del blanco del valor del zinc medido, se multiplica por el factor de dilución (mililitros de suero + cuatro ml de ácido perclórico).
3. Bajo las siguientes condiciones del equipo:
 - ✓ Flujo del gas: 1.0 L/min

- ✓ Altura del quemador: 0.5 mm
- ✓ Tipo de llama Aire-C₂H₂: 4 s
- ✓ Corriente de lámpara de Zinc: 7.5mA
- ✓ Longitud de Onda Zinc: 213.9 nm

Las muestras de suero, previamente conservadas a -18°C, se descongelaron lentamente, luego fueron diluidas (1:4) en agua desionizada y desmineralizada. Se realizaron curvas de calibración (entre 0 – 5 µg/dL) a partir de soluciones acuosas de los patrones, utilizándose una longitud de onda de 213.9 nm, un tiempo de análisis de 4 segundos, un flujo de acetileno de 1.0 L/min, con rendija de 0.5 nm y una intensidad de lámpara de 7.5 mA. El calibrado se realizó en mg/L.

Todo el material fue previamente lavado con ácido nítrico al 20% y enjuagado con agua desionizada. En nuestro caso, los blancos solo contenían agua destilada. No se usó ácido perclórico porque el valor de zinc que se obtenía era de 0.77 µg/L, lo cual se debía a la contaminación con el talco de los guantes.

4.2.1.3. Exactitud y precisión del método EAA

Para validar las mediciones en suero y obtener una comparación entre laboratorios, es esencial el uso de un apropiado control de calidad en el material de referencia. La exactitud y precisión de los resultados obtenidos se deben a la utilización de un material de referencia certificado (CRM).

Primero se obtendrán los niveles de zinc en µg/dL de los sueros certificados. A continuación, los resultados obtenidos se compararán con los valores certificados, con el fin de estimar la exactitud (expresada como el porcentaje de recuperación) y la precisión (expresada como la desviación estándar relativa).

El porcentaje de recuperación (% R) se calculará a partir del cociente entre la media de las réplicas del CRM ($X_{\text{calculado}}$) y los valores certificados solubles en agua regia ($X_{\text{certificado}}$), multiplicado por 100 (ecuación 1). En general, se aceptan como satisfactorios valores entre el 80 y el 120%¹³³.

$$\% R = \frac{X_{\text{calculado}}}{X_{\text{certificado}}} * 100$$

Ecuación 1

Por otra parte, para evaluar la precisión del método se calculara la desviación estándar relativa (DER), mediante la ecuación 2, donde DE es la desviación estándar y X es la media aritmética obtenida tras analizar las distintas réplicas. En general, se considera que un método presenta una adecuada precisión si la DER es menor o igual al 20%^{133,134}.

$$\text{DER (\%)} = \frac{\text{DE}}{\text{X}} * 100$$

Ecuación 2

Ambos resultados deben de encontrarse dentro de los intervalos aceptados y adecuados para la obtención de la CSZ.

4.2.2. Método Colorimétrico

La segunda muestra de sangre fue analizada en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, en donde se empleó zind In Vitro - *Colorimetric Method for the Quantitative Determination of Zinc*, comercializado por Wako Chemicals GmbH¹³⁵. Utilizando el método colorimétrico para la determinación cuantitativa de zinc (valores de referencia hospitalarios de 73–127 µg/dL).

Los métodos colorimétricos (Colorimetría o espectroscopía molecular) se basan en la medición de la intensidad de color de una sustancia química objetivo o producto de la reacción que tiene color. La absorbancia óptica se mide con luz de una longitud de onda adecuada. La concentración se determina mediante una curva de calibración obtenida mediante el análisis de muestras de concentración conocida del analito.

El método consiste, en que una solución de ácido tricloroacético es añadida para precipitar las proteínas, dejando el zinc en solución. En la alícuota del líquido sobrenadante, se añade los reactivos de color A y B del kit. El zinc liga a 5-Br-PAPS, formando un quelato violeta-rojizo. La absorbancia de este quelato se mide a 560 nm, y es directamente proporcional a la cantidad de zinc en el suero. Aunque el color rojizo empleado puede también ser usado en la determinación de hierro, cobre, cobalto y níquel, la reacción con estos otros metales se suprime por agentes ocultos contenidos en el kit de ensayo 5-Br-PAPS que quela el zinc con una estequiometría molar 2:1.

4.2.3. Comparación entre ambos métodos

Con el fin de comprobar si los niveles de zinc obtenidos en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid con el método Colorimétrico se corresponden con los valores obtenidos del Laboratorio de Técnicas Instrumentales del departamento de Química de la Universidad de Valladolid con el método de EAA, se realizó un estudio comparativo de los niveles séricos de los 100 pacientes, siguiendo los siguientes pasos:

1. En primer lugar, se verificó la distribución normal de los niveles séricos de zinc en ambas muestras de suero.
2. A continuación, se compararon las medidas de tendencia central, de posición y dispersión del nivel de zinc sérico obtenidos por ambos métodos, y se determinó el coeficiente de correlación de Pearson entre las muestras.
3. Por último, tomando en cuenta el punto de corte de $<70 \mu\text{g/dL}$ como punto de corte mínimo para el diagnóstico de déficit sérico de zinc y sugerido en NHANES II⁹⁹, se comparó la prevalencia y número de casos con hipozincemia en ambas determinaciones séricas.

4.2.4. Déficit marginal de zinc

El estado de zinc marginal o subclínico se define como un estado de déficit sin signos clínicos patognomónicos y con un SZC aceptable (valores normales) en pacientes con deficiencia de zinc en la dieta⁹⁸. Es decir, en individuos que cursan con enfermedad crónica, este estado subclínico podría estar más extendido¹⁴. Este estado marginal podría manifestarse secundario a una o varias de las siguientes causas: bajo consumo de zinc de la dieta, enfermedad crónica subyacente, población de riesgo de deficiencia de zinc (menores de 5 años con RC), desnutrición, etc.

Por lo tanto, de la CSZ de los pacientes de nuestra serie, se crearán curvas logarítmicas de tendencia del 5°, 50°, 75° y 95° de acuerdo a la edad en años y al sexo. Se establecerá un punto de corte para el diagnóstico de déficit de zinc con los valores de la curva logarítmica del 5° percentil, con el que intentaremos incluir los estados marginales. Los resultados obtenidos con este nuevo punto de corte se compararan con los derivados de los valores de referencia recomendados por los expertos para el diagnóstico de hipozincemia.

4.3. Tratamiento y análisis estadístico de los datos

4.4.1. Base de datos

Los datos se organizaron en hojas de cálculo Microsoft Excel, donde se realizaron los correspondientes cálculos para las transformaciones a Z score. Se compararon los resultados obtenidos con los patrones de referencia de los parámetros estudiados de acuerdo a edad y sexo. El programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versión 18, fue usado para el análisis estadístico de las variables estudiadas.

4.4.2. Análisis estadístico

Se obtuvieron las medidas de tendencia central, de posición y dispersión, se determinaron los intervalos de confianza a un 95% de certeza, y los límites de la serie y DE. Se aplicó el test de Kolmogorov-Smirnov, para verificar la distribución normal de las variables cuantitativas ($p > 0.05$). El análisis estadístico se basó en la relación existente entre la variable dependiente (nivel sérico de zinc) y las variables independientes para refutar la hipótesis nula. Un p -valor < 0.05 se consideró significativo. Si las variables presentaban una distribución normal, se aplicaba la prueba t de Student para establecer las diferencias significativas entre las medias. También se empleó el ANOVA de un factor para evaluar las diferencias entre las medias, entre dos o más grupos ($p < 0.05$).

Las correlaciones estadísticas se calcularon por la prueba de Pearson. Si la probabilidad es muy baja ($p < 0.05$) entonces la correlación se consideró significativa y las dos variables están linealmente relacionadas. El signo de la correlación indicó la dirección de la relación (positiva o negativa). El valor absoluto del coeficiente indica la fuerza de la correlación (valores absolutos mayores próximas a la unidad indicaban relaciones más fuertes). Los datos categóricos se evaluaron por la prueba de Chi-cuadrado (X^2) de Pearson ($p < 0.05$) y por la prueba exacta de Fisher ($p < 0.05$). Además, dado que los valores de p no reflejan la magnitud ni la precisión del efecto observado, se calcularon la razón de posibilidades (*Odds-ratio*) y sus respectivos intervalos de confianza al 95% (IC95%). Un *Odds Ratio* fue significativo, cuando el valor de “1” no se incluye en el intervalo de confianza al 95%.

RESULTADOS

1. Análisis descriptivo de la serie

- 1. Estado nutricional de nuestra serie*
- 2. Retraso de crecimiento en niños menores de cinco años*

2. Ingesta de zinc de la dieta

Porcentaje de pacientes con deficiencia dietética de zinc

3. Determinación de la concentración sérica de zinc

- 1. Exactitud y precisión del método EAA*
- 2. Comparación de dos métodos en el análisis del zinc sérico*
- 3. Concentración sérica de zinc*
- 4. Porcentaje de casos con hipozincemia*
- 5. Perfil lipídico y riesgo cardiovascular*
- 6. Déficit marginal de zinc*

6.1. Análisis descriptivo de la serie

El presente estudio se inició en la población pediátrica y se amplió a los adultos jóvenes debido a que por su enfermedad crónica continuaban controlándose en la Unidad de Nutrición del departamento de Pediatría del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. De los 107 pacientes reclutados al inicio de la investigación, solo 100 fueron seleccionados porque contaban con niveles séricos de zinc.

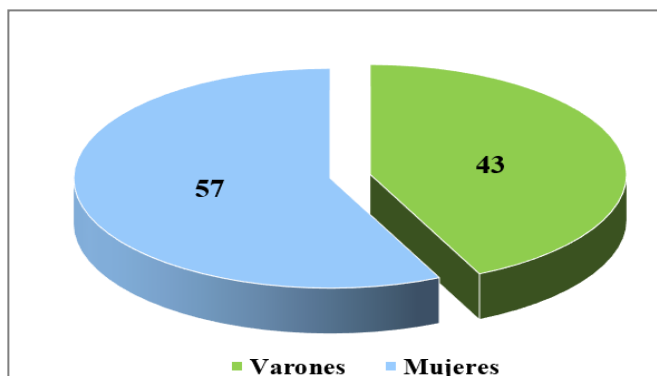


Gráfico 1. Porcentaje de pacientes por sexo.

El 43% de la serie estuvo formada por varones y el 57% por mujeres (Gráfico 1). El 49% eran niños entre el 1er año de vida y los 10 años, el 41% eran adolescentes entre los 11 a 19 años y el 10% eran adultos entre los 20 a 31 años (Gráfico 2).

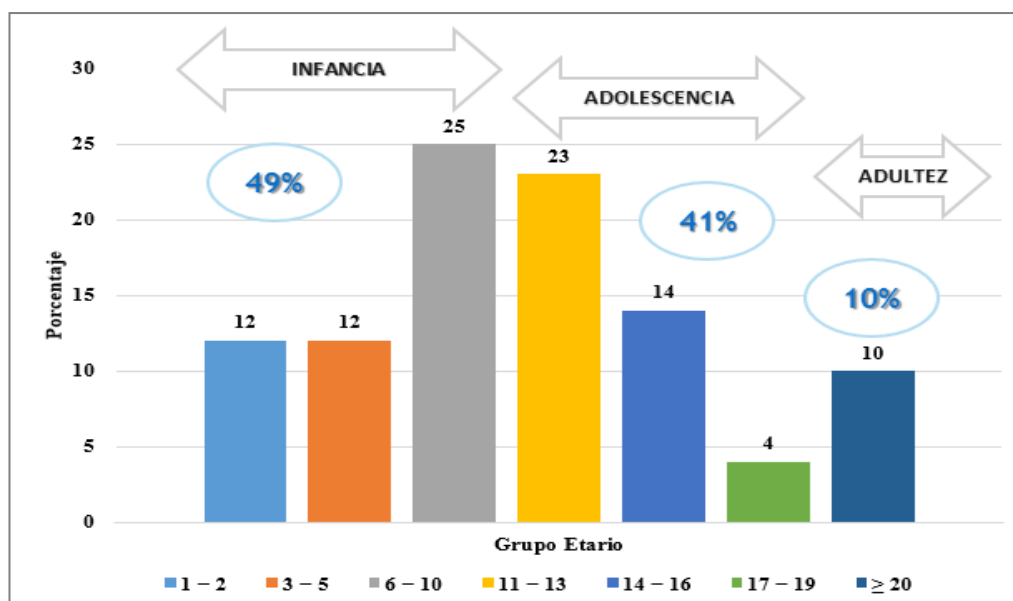


Gráfico 2. Porcentaje de pacientes por grupos de edad.

La población presentó una edad media de 11 ± 6 años, rango entre 1 a 31 años de edad. El grupo más numeroso estuvo comprendido entre los 10 a 15 años. La edad media de las 57 mujeres (12.5 ± 6.5 años) fue significativamente mayor ($p < 0.001$) que la de los 43 varones (9 ± 5.5 años) (Tabla 6).

Tabla 6. Diferencias en la edad media (años) por grupos de edad y sexo.

Edad Años	Varones		Mujeres		Total	Prueba <i>t</i> Sig.
	Nº	Media \pm DE	Nº	Media \pm DE		
1 – 2	6	2.07 ± 0.56	6	1.66 ± 0.95	12	0.376
3 – 5	9	4.62 ± 1.06	3	4.97 ± 0.51	12	0.609
6 – 10	13	8.53 ± 1.49	12	8.57 ± 1.78	25	0.955
11 – 13	9	12.43 ± 1.02	14	12.51 ± 0.84	23	0.827
14 – 16	3	14.80 ± 0.35	11	15.45 ± 0.88	14	0.249
17 – 19	1	17.60 ± 0	3	18.54 ± 0.93	4	0.474
≥ 20	2	24.45 ± 1.77	8	23.19 ± 3.69	10	0.662
Total	43	9.02 ± 5.50	57	12.53 ± 6.46	100	0.005

Abreviaturas: DE: Desviación estándar.

La edad media en los grupos diagnóstico presento diferencias estadísticamente significativas (ANOVA, $p < 0.001$), aunque no por sexo. Cinco de los grupos diagnóstico, tuvieron una edad media inferior a 10 años. Es decir los pacientes de los pacientes con desnutrición (5.6 ± 5.2 años), encefalopatías (6.8 ± 3.1 años), enfermedades sindrómicas (8.3 ± 5.2 años) y enfermedad renal (8.9 ± 4.1 años). En los otros cinco grupos diagnóstico, la edad media fue mayor a 10 años (Tabla 7).

Tabla 7. Diferencia en la edad media (años) por sexo y grupo de enfermedad crónica.

Edad en años	Varones		Mujeres		Total	Prueba <i>t</i>
	Nº	Media \pm DE	Nº	Media \pm DE		
Desnutrición	4	2.50 ± 1.19	9	7.01 ± 5.77	13	0.051
E. Sindrómica	5	7.76 ± 5.11	4	8.95 ± 5.94	9	0.762
E. varias	3	6.71 ± 4.51	5	14.58 ± 4.91	8	0.065
Encefalopatía	4	6.32 ± 2.65	4	7.20 ± 3.86	8	0.721
E. renal	5	8.40 ± 4.58	2	10.05 ± 3.46	7	0.672
Obesidad	9	10.56 ± 3.22	13	12.29 ± 4.12	22	0.305
FQ	7	10.89 ± 7.07	10	17.52 ± 7.78	17	0.089
Hiperlipidemia	3	14.47 ± 9.88	3	13.20 ± 9.08	6	0.878
DMID	2	12.90 ± 6.65	4	18.53 ± 1.91	6	0.437
TCA	1	$11.01 \pm$	3	14.84 ± 1.02	4	0.083

Abreviaturas: E: Enfermedad. DMID: Diabetes mellitus insulino dependiente. TCA: Trastorno del comportamiento alimentario. DE: Desviación estándar.

5.1.1. Estado nutricional de nuestra serie

Aunque las medias de los Z score de los indicadores P/E, P/T, T/E, e IMC son normales, los valores tanto mínimos como máximos se encuentran en rango de desnutrición (flecha azul) y obesidad severa (flecha roja), respectivamente (Tabla 8 y Gráfico 3).

Tabla 8. Principales medidas antropométricas en el total de la serie por Z score.

	N°	Media	DE	EE	IC95% Media		Med.	Mín.	Máx.
					Inferior	Superior			
P/E	100	-0.49	2.02	0.21	-0.89	-0.09	-0.93	-4.26	5.71
P/T	100	0.23	1.99	0.20	-0.17	0.62	0.07	-5.34	6.90
T/E	100	-0.76	1.44	0.15	-1.05	-0.48	-0.91	-5.78	2.13
IMC	100	-0.19	2.01	0.20	-0.59	0.21	-0.45	-3.81	4.14

Abreviaturas: N°: Número de casos estudiados. DE: Desviación estándar. EE: Error estándar. IC95%: Intervalo de confianza al 95%. Med.: Mediana. Mín.: mínimo. Máx.: máximo. P/E: Peso para la edad. P/T: Peso para la talla. IMC: Índice de masa corporal. T/E: Talla para la edad.

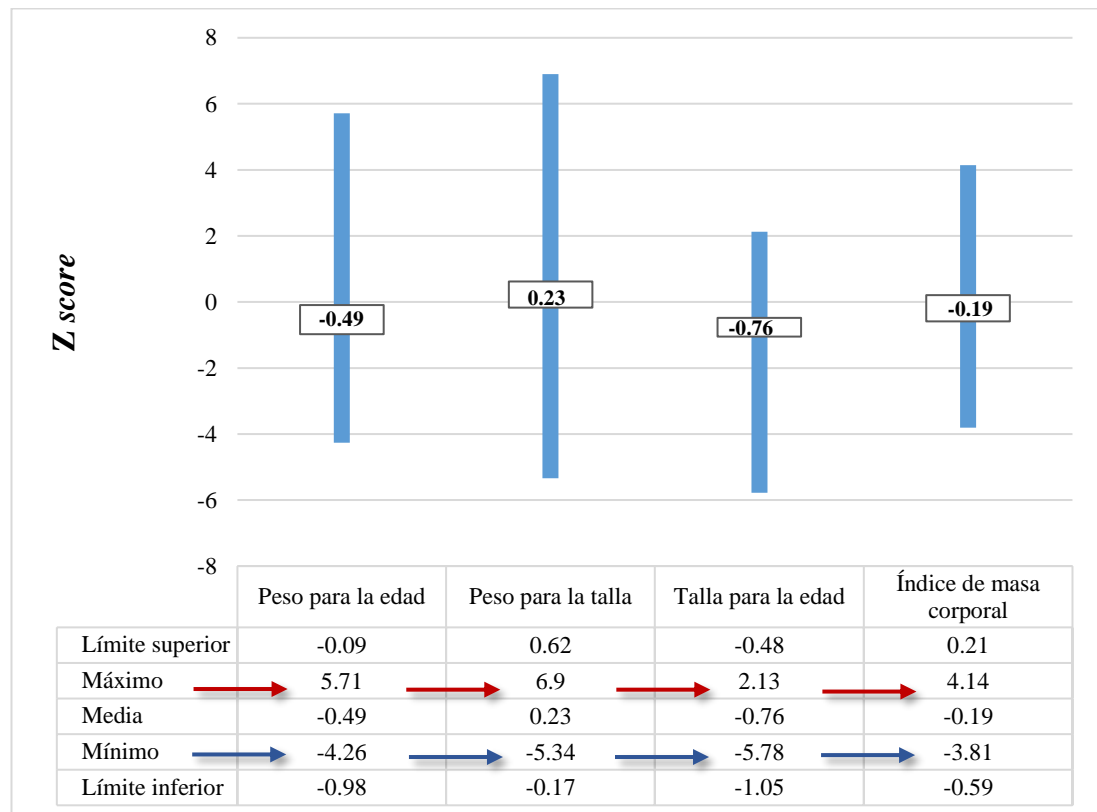


Gráfico 3. Indicadores antropométricos en el total de la serie por Z score.

De acuerdo al IMC, los pacientes se clasificaron en malnutridos (57%: 31% desnutridos, 4% con sobrepeso y 22% obesos) y no malnutridos (43% eutróficos) (Gráfico 4).

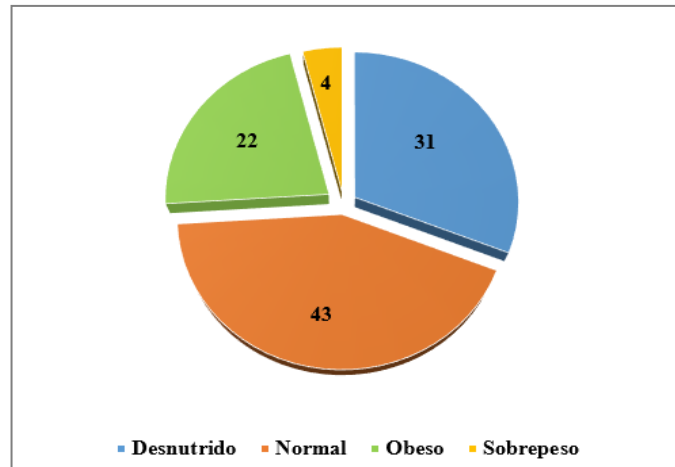


Gráfico 4. Porcentaje de casos por estado nutricional.

5.1.2. Retraso de crecimiento en niños menores de cinco años

La prevalencia del RC en los niños menores de cinco años, es considerada por el Panel de Expertos en zinc como un importante indicador de su estado nutricional⁸. La media de la T/E de -1.28 ± 1.03 cm (IC95% $-1.8 - -0.77$ cm) en este grupo de edad fue normal). En nuestra serie el 22.2% (4/18 casos) de los niños menores de cinco años, presentó RC (T/E <-2 DS) (Gráfico 5).

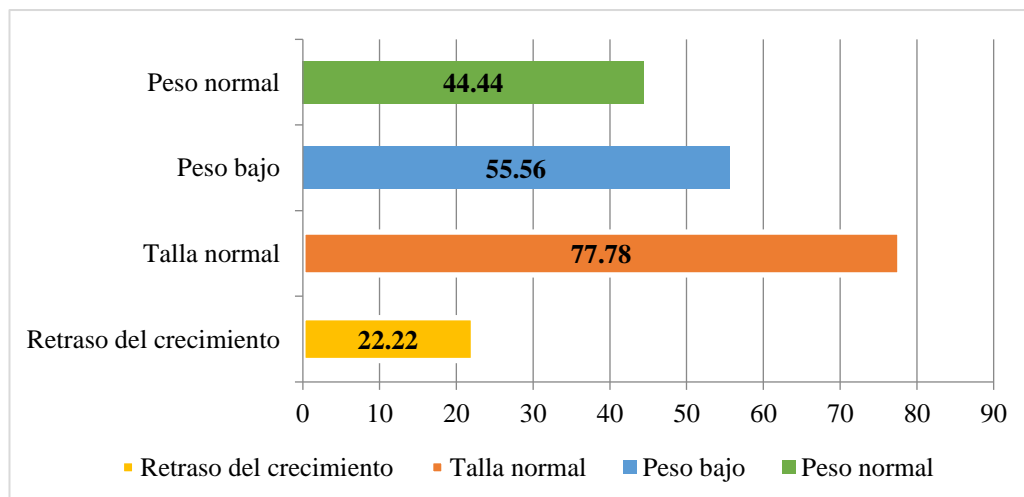


Gráfico 5. Prevalencia de retraso del crecimiento y bajo peso en menores de 5 años.

El 55.6% de los pacientes de <5 años (10/18 casos) también mostraban bajo peso. Los cuatro niños con RC también presentaron bajo peso ($X^2, p = 0.000$), dos estaban desnutridos, otro presentaba encefalopatía mitocondrial y el último síndrome de Down. En los pacientes mayores de cinco años un 13.4% (11/82 casos) tenían RC. Dos casos en el grupo preescolar, tres escolares, cuatro adolescentes (etapa tardía); y cuatro adultos presentaban talla baja.

5.2. Ingesta dietética de zinc

En la encuesta dietética prospectiva de tres días no consecutivos con un día festivo (encuesta de 72 horas) se logró la participación del 98% de los pacientes. En el 58% de nuestra serie, la dieta fue preferentemente normocalórica, en contraste con el 26% de las dietas hipo y el 16% de las dietas hipercalóricas. El consumo medio de hidratos de carbono respecto al recomendado fue deficiente en el 91% de la serie. El 78% presentaba una dieta hipergrasa y el 76% una dieta hiperproteica. El 84% presentaba una ingesta alta de grasas saturadas, el 87% un bajo consumo de grasas polinsaturadas y el 45% una ingesta pobre en fibra. La ingesta media en las vitaminas A, B₆, C, D y E, y de calcio, magnesio, hierro, zinc y yodo, fue deficiente.

Tanto la ingesta dietética zinc como de energía siguieron una distribución normal (Kolmogorov–Smirnov, $p>0.05$). La ingesta media de zinc fue de 11.02 ± 5.3 mg/día (CI95% 9.9-12.1 mg/día) o de $73.4 \pm 35\%$ IDR (CI95% 66-80%IDR), con un mínimo de ingesta del 2.7 mg/día (15.3%IDR) y un máximo de 34 mg/día (226.9%IDR). El consumo de energía fue de 1968.4 Kcal/día (CI95% 1848.4 -2088.5 Kcal/día) o de 97.6%IDR (CI95% 92.1-103.2%IDR), con un mínimo de consumo de 595.4 Kcal (27.6%IDR) y un máximo de 3409.6 (200.6%IDR) (Tabla 9).

Tabla 9. Ingesta dietética de zinc en mg/día y porcentaje de las IDR.

	Ingesta de Zinc		Consumo de energía	
	mg/día	%IDR	Kcal/día	%IDR
Media	11	73.4	1968.4	97.6
Intervalo de confianza 95% media				
Límite inferior	9.9	66.4	1848.4	92.1
Límite superior	12.1	80.4	2088.5	103.2
Mediana	9.8	65.3	1934.6	96.4
Desviación estándar	5.3	35.1	595.4	27.6
Mínimo	2.7	15.3	616.7	49.3
Máximo	34	226.9	3409.6	200.6
Kolmogorov–Smirnov	0.188	0.191	0.744	0.459

Abreviaturas: %IDR: Porcentaje de la Ingesta Dietética Recomendada. Kcal: Kilocalorías.

Aunque las mujeres (75.7%IDR) mostraron una ingesta dietética de zinc mayor que los varones (70.4%IDR), esta diferencia no fue significativa. Si hubo diferencia en la ingesta dietética de zinc por sexo y grupo de edad (Tabla 10). El único grupo de edad que no presentó deficiente ingesta de zinc fue el comprendido entre los 17 a los

19 años para ambos sexos. El mayor consumo medio se observó en los varones de 17 a 19 años (109.5%IDR) y en las niñas de 6 a 10 años (107.3%IDR) (flecha verde). La ingesta media más baja se halló en los lactantes (34.9%IDR) (flecha roja). Además, la ingesta media entre las niñas de 3 a 5 años (42.3 %IDR) fue significativamente baja y casi la mitad que la de los varones de la misma edad (83.7 %IDR) ($p = 0.015$).

Tabla 10. Ingesta dietética de zinc (%IDR) por grupo etario y sexo.

Edad años	Varones		Mujeres		Prueba <i>t</i> Sig.
	Nº	%IDR ± DE	Nº	%IDR ± DE	
1 – 2	6	34.9 ± 18.9	5	65.4 ± 47.6	0.182
3 – 5	9	83.7 ± 19.4	3	42.3 ± 15.5	0.015
6 – 10	13	75.7 ± 32.9	12	107.3 ± 49.7	0.072
11 – 13	9	71.4 ± 24.2	14	65.7 ± 26.1	0.608
14 – 16	3	69.6 ± 17.7	11	57.1 ± 23.7	0.418
17 – 19	1	109.5	5	90.9 ± 36.6	0.703
≥ 20	2	60.7 ± 3.9	7	85.9 ± 34.8	0.364
Total	43	70.4 ± 28.6	55	75.7 ± 39.6	0.458
ANOVA		0.020		0.017	

Abreviaturas: %IDR: porcentaje respecto a la ingesta dietética recomendada. DE: Desviación estándar.

No se observaron diferencias significativas en el consumo de energía ni por sexo ni por grupo de edad y sexo. Solo los adultos varones mayores de 20 años presentaron un consumo deficiente de energía (72.7%IDR) con respecto a las mujeres (95.5%IDR) de la misma edad (Tabla 11).

Tabla 11. Consumo de energía (%IDR) por grupo etario y sexo.

