

## Editorial

### Zinc y Crecimiento

En esta edición de *International Pediatrics*, el Dr. Kaji escribe un Artículo de Revisión titulado "Zinc en la Endocrinología". El zinc, aunque presente en cantidades minúsculas, es un nutriente esencial y juega un papel importante como componente de muchas enzimas y catalizadores de los sistemas enzimáticos que regulan el crecimiento celular, la síntesis proteica y de DNA, metabolismo energético, regulación de la transcripción genética, niveles hormonales y del metabolismo del factor de crecimiento. De manera inversa, las hormonas influyen sobre el metabolismo del zinc, incluyendo el transporte y excreción de este metal.<sup>1</sup>

En 1963, Prasad et al<sup>2</sup> descubrieron que la deficiencia de zinc era causa de retraso del crecimiento y del desarrollo sexual en los hombres. Desde esa fecha, este informe también ha iluminado el estudio del metabolismo del zinc y el papel de este metal en el campo del crecimiento y del desarrollo sexual en los humanos y animales.

La hormona del crecimiento (GH) es una hormona clave para el crecimiento y desarrollo. El zinc también es conocido por afectar el metabolismo de la GH. El ión zinc induce la dimerización de la GH de tal manera que dos iones zinc se asocian por cada dímero de GH de una manera cooperativa. La formación de un complejo diametérico GH-ión zinc puede ser importante para el almacenamiento del GH en los gránulos secretorios.<sup>3</sup> Sin embargo, aún no se han elucidado las bases bioquímicas y estructurales sobre las cuales el ión zinc actúa en el almacenamiento o liberación de GH.

El impacto potencial de la deficiencia del zinc en infantes, niños y salud materna en los países en desarrollo no fue reconocida por las naciones Unidas hasta en 1997, fecha en la cual se incluyó el zinc dentro de las deficiencias de micronutrientes enumeradas en el Tercer Reporte sobre la Situación de la Nutrición Mundial.<sup>4</sup> La ingesta de zinc en cantidades y/o biodisponibilidad insuficientes y los distintos grados de déficit de zinc han sido un problema de salud pública en países tanto desarrollados como en vías de desarrollo.

La deficiencia marginal de zinc, como consecuencia de la ingesta inadecuada, causa retardo en el crecimiento. Reportamos un niño con deficiencia parcial de GH debida a deficiencia leve crónica de zinc.<sup>5</sup> Cuando se inició la administración de zinc, su velocidad de crecimiento, los niveles de GH y las concentraciones plasmáticas de zinc aumentaron significativamente.<sup>5</sup> Nakamura et al.<sup>6</sup> observaron que el suplemento de zinc era efectivo para inducir el crecimiento y aumentar las concentraciones de osteocalcina y de IGF-I en niños de talla baja con deficiencia de zinc. Kaji et al<sup>7</sup> también descubrieron que alrededor del 60% de los niños de talla baja tenían una deficiencia marginal de zinc y que los suplementos de zinc oral eran efectivos sobre la ganancia de altura en los niños de talla baja con deficiencia marginal de zinc, pero no así en las niñas. Las razones de la diferencia de efectos entre los sexos no se comprenden en su totalidad. Estos hallazgos sugieren que la deficiencia de zinc deberá considerarse como un factor etiológico en algunos niños con talla baja inexplicable.

En general, algunos niños de talla baja tienen malos apetitos y no gustan de alimentos ricos en zinc tales como las carnes. El Dr. Kaji también reportó el predominio reciente de alimentos precocidos, snacks y alimentos de conveniencia como causas de deficiencia marginal de zinc. Estos hábitos inadecuados en la dieta pueden ser uno de los factores de la deficiencia marginal de zinc en algunos niños de talla baja. En su lugar, la deficiencia marginal de zinc puede causar mal apetito ya que el zinc también es importante para el gusto.

Durante las décadas pasadas se han realizado muchas investigaciones para evaluar la asociación entre la nutrición materna de zinc y la evolución del embarazo en humanos y animales. No obstante, en los humanos ha habido un firme consenso en debate con respecto a si existe una asociación positiva entre la nutrición materna de zinc y la evolución del embarazo, incluyendo peso al nacimiento de los infantes y complicaciones durante el embarazo y el parto. Los índices de desnutrición y mortalidad infantil son altos, especialmente en los infantes de bajo peso al nacimiento en los países en desarrollo. En estas circunstancias, la deficiencia de zinc también es ampliamente predominante. Recientemente se reportaron los efectos de suplementos de zinc dados a madres embarazadas durante el crecimiento de sus infantes y su morbilidad. En 2001 Osendarp et al<sup>8</sup>, en un estudio aleatorio placebo controlado, reportaron que el suplemento materno de zinc durante el embarazo dio lugar a una reducción de los riesgos de salud en infantes de bajo peso de Bangladesh, a pesar de que esta maniobra no mejoró el peso al nacimiento. Mahomed et al<sup>9</sup> en 1989, al contrario, no encontró efectos sobre la edad gestacional, peso al nacimiento, anomalías neonatales y

complicaciones en el trabajo de labor y el parto entre las madres dadas suplemento de zinc y aquellas dadas placebo en el Reino Unido. Y en el año 2000, Tamura et al<sup>10</sup> observaron que las concentraciones plasmáticas de zinc durante el primer trimestre tardío no predijeron la evolución de los embarazos en 3,448 pacientes de antecedentes socioeconómicos bajos en los EE.UU.