Edad años	Varones		Mujeres		Prueba <i>t</i> Sig.
	Nº	%IDR ± DE	Nº	%IDR ± DE	
1 – 2	6	106.6 ± 31.5	5	88.1 ± 21.88	0.297
3 – 5	9	119.6 ± 32.6	3	98.8 ± 41.2	0.387
6 – 10	13	110 ± 40	12	104.9 ± 16.4	0.684
11 – 13	9	84.1 ± 24.4	14	84.7 ± 14.2	0.943
14 – 16	3	97.4 ± 8.9	11	89.1 ± 18.3	0.475
17 – 19	1	91.5	3	101.9 ± 31.9	0.805
≥ 20	2	72.7 ± 15.6	7	95.5 ± 31	0.365
Total	43	103.1 ± 33.2	55	93.4 ± 21.7	0.085
ANOVA		0.264		0.320	

Abreviaturas: %IDR: porcentaje respecto a la ingesta dietética recomendada. DE: Desviación estándar.

Aunque las diferencias no fueron significativas, se observó una ingesta deficiente de zinc mayor en los varones menores de 10 años (57.1%) y en los mayores de 20 años (100%), en comparación a las mujeres de la misma edad. Lo contrario ocurrió en el grupo entre 11 a 19 años, donde la mayor deficiencia se vio en las mujeres (75%) (Gráfico 6). Es de destacar que la prevalencia de ingesta deficiente de zinc en los menores de cinco años se elevó a un 70.6% (12/17 casos), en comparación a los pacientes con edad igual o mayor a cinco años que se mantuvo en 61% (49/ 81 casos).

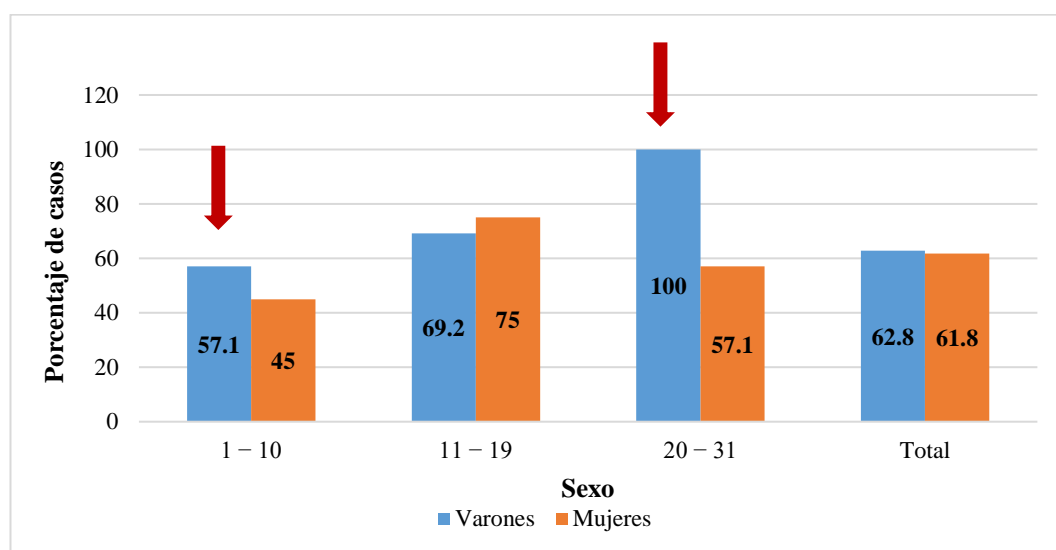


Gráfico 6. Porcentaje de casos con deficiencia dietética de zinc por edad y sexo.

Tabla 12. Ingesta dietética de zinc en mg/día y %IDR por grupos diagnósticos.

Ingesta dietética de zinc	Nº	mg/día		%IDR	
		Media	IC 95%	Media	IC 95%
Obesidad	22	11.2 ± 4.1	9.4 – 13	74.8 ± 27	62.8 – 86.8
FQ	16	14.5 ± 4	12.4 – 16.7	97 ± 26.9	82.7 – 111.3
Desnutrición	12	10.4 ± 5.5	6.9 – 13.9	69.4 ± 36.6	46.1 – 92.6
Enfermedad Sindrómica	9	8.1 ± 3.6	5.3 – 10.9	53.7 ± 24.3	35 – 72.4
Enfermedades varias	8	13.2 ± 9.3	5.4 – 20.9	87.8 ± 61.9	36 – 139.7
Encefalopatía	8	5.9 ± 2.8	3.6 – 8.4	39.4 ± 19.7	22.9 – 55.9
Enfermedad Renal	7	12.8 ± 7.1	6.2 – 19.3	85.2 ± 47.1	41.6 – 128.7
Hiperlipidemias	6	10.5 ± 2.6	7.8 – 13.3	70.3 ± 17.5	51.9 – 88.6
DMID	6	10.5 ± 3.3	6.3 – 14.7	74.3 ± 22.6	50.6 – 98.1
TCA	4	7.4 ± 0.9	5.9 – 8.9	49.3 ± 6.5	39 – 59.6
Total	98	10.98 ± 5.3	9.9 - 12	73.4 ± 35.1	66.4 – 80.4

Abreviaturas: %IDR: Porcentaje respecto a la ingesta dietética recomendada. IC95%: Intervalo de confianza al 95%. DE: Desviación estándar. DMID: Diabetes mellitus insulino dependiente. TCA: Trastorno del comportamiento Alimentario.

Por estado nutricional, la ingesta media dietética de zinc fue menor en los pacientes malnutridos (10.9 ± 5.5 mg/día) que en los eutróficos (11.1 ± 4.8 mg/día), sin diferencia significativa. No hubo diferencia significativa en la ingesta de zinc por IMC. Los menores de cinco años con RC (6/18 casos) tuvieron una menor y significativa ingesta dietética de zinc de casi la mitad (5.7 ± 3.1 mg/día) (X^2 , $p = 0.049$) que los niños de la misma edad (11/18 casos) con T/E normal (10.4 ± 5.9 mg/día). Asimismo, en toda la serie se observó que el consumo medio de zinc fue significativamente menor ($p = 0.003$) en los pacientes con talla baja (8.6 ± 3.9 mg/día) que en aquellos con talla normal (11.8 ± 5.4 mg/día).

Tabla 13. Consumo de energía en Kcal/día y %IDR por grupos diagnósticos.

Consumo de energía	Nº	Kcal/día		%IDR	
		Media \pm DE	IC 95%	Media \pm DE	IC 95%
Obesidad	22	1855 \pm 504	1631-2079	84.4 \pm 20.1	75.5-93.4
FQ	16	2594 \pm 464	2347-2842	123.4 \pm 31.7	106.5-140.3
Desnutrición	12	1544 \pm 422	1276-1812	100.6 \pm 24.8	84.9-116.4
Enfermedad Sindrómica	9	1914 \pm 705	1372-2457	98.2 \pm 26.2	78.1-118.3
Enfermedades varias	8	2095 \pm 506	1672-2518	102.5 \pm 24.3	82.2 – 122.8
Encefalopatía	8	1498 \pm 538	1047-1948	81.7 \pm 19.9	65.1-98.3
Enfermedad Renal	7	2119 \pm 398	1751-2488	106.7 \pm 16.2	91.7-121.6
Hiperlipidemias	6	1922 \pm 368	1535-2309	93.9 \pm 26.2	66.5-121.4
DMID	6	1948 \pm 690	1223-2673	83.3 \pm 32.6	49.1-117.4
TCA	3	2007 \pm 650	390-3624	90.3 \pm 26.1	48.9-131.9
Total	98	1968 \pm 595	1848-2088	97.6 \pm 27.6	92.1-103.2

Abreviaturas: %IDR: Porcentaje respecto a la ingesta dietética recomendada. IC95%: Intervalo de confianza al 95%. DE: Desviación estándar. DMID: Diabetes mellitus insulino dependiente. TCA: Trastorno del comportamiento Alimentario.

Aunque el consumo de energía fue normal, fue significativamente menor en los pacientes malnutridos ($90.9 \pm 23.2\%$ IDR) con respecto a los eutróficos ($106.6 \pm 30.6\%$ IDR) ($p = 0.005$). En relación al IMC, el grupo con sobrepeso presentó el menor consumo energético ($65.1 \pm 4.4\%$ IDR) con respecto a los pacientes desnutridos ($95.4 \pm 23.4\%$ IDR, $p = 0.016$), eutróficos ($106.6 \pm 30.6\%$ IDR, $p = 0.010$) y obesos ($89.5 \pm 22.3\%$ IDR, $p = 0.000$). También hubo diferencia significativa entre los pacientes eutróficos y obesos ($p = 0.024$). No hubo diferencias significativas en el consumo de energía con respecto al P/E ni T/E en toda la serie, ni en los menores de 5 años con RC con respecto a los pacientes con talla normal de la misma edad.

Entre los grupos diagnóstico hubo diferencia significativa en la ingesta media de zinc (ANOVA, $p < 0.006$). Siendo la ingesta media adecuada únicamente para los pacientes con FQ ($97 \pm 26.9\%$ IDR), enfermedades varias ($87.8 \pm 61.9\%$ IDR) y enfermedad renal ($85.2 \pm 47.1\%$ IDR) (Tabla 12). En el grupo con diabetes mellitus tipo I las mujeres mostraron una ingesta de zinc significativamente menor que los varones ($p = 0.001$). Aunque el consumo de energía fue normal en todos los grupos diagnósticos, se observó diferencia significativa entre ellos (ANOVA, $p < 0.001$) (Tabla 13).

Entre los grupos diagnóstico hubo diferencia significativa en la ingesta media de zinc (ANOVA, $p < 0.006$). Siendo la ingesta media adecuada únicamente para los pacientes con FQ ($97 \pm 26.9\%$ IDR), enfermedades varias ($87.8 \pm 61.9\%$ IDR) y enfermedad renal ($85.2 \pm 47.1\%$ IDR). En el grupo con diabetes mellitus tipo I las mujeres mostraron una ingesta de zinc significativamente menor que los varones ($p = 0.001$). También se observó diferencia significativa en el consumo energético entre sexos, siendo significativamente mayor en los varones en el grupo con desnutrición ($p = 0.025$), enfermedades sindrómicas ($p = 0.025$), encefalopatías ($p = 0.025$) y diabetes mellitus ($p = 0.025$). En cambio, fue significativamente mayor en las mujeres del grupo con trastorno del comportamiento alimentario ($p = 0.031$).

5.2.1. Porcentaje de pacientes con deficiencia dietética de zinc

En nuestra serie el 62% (61/98 casos) de los pacientes presentó DDZ, y el 32% una ingesta dietética de zinc adecuada y sólo el 6% tuvo un consumo mayor del 120%IDR. En cambio, el 25.5% de los casos tuvo un bajo consumo de energía, el 58.2% un consumo adecuado y el 16.3% un consumo alto. El 35.7% (35/98 casos) de los pacientes malnutridos presentaba DDZ y el 18.4% (18/98 casos) bajo consumo energético. El 71% (12/17 casos) de los niños menores de 5 años presentó DDZ. El 22.2% (4/18 casos) de los estos niños con RC presento DDZ. En cambio, el 72.7% (8/11 casos) de los pacientes con talla baja y mayores de 5 años presentó DDZ.

En todos los grupos diagnóstico hubo DDZ, siendo del 100% en los pacientes con encefalopatías y trastorno del comportamiento alimentario. Hubo bajo consumo energético en todos los grupos ha excepción del grupo con enfermedad renal. El grupo con diabetes mellitus fue el que presentó el mayor número de casos con bajo

consumo energético (66.7%). El total de pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente tuvo a la vez bajo consumo energético y DDZ ($X^2, p = 0.14$) (Tabla 14).

Tabla 14. Porcentaje de casos con deficiencia dietética de zinc por grupo diagnóstico.

GRUPO DIAGNOSTICO	Ingesta de Zinc		Total
	Disminuido	Normal	
Obesidad	13.00 59.09%	9.00 40.91%	22.00 100.00%
Fibrosis Quística	4.00 25.00%	12.00 75.00%	16.00 100.00%
Desnutrición	8.00 66.67%	4.00 33.33%	12.00 100.00%
Enfermedad sindrómicas	8.00 88.89%	1.00 11.11%	9.00 100.00%
Enfermedades varias	4.00 50.00%	4.00 50.00%	8.00 100.00%
Encefalopatías	8.00 100.00%	.00 .00%	8.00 100.00%
Enfermedad renal	4.00 57.14%	3.00 42.86%	7.00 100.00%
Hiperlipidemia	4.00 66.67%	2.00 33.33%	6.00 100.00%
DMID	4.00 66.67%	2.00 33.33%	6.00 100.00%
TCA	4.00 100.00%	.00 .00%	4.00 100.00%
Total	61.00 62.24%	37.00 37.76%	98.00 100.00%

Abreviaturas: DMID: Diabetes mellitus tipo I. TCA: Trastorno del comportamiento Alimentario.

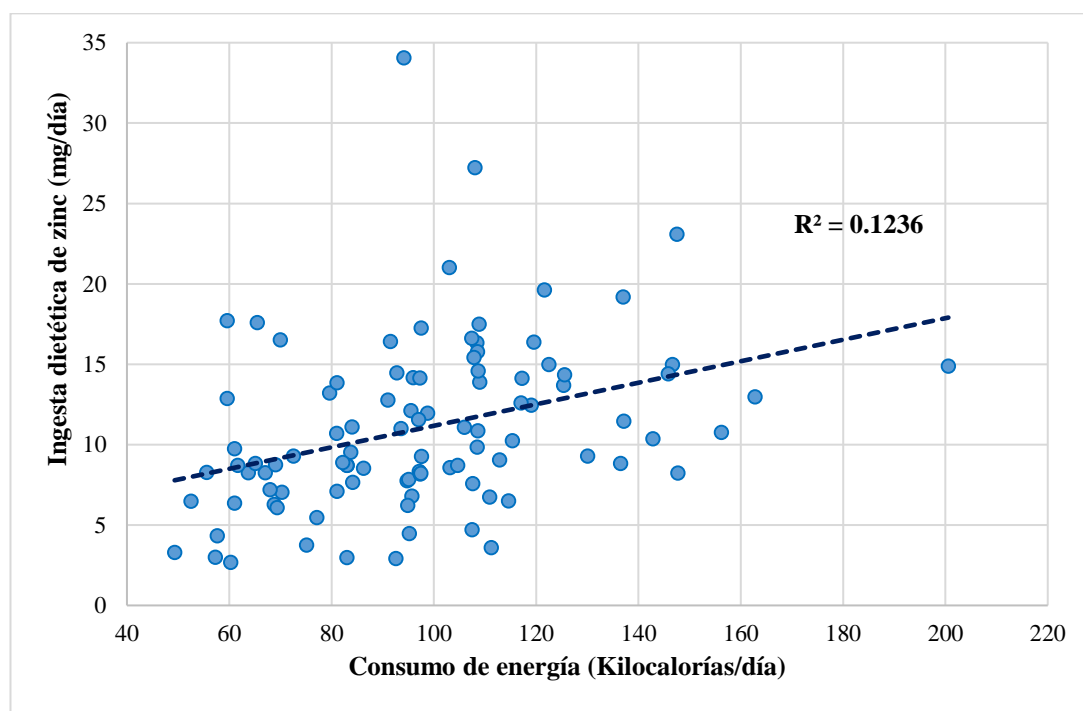


Gráfico 7. Relación entre la ingesta dietética de zinc y el consumo de energía.

Hubo correlación directa y significativa entre la ingesta de zinc y el consumo de energía ($r = 0.35, p = 0.000$) (Gráfico 7). El 32.8% (20/61 casos) de los pacientes con ingesta deficiente de zinc presentaban bajo consumo de energía (PE Fisher, $p = 0.027$), observándose que el riesgo de presentar DDZ era 3 veces más entre los que presentan consumo deficiente de energía que entre los que no (RR 3.12).

5.3. Determinación de la concentración sérica de zinc

5.3.1. Exactitud y precisión del método EAA

Es esencial el uso de un control de calidad apropiado en el material de referencia, con el fin de validar las mediciones en suero y obtener una comparación entre laboratorios. La exactitud y precisión de los resultados obtenidos en nuestro estudio se deben a la utilización de un CRM.

El CRM, adecuado para su uso en el análisis de suero o plasma de zinc, incluye suero bovino (SRM 1598) del Instituto Nacional de Estándares y Tecnología, Seronorm Elementos Traza Suero L-1 y L-1 (*Accurate Chemical y Scientific Corporation*), o sangre de animales (OIEA A-13) de la OIEA.

De entre los diferentes tipos de materiales de referencia existentes, se seleccionó aquel de mayor semejanza a las características del zinc en estudio. Se utilizó un kit *CONTOX[®] Trace Metal Serum Control A level II* (CAT0146, TM14647495R02, comercializado por *KAULSON Laboratories*)¹⁴⁹. Este preparado contiene cantidades conocidas de los elementos traza cerca de los niveles normales y niveles anormales moderados y significativamente elevados (*Level II*).

Ambos niveles están diseñados para su uso diagnóstico in vitro, para la validación cruzada de los estándares usados, para calibrar los instrumentos y para asegurar la confianza en la determinación de los niveles séricos del zinc. Los rangos aceptables se encuentran indicados en cada lote.

Tabla 15. Zinc en µg/dL definitivo obtenido de los sueros certificados.

Volumen (ml)	Factor de dilución	Suero certificado	Zn mg/l leído	Zn µg/dL definitivo
1	5	Sc1	0.165	83
1	5	Sc2	0.160	80
1	5	Sc3	0.113	57
1	5	Sc4	0.105	53
1	5	Sc5	0.135	68
1	5	Sc6	0.140	70
1	5	Sc7	0.139	70
0.75	6.33	Sc8	0.122	77

Primero se obtuvieron los niveles de zinc en $\mu\text{g/dL}$ de los sueros certificados. En la Tabla 15, se muestran los volúmenes empleados, el factor de dilución y el resultado leído y definitivo de los sueros certificados empleados. A continuación, los resultados obtenidos se compararon con los valores certificados, con el fin de estimar la exactitud, expresada como el porcentaje de recuperación; y la precisión, expresada como la desviación estándar relativa (Tabla 16).

Tabla 16. Evaluación de la exactitud y precisión del método EAA.

	Zinc obtenido (μdL)	Valores de referencia
Valor Certificado en $\mu\text{g/dL}$	73 ± 10	
$X_{\text{calculado}} \pm \text{DE}$	69.75 ± 10.55	
Porcentaje de recuperación	95.55	80 – 120 %
Desviación estándar relativa	15.12	$\leq 20 \%$

Por un lado, el porcentaje de recuperación (% R) se calculó a partir del cociente entre la media de las réplicas del CRM ($X_{\text{calculado}}$) y los valores certificados solubles en agua regia ($X_{\text{certificado}}$), multiplicado por 100 (ecuación 1). En general, se aceptan como satisfactorios valores entre el 80 y el 120%¹⁴⁶.

$$\text{Ecuación 1} \quad \% R = \frac{X_{\text{calculado}}}{X_{\text{certificado}}} * 100$$

Por otro lado, se calculó la desviación estándar relativa (DER) para evaluar la precisión del método. La DER se calculó, donde DE es la desviación estándar y X es la media aritmética obtenida tras analizar las distintas réplicas (ecuación 2). En general, se considera que un método presenta una adecuada precisión si la DER es menor o igual al 20%^{146,147}.

$$\text{Ecuación 2} \quad \text{DER} (\%) = \frac{\text{DE}}{X} * 100$$

5.3.2. Comparación de dos métodos en el análisis del zinc sérico

Antes de nada, con el fin de comprobar si los niveles de zinc obtenidos en el laboratorio del Hospital Clínico Universitario de Valladolid por el método Colorimétrico, se correspondían con los obtenidos por el método de EAA, se realizó un estudio comparativo en 93 de los 100 pacientes de nuestra serie con enfermedad de curso crónico. En la siguiente tabla se comparan las medidas de tendencia central y dispersión del nivel sérico de zinc por ambos métodos (Tabla 17).

Tabla 17. Comparación de las medidas de tendencia obtenidas por dos métodos.

			Estadístico	Error Estándar	
Zinc (Colorimetría)	Media		88.78	1.96	
	Intervalo de Confianza 95% para la Media	Límite Inferior	84.89		
		Límite Superior	92.68		
	Media recortada al 5%		88.41		
	Mediana		86.00		
	Varianza		358.17		
	Desviación Estándar		18.93		
	Mínimo		54.00		
	Máximo		129.00		
	Intervalo		75.00		
	Intervalo intercuartílico		27.00		
	Asimetría		.39		.25
	Curtosis		-.57		.50
Zinc (EAA)	Media		86.66	1.35	
	Intervalo de Confianza 95% para la Media	Límite Inferior	83.98		
		Límite Superior	89.33		
	Media recortada al 5%		86.22		
	Mediana		85.00		
	Varianza		169.16		
	Desviación Estándar		13.01		
	Mínimo		58.00		
	Máximo		122.00		
	Intervalo		64.00		
	Intervalo intercuartílico		17.00		
	Asimetría		.58		.25
	Curtosis		.52		.50

En primer lugar, se observó que los niveles séricos de zinc de ambas muestras exhibieron un patrón de distribución normal (test de Kolmogorov–Smirnov, $p > 0.5$ para el método Colorimétrico y 0.512 para el método por EAA). Aunque la media del zinc sérico por el método Colorimétrico ($88.78 \pm 18.93 \mu\text{g/dL}$) fue mayor que por EAA ($86.66 \pm 13.01 \mu\text{g/dL}$), esta diferencia no fue significativa (Prueba t , $p > 0.05$).

Tabla 18. Comparación de la distribución por percentiles por métodos.

		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
Zinc (Colorimetría)	HAverage	59.00	65.00	74.50	86.00	101.50	117.40	126.30
	Bisagras de Tukey			75.00	86.00	101.00		
Zinc (EAA)	HAverage	66.70	72.40	77.00	85.00	94.00	105.20	113.90
	Bisagras de Tukey			77.00	85.00	94.00		

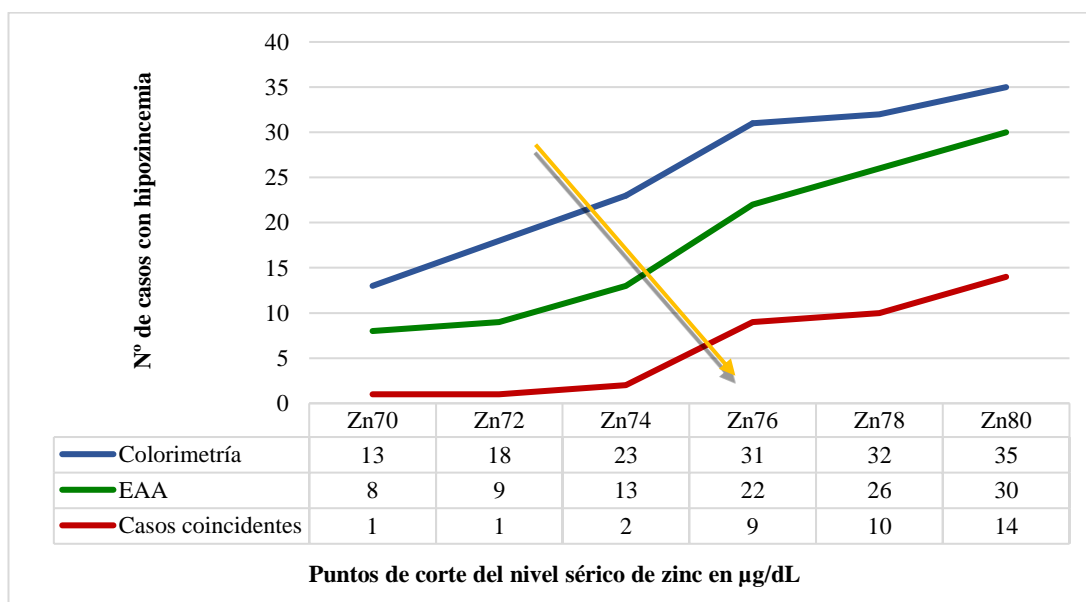
En segundo lugar, la distribución en percentiles de la CSZ fue bastante similar en la mediana (50 percentil) (Tabla 18). Sin embargo, a partir del percentil 10 los valores del zinc sérico por el método Colorimétrico son mucho menores que por el método de EAA. A pesar de que las medias del nivel sérico de zinc por el método Colorimétrico fueron mayores que por el método de EAA en las diferentes condiciones estudiadas –sexo, estado de malnutrición y de desarrollo sexual–, estas diferencias no fueron significativas (Prueba *t*, $p>0.05$) (Tabla 19).

Tabla 19. Comparación del zinc sérico por método, grupo de edad y sexo.

Parámetro	K-S	Colorimetría	K-S	EAA	Valor-p
Masculino	0.769	89.90 ± 19.29	0.937	88.08 ± 11.68	0.574
Femenino	0.874	87.94 ± 18.79	0.466	85.58 ± 13.94	0.428
Malnutrido	0.690	84.39 ± 18.33	0.914	82.35 ± 11.92	0.636
No malnutrido	0.883	90.98 ± 19.98	0.461	88.81 ± 13.08	0.384
Infante	0.611	88.96 ± 19.39	0.346	88.78 ± 13.34	0.955
Adolescente	0.873	85.95 ± 17.48	0.895	84.54 ± 12.55	0.671
Adulto	0.985	98.50 ± 20.54	0.925	84.70 ± 12.78	0.098

Abreviaturas: K-S: Prueba de Kolmogorov-Smirnov. EAA: Espectrofotometría de absorción atómica.

Después de la comparación de medias y percentiles de la CSZ con ambas técnicas, se obtuvo una correlación de Pearson no significativa de $p>0.05$, con un coeficiente de correlación de $R=0.018$. En el siguiente gráfico, se observa la diferencia en el número de casos con hipozincemia entre ambos métodos (Gráfico 8).



Abreviaturas: Zn: punto de corte del nivel sérico de zinc en µg/dL





Gráfico 8. Número de casos con hipozincemia por método.

5.3.3. Concentración sérica de zinc

La CSZ obtenida únicamente por EAA siguió una distribución normal (Kolmogorov–Smirnov, $p>0.05$). La media del zinc sérico fue de $86.5 \pm 13 \mu\text{g/dL}$ (CI95% 89-84 $\mu\text{g/dL}$). Siendo el nivel mínimo de zinc de 58 $\mu\text{g/dL}$, valor por debajo del rango normal en la mayoría de las series investigadas, y el nivel máximo en 122 $\mu\text{g/dL}$. Aunque la media del nivel sérico de zinc en los varones fue mayor ($87.72 \mu\text{g/dL}$) que en las mujeres ($85.56 \mu\text{g/dL}$), la diferencia no fue significativa.

La media CSZ fue normal y mayor de 74 $\mu\text{g/dL}$ para todos los grupos de edad sin diferencia significativa por sexos (Tabla 20). La concentración media sérica e zinc se dio en las adolescentes entre 17 a 19 años ($74.7 \pm 17 \mu\text{g/dL}$) (flecha roja) y los niveles más altos (flechas verdes) entre las preescolares ($98.3 \pm 17.5 \mu\text{g/dL}$), el varón de 17 años ($101 \mu\text{g/dL}$) y los varones de más de 20 años ($91.5 \pm 12 \mu\text{g/dL}$).

Tabla 20. Comparación del nivel del zinc sérico por grupo de edad y sexo.

Edad años	Varones		Mujeres		Prueba <i>t</i> Sig.
	Nº	Media \pm DE	Nº	Media \pm DE	
1 – 2	6	84.0 \pm 17.4	6	87.2 \pm 14.4	0.738
3 – 5	9	88.2 \pm 11.1	3 	98.3 \pm 17.5	0.258
6 – 10	13	88.5 \pm 10.4	12	88.9 \pm 15.5	0.931
11 – 13	9	87.4 \pm 12.9	14	82.3 \pm 10	0.293
14 – 16	3	84.3 \pm 9.7	11	87.2 \pm 15.2	0.767
17 – 19	1 	101	3 	74.7 \pm 17	0.312
≥ 20	2 	91.5 \pm 12	8	82.1 \pm 12.7	0.374
Total	43	87.7 \pm 11.7	57	85.6 \pm 13.9	0.414
ANOVA		0.896		0.374	

Abreviaturas: DE: Desviación estándar.

Como se muestra en el siguiente gráfico, tampoco se observó correlación lineal directa significativa entre la concentración media del zinc sérico y la edad en años (Correlación de Pearson= -0.10). Al contrario, la correlación fue negativa y la curva de la concentración media del zinc sérico respecto a la edad fue polinómica con un pico máximo de zinc sérico entre los 7 a 9 años (flecha roja), un nivel mínimo al año de edad y entre los 18 a 20 años (flecha azul); seguida de una tendencia al aumento del nivel sérico de zinc con la edad (Gráfico 9).

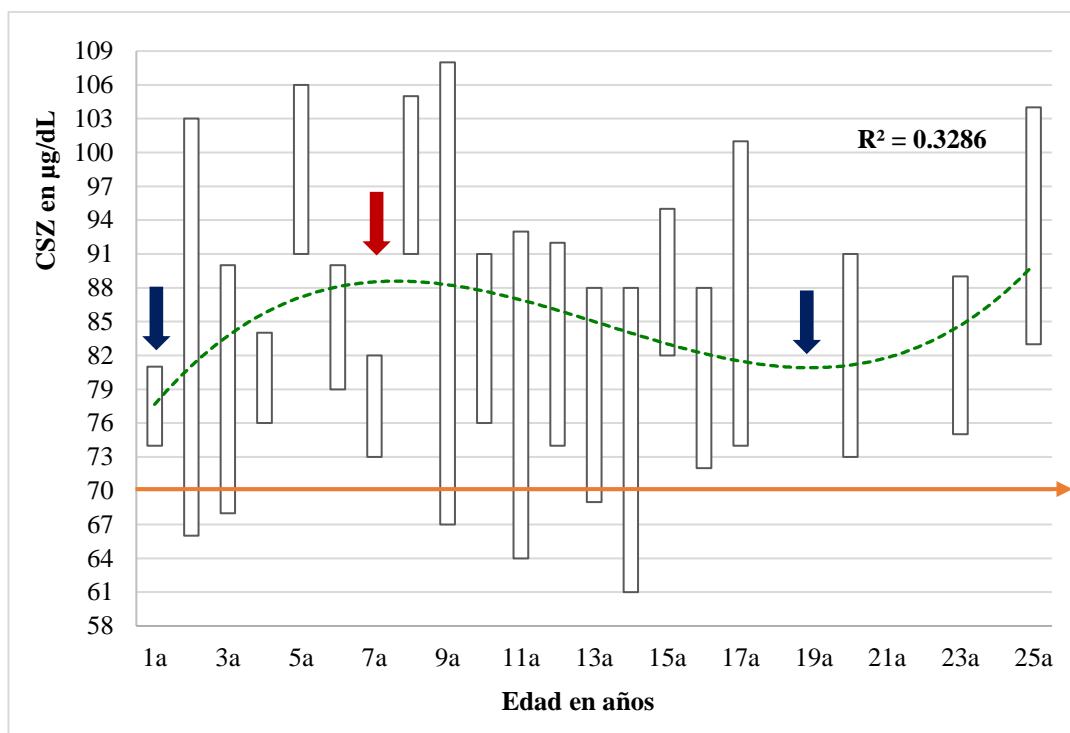


Gráfico 9. Curva de la concentración media sérica de zinc por edad (años).

La media CSZ en los pacientes malnutridos aunque normal ($84.3 \pm 12 \mu\text{g/dL}$) fue menor que la de los pacientes eutróficos ($89.4 \pm 13.8 \mu\text{g/dL}$) ($p = 0.50$), sin diferencia significativa. En contraste, la concentración media del zinc sérico en todos los grupos diagnóstico se encontraba en rangos normales, sin diferencias significativas ($p = 0.641$) (Tabla 21).

Tabla 21. Media del nivel sérico de zinc por grupo diagnóstico.

Grupo diagnóstico	Nº	Media \pm DE	IC95% para la media
Obesidad	22	85.9 ± 10.9	81.1 – 90.8
FQ	17	87.2 ± 16.7	78.6 – 95.8
Desnutrición	13	82.9 ± 12.3	75.5 – 90.3
Enfermedad Sindrómica	9	87.3 ± 8.2	81 – 93.6
Enfermedades varias	8	89.1 ± 14.8	76.7 – 101.5
Encefalopatía	8	91.4 ± 12.2	81.2 – 101.5
Enfermedad Renal	7	77.9 ± 6.3	72 – 83.7
Hiperlipidemias	6	85 ± 17.9	66.2 – 103.8
DMID	6	92.2 ± 18.5	72.8 – 111.5
TCA	4	89.7 ± 5.3	81.3 – 98.2
Total	98	86.5 ± 13	83.9 – 89.1

Abreviaturas: IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. DE: Desviación estándar. DMID: Diabetes mellitus insulino dependiente. TCA: Trastorno del Comportamiento Alimentario.

Al comparar las medias de la CSZ de cada grupo diagnóstico con la media de la serie (86.5 µg/dL), se hizo evidente una diferencia significativa con el grupo de enfermedad renal que presentaba la concentración media más baja (77.9 µg/dL) ($p = 0.011$). La CSZ más alta se dio en los pacientes con diabetes mellitus insulino dependiente (92.2 ± 18.5 µg/dL) y con encefalopatía (91.4 ± 12.2 µg/dL). Además, no hubo diferencias significativas en la CSZ entre los pacientes con DDZ (85.8 ± 12.9 µg/dL) y con ingesta adecuada de zinc (87.5 ± 13.3 µg/dL) ni en los pacientes con bajo consumo energético (88.2 ± 12.6 µg/dL) y aquellos con consumo adecuado (85.9 ± 13.2 µg/dL).

5.3.4. Porcentaje de casos con hipozincemia

El 8% de los pacientes presentó una CSZ por debajo del punto de corte para edad y sexo según el Panel de expertos WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG. Se observó deficiencia de zinc sérico en el 10% de los adultos entre 20 a 31 años (1/10 casos), en el 9.8% de los adolescentes (4/41 casos) y en el 6% de los niños menores de 10 años; dos de estos casos con hipozincemia tenían menos de 5 años de edad (Gráfico 10). Ningún paciente con RC ni bajo peso para la talla presentó hipozincemia. En lo que respecta al sexo hubo hipozincemia en el 9% de las mujeres (5/57 casos) y en el 7% de los varones (3/43 casos). No hubo asociación significativa entre los pacientes con hipozincemia en relación a la edad y sexo.

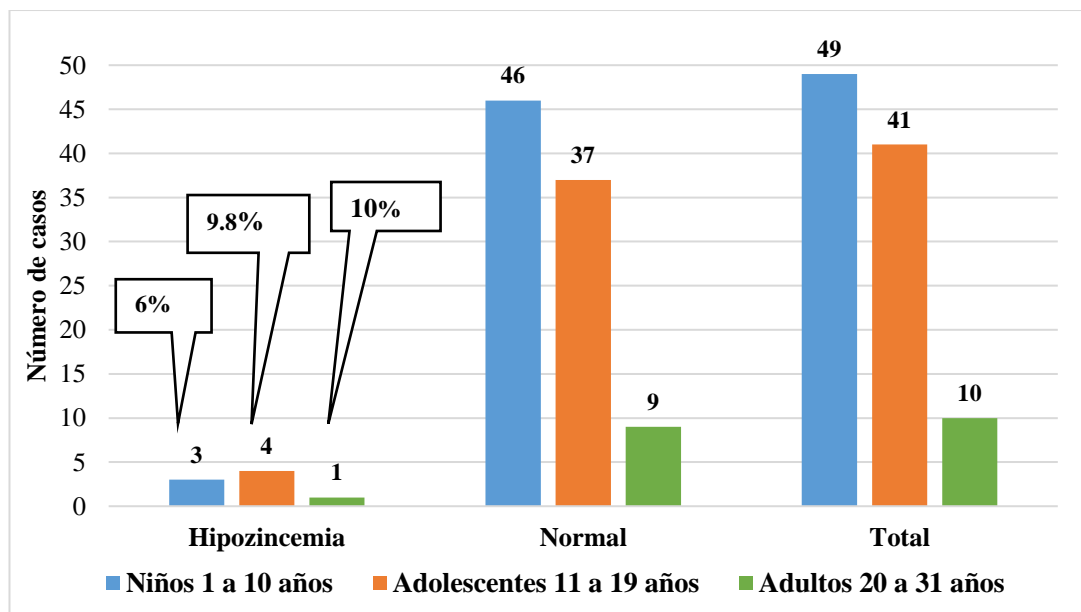


Gráfico 10. Número y porcentaje de casos de hipozincemia por grupo de edad.

Por estado de nutricional, se observó que el 10.5% (6/57 casos) de los pacientes con malnutrición presentaban déficit sérico de zinc, en comparación a casi la mitad de los pacientes eutróficos (4.6%, 2/43 casos) (Gráfico 11), sin asociación significativa (X^2 , $p>0.05$). Todos los adolescentes y adultos con hipozincemia presentaron malnutrición. El tiempo medio de evolución de las enfermedades crónicas en los pacientes con hipozincemia (91.2 meses) aunque mayor no fue significativo en comparación con los pacientes con nivel normal de zinc (78.7 meses).

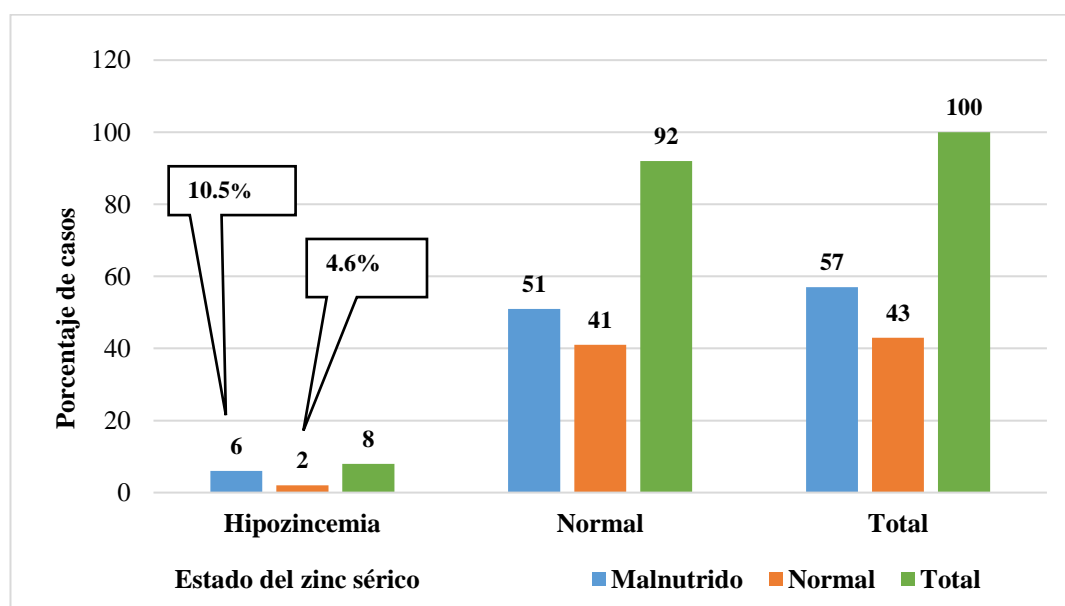


Gráfico 11. Número y porcentaje de casos de hipozincemia por estado nutricional.

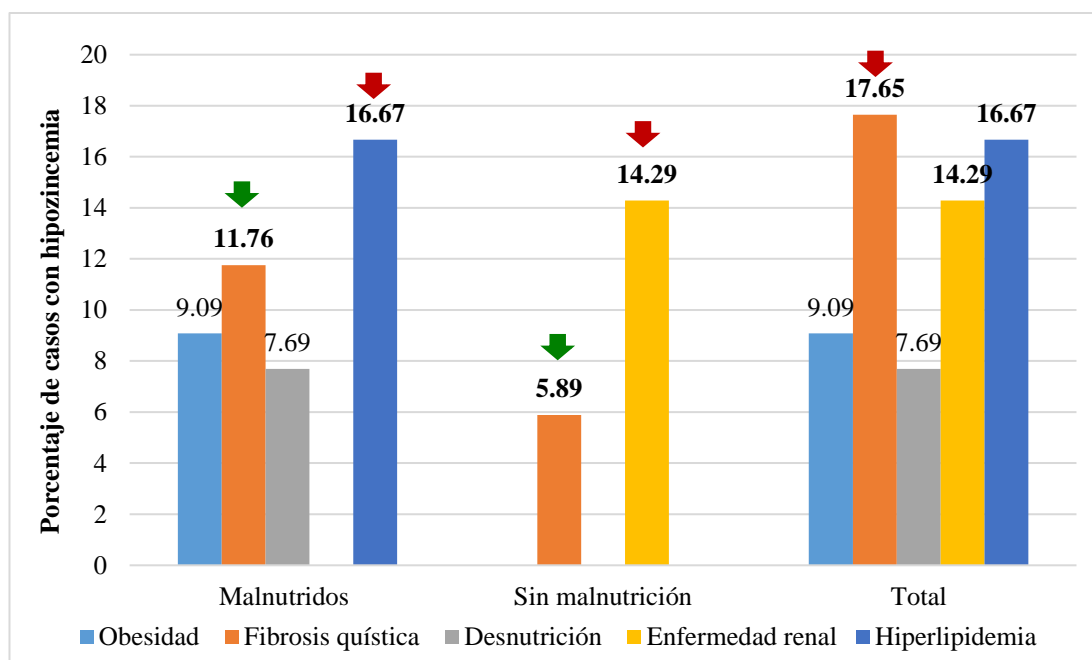
De los diez grupos con enfermedad crónica, solo cinco presentaron déficit sérico de zinc. Entre los pacientes con malnutrición, dos casos presentaban FQ, dos obesidad, uno desnutrición, y otro hiperlipidemia. En cambio, entre los pacientes eutróficos hubo un paciente con FQ y otro con enfermedad renal (Tabla 22).

Tabla 22. Pacientes con hipozincemia por estado nutricional y grupo diagnóstico.

Hipozincemia	Malnutridos		Sin malnutrición		Total		%
	Nº	%	Nº	%	N	Total	
Obesidad	2	9.09	0	0	2	22	9.09
FQ	2	11.76	1	5.88	3	17	17.65
Desnutrición	1	7.69	0	0	1	13	7.69
Enfermedad renal	0	0	1	14.29	1	7	14.29
Hiperlipidemia	1	16.67	0	0	1	6	16.67
Total	6	75	2	25	8	65	100

Además, observamos que el 16.7% de los casos con hiperlipidemia del grupo malnutrido, el 14.3% de los pacientes con enfermedad renal (flechas rojas), así como los pacientes con FQ (11.8% malnutridos y 5.8% eutróficos) (flechas verdes) se hallaban cerca de la zona de riesgo de deficiencia de zinc (>20%) (Gráfico 12).

Gráfico 12. Hipozincemia por estado nutricional y grupo de enfermedad crónica.



Entre los pacientes con hipozincemia, el 62.5% (5/8 casos) mostró bajo consumo energético y DDZ. En cambio entre los pacientes con normal CSZ, el 35.7% (20/56 casos) presentaba bajo consumo energético y DDZ (PE Fisher, $p = 0.025$). El riesgo de presentar DDZ era 3 veces más entre los que presentan bajo consumo de energía que entre los que no (RR 3.12).

5.3.5. Perfil lipídico y riesgo cardiovascular

En el perfil lipídico evaluado en nuestra serie, observamos que el nivel sérico del colesterol, HDL-C, LDL-C e índice de riesgo, siguieron una distribución normal (Kolmogorov–Smirnov, $p > 0.05$). En cambio, la distribución de los valores del nivel sérico de los triglicéridos y del coeficiente LDL/HDL no fue normal. La media en los niveles séricos del perfil lípido entre varones y mujeres no varió significativamente, a excepción del HDL-Colesterol, en donde las mujeres (176.2 ± 39.8 mg/dL) mostraron un valor superior que los varones (162.6 ± 35.7 mg/dL) ($p = 0.003$) (Tabla 23).

Tabla 23. Comparación del perfil lipídico por sexo.

Edad en años	Varones		Mujeres		Total	Prueba t
	Nº	Media ± DE	Nº	Media ± DE		
Triglicéridos*	42	83.2 ± 47.4	57	83 ± 36.3	99	0.981
Colesterol*	42	162.6 ± 35.7	56	176.2 ± 39.8	98	0.083
HDL-Colesterol	40	52.3 ± 13.3	56	60 ± 19.4	96	0.033
LDL-Colesterol	40	96.2 ± 29.4	56	100 ± 33.1	96	0.568
C. LDL/HDL	40	2 ± 0.9	56	1.9 ± 0.9	96	0.595

Leyenda: * mg/dL. C: Coeficiente.

La CSZ se correlacionó positiva y significativamente con el coeficiente LDL/HDL ($r = 0.23$; $p = 0.024$) (Gráfico 13) y negativamente con el nivel sérico del HDL-Colesterol ($r = -0.24$; $p = 0.020$) (Gráfico 14). En cambio, el consumo energético se correlacionó negativamente con el nivel sérico de colesterol ($r = -0.21$; $p = 0.038$), del LDL-Colesterol ($r = -0.27$; $p = 0.007$) y el coeficiente LDL/HDL ($r = -0.23$; $p = 0.028$). De los ocho pacientes con hipozincemia, sólo un paciente con hiperlipidemia fue el único que presentó riesgo cardiovascular por niveles de colesterol >200 mg/dL y de LDL-Colesterol >115 mg/dL.

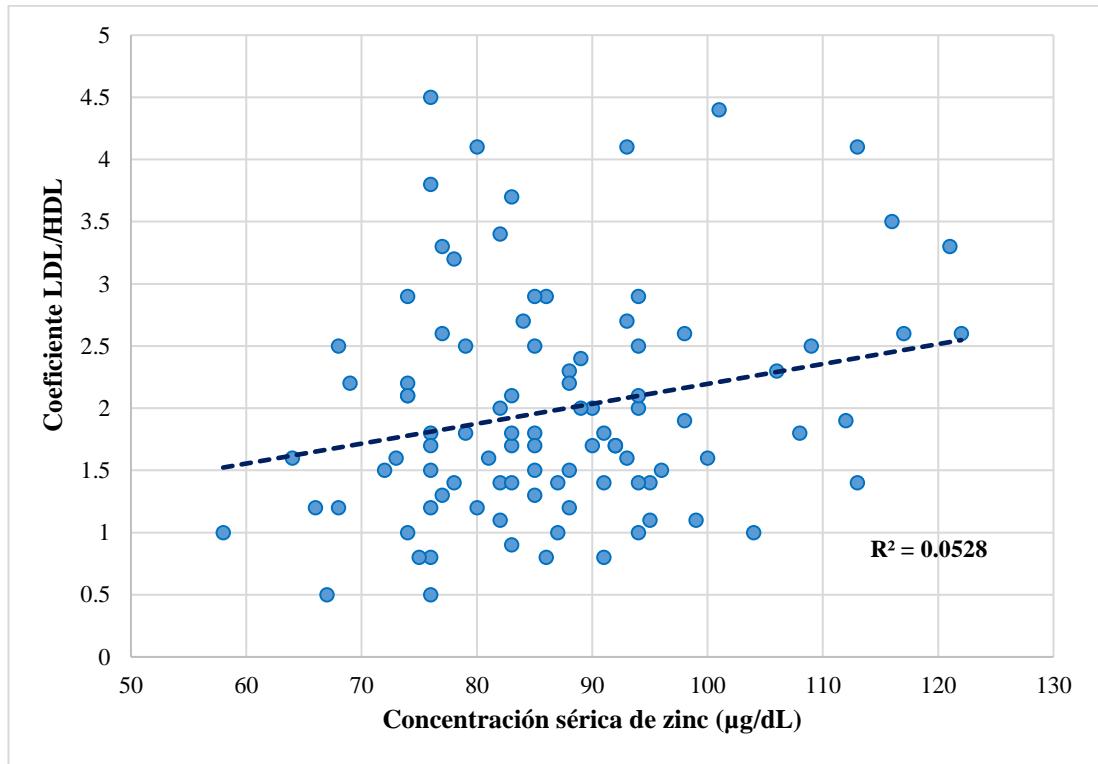


Gráfico 13. Relación entre la concentración sérica de zinc y el coeficiente LDL/HDL.

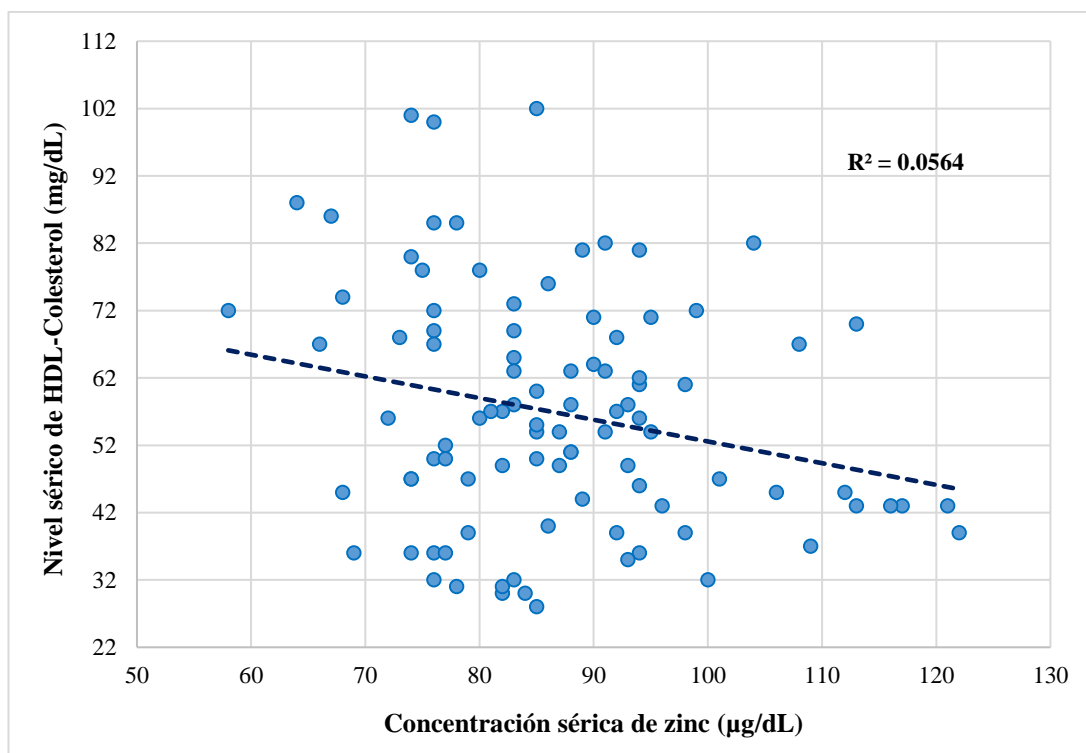


Gráfico 14. Relación entre la concentración sérica de zinc y el HDL-Colesterol.

5.3.6. Déficit marginal de zinc

Con el objetivo de encontrar un punto de corte que pudiera incluir a los pacientes con estado marginal o subclínico de zinc, se construyeron curvas de tendencia logarítmica de los percentiles de la concentraciones séricas de zinc obtenidos por EAA de los pacientes de nuestra serie con enfermedad crónica.

En el siguiente gráfico, se muestran las curvas logarítmicas de tendencia del 5°, 50° y 75° percentil correspondientes con la CSZ de acuerdo a la edad en años (valores límite en nuestro estudio). La curva del 95° no se incluye por no contar en todas las edades con valores en dicho percentil. Se desestimaron los resultados con un solo caso en las edades de 18, 19, 22 y 31 años. No hubo suficientes información para construir curvas similares por sexo (Gráfico 15).

Se observó que los pacientes con 6 y 8 años eran los únicos cuyos valores de CSZ se encontraban por encima del 75°. Los demás grupos de edad presentan valores comprendidos entre estas tres curvas logarítmicas. Los grupos de edad de 2, 3, 9, 11, 14 y 19 años eran los que presentaban las concentraciones séricas de zinc por debajo del 5° percentil.

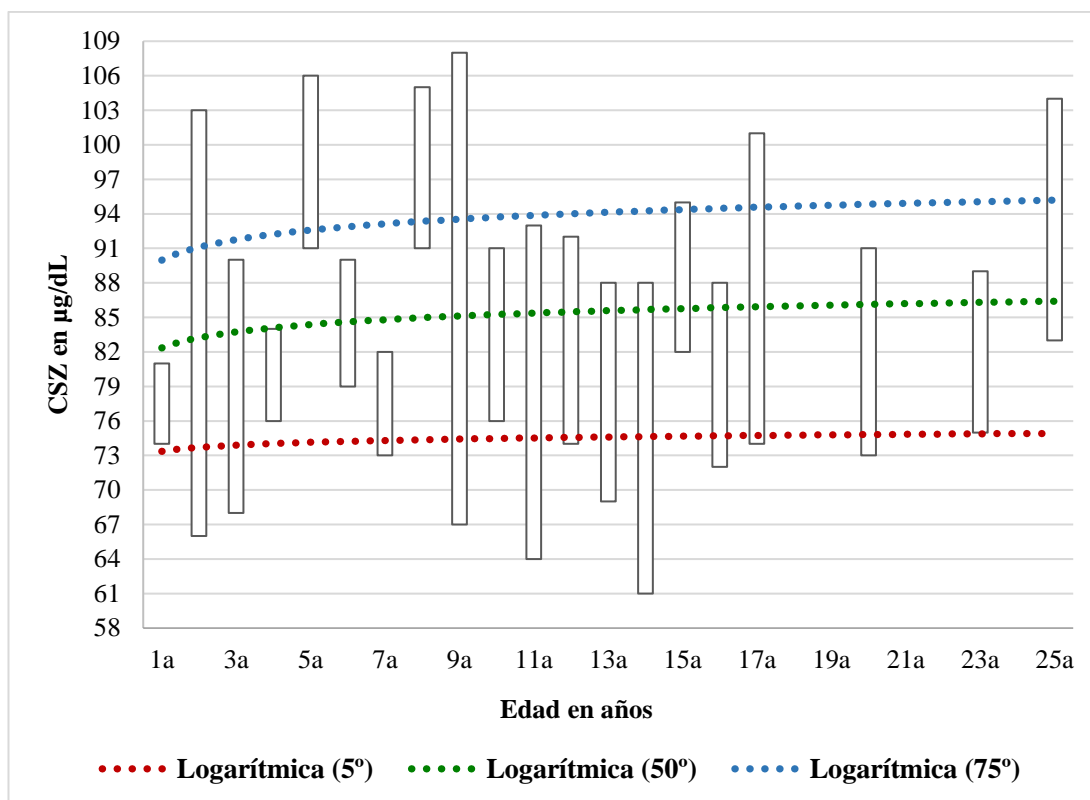


Gráfico 15. Curvas de tendencia logarítmica de la concentración sérica de zinc.

Teniendo en cuenta las curvas señaladas previamente, con los valores de la curva logarítmica del 5º percentil se estableció un punto de corte para la identificación de los pacientes con estado marginal o subclínico de zinc en nuestra serie de pacientes con enfermedades de curso crónico. Este punto de corte se estableció en $\leq 74 \mu\text{g/dL}$ a partir del año de vida hasta los 5 años y $\leq 75 \mu\text{g/dL}$ en los niños mayores de 5 años hasta los 25 años, donde se mantiene constante.

Tabla 24. Medidas de tendencia y dispersión de acuerdo al nuevo punto de corte.

	Nº	Media \pm DE	IC 95% de la media	Mínimo	Máximo
Hipozincemia	17	69.6 \pm 5.1	67 – 72.3	58	75
Normal	83	89.9 \pm 11.3	87.5 – 92.4	76	122
Total	100	86.5 \pm 13	83.9 – 89.1	58	122

Abreviaturas: IC95%: Intervalo de Confianza al 95%. DE: Desviación estándar.

En los pacientes con déficit marginal de zinc, la media CSZ se mantuvo por debajo de $<70 \mu\text{g/dL}$, obteniéndose con este punto de corte un 17% de casos con hipozincemia, 9 casos más con déficit de zinc sérico ($X^2, p = 0.000$). Además, la media CSZ en pacientes con hipozincemia (69.6 $\mu\text{g/dL}$) difirió significativamente ($p < 0.001$) de la media del grupo con normal CSZ (89.9 $\mu\text{g/dL}$) (Tabla 24).

El grupo de pacientes con hipozincemia estaría formado por 23.5% de varones (4/17 casos) y 76.5% de mujeres (13/17 casos). Aunque la media CSZ en los varones ($67 \pm 4.9 \mu\text{g/dL}$) es menor que en las mujeres ($70.5 \pm 5.1 \mu\text{g/dL}$), esta diferencia no fue significativa. El grupo de mujeres de más de 10 años, presenta el mayor porcentaje de casos con hipozincemia (64.7%, 11/17), seguido de los varones de menos de 10 años (17.6%, 3/17). El menor número de casos se observó en las mujeres menores de 10 años (11.8%, 2/17) y en el varón de más de 10 años (5.9%, 1/17).

El 76.5% (13/17 casos) de los pacientes con hipozincemia presentarían al mismo tiempo DDZ, el 23.5% de los casos con hipozincemia tendría una ingesta adecuada de zinc. En cambio, únicamente el 23.5% de los pacientes con hipozincemia presentaría un bajo consumo energético en comparación al 76.5% con consumo adecuado e hipozincemia.

DISCUSION

1. *Estado nutricional del zinc en nuestra serie*
 1. *Prevalencia de retraso de crecimiento en los niños menores de 5 años*
 2. *Prevalencia de deficiencia dietética de zinc*
 3. *Prevalencia de deficiencia sérica de zinc o hipozincemia*
2. *Déficit nutricional de zinc en nuestra serie*
3. *Déficit marginal de zinc: estableciendo un punto de corte*

6.1. Estado nutricional de zinc en nuestra serie

Nuestra serie estuvo formada por 100 pacientes entre el año de vida y los 31 años; de estos el 57% eran mujeres y el 43% varones. De acuerdo al estado de desarrollo sexual el 49% eran menores de 10 años (Tanner I), el 41% eran adolescentes (Tanner II-V) y el 10% eran adultos jóvenes entre los 20 a 31 años de edad.