La deficiencia marginal de zinc parece predominar en la infancia, aún en los países desarrollados. En el año 2000, Umata et al<sup>11</sup> también observaron que el suplemento de zinc pudo detener el proceso atrofiante en niños atrofiados de la Etiopía rural. Esto parece deberse, en parte, a la mejoría del apetito según los episodios registrados de anorexia y morbilidad de enfermedad respiratoria y gastrointestinal. En 2001, Castillo-Durán et al<sup>12</sup> reportaron que el suplemento de zinc pudo tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo mental y la calidad motora conductual en infantes Chilenos saludables.

Desde 1963, la deficiencia de zinc también ha sido reportada como causa de hipogonadismo. Esta observación nos llevó al estudio de la interrelación entre la función gonadal y el zinc. El contenido de zinc de la glándula prostática, líquido seminal y esperma eyaculado es muy alto y el zinc testicular es esencial para la espermatogénesis.<sup>13</sup> Hunt et al<sup>14</sup> observaron la disminución del nivel de testosterona y del volumen seminal por eyaculación en voluntarios masculinos saludables quienes fueron alimentados con una dieta restringida en zinc durante 35 días. Los niños de talla baja constitucional en los estadios Tanner 1 y 2 tenían niveles de zinc sérico y de testosterona más bajos que aquellos en estadios Tanner 3 a 5.15 Estos resultados sugieren que la deficiencia

relativa de testosterona en el retraso constitucional puede dar lugar a niveles disminuidos de zinc, los cuales pueden causar mayor retraso en el crecimiento y desarrollo sexual. Por lo tanto, la terapia con zinc puede ser efectiva en algunos casos de retraso constitucional del crecimiento y la pubertad.

A medida que el público continúa explorando los suplementos nutricionales de zinc para la prevención o el tratamiento de varios problemas de salud, los médicos necesitan informarse sobre el uso del zinc y estar prevenidos de los posibles efectos colaterales. Debido a que la administración de zinc a largo plazo o una dosis alta de zinc puede potencialmente inducir interacciones antagonistas con el hierro y el cobre, especialmente durante el crecimiento de recuperación en niños con desnutrición proteico-energética severa y un sistema inmunológico comprometido, la evaluación de los estados del hierro y del cobre antes y después de la intervención puede reasegurarnos de que estos estados no sean afectados de manera adversa. Porea et al<sup>16</sup> reportaron un adolescente quien desarrolló anemia, leucopenia, y neutropenia después del uso prolongado de zinc de venta libre en la farmacias (over-the-counter) para el tratamiento del acné. Pueden ocurrir anemia sideroblástica e hipocloremia a partir del uso a largo plazo o exposición excesiva al zinc.

Las interrelaciones entre el zinc, crecimiento, función gonadal y el eje GH-IGF-I parecen complejos y merecen una mayor investigación.

## Referencias

- Nishi Y. Zinc and Growth. *J. Am Coll Nutr.* 1996;15:340-4.
- Prasad AS, Miale A, Faid Z, et al. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency, anemia, hepatomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J Lb Clin Med.* 1963;61:537-49.
- Cunningham BC, Mulkerrin MG, Wells JA. Dimerization of human growth hormone by zinc. *Science.* 1991;253:545-49.
- Gibson RS. Zinc supplementation for infants. *Lancet.* 2000;355:2008-9.
- Nishi Y, Hatano S, Aihara K, et al. Transient partial growth hormone deficiency due to zinc deficiency. *J Am Coll Nutr.* 1989;8:93-7.
- Nakamura T, Nishiyama S, Futagoishi Y, et al. Mild to moderate zinc deficiency in short children: effect of zinc supplementation on linear growth velocity. *J Pediatr.* 1993;123:65-9.
- Kaji M, Gotoh M, Takagi Y, et al. Studies to determine the usefulness of the zinc clearance test to diagnose marginal zinc deficiency and the effects of oral zinc supplementation for short children. *J Am Coll Nutr.* 1998;17:388-91.
- Osendarp SJM, van Raaij JMA, Darmstadt GL et al. Zinc supplementation during pregnancy and effects on growth and Morbidity in low birth weight infants: a randomized placebo controlled trial. *Lancet.* 2001;357:1080-5.
- Mahomed K, James DK, Golding J. et al. Zinc supplementation during pregnancy: a double blind randomized controlled trial. *Brit Med J.* 1989;299:826-30.
- Tamura T, Goldenberg RL, Johnston KE, et al. Maternal plasma zinc concentrations and pregnancy outcome. *Am J Clin Nutr.* 2000;71:109-13.
- Umata M, West CE, Haudar J, et al. Zinc supplementation and stunted infants in Ethiopia: a randomized controlled trial. *Lancet.* 2000;355:2021-6.
- Castillo-Duran C, Perales CG, Hertrampf ED, et al. Effects of zinc supplementation on development and growth of Chilean children. *J Pediatr.* 2001;138:229-35.
- Vallee BL, Falchuk KH. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev.* 1993;73:79-118.
- Hunt CD, Johnson PE, Herbel J, et al. Effects of dietary zinc depletion on seminal volume and zinc loss, serum testosterone concentrations, and sperm morphology in young men. *Am J Clin Nutr.* 1992;56:148-57.
- Catro-Magana M, Collipp PJ, Chen SY, et al. Zinc nutritional status, androgens, and growth retardation. *Am J Clin Nutr.* 1981;135:122-5.
- Porea TJ, Belmont JW, Maboney DH. Zinc-induced anemia and neutropenia in an adolescent. *J Pediatr.* 2000;136:688-90.

Yoshikazu Nishi, MD.  
Departamento de Pediatría, Hiroshima Red Cross Hospital, Japón.

Miami Children's Hospital 2001