A su vez, nuestra serie estuvo dividida en diez grupos diagnóstico definidos por la patología crónica de base en obesidad, FQ, desnutrición de causa no filiada, enfermedades sindrómicas, encefalopatías, enfermedad renal, hiperlipidemia, diabetes mellitus insulino dependiente, trastornos del comportamiento alimentario y enfermedades varias. Siendo este último grupo una amalgama de diagnósticos con menor número de casos.

Con el fin de determinar el estado nutricional de zinc y para identificar los subgrupos específicos con riesgo elevado de un estado deficiente de zinc, utilizamos simultáneamente los tres indicadores recomendados por el Panel de Expertos en zinc WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG (Gráfico 16)^{8,91,94}. Es decir, la prevalencia de RC en niños menores de cinco años, la prevalencia de déficit de zinc sérico y la prevalencia de DDZ.

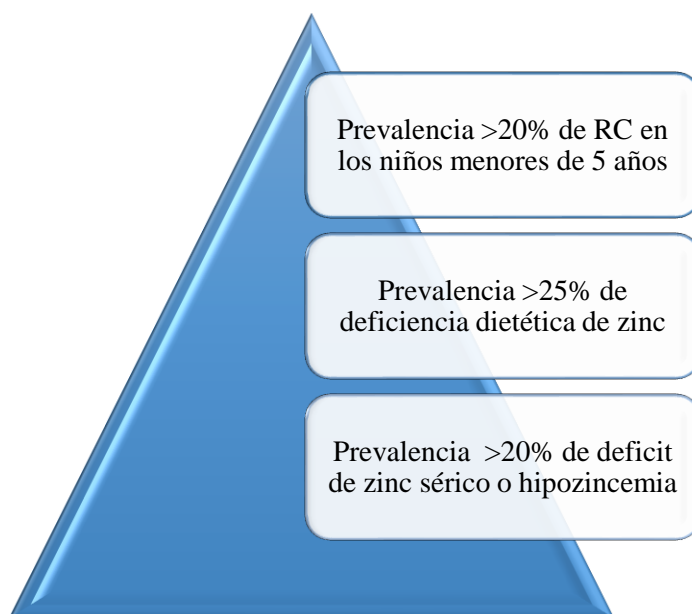


Gráfico 16. Indicadores recomendados para la valoración del estado nutricional de zinc en una población o grupo poblacional. Modificado de (94).

6.1.1. Prevalencia de retraso del crecimiento en los niños menores de 5 años

La población de niños menores de cinco años en nuestra serie fue del 18% y el 22.2% de estos niños presentó RC (<-2DE T/E). De acuerdo a lo establecido por el Panel de Expertos en zinc^{91,92,92}, una prevalencia de RC superior al 20%, es indicativo de un alto riesgo de deficiencia de zinc.

A nivel mundial, aproximadamente la cuarta parte de los niños menores de cinco años tienen RC. El 22.2% de RC en nuestra serie (flecha roja), contrasta con la prevalencia del 3.4% de RC en España en el 2004 (flecha verde) (Figura 21)⁵⁹. En nuestra serie, los cuatro pacientes con RC presentaban además bajo peso (X^2 , $p = 0.000$). El 50% (2/4 casos) presentaban desnutrición crónica de causa no filiada, otro tenía Síndrome de Down y el último encefalopatía mitocondrial. En los últimos dos, probablemente presentasen RC secundario a su enfermedad de base.

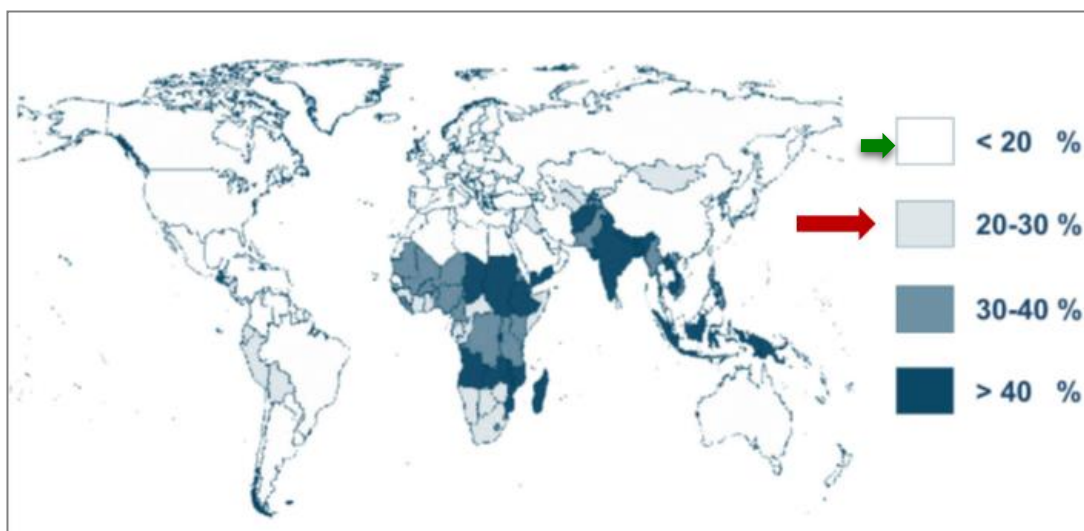


Figura 21. Prevalencia del retraso del crecimiento a nivel mundial. Tomada de (97).

De acuerdo a la OMS, el RC se define como la ganancia insuficiente de la talla relacionada a la edad. Es un indicador de desnutrición crónica y es el resultado de largos periodos de inadecuada ingesta de alimentos, pobre calidad de la dieta, incremento en la morbilidad, o una combinación de estos factores. Aunque la prevalencia global de RC en la infancia ha disminuido en la década pasada (de 39.7% en 1990 a 26.7% en 2010), el RC sigue siendo un gran problema de salud pública¹³⁶. Según Wessells et al, la prevalencia de baja talla para la edad en niños menores de 5 años de edad en una población específica refleja las condiciones nutricionales pre y post natales de los niños⁹².

Los procesos que causan RC pueden ocurrir en la vida pre o postnatal. La prevalencia de RC es generalmente más alta durante el segundo a tercer año de vida, pero a menudo persiste en los años escolares. Si no se trata, resulta en una reducción de la talla adulta¹³⁷. Aunque en algunas circunstancias el RC no se relaciona al estado de salud¹³⁸, se sabe que el RC ocurre en asociación con deficiencias marginales de varios micronutrientes. En la actualidad, el hierro y el zinc son considerados fundamentales durante los periodos de rápido crecimiento en la infancia¹³⁹.

El zinc es considerado un nutriente esencial para todas las formas de vida y juega un papel importante en el crecimiento y desarrollo del ser humano¹⁴⁰. Es un ion estructural en las membranas biológicas, estrechamente relacionado a sus proteínas. El concepto de los dedos de zinc explica el rol del zinc en la expresión genética, en la función endocrina, y en los mecanismos de acción del zinc sobre la síntesis de ADN, ARN, en la división celular, en la transcripción celular; participando en la síntesis del colágeno, de la osteocalcina, HC, somatomedina-C, fosfatasa alcalina, y en la replicación y diferenciación de condrocitos, osteoblastos y fibroblastos^{49,139}. La fosfatasa alcalina se produce en los osteoclastos y proporciona depósito de calcio en la diáfisis ósea¹³⁹.

Además, interactúa con importantes hormonas involucradas en el crecimiento óseo tales como la somatomedina-C, la osteocalcina, la testosterona, las hormonas tiroideas, y la insulina. Al estar íntimamente ligado al metabolismo óseo, el zinc actúa de manera positiva sobre el crecimiento y desarrollo⁸, jugando un importante rol en la reticulación y estimulación de la formación y mineralización ósea que reduce la resorción ósea⁴⁹. La concentración de zinc en el hueso es muy alta (alrededor del 30% ZCT) comparada con la de otros tejidos, y se considera un componente esencial en la matriz de calcificación ósea. El zinc también incrementa los efectos de la vitamina D sobre el metabolismo óseo a través de la estimulación de la síntesis del ADN en las células óseas⁸.

El enlentecimiento en la línea de crecimiento es uno de los efectos más claramente definidos de la deficiencia crónica de zinc⁵⁵. Aunque la información del balance de zinc en la infancia es limitada, parece ser que el zinc es el factor más importante en las necesidades relacionadas con el depósito de nuevo tejido, ya que por cada kg de masa muscular se necesitan 20 mg de zinc⁵⁷. Por lo que, a una mayor

velocidad de crecimiento le corresponderá una mayor retención neta de zinc¹⁴¹.

Muchos estudios han mostrado que el zinc juega un rol promoviendo el crecimiento físico y el desarrollo de la inteligencia en los niños¹⁴². Los niños están en riesgo de deficiencia de zinc debido a un incremento de los requerimientos de zinc durante el crecimiento. Los niños alimentados exclusivamente a pecho de madres con un adecuado estado de zinc obtienen suficiente zinc durante los primeros 5 a 6 años de vida¹⁴³. Los niños son particularmente sensibles a un subóptimo estado de zinc durante los periodos de rápido crecimiento creando una alta necesidad de zinc que puede no ser cubierta¹⁴⁴.

Después de esta edad, se requiere de alimentación complementaria que contenga zinc absorbible para satisfacer sus requerimientos. El pico del requerimiento fisiológico de zinc durante la adolescencia es en el momento del brote puberal, el cual generalmente ocurre en las niñas entre los 10 a los 15 años y en los niños entre los 12 a los 15 años. Aunque el brote de crecimiento ha cesado, los adolescentes pueden requerir zinc adicional para repletar los *pools* agotados de zinc en los tejidos¹⁴⁵. Por otro lado, el estado marginal de zinc durante el brote puberal se ha asociado con lento crecimiento esquelético, maduración y reducción en la mineralización ósea⁹⁴.

Por un lado, si consideramos que la inhibición del crecimiento es un síntoma cardinal de la deficiencia de zinc⁹⁶, y que la deficiencia de zinc y la malnutrición están íntimamente relacionadas y asociadas con la depresión en la síntesis y actividad de las hormonas relacionadas con el crecimiento. Podemos afirmar que en los niños menores de cinco años con RC con desnutrición (50%), el estado deficitario de zinc podría ser una de las causas de esta pobre ganancia de talla.

Por otro lado, podríamos objetar que las causas del RC en un paciente con enfermedad crónica podrían ser multifactoriales. Es decir, secundarias no solo al estado nutricional (energía, macronutrientes, micronutrientes y factores tóxicos);, sino también a otras causas relacionadas con la enfermedad crónica per se, como son el tiempo de evolución, la intensidad y gravedad de la enfermedad de base, la buena o mala respuesta al tratamiento, el estado infeccioso (daño de la mucosa gastrointestinal, efectos e inestabilidad sistémicos) y de inmunocompetencia (lesión de mucosas del tracto gastrointestinal, respiratorio, tegumentario, etc.),

interacción madre-niño (nutrición materna y depósitos al nacer, e interacciones en el comportamiento), además de otras condiciones como la talla baja familiar, etc.

Es decir, aunque el RC lineal utilizado como bioindicador funcional sugiere una ingesta o exposición insuficiente al zinc, el uso de este indicador para establecer el estado deficitario de zinc en una población de niños menores de cinco años con enfermedades de curso crónico podría no ser el más apropiado, debido a que el RC podría ser una condición secundaria a la enfermedad de base y no solo al estado deficitario de zinc. Aunque, las respuestas funcionales a la corrección de la deficiencia de zinc incluyen el incremento en el crecimiento (incluyendo el crecimiento lineal, aumento de peso y acumulación de masa libre de grasa) y disminución de la morbilidad por diarrea e infecciones respiratorias, posiblemente debido a los cambios en la función inmune y o integridad de la mucosa⁸.

No obstante, en consonancia con lo expuesto anteriormente, planteamos que el RC debería considerarse un indicador de riesgo de deficiencia marginal de zinc, estado subclínico cuya única manifestación sería la pobre ganancia en la línea de crecimiento. Además, planteamos que la baja talla debería considerarse como indicador de un estado marginal de zinc no solo en los menores de cinco años de edad con enfermedades de curso crónico, sino en todos los grupos de edad, ya que en nuestra serie hubo un 11.4% de pacientes mayores de cinco años con T/E <-2DE y un 40% de los adultos con talla baja final.

6.1.2. Prevalencia de deficiencia dietética de zinc

La ingesta dietética de zinc en la población mundial en general es muy amplia⁵³. En España existen pocos estudios de ingestas dietéticas de zinc en pacientes con enfermedades crónicas, ya sea de carácter global o por enfermedades específicas, motivo por el cual se tomaron como referencias los datos de la ingesta de zinc de la población de España en los años en que se realizó el estudio de investigación (2001-2003), referidos a nivel nacional e internacional^{53,59}.

En nuestro estudio, la ingesta dietética media de zinc fue de 11 ± 5.3 mg/día (IC95% 9.9 – 12.1 mg/día), lo que se corresponde con el $73.4 \pm 35\%$ IDR (IC95% 66 – 80% IDR). Estos valores son inferiores a la ingesta media de zinc de España de 13.4 mg/día (89.3%), con la que presenta una diferencia significativa ($p < 0.001$)¹⁴⁶.

También fue significativamente menor que el grupo control de NHANES II (178%IDR, $p = 0.000$). Además, la ingesta dietética media de zinc de nuestra serie así como la de España, se encuentran ambas por debajo de las IDR (15 mg/día) por los expertos⁵³. Encontrándose, por debajo del consumo de zinc en Finlandia (13.7 mg/día), Estados Unidos (13.1 mg/día), República Checa (12.2 mg/día) y Suecia (12 mg/día)⁵³.

En lo que respecta al sexo, el consumo medio de zinc de la dieta en nuestra serie fue menor en los varones (10.6 mg/día, $70.4 \pm 28.6\%$ IDR) que en las mujeres (11.4 mg/día, $75.7 \pm 39.6\%$ IDR), sin diferencia significativa. Esta diferencia no se debió a una mayor ingesta global. Al contrario, el 91% de la serie presentó un consumo medio deficiente en hidratos de carbono respecto al recomendado. Estos resultados contrastan con los obtenidos del estudio Catalán de Nutrición (ENCAT) 2002-2003^{147,148, 149}, donde España mostró una ingesta media superior en los 706 hombres (9.4 ± 1.4 mg/día) en comparación con las 875 mujeres (7.8 ± 1.2 mg/día).

En nuestra serie, el 62% presento DDZ y el 25.5% bajo consumo energético. De acuerdo a lo establecido por el Panel de Expertos en zinc^{91,92,94}, como la prevalencia de DDZ en nuestra serie era superior al 25%, entonces nuestros pacientes presentaban un elevado riesgo de deficiencia de zinc⁸. Esta DDZ aumentaba al 70.6% en todos los pacientes menores de cinco años. La estimación global de la prevalencia DDZ varía entre 12-66% dependiendo de los supuestos metodológicos que hayan sido empleados. La prevalencia global estimada DDZ es de 17.3%⁹², con la estimación más alta en África (23.9%) y en Asia (19.4%)¹⁵⁰.

La capacidad de mantener un estado adecuado de nutrición en zinc depende de la cantidad y la biodisponibilidad del mismo en la dieta. La diversificación y la modificación de la dieta pueden aumentar la disponibilidad y uso de alimentos con un alto contenido de zinc absorbible durante todo el año. La ingesta subóptima de zinc de la dieta se reconoce cada vez como un importante problema de salud pública⁹². Basándose en la información respecto a la cantidad de zinc presente en los suministros de comida, se ha estimado que el riesgo de baja ingesta de zinc absorbible y la consecuente deficiencia de zinc afecta entre una tercera a la mitad de la población mundial y la tasa de deficiencia puede aproximarse a 73% en algunas regiones¹⁵¹.

Este alto porcentaje contrasta significativamente con los resultados de EURRECA (*EUROpean micronutrient RECommendations Aligned*) ($p < 0.001$), sobre la prevalencia de zinc realizada en Europa. En todos los ensayos nutricionales incluidos en este análisis excepto para Irlanda, Reino Unido, España (ancianos), y Alemania (ancianas), la DDZ fue $\leq 10\%$ ¹⁵³. Lo mismo ocurre con el estudio en Jiangsu-China, donde el 22.9% presentaba DDZ, con una tendencia decreciente con la edad¹⁵⁴. También contrastan con los resultados de zinc por el IZiNCG del 2004, donde se reportó que el 9% de la población en España se encontraría en riesgo de DDZ, con un consumo medio de 12.5 mg/día, considerándose esta ingesta en la categoría de bajo riesgo⁵⁹.

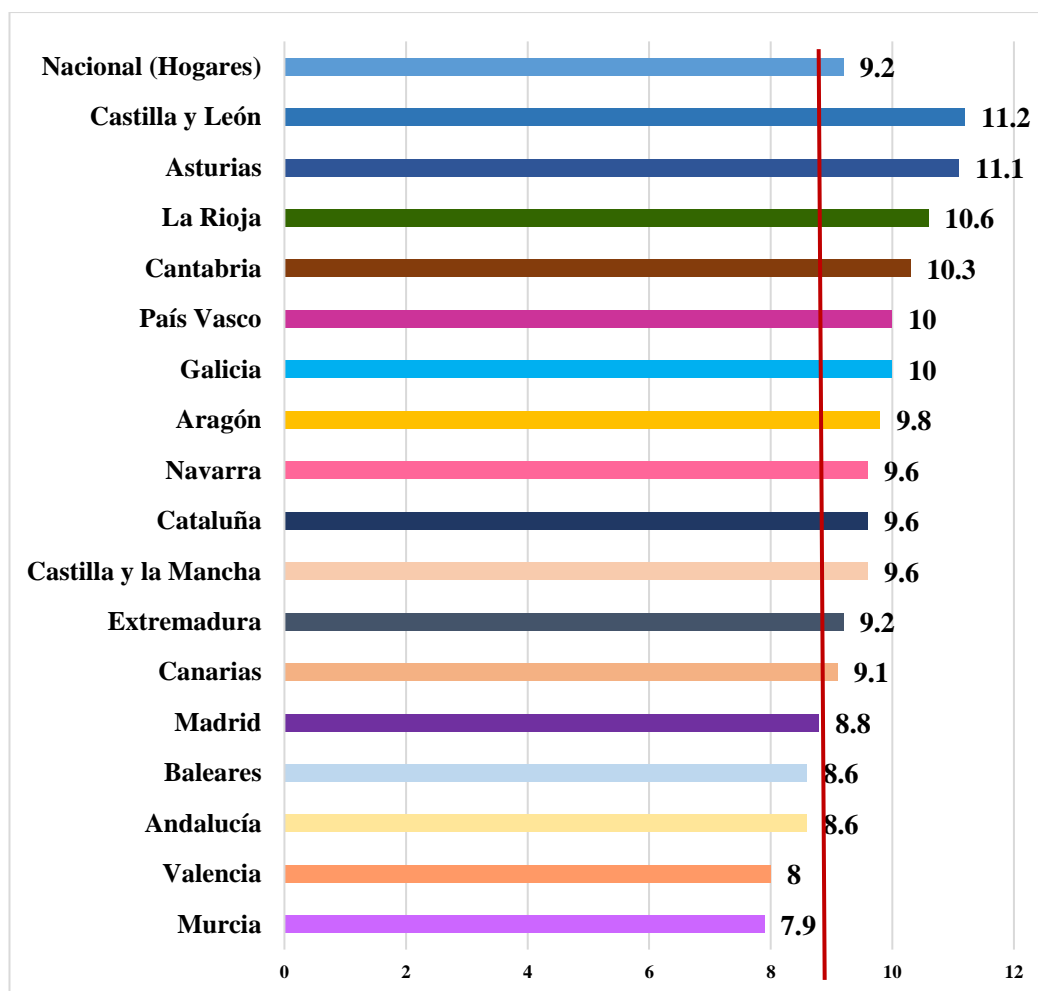


Gráfico 17. Ingesta de zinc (mg) por Comunidades Autónomas (hogares). Tomada de (152).

Por otro lado, en el 2008, el MAGRAMA (Ministerio de Agricultura y Medio Ambiente) y la Fundación Española de la Nutrición publicaron una primera

valoración nutricional de la dieta española (de acuerdo al panel de consumo alimentario). Informando de que se venían observando bajas ingestas de zinc desde el año 2000 (11.2 mg en 2000 a 11.7 mg en 2008)¹⁵². Ingestas dietéticas medias de zinc que se corresponderían más con el consumo medio de zinc de nuestra serie.

Al estudiar la ingesta de zinc por Comunidades Autónomas, se observa que las mayores ingestas de zinc informadas –micronutriente con menor riesgo de inadecuado consumo a nivel nacional– se dieron en Castilla y León –escenario de nuestro estudio– y Asturias, respectivamente, pero en ningún caso alcanzaron los 15 mg/día de zinc recomendados para la población adulta española (Gráfico 17)¹⁵².

De acuerdo al ENCAT realizado en 2002–2003 sobre el riesgo de DDZ en España¹⁴⁹, en una muestra representativa de 2160 sujetos entre los 10 a los 80 años, se observó que el riesgo de DDZ en las mujeres era mayor que en los varones en todos los grupos de edad (flecha azul)¹⁵⁵. Estos hallazgos contrastan con nuestros resultados, en donde la ingesta deficiente de zinc fue mayor en los varones menores de 10 años y en los mayores de 20 años, en comparación a sus pares. Lo contrario ocurrió en el grupo de mujeres de 11 a 19 años (flechas rojas). Además, las niñas de 3 a 5 años expresaron una ingesta media significativamente menor que la de sus pares ($p = 0.015$). Esta situación de DDZ, coincide con etapas de elevado riesgo de deficiencia de zinc debido al alto requerimiento de nutrientes por el incremento en la velocidad de crecimiento (Tabla 25).

Tabla 25. Comparación de la ingesta dietética de zinc en ENCAT y en nuestra serie.

ENCAT 2002 – 2003			Nuestra serie de pacientes crónicos		
Edad	Varones	Mujeres	Edad	Varones	Mujeres
			1 – 10	57.1	45
10 – 17	70	91	11 – 19	69.2	75
18 – 24	69.2	94.9	20 – 31	100	57.1
25 – 44	79.4	95.6			
45 – 64	91.7	97.7			
65 – 75	97.4	99.7			
Total	83.1	96.5	Total	62.8	61.8

En nuestra serie la ingesta dietética media de zinc en los pacientes malnutridos (73%IDR) no difería del consumo medio de los pacientes eutróficos (73.9%IDR). Por el contrario, la ingesta dietética de zinc en el los menores de cinco años con RC

fue significativamente menor (X^2 , $p = 0.049$) que la de sus pares con talla normal. También fue significativamente menor ($p = 0.013$) en los pacientes con talla baja de toda la serie (55.6%IDR) que en los pacientes con talla normal (76.9%IDR). Es decir, habría un riesgo de talla baja en los pacientes con DDZ.

Entre grupos diagnóstico, hubo diferencia significativa en la ingesta dietética de zinc (ANOVA, $p < 0.05$). El consumo medio de zinc fue adecuado ($\geq 80\%$ IDR) para los pacientes con FQ (14.5 mg/día), enfermedades varias (13.2 mg/día) y enfermedad renal (12.8 mg/día). Aunque los estudios sobre la ingesta de zinc en distintos tipos de enfermedad se sitúan hoy aún en su inicio. Se conoce que la recomendación de zinc en pacientes es diferente dependiendo de la enfermedad, en especial en los que reciben nutrición artificial. (Tabla 26).

Tabla 26. Referencias de ingesta de cinc en personas enfermas. Tomado de (53, 104).

Recomendaciones de zinc	Dosis
Politraumatizados y quemados	15 – 40 mg/día iv
Pacientes ancianos	5 – 10 mg/día iv
Enfermedad inflamatoria, Crohn, rectocolitis ulcerosa	10 – 15 mg/día
Cirrosis hepática	10 – 15 mg/día iv
Anorexia nerviosa	5 mg/día iv
Recién nacidos prematuros	400 μ /kg/día iv
Diarrea infantil (10 a 14 día) ¹⁰⁴	20 mg/día vo

Abreviaturas: iv: intravenoso, vo: vía oral.

En caso de nutrición enteral, se sigue con las mismas recomendaciones que en una digestión normal; y en la nutrición parenteral, las recomendaciones están en un nivel más bajo porque los nutrientes llegan directamente al flujo sanguíneo⁵³. Además, en caso de diarrea aguda, la OMS y la UNICEF recomiendan a lo largo de la terapia de rehidratación, la administración terapéutica de suplementación con zinc de 20 mg/día por 10 a 14 días (10 mg/día en niños menores de 6 meses de edad)^{89,105}.

El bajo consumo energético (25.5%) encontrado en nuestra serie, es similar al 22% de los investigados por Suliga¹⁵⁶, en los que el consumo de energía resultó ser inferior al 75% de la demanda diaria. Además, se observó una correlación directa y significativa entre la ingesta de zinc y el consumo de energía ($r = 0.35$, $p = 0.000$). Al igual que con otros nutrientes, las necesidades de zinc también están asociadas a los aportes de energía. Las dietas occidentales habituales tienen una relación

zinc/energía en torno a 2 mg Zn/MJ. Las dietas deficientes en zinc están en torno a 0.7-1 mg Zn/MJ.

De la misma manera, el bajo aporte calórico de las dietas en nuestra serie podría haber contribuido al bajo aporte de zinc. Observamos una correlación directa y significativa entre la ingesta de zinc y el consumo energético ($p < 0.001$). Esto se apoya en los resultados de Wessells y Brown (2012), quienes señalan que cuando el total de energía y el contenido de zinc de los alimentos suministrados aumentaban, la estimación de la prevalencia del riesgo inadecuado de zinc disminuía⁹².

La cantidad de proteína en los alimentos se relaciona positivamente con la absorción de zinc. Así, la fracción de absorción de zinc se incrementa en forma lineal con el mayor contenido de proteína de la dieta. La proteína constituye una fuente mayor de aporte de zinc, promoviendo además una mejor disponibilidad de este aporte. Además, el tipo de proteína en la dieta afectará la disponibilidad de la carga ofrecida de zinc. Se ha demostrado que los aminoácidos de la proteína animal se contraponen al conocido efecto inhibitorio de los fitatos en su absorción.

OMS/FAO (2004) categorizan las dietas de acuerdo al impacto de la relación molar fitato-zinc sobre la absorción de zinc, y la cantidad y fuentes de la proteína de la dieta⁸⁹. En la mayoría de los países Europeos, la carne y los productos cárnicos son los principales contribuyentes de la ingesta de proteínas en adultos, seguidos de los cereales, la leche y sus subproductos⁵⁵. La ingesta media de proteínas de los adultos Europeos está sobre los requerimientos promedio. Por lo tanto, para la mayoría de las poblaciones Europeas que consumen dietas mixtas, el Panel EFSA⁵⁵ considera que el contenido de fitato de las dietas tiene un efecto más profundo sobre la disponibilidad del zinc que el contenido de la proteína, y que la ingesta de zinc adecuada para mantener los requerimientos de zinc es moderada a alta⁴.

Sin embargo, a pesar de que la dieta de nuestra serie en el 76% de los casos fue hiperproteica, esto no aseguró un aporte adecuado de zinc. Esto podría deberse a un aporte de proteínas de baja disponibilidad provenientes de alimentos vegetales, que podrían contener otros constituyentes que pueden afectar la absorción de zinc, como los fitatos que ejercen un efecto inhibitorio sobre la absorción de zinc. Por otro lado, en nuestra serie el 45% presentaba déficit de ingesta de fibra, sin embargo esto no parece haber menguado la deficiencia de zinc. Se sabe que la fibra ejerce un efecto

negativo en la absorción de zinc. Este efecto se debe generalmente al hecho que la mayoría de los alimentos que contienen fibra también contienen un importante contenido de fitato.

En la actualidad, la información disponible de los balances de alimentos de la FAO indican que el contenido de zinc del suministro nacional de alimentos pueden ser inadecuados para mantener los requerimientos de zinc para aproximadamente el 15-20% de la población mundial⁵⁹. Se ha reportado asociación entre suelos deficientes en zinc y la deficiencia de zinc en países en desarrollo. Esto sugiere que la deficiencia de zinc en estos países puede estar ligada a los bajos niveles de zinc en los suelos, lo cual resulta en niveles disminuidos en los cultivos de alimentos básicos y por lo tanto, es responsable de los bajos niveles de zinc en los sistemas alimentarios de estas regiones.

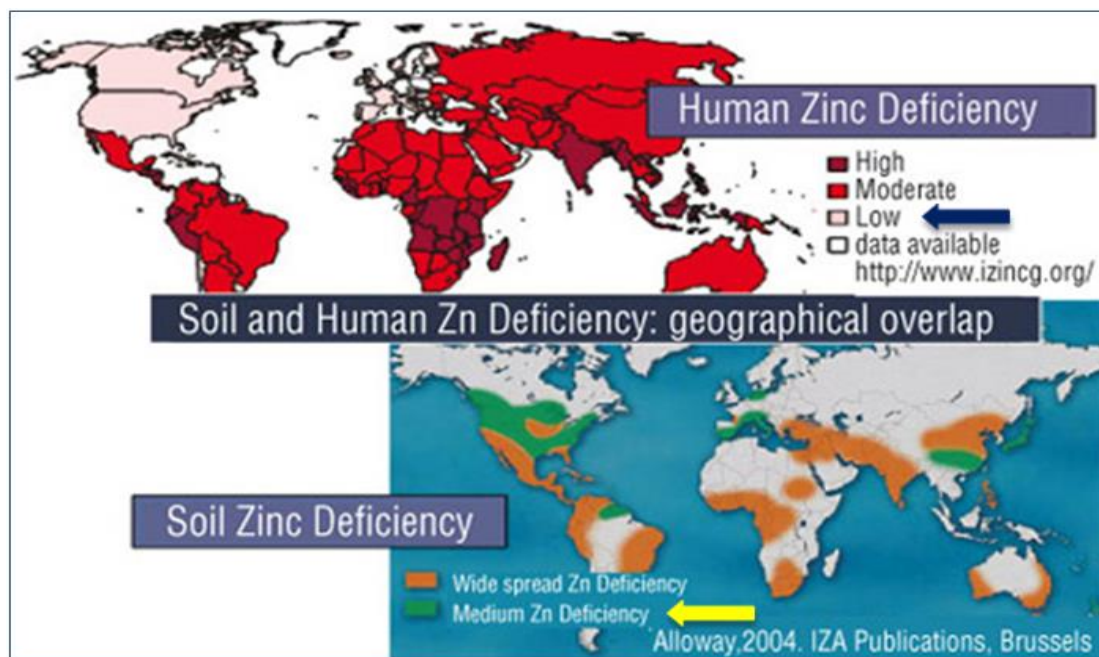


Figura 22. Superposición geográfica de la deficiencia de zinc en suelos y en seres humanos. Tomado de (156).

Cerca del 50% de todos los suelos agrícolas en la tierra se han reportado tienen bajos niveles de zinc en los cultivos disponibles. En países desarrollados con más diversos sistemas de alimentos y de infraestructura de transporte de alimentos a grandes distancias, la asociación entre deficiencia en los niveles de zinc en suelos y la deficiencia humana es más probable que sea más débil¹⁵⁸. A pesar de una

deficiencia moderada de zinc en los suelos de España, la deficiencia de zinc en la población española se define en niveles de bajo riesgo (Figura 22).

6.1.3. Prevalencia de deficiencia sérica de zinc o hipozincemia

Espectrofotometría de Absorción Atómica vs Colorimetría

En primer lugar, con el fin de validar las mediciones en suero y obtener una comparación entre el método Colorimétrico –Hospital Clínico de Valladolid– y el método de EAA –Laboratorio de Técnicas Instrumentales del Departamento de Química de la Universidad de Valladolid–. Del material de referencia certificado, se estimó la exactitud, expresada como el porcentaje de recuperación; y la precisión, expresada como la desviación estándar relativa. Como el porcentaje de recuperación del zinc se sitúa en el 96% y la desviación estándar relativa en el 15%. Concluimos, que ambos valores se encuentran dentro del intervalo aceptado y adecuado para la obtención de la CSZ por el método de EAA.

En segundo lugar, en 93 de los 100 pacientes de nuestra serie se obtuvieron las muestras de suero para la comparación entre el método Colorimétrico y el de EAA en el análisis del zinc sérico. La CSZ de ambas muestras exhibieron un patrón de distribución normal, siendo la media del zinc sérico por el método Colorimétrico ($88.78 \pm 18.93 \mu\text{g/dL}$) ligeramente mayor que por EAA ($86.66 \pm 13.01 \mu\text{g/dL}$). Si tenemos en cuenta que las medias muestrales no difieren significativamente (Prueba *t*, $p > 0.05$) podríamos asumir que los métodos son comparables y que al establecer el punto de corte en $< 70 \mu\text{g/dL}$, nos deberíamos encontrar con la misma prevalencia de hipozincemia. Sin embargo, esto no ocurre. Al contrario, la prevalencia de déficit de zinc por el método Colorimétrico es casi el doble (13.9%) en comparación con el método de EAA (8.6%).

A pesar de esto, los casos con hipozincemia tendrían que ser los mismos. Sin embargo, esto tampoco ocurre. El número de casos que coinciden con déficit de zinc (curva roja, ver gráfico 8) entre el método Colorimétrico (curva azul) y el método de EAA (curva verde) son más bien escasos en el punto de corte de $70 \mu\text{g/dL}$; sólo cuando el punto de corte es $\geq 76 \mu\text{g/dL}$, las coincidencias entre los casos aumentan. Esta diferencia observada en el número de casos podría deberse más bien a la débil correlación entre la CSZ de ambas muestras ($p > 0.05$), sumado a un coeficiente de correlación bajo ($R = 0.018$).

En la actualidad existen pocos estudios que comparen la EAA con otras técnicas alternativas –sensibles, confiables y de menor costo– para la determinación del zinc sérico. Las escasas investigaciones señalan diferencias en la metodología, que podría ser la causa de las diferencias encontradas en nuestros resultados¹⁵⁹. En un estudio comparativo de nivel sérico de zinc en 120 mujeres adultas, a pesar de la diferencia significativa ($p < 0.05$) en los valores medios determinados por el método Colorimétrico de Zincon ($104.45 \pm 19.34 \mu\text{g/dL}$) y los obtenidos por EAA ($65.7 \pm 14.8 \mu\text{g/dL}$), se observó débil correlación ($p > 0.05$)¹³⁸. Indicando también que el método Colorimétrico adoptado no es comparable con el de EEA.

La EAA, junto con otros métodos de espectrofotometría como la espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (CP-MS), de emisión atómica ICP, de emisión óptica ICP, de rayos X, emisión de rayos X de protones inducido, análisis por activación neutrónica instrumental, y voltamperometría de redisolución anódica⁸, son hoy en día los métodos referentes propuestos por los comités de expertos para la cuantificación del zinc en muestras biológicas. Todo esto nos permite concluir que, si necesitamos un diagnóstico confiable de hipozincemia, el método Colorimétrico adoptado por el laboratorio del hospital durante la ejecución de esta investigación, no sería el método más adecuado para la determinación de los niveles séricos de zinc, por lo cual desde ahora solo emplearemos los valores de los niveles séricos de zinc obtenidos por el método de EAA.

Niveles séricos de zinc en nuestra serie

La media CSZ fue de $86.5 \pm 13 \mu\text{g/dL}$ (IC95% 84 a 89 $\mu\text{g/dL}$). Nivel que no difiere significativamente de la media del zinc sérico del estudio NHANES II (88 $\mu\text{g/dL}$)⁹⁴. Nuestro estudio a diferencia del estudio NHANES II, estuvo formado por un pacientes con enfermedades crónicas y no se excluyó del análisis a los pacientes con hipoalbuminemia, leucocitosis o con diarrea, debido a que estos estados podrían deberse a la enfermedad crónica subyacente, objeto de nuestro estudio.

Debemos tener en cuenta que no existen estudios precedentes que enmarquen una población similar a la estudiada. En general, la mayor parte de los estudios de niveles de zinc y de deficiencia de zinc, se encuentran dirigidos a poblaciones infantiles en países en vías de desarrollo con enfermedades infectocontagiosas del tipo de diarrea, neumonía, malaria, etc.; o a dirigida a grupos de enfermedades

específicas como la acrodermatitis enteropática, la enfermedad de células falciformes, etc., en los que la dependencia con el zinc está ampliamente demostrada.

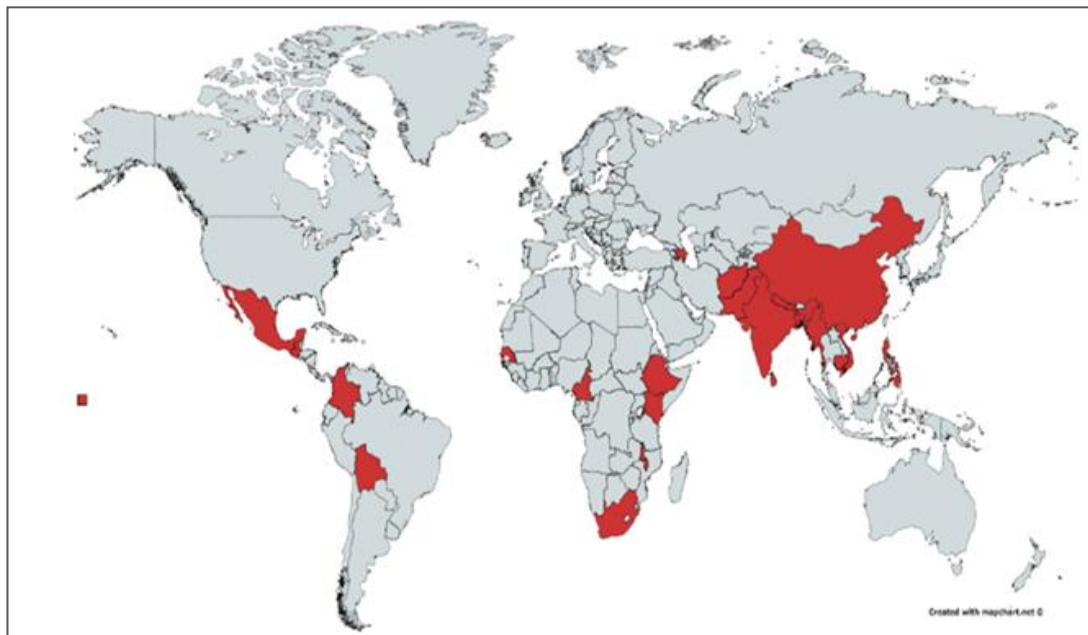


Figura 23. Concentración plasmática de zinc disponible por países. Tomado de (160).

Son pocos los países en los que los datos de las concentraciones séricas o plasmáticas de zinc están disponibles (zonas rojas) (Figura 23). En España al igual que en la UE, son pocos los estudios de niveles de zinc en pacientes con enfermedad crónica. En cambio, si existen estudios en individuos sanos, por ejemplo, Díaz et al (2002), señala que la media CSZ en una población de 395 individuos (187 varones y 208 mujeres) que vivían en las Islas Canarias fue de $116 \pm 52 \mu\text{g/dL}$ ¹⁶¹; y Elcarté López et al (1997), reportan en Navarra un grupo de 3887 casos con edades de 4–17 años una media de $113 \mu\text{g/dL}$ (Tabla 27)^{162,163}.

Tabla 27. Nivel sérico de zinc en niños y adolescentes en España y otras latitudes. Modificada de (163).

Autor/año	Lugar	Nº	Edad del grupo (años)	Zinc ($\mu\text{g/dL}$)
Díaz-Romero et al. (2002)	Islas Canarias Spain	395	6 - 75	116 ± 52
Elcarté López et al. (1997)	Navarra, Spain	3887	4 - 17	113
Rukgauer et al. (1997)	Stuttgart, Germany	137	0 - 18	83 ± 46
Madaric et al. (1994)	Bratislava, Check Republic	408	8 - 20	83 ± 12
Van Bierliet et al. (2003)	Belgium	457	0 - 14	70 - 100

Ambas medias se encuentran por encima del valor medio de la CSZ de los pacientes de nuestro estudio, de las que difiere significativamente ($p = 0.001$). Una posible razón para esta diferencia podría ser que nuestros pacientes sufren una enfermedad crónica y los sujetos de Canarias y Navarra no. Por el contrario, nuestros resultados son similares a los hallados en niños sanos (flechas verdes) en Brasil, Alemania, la República Eslovaca y Bélgica¹⁶³.

A diferencia de nuestra investigación, la mayoría de los estudios publican solo el valor medio y la dispersión observada, por lo que estos descriptivos no proveen la suficiente información para estimar adecuadamente el intervalo de referencia de la población. El intervalo de referencia de nuestro estudio (IC95% 84 a 89 $\mu\text{g/dL}$) se corresponde con los reportado por Rukgauer et al y Madaric et al¹⁶³. El límite inferior se encuentra sobre el punto de corte establecido por la literatura como indicador de riesgo de deficiencia de zinc ($<70 \mu\text{g/dL}$), contrario a lo observado en otros trabajos¹⁶⁴. Por lo tanto, podemos garantizar que la media CSZ de nuestra serie se encuentra dentro de los rangos o valores de referencia considerados como normales para este mineral, por los diversos investigadores consultados¹⁶⁵.

En conjunto, los valores de la media CSZ de nuestra serie mostraron una curva polinómica (ver gráfico 9) con un pico máximo entre los 6 a 9 años, un nivel mínimo al año de vida y entre los 18 a 20 años, con una tendencia al aumento hacia los 25 años de edad. Esto contrasta bastante con los resultados de varias investigaciones que señalan que el valor del zinc se incrementa significativamente con la edad¹⁶³ y con el estado de desarrollo sexual, debido a una mayor demanda de zinc durante la primera etapa de la pubertad, debido a los cambios hormonales característicos de cada género que conllevan a cambios en su composición corporal. En este sentido, los niños en la infancia tardía y en la preadolescencia deberían ser vulnerables a la deficiencia de zinc. Sin embargo, en nuestro estudio de pacientes con enfermedad crónica, los grupos más vulnerables se encontraban más bien en la infancia temprana y en la adolescencia tardía de nuestra serie.

De la misma manera que ocurre con la ingesta dietética de zinc, estudios minuciosos, realizados en Finlandia y en el Reino Unido por el Instituto Ambiental de la Comunidad Europea, inducen a pensar que la heterogeneidad de los valores reportados en las diferentes regiones puede ser atribuida, a factores geoquímicos

característicos de cada zona geográfica. Otros estudios semejantes realizados en China y España tanto en niños como en adultos (respectivamente) atribuyen que las variaciones observadas están relacionados también, con la ingesta alimenticia y el estilo de vida característico de cada ambiente¹⁶⁶.

La CSZ se correlacionó directa y significativamente con el coeficiente LDL/HDL ($r = 0.23$; $p = 0.024$) (Gráfico 13) y negativamente con el nivel sérico del HDL-Colesterol ($r = -0.24$; $p = 0.020$) (Gráfico 14). Hay indicios que sugieren que el zinc puede actuar como un factor endógeno protector contra la aterosclerosis mediante la inhibición de la oxidación de LDL-Colesterol en presencia de metales de transición y que la nutrición adecuada de zinc puede proteger contra las enfermedades inflamatorias tales como la aterosclerosis mediante la inhibición de la activación del estrés oxidativo, estos resultados están de acuerdo con estudios anteriores que mostraron que el tratamiento con zinc reduce los niveles plasmáticos del colesterol total, triglicéridos y el LDL y aumenta los niveles de HDL.

La prevalencia de déficit de zinc sérico en nuestra serie fue del 8%. Por lo tanto, de acuerdo a lo establecido por el Panel de Expertos en zinc^{91,92,94}, no se encontraría en riesgo de deficiencia de zinc. Sin embargo, debemos considerar que los puntos de corte establecidos como referencia para el diagnóstico de poblaciones en riesgo de déficit de zinc, han sido propuestos en base al estudio NANES II y realizado en una muestra representativa de hombres y mujeres supuestamente sanos, bien nutridos, entre los 3 y los 74 años de edad de los EEUU^{11,94}.

Hess (2017) considera que como estos puntos de corte derivan de un estudio nacional en los Estados Unidos, es posible que sobreestimarán el riesgo de deficiencia subclínica de zinc en países de medianos y bajos ingresos¹⁵¹. Esto podría significar una dificultad, porque estamos comparando una población con enfermedad crónica con otra supuestamente sana de los EEUU. Sería deseable tener un estudio Español sobre el estado de zinc poblacional de acuerdo a edad y sexo.

Por otro lado, nuestro resultado es similar a un estudio realizado por Dehghani en Shiraz-Irán en donde el 7.9% de un grupo de 902 niños sanos entre los 3 a los 18 años de edad presentaba hipozincemia¹⁶⁷. Además, este porcentaje es inferior a lo reportado por García en el 2010 (15.9%)¹⁶⁸ en 82 niños entre los 4 y los 14 años, y por Peña et al¹⁶⁹ (19,7%) en niños entre 3 meses y 14 años de edad y a la hallada por

Weisstaub et al¹⁷⁰, quienes encontraron 61.0% de hipozincemia en 112 menores entre los 7 a 10 años.

Las mujeres (9%) presentaron más casos de hipozincemia que los varones (7%). Lo que se corresponde con lo informado por García (2010)¹⁶⁸, en donde las niñas (18.6%) estuvieron más afectadas que los niños (13.2%). Nuestros resultados son similares al estudio realizado por García¹⁶⁸, en donde los grupos de mayor edad (≥ 11 años) mostraron mayor prevalencia de hipozincemia (22.2%) que los de 8 a 10 años (12.9%) y que los de 4 a 7 años (16.1%). Esto difiere con lo hallado por Peña et al¹⁶⁹ y Pita et al (2009)¹⁷¹, quien señala que el 6.3% de las estudiantes universitarias tuvieron valores inferiores.

Llama poderosamente la atención que ninguno de los niños en nuestra serie con RC menor de cinco años y con ingesta inadecuada de zinc presentara hipozincemia. Peña et al (2008), observaron deficiencia de zinc ($<72 \mu\text{g/dL}$) en 19.7% de los niños entre 3 meses y 14 años de edad, siendo los menores de 2 años los más afectados¹⁶⁹. En nuestro estudio, solo hubo un caso (12.5%) con 2 años de edad con déficit de zinc y desnutrición. En contraste, Peña et al¹⁶⁹, observó que el 55.6% de los menores de 2 años tenía un estado nutricional normal y el otro 44.4% presentó déficit nutricional, mientras que en nuestro estudio más del 70% de los deficientes de zinc en los grupos de edades de 2–6 y 7–14 años mostraron un estado nutricional normal.

Aunque no difirió significativamente, los pacientes malnutridos presentaron casi el doble (10.5%, 6/57 casos) de hipozincemia que los pacientes eutróficos (4.6%, 4/43 casos). Está bien establecido que la concentración plasmática de zinc o CSZ pueden caer en respuesta a factores no relacionados con el estado de zinc o con la ingesta de zinc, tal como las infecciones, las inflamaciones, el ejercicio, el estrés o por traumas, etc. A la inversa, el catabolismo del tejido durante la inanición puede liberar zinc hacia la circulación, causando un incremento transitorio de los niveles de zinc en la circulación. Se ha reportado que la concentración plasmática de zinc postprandial cae hasta un 19%.

A pesar del escaso número de pacientes, cinco de los grupos diagnóstico mostraron hipozincemia. Entre los malnutridos con hipozincemia (75%, 6/8 casos), el 16.7% (1/6 casos) presentaba hiperlipidemia, el 11.7% (2/17 casos) FQ, el 9.1% (2/22 casos) obesidad y el 7.7% (1/7 casos) tenía desnutrición. Entre los pacientes

eutróficos, el 14.3% (1/7 casos) presentaban enfermedad renal y el 5.9% (1/17) FQ. En estos pacientes, el 16.7% de casos con hiperlipidemia del grupo malnutrido, así como del total de los pacientes con FQ (17.6%) e hiperlipidemia (16.7%), se encontraban cerca de la zona de riesgo de deficiencia de zinc ($\geq 20\%$)^{11,92,94}.

Obesidad

De acuerdo al *International Obesity Task force (IOTF)*, en el año 2000 cerca del 10% (alrededor de 155 millones) de jóvenes de 5 a 17 años globalmente estuvieron en sobrepeso; entre quienes 2-3% (30-45 millones) eran obesos. Más de 22 millones de niños estaban también afectados de obesidad de acuerdo a una estimación global previa IOTF basada en datos de la OMS para menores de cinco años de edad¹⁷².

Uno de los principales problemas que condicionan la obesidad, es que muchos niños que tienen sobrepeso mantienen su sobrepeso de adultos¹¹⁸. La persistencia de la obesidad infantil hasta la edad adulta aumenta significativamente el riesgo de padecer enfermedades como las dislipemias¹²⁵. La obesidad infantil y sus comorbilidades como la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico se han convertido en un principal problema de salud a nivel mundial.

En nuestra serie el 4% de los pacientes presentaba sobrepeso y el 22% obesidad entre leve a severa. El grupo estuvo formado por 9 varones (41%) y 13 mujeres (59%). La edad media fue de 11.6 ± 3.8 años (IC95% 9.9-13.3 años). El 27.3% (6/22 casos) eran menores de 10 años (3 niños y 3 niñas) y el 72.7% (16/22 casos) adolescentes (6 varones y 10 mujeres). Ningún adulto presentó obesidad, ni ningún paciente obeso tuvo RC. La media del Z score del IMC fue de 2.7 ± 0.99 kg/m² (IC95% 2.3-3.2 kg/m²).

En el *Institute of European Food Studies (IEFS)* de España, encontraron en una población de más de 15 años exceso de peso en 28.7% de las mujeres y en 37.3% de los varones¹⁷³. En otro estudio realizado en 557 adolescentes entre los 14 a 18 años de distintos barrios de Valladolid, se observó una prevalencia de sobrepeso del 13.9% y de obesidad del 2.4%; el exceso de peso (17%) fue similar en ambos sexos. Además, el 1.3% presentó riesgo de padecer síndrome metabólico¹⁷⁴. El estudio enKid (2003) encontró que los niños entre los 6 a 9 años presentaban una prevalencia de sobrepeso del 30.5% (14.5% sobrepeso y 15.9% obesidad)¹⁷⁵, y en el estudio

ALADDIN (2015) se estableció que la prevalencia total de sobrepeso en niños entre los 6–9 años era del 44.5% (26.2% sobrepeso y 18.3% de obesidad). Esto significa que de cada dos niños uno tenía sobrepeso¹⁷⁶.

Por otra parte, en los datos recogidos por la OMS¹⁷⁷ de la población española en 2003, se refleja un porcentaje de obesidad del 2.6% distribuido de forma similar por sexos (2.9% en varones y 2.3% en mujeres de edades comprendidas entre 15 y 24 años). Las diferencias encontradas, podrían explicarse teniendo en cuenta la diferencia geográfica y la metodología utilizada para clasificar a los participantes en los distintos grupos nutricionales; la aproximación a la normal usado en este estudio, frente a los percentiles utilizados en el estudio AVENA (Alimentación y Valoración del Estado Nutricional en Adolescentes)¹⁷⁸ o el enKid¹⁷⁵, y frente a puntos de corte del IMC sin ajustar por edad y sexo del estudio de Riesgo Cardiovascular de Castilla y León¹⁷⁹. Nuestros resultados podrían diferir de estos estudios debido a que eran pacientes derivados a la unidad de nutrición por encontrarse en sobrepeso u obesidad.

En individuos obesos se han reportado desordenes en la concentración sérica de varios micronutrientes (hierro, zinc, cobre, calcio y magnesio); observándose relación entre estos desordenes y los niveles de glucosa y lípidos. Se reconoce que la obesidad es una condición que incrementa los requerimientos de zinc⁴⁹. La suplementación con zinc podría ser útil en controlar algunos de estos aspectos metabólicos¹⁸⁰.

La ingesta media dietética de zinc de $74.8 \pm 27\%$ IDR (IC95% 62.8 – 86.8%IDR), estaba por debajo del consumo medio en España. El consumo energético medio de $84.4 \pm 20.1\%$ IDR (CI95% 75.5-93.3%IDR) era adecuado a sus necesidades. No hubo diferencia significativa en la ingesta de zinc ni en el consumo de energía por sexo ni grupos de edad. Se observó una correlación directa y significativa entre el consumo energético y el IMC ($r = 0.47$; $p = 0.027$), el Z score del P/E ($r = 0.60$; $p = 0.003$) y del P/T ($r = 0.53$; $p = 0.012$).

El 59% (13/22 casos) de los pacientes presentó DDZ. Este resultado contrasta con el 72.6% de los casos con ingesta deficiente de zinc respecto a los IDR del estudio ANIVA, desarrollado en 710 niños de 6 a 9 años en Valencia¹⁷⁶. De acuerdo al IEFS de España, encontraron una ingesta media de zinc en varones de 14.1 mg entre los 14 a 15 años y de 15.5 mg entre los 16 a 19 años; y de 12.1 mg en

mujeres de 14 a 15 años y de 12.3 mg entre los 16 a 19 años¹⁷⁴. Estos valores contrastan con la ingesta media de zinc de 10.4 mg en varones y de 8.6 mg en mujeres entre los 14 a 16 años; y de 13.6 mg en mujeres y de 16.4 en el único varón entre los 17 a 19 años, de nuestra serie de pacientes con obesidad

La media CSZ fue de $85.9 \pm 10.9 \mu\text{g/dL}$ (IC95% 81.1 – 90.8 $\mu\text{g/dL}$). No hubo diferencia significativa ni por sexo ni por grupo de edad. Este valor no difirió significativamente de la media de zinc sérico de la serie ($86.5 \pm 13 \mu\text{g/dL}$) ni de los pacientes eutróficos ($89.4 \pm 13.8 \mu\text{g/dL}$). En cambio, contrasta con la media CSZ de un estudio caso control en 80 niños egipcios obesos con una media significativamente más baja (57 ± 14 vs $75 \pm 17 \mu\text{g/dL}$) ($p = 0.001$)¹⁷².

En nuestro estudio no hubo correlación entre la CSZ y el IMC. Lo que contrasta con el estudio realizado por Azab et al (2014)¹⁸⁵ (171), donde la CSZ mostro una correlación negativa significativa con el IMC ($r = -0.646$, $p = 0.001$). Sólo el 9% (2/22 casos) presentó hipozincemia. Los dos pacientes con hipozincemia también tuvieron DDZ (11.1 mg/día, 73.9%IDR) pero no bajo consumo calórico. El adolescente de 13 años tenía una hipozincemia de 61 $\mu\text{g/dL}$ y la adolescente también de 13 años de 69 $\mu\text{g/dL}$.

El zinc en particular toma parte en el metabolismo de las hormonas involucradas en la fisiopatología de la obesidad. Se ha observado que la concentración está directamente asociada con la concentración sérica de la leptina, un adipoquina asociada con la saciedad. El zinc juega un rol importante en la estabilización del hexámero de insulina y en el depósito de la hormona en el páncreas y su deficiencia parece deteriorar la liberación de la insulina^{172,181}. La relación entre el pobre estado del zinc por un lado y la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina por otro en jóvenes obesos se ha observado en varios estudios. Encontrándose baja CSZ en individuos obesos que en sus controles. La deficiencia de zinc puede crear una predisposición a la intolerancia a la glucosa y a la resistencia a la insulina¹⁸².

Esta asociación podría explicarse por el efecto de la glicoproteína- $\alpha 2$ -zinc (GAZ) sobre la concentración de la leptina. GAZ es una adipoquina involucrada en la lipólisis en el adipocito que está regulado en la obesidad. En los individuos obesos, la baja expresión genética del GAZ está asociada con baja adiponectina sérica y altos niveles de leptina plasmática, y puede jugar un rol importante en la patogénesis de la

obesidad. Chen et al sugieren que la resistencia a la leptina que ocurre en la obesidad podría haber resultado de la deficiencia de zinc (Figura 24)¹⁸¹.

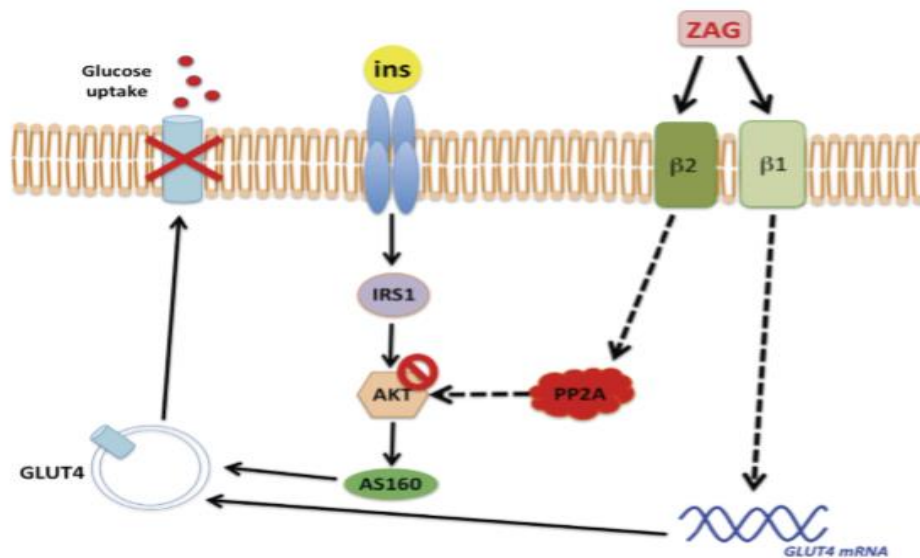


Figura 24. Efecto de la glicoproteína- α 2-zinc sobre la concentración de la leptina. Tomada de (181).

Fibrosis quística

La FQ parece ser la enfermedad multisistémica autosómica recesiva más común, con una frecuencia de 1 en cada 2500-4000 nacimientos, caracterizada principalmente por obstrucción e infección de vías aéreas e insuficiencia pancreática. En estos pacientes, la deficiencia de zinc puede ser común debido a la perturbación en la ingesta proteica y a la malabsorción de grasa. Se han reportado bajos niveles de zinc plasmático en cerca del 30% de los niños con FQ diagnosticados en cribado neonatal. La deficiencia de zinc, común en estos pacientes, puede llevar a varias complicaciones que pueden incrementar el número de hospitalizaciones¹⁸³.

En nuestra serie el 17% de los pacientes presentaba FQ. El grupo estuvo formado por 7 varones (41%) y 10 mujeres (59%). La edad media fue de 14.8 ± 8 años. El 41.8% (7/17 casos) eran niños menores de 10 años (4 niños y 3 niñas), el 29.4% (5/17 casos) adolescentes (2 varones y 3 mujeres) y el otro 29.4% (5/17 casos) adultos (1 varón y 4 mujeres). La media del IMC fue de 17.4 kg/m^2 (IC95% $26.6 - 31.5 \text{ kg/m}^2$) del Z score del IMC fue de -0.9 ± 1 (IC95% -1.5 a -0.4). Ningún paciente menor de 5 años presentó RC ni obesidad.

La ingesta media dietética de zinc de $97 \pm 26.9\%$ IDR (IC95% 82.7 – 86.8%IDR), fue normal y superior a la media del total de la serie. El consumo energético medio de $123.4 \pm 31.7\%$ IDR (CI95% 106.5 – 140.3%IDR) fue adecuado. No hubo diferencia significativa en la ingesta de zinc ni en el consumo de energía por sexo ni por grupo de edad. El 25% (4/17 casos) de los pacientes presentaron DDZ, y el 4.% (1/22 casos) bajo consumo calórico. Esto es comparable a un estudio realizado en Valencia en el 2004 en 19 pacientes (11 niñas y 8 niños) entre los 17 meses y los 18 años, y promedio de duración de la enfermedad de 10.6 años, en los que se encontró una carencia específica de zinc en cinco de los casos (26%)¹⁸⁴.

La media CSZ de $87.24 \pm 16.74 \mu\text{g/dL}$ (IC95% 78.63 – 95.84 $\mu\text{g/dL}$). No hubo diferencia significativa en la media CSZ ni por sexo ni por grupo de edad. Ataee et al, señalan que veintitrés de los casos (76.7%) de un estudio realizado en 30 niños con FQ referidos al *Digestive Diseases Clinic of the Children's Medical Center* en Teherán, tuvieron historia de consumo regular de zinc previo al estudio. En comparación a nuestro grupo, estos niños tenían una edad media menor de 8.65 ± 3.01 años, con una media CSZ de $111.43 \pm 22.92 \mu\text{g/ml}$, en los niños de $104.15 \pm 22 \mu\text{g/ml}$ y en las niñas de $126 \pm 17.79 \mu\text{g/ml}$; superior a la de nuestro grupo, pero con un IMC $14.48 \pm 1.19 \text{ kg/m}^2$ menor¹⁸³.

El 17.6% (3/17 casos) de los pacientes con FQ presentaron hipozincemia y malnutrición. Ningún paciente con hipozincemia presento DDZ. La adolescente de 18 años exhibía la CSZ más baja de $58 \mu\text{g/dL}$ con una ingesta media de 19.6 mg/día , la niña de 9 años tenía una CSZ de $67 \mu\text{g/dL}$ con una ingesta media de 14.6 mg/día y la adulta de 31 años una CSZ de $68 \mu\text{g/dL}$ una ingesta media de 15.4 mg/día .

Se observó una correlación directa y significativa entre la ingesta dietética de zinc y el Z score del P/T ($r = 0.55$; $p = 0.029$), la ingesta de colesterol ($r = 0.61$; $p = 0.013$), y del LDL-Colesterol ($r = 0.58$; $p = 0.020$). Además, hubo una correlación directa y significativa entre la CSZ y el IMC ($r = 0.49$; $p = 0.048$), el P/T ($r = 0.59$; $p = 0.012$), el índice de riesgo ($r = 0.61$; $p = 0.012$) y el coeficiente LDL/HDL ($r = 0.64$; $p = 0.008$), y una correlación negativa con el HDL-Colesterol ($r = -0.51$; $p = 0.044$).

Dado que la ingesta de zinc es adecuada en estos tres casos con hipozincemia, podríamos plantear la FQ como causa de la deficiencia de zinc. Es decir, podría

deberse a la insuficiencia pancreática, que produce malabsorción de ácidos grasos esenciales, vitaminas liposolubles y de varios micronutrientes, incluido el zinc. Además, la deficiencia de zinc lleva a un aumento del daño oxidativo en las vías aéreas al causar infiltración de las células inflamatorias y aumenta la producción de superóxido y óxido nítrico. Cuando esta deficiencia se da en conjunción con un daño agudo al pulmón o asma, se produce una inflamación mayor.

El zinc también es capaz de restaurar la secreción de cloruro en los modelos de FQ. Ahora mismo es una prioridad de investigación en este campo, el desarrollo de vías seguras y no invasivas de monitorizar los niveles de zinc y de suplementarlo cuando sea necesario¹⁸⁵. Krebs et al en 1998, opinaban que el zinc debía ser incluido entre los micronutrientes específicos a administrar en el manejo de la FQ, particularmente en lactantes¹⁸⁶.

En la actualidad, a pesar de los hallazgos contradictorios, muchos investigadores opinan que la ingesta de 30 mg/día de zinc reduce el número de días de toma de antibióticos usados para tratar las infecciones del tracto respiratorio en estos niños con FQ. Dosis diarias más altas de zinc pueden ser necesarias para disminuir las infecciones del tracto respiratorio y modificar la respuesta inmune¹⁸⁷.

Subnutrición

La subnutrición, nutrición insuficiente, puede asociarse con anemia, baja talla y alteraciones en el desarrollo psicomotor, intelectual, así como función inadecuada del sistema inmunitario y susceptibilidad a desarrollar más enfermedades. En las sociedades desarrolladas, los estados de malnutrición derivan principalmente de otros procesos, observándose un aumento en los casos secundarios a otras enfermedades¹²⁵.

En nuestra serie el 13% de los casos presentó desnutrición. En los menores de 10 años, el 30.7% (4/13 casos) eran varones y 46.1% (6/13 casos) mujeres. Solo el 23.1% (3/13 casos) eran adolescentes. No hubo adultos con desnutrición. La media del Z score del IMC fue de -2.2 ± 0.9 kg/m² (IC95% -2.8 a -1.6 kg/m²). Dos pacientes menores de 5 años presentaron RC. Estos resultados contrastan con los de IEFS de España, donde el riesgo de desnutrición fue del 9.1% del total de la muestra de un estudio realizado en Soria capital (1999-2000)¹⁷⁴.

La ingesta dietética media de zinc de $69.4 \pm 36.6\%$ IDR (IC95% 46 – 92.6%IDR), se encontraba por debajo del consumo medio en España. En cambio, el consumo energético medio de $100.6 \pm 24.8\%$ IDR (CI95% 84.9 – 116.4%IDR), fue adecuado. No hubo diferencia significativa en la ingesta de zinc ni por sexo ni por grupo de edad. En cambio, el consumo energético en los varones (122.2% IDR) fue significativamente mayor que el de sus pares (89.9% IDR) ($p = 0.025$). El 61.5% (8/13 casos) presentó DDZ, y el 15.4% (2/13 casos) bajo consumo calórico.

El nivel medio de zinc sérico fue de $82.9 \pm 12.3 \mu\text{g/dL}$ (IC95% 75.5 – 90.3 $\mu\text{g/dL}$), que no difirió significativamente de la media de la serie. No hubo diferencia significativa en la media CSZ ni por sexo ni por grupo de edad. Se observó una correlación directa y significativa entre la CSZ y el colesterol ($r = 0.61$; $p = 0.027$) y el HDL-Colesterol, y negativa con el Z score de la T/E ($r = -0.66$; $p = 0.014$) y el P/E ($r = -0.56$; $p = 0.047$). El 7.7% (1/13 casos) en este grupo presento hipozincemia. Sólo el lactante de 2 años con déficit de zinc de $66 \mu\text{g/dL}$ tuvo una ingesta media de zinc de 2.9 mg/día.

Estas afirmaciones, nos deben alertar de la existencia de un importante grupo de la población en un rango de edad susceptible de crecimiento, que puede verse afectado por un trastorno de la conducta alimentaria infradiagnosticado, en especial en el sexo femenino, donde la prevalencia de bajo peso es el triple que para sus pares¹⁷⁴.

Enfermedad Renal

La enfermedad renal crónica es un problema de salud pública en todo el mundo¹⁸⁸. Se pronosticó un aumento del número de personas con fracaso renal que son tratados con diálisis (de 340 000 en 1999 a 651 000 en 2010)¹⁸⁹. La insuficiencia renal terminal (ICT) está asociada con numerosas complicaciones. En la deficiencia de zinc interviene principalmente el incremento de las pérdidas, por aumento en la excreción de zinc. Se ha descrito hipozincemia en niños en hemodiálisis.

Dentro de un estudio de suplementación realizado en 48 niños en hemodiálisis, se observó en una menor de 10 años con IRT por nefritis intersticial, con malnutrición y osteodistrofia, después de recibir una dosis diaria de 30 mg/día de sulfato de zinc durante 10 meses, mejora en el P/E, IMC y sobre todo en la capacidad

para desplazarse, ya que al inicio del estudio la menor no podía caminar sin ayuda^{13,190}.

En nuestra serie el 7% de los pacientes presentaba enfermedad renal. El grupo estuvo formado por 5 varones (71%) y 2 mujeres (29%). El 71.4% (5/7 casos) eran niños menores de 10 años (4 niños y una niña) y el 28.6% (2/7 casos) adolescentes (un varón y una mujer). La media del Z score del IMC fue de $-0.8 \pm 0.8 \text{ kg/m}^2$ (IC95% $-1.5 - -0.6 \text{ kg/m}^2$). Ningún paciente presentó retraso RC ni obesidad.

La ingesta dietética media de zinc de $85.2 \pm 47.1\%$ IDR (IC95% $41.6 - 128.7\%$ IDR), era normal y superior a la ingesta media del total de la serie. El consumo energético medio de $106.7 \pm 16.2\%$ IDR (CI95% $91.7 - 121.6\%$ IDR), fue adecuado. No se observó diferencia significativa en la ingesta de zinc ni en el consumo energético por sexo ni por grupo de edad. El 57% (4/7 casos) de los pacientes presentó DDZ. No hubo pacientes con bajo consumo calórico.

La media CSZ fue de $77.9 \pm 6.3 \text{ } \mu\text{g/dL}$ (IC95% $72 - 83.7 \text{ } \mu\text{g/dL}$) y difirió significativamente ($p < 0.05$) de la media de la serie ($86.5 \text{ } \mu\text{g/dL}$). No hubo diferencia significativa en la media CSZ ni por sexo ni por grupo de edad. Únicamente el 14.3% (1/7 casos) presentó hipozincemia. El preescolar de 3 años se encontraba eutrófico con una hipozincemia de $68 \text{ } \mu\text{g/dL}$ y una ingesta dietética media baja de 11.45 mg/día . Observándose una relación directa y significativa entre la CSZ y el tiempo de evolución de la enfermedad de fondo ($r = 0.78$; $p = 0.041$).

Hiperlipidemia

Las dietas pobres en grasa (con menos del 30% del aporte calórico total) pueden llevar a sufrir deficiencias de vitaminas liposolubles y con frecuencia aporte insuficiente de calcio, hierro y zinc, que pueden impedir conseguir una masa ósea óptima y afectar al crecimiento lineal y a la maduración ósea en la infancia⁵⁷.

En nuestra serie el 6% de los pacientes presentaba hiperlipidemia. El 50% (3/6 casos) tenían menos de 10 años (dos niños y una niña), el 16.7% (1/6 casos) correspondía a una adolescente y el 33.3% (2/6 casos) eran adultos (un varón y una mujer). La media del Z score del IMC fue de $-0.2 \pm 1.6 \text{ kg/m}^2$ (IC95% $-1.9 - 1.5 \text{ kg/m}^2$). No hubo pacientes menores de 5 años con RC, sólo un paciente era obeso.

La ingesta media dietética de zinc de $70.3 \pm 17.5\%$ IDR (IC95% $51.9 -$

88.6%IDR), se encontraba por debajo del consumo medio de España. El consumo energético medio de $93.9 \pm 26.2\%$ IDR (CI95% 66.5 – 121.4%IDR), fue adecuado. No se observó diferencia significativa en la ingesta de zinc ni en el consumo energético por sexo ni por grupo de edad. El 66.7% (4/7 casos) de los pacientes manifestó DDZ y el 33.3% bajo consumo calórico.

En un estudio realizado en 46 niños referidos para tratamiento de hiperlipidemia al *Children's Cardiovascular Health Center* en Nueva York. Se observó que el grupo con hiperlipidemia (hipercolesterolemia) tuvo una ingesta significativa ($p < 0.05$) más baja de zinc (7.7 ± 0.5 mg/día) comparado con sus pares (10.1 ± 0.6 mg/día, pero sobre el 75% del IDR para ambos grupos. Este nivel de ingesta es menor que el de nuestro grupo (10.5 mg/día, $p = 0.45$). Los autores reportan que las modificaciones en la dieta podrían explicar porque los niveles de zinc se ven afectados.

La media CSZ fue de 85 ± 17.9 µg/dL (IC95% 66.2 – 103.8 µg/dL). No hubo diferencia significativa en la media CSZ ni por sexo ni por grupo de edad. El 16.7% (1/6 casos) presento hipozincemia. La adolescente malnutrida de 11 años con déficit de zinc sérico de 64 µg/dL presento una ingesta media baja de zinc de 7.74 mg/día. Se observó una relación directa y significativa entre la CSZ y el Z score del IMC ($r = 0.89$; $p = 0.016$), del P/T ($r = 0.81$; $p = 0.049$), del P/E ($r = 0.96$; $p = 0.002$), y entre el consumo energético y la T/E ($r = 0.85$; $p = 0.033$) y el P/E ($r = 0.88$; $p = 0.022$).

En un estudio caso control realizado en 31 pacientes hiperlipidémicos y 51 adultos aparentemente sanos en Mosul City, Iraq. Informaron de un nivel de zinc sérico significativamente más bajo en pacientes hiperlipidémicos comparados con sus pares. Encontrándose una correlación negativa significativa entre el zinc sérico y el colesterol total, las lipoproteínas de baja densidad, triglicéridos y el cociente LDL/HDL¹⁹¹

Partida-Hernández et al mostraron una disminución significativa en los niveles de triglicéridos después de una suplementación de 12 semanas con 100 mg de sulfato de zinc en los diabéticos que no estaban en tratamiento para reducir el colesterol. Además, mostraron una reducción significativa en el colesterol total y un incremento de HDL, lo que indica que la suplementación, además de la mejora de los índices glucémicos, tiene efectos favorables sobre los factores de riesgo cardiovasculares¹⁹¹.

6.2. Déficit nutricional de zinc en nuestra serie

En nuestra serie, observamos que solo el 8% manifestó déficit sérico de zinc, el 22% de los niños menores de cinco años tenía RC y el 62% presentaba DDZ. El 70.6% de los niños menores de cinco años presento DDZ, y de los cuatro niños menores de 5 años con RC y DDZ ninguno mostró hipozincemia. Sin embargo, como se muestra en el siguiente gráfico, debemos considerar varios puntos importantes (Gráfico 18). Primero, el 5.1% de los pacientes mostró simultáneamente DDZ e hipozincemia, segundo, el 3.1% exhibió hipozincemia con adecuada ingesta dietética de zinc, y tercero, el 57.1% de los pacientes presentó DDZ sin hipozincemia. Es decir, si sumamos el porcentaje de estos grupos, el 65.3% de nuestra serie, se encontraría deficiente de zinc. Llama poderosamente la atención que a pesar de la alta prevalencia de DDZ en los niños menores de cinco años (70.6%) y en el total de la serie (62%) no se presentaran más casos de hipozincemia.

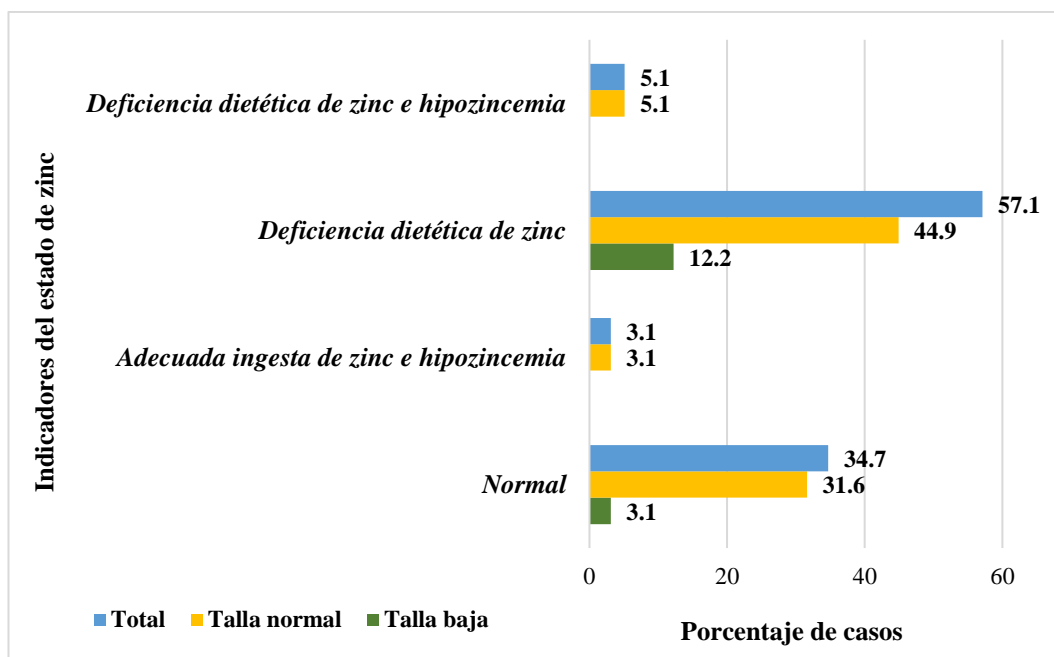


Gráfico 18. Estado deficitario de zinc en nuestra serie.

La deficiencia de zinc puede ser hereditaria o adquirida^{150,192}. Aunque la deficiencia severa de zinc es extremadamente infrecuente en las poblaciones europeas, la deficiencia marginal puede ser mucho más frecuente y se asocia con disfunción del sistema inmunológico y desarrollo físico restringido¹⁹³. El diagnóstico clínico de deficiencia marginal de zinc en humanos sigue siendo problemático. Esta deficiencia marginal se caracteriza por una ligera pérdida de peso, piel áspera,

oligospermia e hiperamonemia^{194,195}. Los signos clínicos de deficiencia marginal de zinc incluyen una disminución de la inmunidad, los sentidos del gusto y el olfato, la ceguera nocturna, el compromiso de la memoria y la disminución de la espermatogénesis¹⁹⁵. Un estado marginal de zinc durante el brote de crecimiento puberal se ha asociado con un lento crecimiento del esqueleto, maduración y reducción de la mineralización ósea⁹⁴.

La carencia de un biomarcador del estado de zinc generalmente aceptado ha impedido aún más la estimación de la prevalencia global de deficiencia de zinc¹⁹⁶. No se ha identificado un biomarcador específico y sensible de nutrición del zinc para el diagnóstico individual de deficiencia de zinc¹⁹⁷. Ningún único compartimiento corporal de zinc representa una estimación adecuada del estado del zinc corporal total^{91,94}. Una evaluación exhaustiva del estado del zinc por los métodos actuales es compleja. La medición más comúnmente utilizada del estado del zinc es el zinc en plasma o en suero, a pesar del hecho de que menos del 0,1% del zinc corporal está presente en el plasma y la concentración parece estar bajo un control homeostático estricto. Es 71% sensible a la deficiencia clínicamente aparente¹⁰, a un límite de 40 mg/dL¹⁹⁸. Es insensible a la deficiencia marginal (subclínica).

A pesar de estas limitaciones, el hecho de que las concentraciones de zinc en plasma se distribuyen normalmente en poblaciones sanas permite establecer valores de referencia para identificar a las personas en riesgo de un estado de zinc bajo¹⁹⁷. Por lo tanto, la concentración plasmática o sérica de zinc es el único indicador bioquímico para evaluar el estado del zinc en las poblaciones recomendadas por la WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG⁹⁴.

Estudios recientes han demostrado que una dieta bien equilibrada conduce a un mejor estado redox, lo que afecta positivamente a la reducción del riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles¹⁹⁹. Una ingesta inadecuada de micronutrientes en cualquier etapa de la vida afecta a varias funciones dentro del sistema inmunológico, que se manifiesta en una disminución de la resistencia a las infecciones y un aumento en la gravedad de los síntomas. Por ejemplo, la deficiencia de zinc puede aumentar la atrofia tímica, disminuir el número de linfocitos y la actividad, y aumentar el estrés oxidativo y la inflamación al alterar la producción de

citocinas^{200,201}. Como resultado, aumenta el riesgo de todos los tipos de infección (bacteriana, viral y micótica), pero especialmente diarrea y neumonía²⁰².

A pesar del hecho de que el 62% de los pacientes tenía una DDZ, sólo el 5.1% tenía hipozincemia. Teóricamente, las concentraciones séricas bajas de zinc pueden ocurrir en presencia de varias afecciones, lo que representa una respuesta fisiológica normal y no son necesariamente indicativas de un bajo estado de zinc²⁰³. El zinc se puede redistribuir temporalmente del plasma a otro tejido o las concentraciones pueden cambiar por condiciones que no están relacionadas con el estado del zinc. Las infecciones, la fiebre, la ingesta de alimentos y el embarazo disminuyen el zinc en plasma, mientras que la inanición y el catabolismo lo aumentan.

El zinc plasmático también se deprime en momentos de rápido crecimiento de los tejidos²⁰⁴. La homeostasis celular, tisular y de zinc en todo el cuerpo se controla estrechamente para mantener las funciones metabólicas en un amplio rango de ingestas de zinc, lo que dificulta la evaluación de la insuficiencia o el exceso de zinc⁶¹. En muchas restricciones dietéticas moderadas de zinc (3–5 mg / día), la respuesta es más inconsistente, con una ligera disminución o sin cambios en las concentraciones séricas de zinc, posiblemente relacionada con la duración de la restricción dietética y la relación molar fitato: zinc de la dieta.

Los niveles séricos de zinc disminuyen claramente cuando la ingesta dietética de zinc es inferior a aproximadamente 2 a 3 mg, alcanzando una meseta cuando la ingesta de zinc alcanza aproximadamente 25 a 30 mg/día⁹⁴. Esto significa que, en poblaciones con una alta prevalencia de ingesta inadecuada de zinc, habría una mayor prevalencia de baja concentración sérica de zinc⁹². Por lo tanto, la prevalencia de bajas concentraciones de zinc sérico puede ser indicativa del riesgo de deficiencia de zinc en la población^{94,205}. Llama la atención que, a pesar de este hecho, no se presentarán más casos de hipozincemia en este estudio.

Debe entenderse que el principal sistema orgánico de intercambio de zinc con el medio ambiente es el intestino^{10,206}. La comprensión actual de la homeostasis del zinc indica que los determinantes principales de la absorción de zinc son la cantidad de zinc ingerido y el fitato dietético, y este último tiene un efecto importante en la biodisponibilidad del zinc. Sin embargo, en condiciones normales, así como en muchas patológicas, el tracto gastrointestinal es el sitio principal de pérdidas de zinc

como resultado de la secreción de zinc endógeno hacia la luz y la posterior excreción en las heces⁹⁸ (Figura 25).

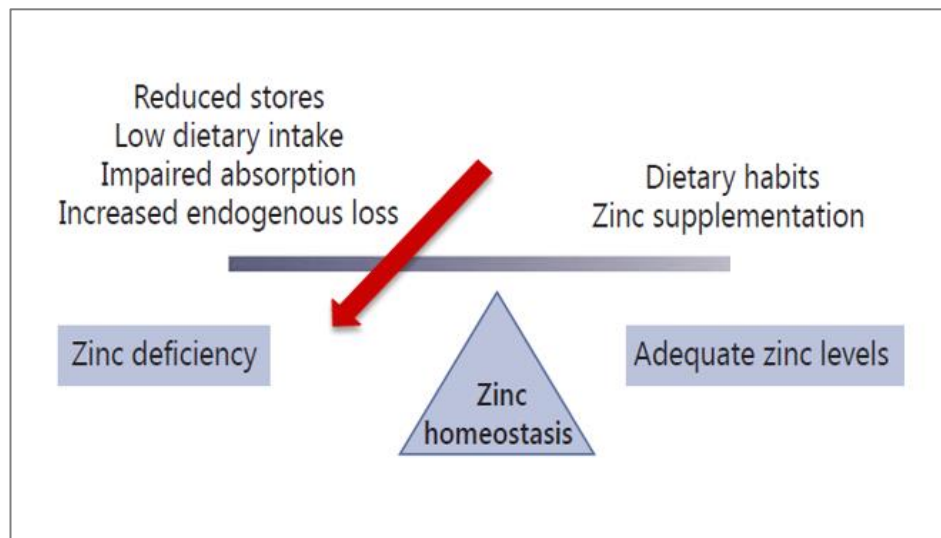


Figura 25. El desequilibrio contribuye al riesgo de su deficiencia. Tomada de (98).

Dos patrones dietéticos generalizados son factores importantes en la etiología de la deficiencia de zinc en la dieta; uno en el que predomina la inhibición de la absorción y la biodisponibilidad es el problema y otro en el que el contenido de zinc de la dieta es deficiente²⁰⁷. Los ajustes en la absorción de zinc gastrointestinal y la excreción endógena son sinérgicos. Los cambios en la excreción endógena parecen ocurrir rápidamente con cambios en la ingesta justo por encima o por debajo de la ingesta óptima, mientras que la absorción de zinc responde más lentamente, pero tiene la capacidad de hacer frente a grandes fluctuaciones en la ingesta⁹.

Con ingestas extremadamente bajas de zinc o con ingestas marginales prolongadas, los ajustes homeostáticos secundarios pueden aumentar los cambios gastrointestinales. Estos ajustes secundarios incluyen cambios en la excreción urinaria de zinc, un cambio en las tasas de rotación del zinc en plasma y, posiblemente, una retención ávida de zinc liberado de tejidos seleccionados, como el hueso, en otros tejidos para mantener la función^{58,208}.

A nivel mundial, aproximadamente el 17% de la población tiene ingestas inadecuadas de zinc y aproximadamente la cuarta parte de los niños menores de cinco años tienen RC. Basados en la evidencia disponible, 116000 muertes infantiles fueron atribuidas a deficiencia de zinc en 2011¹⁵¹. En un estudio retrospectivo

realizado por Hess que resume el riesgo nacional de deficiencia de zinc en veinte países, valora la prevalencia de la baja PZC y la compara con otros métodos usados para estimar el riesgo de deficiencia de zinc¹⁵¹.

Como la estimación de la prevalencia de ingesta inadecuada de zinc y la prevalencia de RC provee solo evidencia sugestiva para el riesgo de deficiencia de zinc, internacionalmente se creó un índice compuesto basado en ambos indicadores. La estimación de: 1) prevalencia de DDZ es >25% y de RC es >20%, 2) la prevalencia de DDZ es <25% y de RC es >20%, 3) prevalencia de DDZ es >25% y RC es <20%, 4) prevalencia de DDZ es <25% y de RC es <20%⁹⁷. Nuestra serie formaría parte del primer grupo.

Puede subestimarse la extensión verdadera del problema de deficiencia de zinc, porque un limitado número de encuestas nacionales han encontrado que la prevalencia de baja concentración plasmática de zinc es casi dos veces mayor que la prevalencia estimada de ingesta inadecuada de zinc⁷⁸. De hecho, sólo algunos pequeños estudios de vigilancia y dos encuestas nacionales nutricionales, una en el Reino Unido²⁰⁹ y otra en México²¹⁰, han reportado relación, si bien débil, entre ingesta de zinc²⁰⁶, indicadores dietéticos de absorción de zinc (v. g. relación molar fitato-zinc)²¹⁰, o indicadores de calidad de la dieta (v. g. inclusión o exclusión de carne roja)²¹¹ y CSZ⁹⁴.

En nuestro caso, la ingesta deficitaria de zinc no se asoció con el estado de hipozincemia en el total de la serie. Esto se puede deber a que aunque el zinc sérico puede disminuir como consecuencia de una menor ingesta, en condiciones de movilización de músculo o de tejido óseo, los valores séricos suelen aumentar a pesar de la depleción. Mientras que por el contrario, en los episodios de estrés o luego de las comidas los valores pueden disminuir³⁰.

Debido a que la concentración del zinc en los tejidos, tales como el músculo y el hígado, que es aproximadamente cincuenta veces superior a la del plasma, pequeñas diferencias en la ingesta o liberación de zinc de estos sitios periféricos puede tener un efecto profundo en la concentración plasmática de zinc. Por estas razones, la concentración plasmática de zinc no indica un depósito corporal total de zinc fiable bajo todas las circunstancias en sujetos individuales^{15,30}. Por ejemplo, la liberación de zinc desde el tejido muscular que es catabolizado durante la inanición

tener en cuenta el riesgo combinado de DDZ e hipozincemia, sobre el riesgo de deficiencia marginal de zinc en una población (Figura 26)¹¹.

En nuestro estudio debemos destacar cuatro aspectos básicos. En primer lugar, la media de CSZ fue normal ($86.5 \pm 13 \mu\text{g/dL}$)⁹⁴ pero la ingesta media de zinc en la dieta ($73.4 \pm 35\%$ IDR) fue menor con respecto a las IDR europeas para el zinc y presentó una diferencia significativa con respecto al grupo control NHANES II ($p < 0,00$)¹⁴⁶. En segundo lugar, el 22.2% de los niños menores de cinco años presentaba RC.

Ninguno de los cuatro niños menores de 5 años con RC y DDZ presentó hipozincemia. En tercer lugar, el 62% mostraba DDZ, de los cuales ocho exhibían talla baja. En cuarto lugar, solo el 8% presentó déficit sérico de zinc, cinco de ellos mostraron simultáneamente DDZ. Finalmente, el 16.7% de los pacientes con hiperlipidemia del grupo malnutrido, el 14.3% de los pacientes con enfermedad renal y el total de pacientes con FQ (11.8% malnutridos y 5.8% eutróficos) se hallaban cerca de la zona de riesgo de deficiencia de zinc ($>20\%$).

Teniendo en cuenta todos los aspectos destacados, esta situación de DDZ sin hipozincemia debería alertarnos sobre un estado marginal de deficiencia de zinc, lo que podría explicar por qué no hubo más casos superpuestos entre los dos grupos. Por lo tanto, sugerimos que aproximadamente el 65% (Gráfico 18) de los pacientes en nuestra serie presentarían déficit marginal de zinc (hipozincemia y/o DDZ), y tendrían un alto riesgo de deficiencia de zinc. Siendo necesario la aplicación en estos pacientes de estrategias de intervención: modificación y/o diversificación de la dieta, suplementos, fortificación y biofortificación.

6.3. Déficit marginal de zinc: estableciendo un punto de corte

La concentración sérica es el único indicador bioquímico recomendado por el Panel de Expertos en zinc WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG¹⁴ para valorar el estado de zinc y el riesgo de deficiencia de zinc en una población⁹¹. Los niveles bajos de zinc en el suero o en el plasma se utilizan típicamente como un biomarcador de estado de zinc en las poblaciones y en estudios de intervención, pero la medición de plasma o el estado de zinc tiene una serie de limitaciones, incluyendo la falta de sensibilidad para detectar la deficiencia de zinc marginal, la depresión en respuesta a

la inflamación, y la variación diurna^{94,98}.

A esto se añade la dificultad en la evaluación de la deficiencia marginal o subclínica de zinc. Esta deficiencia específica cursaría con una concentración sérica aceptable, en pacientes con deficiencia de zinc en la dieta⁹⁸, lo que hace aún más difícil su diagnóstico debido a la ausencia de signos clínicos francos y de indicadores fiables de laboratorio, sensible y específicos, requiriendo un alto grado de sospecha para su diagnóstico (Gráfico 19).

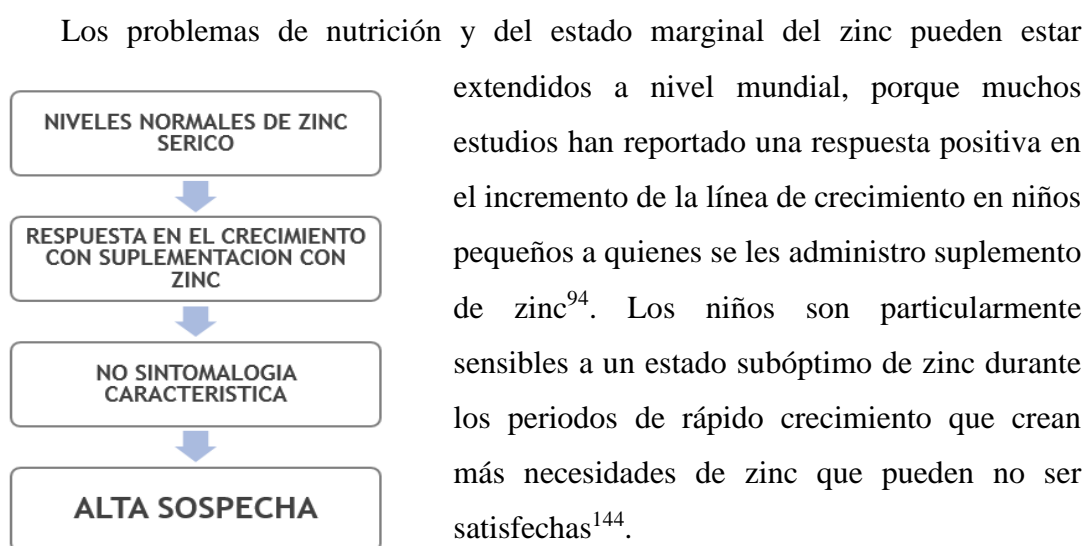


Gráfico 18. Déficit marginal de zinc.

Entre la concentración o ingesta óptima de un micronutriente y su deficiencia clínica, existe un área de deficiencia marginal. Aunque la deficiencia severa de zinc es poco común en poblaciones europeas, la deficiencia marginal es probablemente mucho más prevalente⁹⁴, con asociación a disfunción del sistema inmune y desarrollo físico restringido. Parece que en los casos con deficiencia leve o marginal de zinc, uno no puede esperar una distribución uniforme de la deficiencia sobre el pool corporal total, sino más bien los compartimientos con alta tasa de recambio (hígado y células sanguíneas periféricas como linfocitos, neutrófilos y plaquetas) sufrirán un déficit desproporcionado⁷⁰.

Es importante recordar que en la deficiencia marginal de zinc, con signos clínicos atípicos, pueden existir enfermedades clínicas asociadas con disminución en la absorción o incremento en las pérdidas de zinc²¹². El incremento en la pérdida de zinc por orinar de manera frecuente parece contribuir al estado nutricional marginal del zinc observado en diabéticos²¹³. A menudo en la depresión se encuentra

deficiencia marginal de zinc²¹⁴. Asimismo, el reemplazo hormonal, anticonceptivos orales, IECA, ARAII, tiazidas, furosemda y corticoides, pueden acentuar una deficiencia marginal de zinc²¹⁵.

El estado marginal podría manifestarse secundario a una o varias causas: bajo consumo de zinc de la dieta, enfermedad crónica subyacente, población de riesgo de deficiencia de zinc (menores de 5 años con RC), desnutrición, etc. En la deficiencia franca de zinc los signos clínicos y la medición de su concentración en una variedad de tejidos (plasma, varios tipos celulares en sangre y cabello), pueden confirmar los depósitos corporales depletados. Sin embargo no sirven para valorar su estado marginal⁹⁰. Muestras de zinc en granulocitos y linfocitos proveen el mejor criterio diagnóstico para la deficiencia marginal en el plasma.

Esto ha impedido conocer la prevalencia del déficit de zinc, por lo que se ha hecho críticamente necesario encontrar un adecuado biomarcador sensible, fiable y universalmente aceptado para valorar su estado en humanos, para conocer la posible asociación entre su estado y el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas, también para identificar las poblaciones que están en riesgo de deficiencia¹³.

En el estudio NHANES II se señala que para interpretar el nivel de riesgo de deficiencia de zinc en una población, se debe de desarrollar un punto de corte⁹⁴. Esto nos ha obligado a especular que poblaciones y/o pacientes que cursan con algún tipo de enfermedad crónica podrían presentar un estado marginal de zinc. Por lo tanto, tratando de buscar un punto de corte que incluyera el estado subclínico de zinc, se construyeron curvas de tendencia logarítmica de los percentiles de la concentraciones séricas de zinc de los pacientes de nuestra serie infantojuvenil con enfermedad crónica.

Por consiguiente, teniendo en cuenta las curvas de tendencias logarítmicas e independientemente del sexo (Gráfico 9), se estableció un punto de corte que incluyera la deficiencia marginal de zinc con los valores de la curva logarítmica del 5º percentil. Este punto de corte se estableció en $\leq 74 \mu\text{g/dL}$ del año de edad hasta los 5 años y $\leq 75 \mu\text{g/dL}$ en menores de más de 5 años hasta los 25 años o más.

Estos puntos de corte difieren de los sugeridos por el panel de expertos del grupo consultivo WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG, quienes establecen como punto de corte un nivel sérico de zinc de $\leq 70 \mu\text{g/dL}$ en menores de 10 años para ambos sexos;

en los que no tienen en cuenta al grupo de menos de 3 años, y para las mujeres de más de 10 años y un nivel de $\leq 74 \mu\text{g/dL}$ para los varones de más de 10 años^{11,14}.

Con este punto de corte, la media del nivel sérico de zinc en los pacientes con hipozincemia se mantiene por debajo de $<70 \mu\text{g/dL}$, obteniéndose un 17% de casos con hipozincemia. Además, la media del nivel sérico de zinc en pacientes con hipozincemia ($69.6 \mu\text{g/dL}$) difirió significativamente ($p<0.001$) de la media del grupo con nivel sérico de zinc normal ($86.5 \mu\text{g/dL}$). El grupo de pacientes con déficit sérico de zinc estaría formado por 23.53% de varones (4/17 casos) y 76.47% de mujeres. Destacándose que el grupo de mujeres mayores de 10 años tendría el mayor porcentaje de casos con hipozincemia (64.71%). El 53% (9/17 casos) correspondería a los adolescentes y el 18% (3/17 casos) a los adultos.

Aunque el 76.5% de los pacientes (13/17 casos) con DDZ presentan hipozincemia, este 17% de pacientes con déficit sérico de zinc se encuentran aún por debajo del esperado punto de corte para definir a nuestra población en riesgo de deficiencia de zinc ($>20\%$). No hubo ningún caso de hipozincemia con RC.

En conclusión, creemos en la necesidad de estudiar más a fondo el estado nutricional de este micronutriente esencial para el crecimiento y desarrollo del ser humano. Teniendo en cuenta la especial vulnerabilidad de los pacientes que padecen alguna enfermedad de curso crónico, enfermedad que puede contribuir o encubrir un estado nutricional deficitario de zinc. Por el difícil diagnóstico de la deficiencia marginal de zinc se hace necesario garantizar los requerimientos dietéticos en los sujetos de una población vulnerable a la deficiencia, como los integrantes de los grupos de riesgos antes mencionados⁸⁷.

Es decir, en los pacientes con enfermedad de curso crónico debería de considerarse en primer lugar un punto de corte mayor al recomendado por el Panel de Expertos y/o considerar un valor inferior al 20% de prevalencia de hipozincemia, debido a que son pacientes en los que su enfermedad basal puede ser un factor negativo y de riesgo añadido al estado de su zinc sérico. En segundo lugar, considerar no solo el retraso de crecimiento en los niños menores de cinco años, sino la baja talla para la edad en los pacientes en crecimiento. Finalmente, considerar la deficiencia marginal de zinc (DDZ sin hipozincemia) como una zona de riesgo de deficiencia nutricional de zinc.

En síntesis, los objetivos de la investigación se consiguieron en la medida en que diagnosticamos nuestra serie como una población de alto riesgo de deficiencia de zinc. Además, nuestra serie se encontraría formando parte del primer grupo de indicadores compuestos, al presentar la combinación de una prevalencia de ingesta inadecuada de zinc >25% (62%) y una prevalencia de RC >20% (22%). Lo que corrobora el estado deficitario de zinc de nuestra población.

Limitaciones del Estudio

El objetivo de este trabajo de investigación fue el estudio del estado nutricional de zinc en una serie de 100 pacientes con enfermedad crónica y con problemas nutricionales estudiados consecutivamente, así como de la población menor de cinco años con RC, los niveles de zinc sérico y la ingesta de zinc de la dieta, y su relación con distintos parámetros antropométricos, dietéticos y bioquímicos.

Aunque los objetivos de la investigación se consiguieron, el presente estudio tiene varias limitaciones. A pesar de que se realizó un sustancial esfuerzo para identificar y obtener la información necesaria, lamentablemente el número de pacientes con enfermedades crónicas que pudimos estudiar era escaso.

La muestra es limitada, pero se incluyeron todos los niños con enfermedad crónica que acudían a valoración nutricional, en el periodo de tiempo en que se dispuso de la técnica externa de referencia para la determinación de zinc en suero. Resultaron finalmente 100 casos, lógicamente de diferentes grupos diagnósticos, lo que hace muy heterogénea la muestra.

Asimismo, el estudio que ahora presentamos fue llevado a cabo hace años, no habiendo sido posible defenderlo hasta ahora por circunstancias personales, jubilaciones en la dirección de la tesis y otros factores ajenos a nuestra intención. Sin embargo, parte de los resultados han sido ya publicados (Anexo).

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

Conclusiones

1. El deficiente grado de acuerdo y de concordancia entre el método Colorimétrico utilizado en el laboratorio clínico del Hospital Clínico de Valladolid, y la EAA, técnica de referencia recomendada por el Panel de Expertos en Zinc, cuestionan la validez de aquél en la determinación de los niveles de zinc.
2. El riesgo de deficiencia de zinc en esta serie de pacientes crónicos fue alto, a pesar de que sólo el 8% de pacientes exhibían hipozincemia, con una concentración media sérica de zinc normal en el global de la serie.
3. La ingesta dietética media de zinc del global de la serie se encontraba por debajo del rango de referencia, y el 62 % mostró deficiencia dietética de zinc, lo que le convierte en población de riesgo de deficiencia de zinc. Este riesgo es tres veces mayor entre los pacientes que presentan deficiente consumo calórico.
4. El alto porcentaje de pacientes con retraso de crecimiento entre los menores de 5 años en nuestra serie (22.2 %), es un indicador de riesgo de deficiencia de zinc en esta población.
5. Consideremos grupos de mayor riesgo de deficiencia de zinc a los pacientes con desnutrición, obesidad, enfermedad renal, hiperlipidemia y fibrosis quística, ya que fueron los únicos que presentaron casos con hipozincemia.
6. El estado marginal de deficiencia de zinc en esta serie, esto es, deficiencia dietética de zinc sin hipozincemia, fue alto (54%). Estado que podría explicar por qué no hay más casos superpuestos entre los pacientes con deficiencia dietética de zinc e hipozincemia.
7. Se sugiere que el 65% de los casos de esta serie estarían en elevado riesgo de deficiencia de zinc y debería considerarse su suplementación.

Recomendaciones

Dado que la deficiencia de zinc es un problema de salud pública reconocido a nivel mundial. En los pacientes con enfermedad crónica, en lo que respecta al nivel sérico de zinc debería de considerarse un punto de corte mayor al recomendado por el Panel de Expertos en zinc; y/o considerar un valor inferior al 20% de prevalencia de hipozincemia, tratando de incluir a los pacientes con déficit marginal de zinc. Es decir, el punto de corte que planteamos en este estudio ≤ 74 $\mu\text{g/dL}$ entre el año de vida hasta los 5 años y ≤ 75 $\mu\text{g/dL}$ en niños con más de 5 años hasta los 25 años o más. Además, proponemos considerar no solo el retraso de crecimiento en los niños menores de cinco años, sino la baja talla para la edad en los pacientes con enfermedad crónica en crecimiento, y considerar la deficiencia marginal de zinc (deficiencia dietética de zinc sin hipozincemia) como una zona de riesgo de deficiencia nutricional de zinc.

Son necesarias más investigaciones con el fin de redefinir los puntos de corte empleados en poblaciones con enfermedades crónicas, donde el estado marginal de zinc podría ser prevalente. Las aplicaciones prácticas se podrían mejorar si se realizan nuevos muestreos y análisis más avanzados para determinar el efecto y el análisis del impacto de nuestros parámetros predictivos de déficit de zinc.

Para mejorar la nutrición de los niños deben considerarse intervenciones en poblaciones con riesgo de deficiencia de zinc, especialmente donde hay elevadas tasas de desnutrición y retraso del crecimiento. Los cambios propuestos serían factibles si tenemos en consideración el estado de zinc durante la evaluación de los pacientes crónicos independiente de su estado nutricional.

Realizar nuevos muestreos y análisis más avanzados para determinar el tamaño del efecto y análisis del impacto de nuestros parámetros predictivos de hipozincemia. Las implicaciones de estos hallazgos y el mecanismo por el cual ocurren ameritan ulteriores estudios. Se necesitan estudios longitudinales para corroborar la asociación causal entre el déficit de zinc y el deterioro del estado nutricional del paciente con enfermedad crónica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Prasad A, Halstad J, Nadimi M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, hypogonadism, dwarfism, and geophagia. *Am J Med.* 1961;31:532-46.
2. Sandstead H. Zinc deficiency: A public health problem. *Am J Dis Child.* 1991;145(8):853-9.
3. Prasad A. Zinc: A Miracle Element. Its Discovery and Impact on Human Health. *JSM Clin Oncol Res.* 2014;2(4):1030.
4. Sandstead H, Prasad A, Schulert A, Farid Z, Miale A, Basily S, et al. Human zinc deficiency, endocrine manifestations, and response to treatment. *Am J Clin Nutr.* 1967;20(5.):422-442.
5. Wapnir R. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract. *J Nutr.* 2000;130:1388S-1392S.
6. Bahl R, Bhandari N, Hambidge K, Bhan M. Plasma Zn as a predictor of diarrheal and respiratory morbidity in children in an urban slum setting. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2 Suppl):414-417.
7. Black M. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr.* 1998;68(2 Suppl): 464S-469S.
8. King J, Brown K, Gibson R, Krebs M, Lowe N, Siekmann J, et al. Supplement: Biomarkers of Nutrition for Development (BOND) - Zinc Review. *J Nutr.* 2016;1S-28S. doi:10.3945/jn.115.220079
9. King J, Shames D, Woodhouse L. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr.* 2000;130(5 Suppl):1360S-6S.
10. King J. Zinc: an essential but elusive nutrient. *Am J Clin Nutr.* 2011;94(Suppl):679S-84S.
11. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG). Developing zinc intervention programs. En: Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. (C. Hotz, & K. Brown, Edits.) *Food Nutr Bull.* 2004;25(1-suppl 2):S91-S204.
12. Mayo-Wilson E, Junior J, Imdad A, Dean S, Chan X, Chan E. et al. Zinc supplementation for preventing mortality, morbidity, and growth failure in children aged 6 months to 12 years of age (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2014. doi:10.1002/14651858.CD009384.pub2.
13. Escobedo MFA. Effects of the Administration of Zinc Sulphate on the Nutritional Status in Children with Chronic Renal Failure. Lima - Perú. 1996-1999. Universidad Nacional Mayor de San Marcos-Facultad de Medicina Humana, Unidad de Postgrado. Tesis Lima: UNMSM. 2009.
14. WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG. Report of a WHO/ UNICEF/IAEA/IZiNCG interagency meeting on zinc status indicators. *Food Nutr Bull.* 2007;29:S399-S483.
15. Brown K, Wuehler S, Peerson J. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food Nutr Bull.* 2001;22:113-125.

16. Rubio C, Martín-Izquierdo R, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. Alimentos funcionales. El zinc: oligoelemento esencial. *Nutr Hosp.* 2007;22(1):101-107.
17. Photo by Heinrich Pniok. [Último acceso: 2 de mayo de 2010]. Disponible en: (www.pse-mendelejew.de), license: FAL (<http://artlibre.org/licence/lal/de/>).
18. Committee on Food. Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals. Scientific February 2006. European Food Safety Authority.
19. Broadley M, White P, Hammond J, Zelko I, Lux A. Zinc in plants. *New Phytol.* 2007;173(4):677-702.
20. Jackson M. Physiology of zinc: general aspects. In: *Zinc in Human Biology* (Mills CE, editor). 1989. pp 1-14. Springer-Verlag.
21. Zinc (Zn) the Element. [Último acceso el: 05 de junio de 2019]. Disponible en https://wellnessadvocate.com/images/elements/Zinc_Orbit.gif.
22. Resino S, Muñoz-Fernández M. Inmunobiología molecular del Zn. *Acta Pediatr Esp.* 1999;57(3):123-127.
23. Zalewski P, Forbes I, Seamark R, Borlinghaus R, Betts W, Lincoln S, et al. Flux of intracellular labile zinc during apoptosis (gene- directed cell death) revealed by a specific chemical probe, Zinquin. *Chem Biol.* 1994 Nov;1(3):153-161.
24. Cousins R. Zinc. En E. Ziegler, & L. Filer (Edits.). *Present Knowledge in Nutrition*, 7th ed. 1996. Washington, DC, DC: ILSI Press.
25. Figure ©2012 TA Brown, *Introduction to Genetics* (1st ed.) y Carr, additional text ©2014 by Steven M. Disponible en Wikipedia. [En línea] [Último acceso el: 30 de 06 de 2012.]
26. Frederickson C, Suh S, Silva D, Thompson R. Importance of Zinc in the central nervous system: the Zinc-containing neuron. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1471S-83S.
27. Olivares M, Castillo C, Arredondo M, Dagacg-Imbarack R. Cobre y zinc en nutrición humana. 988-994.
28. [Proteindna2.png](https://viarevision.fandom.com/wiki/Gene_expression?file=Proteindna2.png). [Último acceso: 2 de junio de 2019]. Disponible en: https://viarevision.fandom.com/wiki/Gene_expression?file=Proteindna2.png.
29. Menéndez A, Montemerlo H, Weisstaub A, Alloatti S, Rusi F, Guidoni M, et al. Niveles plasmáticos y eritrocitarios de zinc y cobre en pacientes críticos con nutrición parenteral y su relación con el contenido de las fórmulas: estudio preliminar. *Nutr Hosp.* 2005;XX(3):189-196.
30. Carmuega E. El zinc y el cobre en nutrición infantil. *Boletín CESNI / Abril 2001.*
31. King J, Cousins R. Zinc. En M. Shils, M. Shike, A. Ross, B. Caballero, & R. Cousins (Edits.), *Modern nutrition in health and disease.* 2014:189-205. Philadelphia: Lippincott: Williams, & Wilkins.
32. IZiNCG – The International Zinc Nutrition Consultative. Zinc for Better Health. Obtenido de <http://www.izincg.ucdavis.edu/>

33. King J, Shames D, Lowe N, Woodhouse L, Sutherland B, Abrams S, et al et al. Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *Am J Clin Nutr.* 2001;74:116-24.
34. Krebs N, Hambidge K, Westcott J, Miller L, Sian I, Bell M, et al. Exchangeable zinc pool size in infants is related to key variables of zinc homeostasis. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1498S-501S.
35. Pechin G. Absorción, metabolismo y homeostasis del zinc en los animales y el hombre. En: *Ciencia Veterinaria.* 2012;14. La Pampa, República Argentina.
36. Wastney M, House W, Barnes R, Subramanian K. Kinetics of Zinc Metabolism: Variation with Diet, Genetics and Disease. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1355S-9S.
37. Weigand E, Kirchgessner M. Total True efficiency of zinc utilization determination and homeostatic dependence upon the zinc supply status in young rats. *J Nutr.* 1980;110(3):469-480.
38. Jackson M, Jones D, Edwards R. Tissue Zinc levels as an index of body Zinc status. *Clin Physiol.* 1982;2(4):333-43.
39. Baer M, King J. Tissue zinc levels and zinc excretion during experimental zinc depletion in young men. *Am J Clin Nutr.* 1984;39:556-570.
40. Johnson P, Hunt C, Milne D, Mullen L. Homeostatic control of zinc metabolism in men: zinc excretion and balance in men fed diets low in zinc. *Am J Clin Nutr.* 1993;57:557-565.
41. Kambe T, Tsuji T, Hashimoto A, Itsumura N. The physiological, biochemical, and molecular roles of zinc transporters in zinc homeostasis and metabolism. *Physiol Rev* 2015;95:749–784. doi:10.1152/physrev.00035.2014
42. Berdanier C, Dwyer J, Feldman E. *Handbook of Nutrition and Food.* 2007. Boca Raton, Florida: CRC Press.
43. Gurban C, Mederle O. The OPG/RANKL system and zinc ions are promoters of bone remodeling by osteoblast proliferation in postmeno-pausal osteoporosis. *Rom J Morphol Embryol.* 2011;52(3, Suppl):1113-9.
44. Alcántara E, Lomeda R, Feldmann J, Nixon G, Beattie J, Kwun I. Zinc deprivation inhibits extracellular matrix calcification through decreased synthesis of matrix proteins in osteoblasts. *Mol Nutr Food Res.* 2011;55:1552-60.
45. Chung C, Stookey J, Dare D, Welch R, Nguyen T, Roehl, R, et al. Current dietary zinc intake has a greater effect on fractional zinc absorption than does longer term zinc consumption in healthy adult men. *Am J Clin Nutr.* 2008;87:1224-9.
46. Coppen D, Davies N. Studies on the effects of dietary dose on ⁶⁵Zn absorption in vivo and on the effects of Zn status on ⁶⁵Zn absorption and body loss in young rats. *Br J Nutr.* 1987;57:35-44.
47. Gibson R, Bailey K, Gibbs M, Ferguson E. A review of phytate, iron, zinc, and calcium concentrations in plant-based complementary foods used in low-

- income countries and implications for bioavailability. *Food Nutr Bull.* 2010;2 Suppl:S134-46.
48. Alimentos ricos en Zinc. Disponible en: <https://www.nutridieta.com/wp-content/uploads/2017/10/comida-zinc.jpg> [Último acceso: 5 de mayo de 2019].
 49. Nriagu J. Zinc Deficiency in Human. Health School of Public Health. (U. o. Michigan, Ed.). 2007.
 50. Miller L., Krebs N, Hambidge K. A mathematical model of zinc absorption in humans as a function of dietary zinc and phytate. *J Nutr.* 2007;137:135-41.
 51. Footh for Growth. Disponible en: www.rootsforgrowth.com. [En línea] [Último acceso el: 30 de 06 de 2012.]
 52. World Health Organization. Trace elements in human nutrition and health. WHO. 1996. Geneva.
 53. Florea D, Molina J, Millán E, Sáez L, Pérez de la Cruz A, Planells P, et al. Nosotros y el cinc. *Nutr Hosp.* 2012;27(3):691-670.
 54. EFSA NDA Panel (EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. *EFSA J.* 2014;12(10):3844. doi:10.2903/j.efsa.2014.3844.
 55. Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Institute of Medicine. 2001. Washington DC: National Academies Press.
 56. Kaki M. El zinc en endocrinología. *International Pediatrics.* 2001;16(3):1-10.
 57. Comité de Nutrición de la AEP. Manual práctico de Nutrición en Pediatría. 2007. España: Ergon.
 58. King JC. Determinants of maternal zinc status during pregnancy. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1334S-1343S.
 59. Brown K, Rivera J, Bhutta Z, Gibson R, King J, Lönnrdal B, et al. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull.* 2004;25(1, Suppl 2):S99-S203.
 60. Krebs N. Actualidades sobre la deficiencia y el exceso de zinc en la práctica clínica pediátrica. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(Suppl 1):19-29. doi:10.1159/000348261.
 61. Prasad AS. Zinc is an Antioxidant and Anti-Inflammatory Agent: Its Role in Human Health. *Front. Nutr.* 2014;1:14
 62. MacDonald R. Zinc and Health: Current Status and Future Directions: The role of Zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1500S-8S.
 63. Hambidge K, Krebs N. Zinc deficiency: a special challenge. *J Nutr.* 2007;137(4):1101-5.
 64. Nakashima A, Dyck R. Zinc and cortical plasticity. *Brain Res Rev.* 2009 Mar;59(2):347-73. doi:10.1016/j.brainresrev.2008.10.003.Epub 2008 Nov 7.

65. Takeda A. Zinc homeostasis and function of zinc in the brain. *Biometals*. 2001;(14):343-51.
66. Bathnagar S, Taneja S. Zinc and cognitive development. *Br J Nutr*. 2001;(85):139s-45s.
67. Taherya M, Ziaei T, Janahmadi N, Azizi R, Beladi M. Serum zinc level in children with simple febrile convulsions. *Iran Red Crescent Med J*. 2013;15(7):626-7. doi:10.5812/ircmj.4485
68. Vela G, Stark P, Socha M, Sauer AK, Hagemeyer S, Grabrucker AM. Zinc in gut-brain interaction in autism and neurological disorders. *Neural Plast*. 2015;2015:972791. doi:10.1155/2015/972791
69. Penny M. The Role of Zinc in Child Health. Instituto de Investigación Nutricional, Perú. Published by International Zinc Association (IZA).
70. Prasad A, Beck F, Bao B, Fitzgerald J, Snell D, Steinberg J, et al. Zinc supplementation decreases incidence of infections in the elderly: effect of zinc on generation of cytokines and oxidative stress. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:837-44.
71. Prasad A, Bao B, Beck F, Kucuk O, Sarkar F. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic Biol Med*. 2004;37:1182-90.
72. Raiten D, Ashour F, Ross A, Meydani S, Dawson H, Stephensen C, et al. Inflammation and Nutritional Science for Programs/ Policies and Interpretation of Research Evidence (INSPIRE). *J Nutr*. 2015;145(Suppl):1039S-108S.
73. Fraker P, King L. Reprogramming of the immune system during zinc deficiency. *Annu Rev Nutr*. 2004;24:277-98.
74. Fraker P, King L, Laakko T, Vollmer T. The dynamic link between the integrity of the immune system and Zinc status. *J Nutr*. May 2000;130(5S Suppl):1399A-406S.
75. Bimola C, Nandakishore T, Sangeeta N, Basar G, Omita N, Jamir S, et al. Zinc in Human health. *JDMS*. 2014 Jul;13(Issue 7 Ver II):18-23.
76. Valko M, Morris H, Cronin M. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208.
77. Aydemir T, Blanchard R, Cousin R. Zinc supplementation of Young men alters metallothionein, zinc transporter, and cytokine. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006;103(6):1699-704. doi:10.1073/pnas.0510407103
78. Hess S. Zinc deficiency. En d. P. Taren D (Ed.), *Nutrition and health in a developing world* (3rd ed.). Springer.
79. Jansen J, Karges W, Rink L. Zinc and diabetes-clinical links and molecular mechanism. *Nutr Biochem*. 2009;20(6):399-417. doi:10.1016/j.jnutbio.2009.01.009
80. Wei W, Liu Q, Liu I, Liu L, Li X, Cai L. Oxidative stress, diabetes, and diabetic complications. *Hemoglobin*. 2009;33(5):370-7. doi:10.3109/03630260903212175

81. Kruse-Jarres J, Rügauer M. Trace elements in diabetes mellitus. Peculiarities and clinical validity of determinations in blood cells. *J Trace Elem Med Biol.* 2000;14(1):21-27.
82. Zinc Saves Kids. Making a Difference to Child Health and Survival. Disponible en: http://www.zinc.org:zn.broch-02-12-ref2_final030212.pdf.
83. Hambidge M, Krebs N. Zinc, diarrhea, and pneumonia. *Pediatr.* 1999;135(6):661-4.
84. Prasad A. Zinc in growth and development and spectrum of human Zinc deficiency. *J Am Coll Nutr.* 1988;7:377-384.
85. Vedia Y, Boggio P, Abad M, Larralde M, Corbella C. Placas eritematoescamosas circinadas rezumantes. *Dermatol Pediatr Latinoam.* 2002;10(3):109-12.
86. Oeffinger K, Mertens A, Sklar C, Kawashima T, Hudson M, Meadows A, et al. Chronic Health Conditions in Adult Survivors of Childhood Cancer, for the Childhood Cancer Survivor Study. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1572-82. Obtenido de www.nejm.org
87. Prasad A. Clinical, endocrinologic, and biochemical effects of Zinc deficiency. *Spec Top Endocrinol Metab.* 1985;7:45-76.
88. WHO/FAO/UNU Expert Consultation. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2007;935:1-265.
89. FAO/WHO Expert Consultation on Human Vitamin and Mineral Requirements. Vitamin and mineral requirements in human nutrition. World Health Organization; Food and Agriculture Organization of the United Nations. 2004. Geneva (Switzerland).
90. Wood R. Assessment of marginal Zinc status in humans. *J Nutr.* 2000;130(5S Suppl):1350S-4S.
91. de Benoist B, Darnton-Hill I, Davidsson L, Fontaine O, Hotz C. Conclusions of the Joint WHO/UNICEF/IAEA/IZiNCG Interagency Meeting on Zinc Status Indicators. *Food Nutr Bull.* 2007;28(3Suppl):S480-4. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17988008>
92. Wessells K, Brown K. Estimating the Global Prevalence of Zinc Deficiency: Results Based on Zinc Availability in National Food Supplies and the Prevalence of Stunting. *PLoS ONE.* 2012;7(11): e50568. doi:10.1371/journal.pone.005056
93. IZiNCG International Conference on Zinc. Recent Scientific Advances and Implications for Public Health Programs: Conclusions of the International Conference on Zinc. 2000. Stockolm.
94. Gibson R, Hess S, Hotz C, Brown K. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br J Nutr.* 2008;99(Suppl 3): S14-S23. doi:10.1017/S0007114508006818
95. Hotz C, Peerson J, Brown K. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: reanalysis of the second National

- Health and Nutrition Examination Survey data (1976–1980). *Am J Clin Nutr.* 2003;78(4):756-764.
96. Brown K, Peerson J, Rivera J, Allen L. Effect of supplemental zinc on the growth and serum zinc concentrations of prepubertal children: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2002;75:1062-71.
 97. IZiNCG–The International Zinc Nutrition Consultative. Cuantificando el riesgo de la deficiencia de zinc: Indicadores recomendados. Informe técnico N°1. 2007.
 98. Krebs N. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab.* 2013;62(Suppl 1):19-29.
 99. Eby GI. Zinc lozenges as cure for the common cold—a review and hypothesis. *Med Hypotheses.* 2010;74:482-92.
 100. Heath A, Skeaff C, Gibson R. The relative validity of a computerized food frequency questionnaire for estimating intake of dietary iron and its absorption modifiers. *Eur J Clin Nutr.* 2000;54:592-9.
 101. Aggarwal R, Sentz J, Miller M. Role of zinc administration in prevention of childhood diarrhea and respiratory illnesses: a meta-analysis. *Pediatr.* 2007;119:1120-30.
 102. Prasad A. Clinical and biochemical manifestation zinc deficiency in human subjects. *J Pharmacol.* 1985 Oct-Dec;16(4):344-52.
 103. Prasad A. Recognition of Zinc-Deficiency Síndrome. *Nutrition.* 2001;17:67-69.
 104. Mayo Clinic. Zinc. [Último acceso: 5 de mayo de 2019]. Disponible en: <http://www.mayoclinic.org/drugs-supplements/zinc/evidence/hrb-20060638>.
 105. World Health Organization; United Nations Children's Fund. Joint statement on the clinical management of acute diarrhea. World Health Organization. 2004. Geneva (Switzerland).
 106. Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr.* 2000;130:1378S-83S.
 107. Johnson A, Muñoz A, et al. "High dose zinc increases hospital admissions due to genitourinary complications." *J Urol.* 2007;177(2):639-643.
 108. Shenkin A. Basics in clinical nutrition; physiological function and deficiency status of trace elements. *E Spen Eur E J Clin Nutr Metab.* 2008;3:e255-e258.
 109. García-Casal M, Landaeta M, de Baptista G, Murillo C, Rincón M, Bou, L, et al. Valores de referencia de hierro, yodo, zinc, selenio, cobre, molibdeno, vitamina C, vitamina E, vitamina K, carotenoides y polifenoles para la población Venezolana. *Arch Latinoam Nutr.* 2013;63(4).
 110. Mokkink L, van der Lee J, Grootenhuis M, Offringa M, Heymans H. «Defining chronic diseases and health conditions in childhood (0-18 years of age): national consensus in the Netherlands,» The Dutch National Consensus Committee. "Chronic Diseases and Health Conditions in Childhood". *Eur J Pediatr.* 2008;167:1441-1447.

111. World Health Organization. Preventing Chronic Diseases a vital investment. Department of Chronic Diseases and Health Promotion. 2005. Geneva.
112. Ojeda D. Abordaje del niño con enfermedad crónica. (Universidad Javeriana) Obtenido de <http://preventiva.wordpress.com/2012/11/11/abordaje-del-niño-con-enfermedad-crónica/>
113. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles 2010. Resumen de orientación.
114. González A, Fragoso Y, Zerquera G, Marchena H, Guerra C. CTS Bioética de las enfermedades crónicas de la infancia. *Rev Electr Cien Méd en Cienfuegos* 2008;6(1):1-3. Obtenido de <http://www.redalyc.org/revista.oa?id=1800>
115. Alvarez M, Bravin C, Chesni M, Genzone E, Malvarez L, Zanetti A, Garcia G. Cuidado familiar del niño con enfermedad crónica. Obtenido de www.dinatos.com.ar/cuidadofamiliar.
116. Stanton A, Revenson T, Tennen H. Health psychology: Psychological adjustment to chronic disease. *Ann Rev Psych.* 2007;58:565-592.
117. World Health Organization. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. 2014. Obtenido de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez...>
118. Torpy J. Comisión para acabar con la obesidad infantil. *JAMA.* 2010;303(7). Obtenido de <http://www.who.int/entity/end-childhood-obesity/es/>
119. Organización Mundial de la Salud. Proyecto Revisado y Actualizado: Plan De Acción Mundial Para La Prevención Y El Control De Las Enfermedades No Transmisibles. 15 Marzo de 2013. Obtenido de <http://www.who.int/about/copyright/es/index.html>
120. Van Cleave J, Gortmaker S, Perrin J. Dynamics of Obesity and Chronic Health Conditions Among Children and Youth. *JAMA.* 2010;303(7).
121. Compas B, Jaser S, Dunn M, Rodriguez E. Coping with Chronic Illness in Childhood and Adolescence. *Annu Rev Clin Psycho.* 2012;8:455-480. doi:10.1146/annurev-clinpsy-032511-143108
122. Odgen C, Carroll M, Curtin L, Lamb M, Flegal K. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA.* 2010;303(3):242-249.
123. Ahmedin J, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari R, Ghafour A, et al. *Ca Stat. TOC.* 2005;55(1):10-30.
124. Organización Mundial de la Salud. Informe sobre la situación mundial de las enfermedades no transmisibles. 2014.
125. Aranceta M, García-Jalón J. Nutrición aplicada y dietoterapia. En Muñoz (Ed.). 2004. Pamplona, España: EUNSA (Ediciones Universidad de Navarra) S.A.
126. Turkel S, Pao M. Late Consequences of Pediatric Chronic Illness. *Psychiatr Clin North Am.* 2007;30(4):819-835.

127. Henríquez P, Doreste J, Láinez P, Estévez M, Iglesias M, Martín G, et al. Prevalencia de obesidad y sobrepeso en adolescentes canarios. Relación con el desayuno y la actividad física. *Med Clin*. 2008;130(16):606-10.
128. Cole C, Lifshitz F. Zinc nutrition and growth retardation. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2008;5(4):889-896.
129. Breton I, De la Cuerda C, Garcia P, Moreno B. RC por Causa Nutricional. En B. Moreno, & J. Tresguerres (Edits.), *El Crecimiento: Bases Fisiopatológicas* (págs. 303-313).
130. Hongzhu L, et al. Zinc Deficiency In Children. *IJSIT*. 2017;6(1):009-019.
131. Hernández M, Sobradillo B, Aguirre A, Aresti U, Bilbao A, Fernández-Ramos C, et al. *Curvas y Tablas de Crecimiento (Estudios Longitudinal y Transversal)*. Bilbao.
132. Mataix Verdú J, García Diaz J. *NUTRIBER. V. 1.0*. Fundación Universitaria Iberoamericana. 2005.
133. Chen M, Ma L. Comparison of four USEPA digestion methods for trace metal analysis using certified and Florida soils. *JEQ*. 1998;27:1294-1300.
134. Campos E, Barahona E, Lachica M, Mingorance M. A study of the analytical parameters important for the sequential extraction procedure using microwave heating for Pb, Zn, and Cu in calcareous soils. *Anal Chim Acta*. 1998;369:235-243.
135. Wako. Zn In Vitro Colorimetric Method for the Quantitative Determination of Zinc (60 Tests). Obtenido de www.wako-chemicals.de
136. De Onis M, Blossner M, Borghi E. Prevalence and trends of stunting among pre-school children, 1990–2020. *Public Health Nutr*. 2012 Jan;15(1)142-8.
137. Gibson R, Manger M, Krittaphol W, Pongcharoen T, Gowachirapant S, Bailey K, et al. Does zinc deficiency play a role in stunting among primary school children in NE Thailand? *Br J Nutr*. 2007;97(1):167-75.
138. Hautvast J, Tolboom J, Kafwembe E, et al. Severe linear growth retardation in rural Zambian children: the influence of biological variables. *Am J Clin Nutr*. 2000;71(2):550-559.
139. Salgueiro M, Zubillaga M, Lysionek A, Caro R, Weill R, Boccio J. The Role of Zinc in the Growth and Development of Children. *Nutr*. 2002;18(6): 510-519.
140. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the substantiation of a health claim related to zinc and normal growth pursuant to Article 14 of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J*. 2014;12(11):3891, 8 pp. doi:10.2903/j.efsa.2014.3891
141. Milner J. Trace minerals in the nutrition of children. *J Pediatr*. 1990 Aug;117(2):S147-55.
142. Ozbek N, Akman SA. Slurry sampling method for the determination of iron and zinc in baby food by flame atomic absorption spectrometry. *Food Addit. Contam. Part A* 2012;29:208–216.

143. Millán EG, Papale J, Berné Y, Castro M, Moreno JM, Alarcón OM, Torres M. M. Valores de referencia de cinc (Zn) y de cobre (Cu) séricos en escolares sanos procedentes de la ciudad de Barquisimeto, Venezuela. *Revista del Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel* 2012;43.
144. Junior J, Dean S, Mayo-Wilson E, Imdad A, Bhutta Z. Zinc supplementation for preventing mortality and morbidity, and promoting growth, in children aged 6 months to 12 years of age (protocol). *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011. doi:10.1002/14651858.CD009384
145. Maret E, Sandstead H. Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20:3-18.
146. NHANES1999–2000 Data Files, National Health and Nutrition Survey Data y Public Health Survey, Center for Disease Control and Prevention: Hyattsville, MD, USA, 2004.
147. Serra L, Ribas L, Salvador G, Castell C, Román, B. Avaluació de l'estat nutricional de la població catalana 2002–2003. Evolució dels hàbits alimentaris i dels consum d'aliments i nutrients a Catalunya (1992–2003). 2006. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya. Obtenido de <http://www.gencat.net>.
148. Serra L, Ribas. Trends in Nutrition Status in Catalonia, Spain (1992–2003). *Public Health Nutr.* 2007;10:1339-1414.
149. Serra-Majem L, Ribas-Barba L, Salvador G, Roman B, Castell C, Cabezas C, et al. Trends in the nutritional status of the Spanish population: results from the Catalan nutrition monitoring system (1992– 2003). *Rev Esp Salud Publica.* 2007;81:559-570.
150. Bailey R, West K, & Black R. The Epidemiology of Global Micronutrient Deficiencies. *Ann Nutr Metab.* 2015;66(suppl 2):22-33. doi:10.1159/000371618.
151. Hess S. National Risk of Zinc Deficiency as Estimated by National Surveys. *Food and Nutrition Bulletin.* 2017;38(1):3-17.
152. Fundación Española de la Nutrición (FEN). Valoración Nutricional de la Dieta Española de acuerdo al Panel de Consumo Alimentario. 2012.
153. Roman B, Ribas L, Ngo J, Gurinovic M, Novakovic R, Cavelaars A, et al. Projected Prevalence of Inadequate Nutrient Intakes in Europe. *Ann Nutr Metab.* 2011;59:84-95. doi:10.1159/000332762
154. Melse-Boonstra A, Yuan B, Zhao J, Zimmermann M, Kok F, Zhou M. Dietary intake of zinc in the population of Jiangsu Province. Department of Chronic Disease Control and Prevention, Jiangsu Province Centre for Disease Control and Prevention, PR China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2009;18(2):193-9.
155. Elmadfa I. European Nutrition and Health Report 2009. (K. Basel, Ed.) *Forum Nutr.* 2009;62:1-11.
156. Suliga E. Assessment of the dietary habits of short girls and boys. *Endok Diabet Chor Przem Mate Wie Rozw.* 2006;12(2):119-23

157. Cakmak I. Zinc plays critical role in plant growth. 2011 Available: http://www.zinc.org/crops/resourceserve/zinc_plays_critical_role_in_plant_growth.
158. Millera D, Welcha R. Food system strategies for preventing micronutrient malnutrition. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Agricultural Development Economics Division. ESA Working Paper No. 13-06. 2013 Aug. Obtenido de <http://www.fao.org/economic/esa>
159. Coronado S, Gonzales F, Varlgas C. Comparación De Los Niveles De Zinc Sérico Determinados Con El Método Colorimétrico Utilizando Zincon Y Los Obtenidos Por Espectrofotometría De Absorción Atómica. *Rev Asoc Col Cienc.* 2014;26:68-74.
160. Countries with serum zinc data – IZinCG. Disponible en: <https://static1.squarespace.com/static/56424f6ce4b0552eb7fdc4e8/t/574f694d22482e2aa296114d/1464822123085/>. [Último acceso: 5 de mayo de 2019].
161. Díaz C, Henríquez P, López F, Rodríguez E, Serra L. Serum copper and zinc concentrations in a representative sample of the Canarian population. *J Trace Elem Med Biol.* 2002;16:75-81.
162. Giménez E, et al. Valores de referencia de cinc (Zn) y de cobre (Cu) séricos en escolares sanos procedentes de la ciudad de Barquisimeto, Venezuela. *Rev Inst Nac Hig Raf Rang.* 2012;43(1). ISSN 0798-0477.
163. Silva T, Alarcón O, Alarcón A, Ramirez M, Jesús L, Mejía A. Niveles séricos de cinc, hierro y cobre en preescolares que acuden a consulta en los ambulatorios urbanos tipo III de La ciudad de Mérida. *Rev Fac Med.* 2005;12:18-25.
164. Feliu M., Piñeiro A, López C, Slobodianik N. Valores de referencia de cobre, zinc y selenio en niños. *Acta Bioquim Clin Latinoam.* 2005;39:459-462.
165. Gibson R. Principles of nutritional assessment. 2005. New York: Oxford University Press.
166. Chien-Yi C. Chromium, iron, selenium, and zinc levels in serum from preschool children in central Taiwan. *Biol Trace Elem Res.* 2004;100:169-184.
167. Dehghani S, Katibeh P, Haghighat M, Moravej H, Asadi S. Prevalence of Zinc Deficiency in 3-18 Years Old Children in Shiraz-Iran. *Iran Red Crescent Med J.* 2011;13(1):4-8.
168. García E, Galdona E, Barón M, Páez M, Velásquez E, Solano L. Zinc and copper in serum and zinc/copper ratio in a group of children from South Valencia, Venezuel. *Acta Bioquím Clín Latinoam.* 2010;44(1):25-31.
169. Peña Y, Papale J, Torres M, Mendoza N, Rodríguez G, Rodríguez D, et al. Zinc sérico en menores de 15 años de una comunidad rural del estado Lara. *An Venez Nutr.* 2008;21(2):77-84.
170. Weisstaub S, Bustos M, Olivares M, Castillo D, Araya M. Situación nutricional de hierro, cobre y zinc en escolares de Tacopaya, Bolivia. *Rev Soc Bol Ped.* 2004;2:77-80.
171. Pita M, Weisstaub A, Vazquez M, López L. Plasmatic and erythrocyte zinc levels in university students. *Rev Chil Nutr.* 2009;36(3):194-199.

172. Azab S, Saleh S, Elsaed W, Elshafie M, Sherief L, Esh A. Serum trace elements in obese Egyptian children: a case-control study. *Ital J Pediatr.* 2014;40(20). Obtenido de <http://www.ijponline.net/content/40/1/20>
173. Varo J, Martínez-González M, Martínez J. Prevalencia de obesidad en Europa. *A Sist Sanit Navar.* 2002;25:103-108.
174. Escarda E, González E, De Luis D, Muñoz M, Rodríguez C, Almaraz A, et al. Estudio de las características antropométricas y nutricionales de los adolescentes del núcleo urbano de Valladolid. *Nutr Hosp.* 2010;25(5):814-822.
175. Serra L, Ribas L, Aranceta J, Pérez C, Saavedra P, Peña L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del estudio enKid (1998-2000). *Med Clin.* 2003;121(19):725-32.
176. Morales-Suaréz-Varela M, Rubio-López N, Ruso C, Llopis-Gonzalez A, Ruiz-Rojo E, Redondo M, Pico Y. Anthropometric Status and Nutritional Intake in Children (6–9 Years) in Valencia (Spain): The ANIVA Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2015;12:16082-95. doi:10.3390/ijerph121215045
177. EUROSTAT database. European health Interview and Health Examination Surveys. Oficial report from nacional government office. 2003. doi:<http://www.who.int/infobase/reportviewer.aspx?rptcode>.
178. Moreno L, Mesana M, González-Gross M, Gil C, Fleta J, Wärnberg J, et al. Anthropometric body fat composition reference values in Spanish adolescents. The AVENA Study. *Eur J Clin Nutr.* 2006;60(2):191-6.
179. Publicaciones de la consejería de sanidad de Castilla y León. Estudio del Riesgo de Enfermedades Cardiovasculares en Castilla y León 2005-2007. Obtenido de <http://www.sanidad.jcyl.es>
180. Kelishadi R, Hashemipour M, Adeli K, Tavakoli N, Movahedian-Attar A, Shapouri J, et al. Effect of zinc supplementation on markers of insulin resistance, oxidative stress, and inflammation among prepubescent children with metabolic syndrome. *Metab Syndr Relat Disord.* 2010;8;:505-10.
181. Ceperuelo-Mallafre V, Ejarque M, Duran X, Pachón G, Vázquez-Carballo A, Roche K, et al. Zinc- α 2-Glycoprotein Modulates AKT- Dependent Insulin Signaling in Human Adipocytes by Activation of the PP2A Phosphatase. *PLOS ONE.* 2015 Jun 11. doi:10.1371/journal.pone.0129644 June11,2015
182. Suliburska J, Coftal S, Gajewska E, Kalmus G, Sobieska M., Samborski W, et al. The evaluation of selected serum mineral concentrations and their association with insulin resistance in obese adolescents. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013;17:2396-2400.
183. Ataee P, Najafi M, Gharagozlou M, Aflatounian M, Mahmoudi M, Khodadad A, et al. Effect of supplementary zinc on body mass index, pulmonary function and hospitalization in children with cystic fibrosis. *he Turkish Journal of Pediatrics.* 2014;56:127-132.
184. Martínez-Costa C, Escribano A, Nuñez F, García-Maset L, Luján J, Martínez-Rodríguez L. Intervención nutricional en niños y adolescentes con FQ. Relación con la función pulmonar. *Nutr Hosp.* 2005;20:182-188.

185. Zalewski P. Zinc metabolism in the airway: basic mechanisms and drug targets. *Curr Opin Pharmacol.* 2006;6(3):237-243. doi:10.1016/j.coph.2006.01.005
186. Krebs N, Sonta G, Accurso F, Hambidge K. Low plasma Zn concentrations in young infants with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1998;133(6):761-764.
187. Abdulhamid I, Beck F, Millard S, Chen X, Prasad A. (2008). Effect of Zinc Supplementation on Respiratory Tract Infections in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008 Mar;43(3):281-287.
188. Levey A, Coresh J, Balk E, Kausz A, Levin A, Steffes, M, et al. National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med.* 2003 Jul 15;139(12):137-147.
189. Davis I, Avner E. Insuficiencia renal Crónica. En E. Behrman, R. Kliegman, & H. Jenson, Nelson Tratado de Pediatría. 2007. (17 ed., págs. 1771-1775). Madrid, España: Elsevier.
190. Escobedo MFA. Effects of the Zinc Sulphate in a Girl with Chronic Renal Failure. *Acad J Ped Neonatol.* 2016;2(2):555583.
191. Al-Sabaawy O. The Relationship Between Serum Lipid Profile and Selected Trace Elements for Adult Men in Mosul City. *Oman Med J.* 2012;27(4):300-303. doi:10. 5001/omj.2012.74
192. Han YM, Yoon H, Lim S, Sung MK, Shin CM, Park YS et al. Risk Factors for Vitamin D, Zinc, and Selenium Deficiencies in Korean Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Gut Liver* 2017, 11, 363–369.
193. Lowe N, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009, 89, S1–S12.
194. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a Gatekeeper of Immune Function. *Nutrients.* 2017;9:1286.
195. Prasad, A.S. Clinical manifestations of zinc deficiency. *Ann. Rev. Nutr.* 1985; 5:341–363.
196. Kaur K, Gupta R, Saraf SA, Saraf SK. The Metal of Life. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf.* 2014;13:358–376
197. Sandström B. Diagnosis of zinc deficiency and excess in individuals and populations. *Food. Nutr. Bull.* 2001;22:133–137.
198. Wessells KR, King JC, Brown KH. Relationships between plasma zinc concentrations and clinical signs of zinc deficiency. *FASEB J.* 2014;28:1043.9S.
199. Jansen E, Ruskovska T. Serum biomarkers of (anti) oxidant status for epidemiological studies. *Int.J.Mol.Sci.* 2015;16;27378–27390.
200. Micronutrient Information Center. Immunity in Depth. 2018. Available online: <http://ipi.oregonstate.edu/mic/health-disease/immunity> (accessed on 17 April 2018).

- 201.Savino W, Dardenne M. Nutritional imbalances and infections affect the thymus: Consequences on T-cell-mediated immune responses. *Proc. Nutr. Soc.* 2010;69:636–643.
- 202.Maggini S, Pierre A, Calder PC. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients.* 2018;10:15-31.
- 203.Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: An integrative review. *J. Res. Med. Sci.* 2013;18:144–157.
- 204.Livingstone C. Zinc: Physiology, deficiency, and parenteral nutrition. *Nutr. Clin. Pract.* 2015;30:371–382.
- 205.Wieringa FT, Dijkhuizen MA, Fiorentino M, Laillou A, Berger J. Determination of Zinc Status in Humans: Which Indicator Should We Use? *Nutrients.* 2015;7:3252–3263
- 206.Krebs N, Westcott JR, Arnold TD, Kluger BM, Accurso FJ, Miller LV, Hambidge KM. Abnormalities in Zinc Homeostasis in Young Infants with Cystic Fibrosis. *Pediatr. Res.* 2000;48:256–261
207. Hambidge KM, Miller LV, Westcott J, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. *Am. J. Clin. Nutr.* 2010.91:1478S–1483S.
- 208.Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B, Ruel MT, Sandström B, Wasantwisut E, Hotz C. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG) technical document #1. Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr. Bull.* 2004, 25 (Suppl. 2), S94–S203.
- 209.Gregory J, Low S, Bates C, Prentice A, Jackson L, Smithers G, et al. National Diet and Nutrition Survey: young people aged 4 to 18 years. En Report of the Diet and Nutrition Survey (Vol. 1). 2000. London: The Stationery Office.
- 210.Hotz C, Lowe N, Araya M, Brown K. Assessment of the trace element status of individuals and populations. The example of zinc and copper. *J Nutr.* 2003;133(5 Suppl 1):1563S-1568S.
- 211.Gibson R, Heath A, Limbago M, Prosser N, Skeaff C. Are changes in food consumption patterns associated with lower biochemical zinc status among women from Dunedin, New Zealand? *Br J Nutr.* 2001;86:71-80
- 212.Nevè J, Chappuis P, Lamand M. Therapeutic Uses of Trace Elements. 1996. Meribel, France.
- 213.Blostein-Fujii A, DiSilvestro R, Frid D, Katz C, Malarkey W. Short-term zinc supplementation in women with non-insulin-dependent diabetes mellitus: effects on plasma 5'-nucleotidase activities, insulin-like growth factor I concentrations, and lipoprotein oxidation rates in vitro. *Am J Clin Nutr.* 1997;66(3):639-642.
- 214.Swardfager W, Herrmann, Mazereeuw, Goldberger, Harimoto, Lanctôt. "Zinc in depression: a meta-analysis". *Biol Psychiatry.* 2013;74(12):872-8
- 215.Cohen N, Golik A. "Zinc balance and medications commonly used in the management of heart failure." *Heart Fail Rev.* 2006;11(1): 19-24.

ANEXOS

ARTICULOS PUBLICADOS

1. *Comparison study between colorimetric method and flame atomic absorption spectrophotometry in serum zinc status. Nutr.clín.diet.hosp.2018;38(2):133-138. doi:10.12873/382escobedo*
2. *Zinc Nutritional Status in Patients with Cystic Fibrosis. Nutrients 2019;11(150):1-19. doi:10.3390/nu11010150.
<http://www.mdpi.com/journal/nutrients>*