

## TEMAS DE REVISIÓN

### *Biodisponibilidad del zinc zinc bioavailability*

Gloria Paredes Guerra <sup>1</sup>, Rafael Bolaños Díaz <sup>2</sup>

#### RESUMEN

La deficiencia marginal de zinc (déficit sub-clínico de zinc) ha sido reconocida como una condición muy prevalente en diferentes regiones del mundo. La absorción intestinal de zinc se efectúa mediante un mecanismo de transporte facilitado, mediado por una proteína de absorción a nivel de la vellosidad intestinal. La carga de zinc por dosis tiene importancia cuando se busca eficacia de la absorción de este elemento. El mecanismo saturable de su absorción explica la existencia de una relación inversa entre las cargas orales de zinc y su absorción intestinal. Las cargas excesivas de zinc por dosis condicionarían una pérdida innecesaria del micronutriente por saturación del mecanismo de absorción, siendo importante fraccionar racionalmente la dosis total diaria para obtener una mayor eficacia en su absorción. Se considera que la fibra a menudo ejerce un efecto negativo en la absorción de zinc; no obstante, este efecto se debe generalmente al hecho que la mayoría de los alimentos que contienen fibra también contienen un importante contenido de fitato. Es bien sabido que los fitatos ejercen un efecto inhibitorio sobre la absorción de zinc. Parece muy poco probable que el calcio per se tenga un efecto negativo en la absorción de zinc y, de igual manera, las cargas habituales de zinc en la dieta difícilmente afectarían de manera significativa la absorción de calcio. Diferentes estudios han evaluado la interacción de estos dos micronutrientes no encontrando evidencia de algún efecto negativo de uno u otro elemento. La absorción de hierro a partir de una comida estandarizada se reduce significativamente con la ingesta concomitante de carbonato de calcio o de hidroxapatita; en contraste, la absorción de zinc no se afectó con los suplementos de calcio. Existe evidencia de una franca interacción entre hierro y zinc cuando se administran al mismo tiempo. Por tal razón, el suplemento conjunto de Zinc y Hierro es menos eficaz que suplementar ambos micronutrientes por

separado. Existe una asociación significativa entre acidez gástrica y absorción de zinc, especialmente para aquellos compuestos poco hidrosolubles como el carbonato de zinc y el óxido de zinc. Por lo tanto, conocer la prevalencia de hipoclorhidria o de infección por *H. pylori* resulta de mucha utilidad para predecir el impacto del suplemento de zinc o de los programas de fortificación de alimentos. Por estas mismas razones, es preferible administrar los suplementos de zinc luego de la ingesta de alimentos para aprovechar la mayor acidez gástrica post-prandial y promover así su mejor absorción. De los compuestos de zinc, el sulfato de zinc y el óxido de zinc son los mejores prospectos para los programas de suplemento y fortificación debido a su relativo bajo costo. De estos compuestos, el óxido de zinc es el compuesto más estable y de menor costo.

**Palabras clave:** Biodisponibilidad, zinc, deficiencia, absorción, suplemento.

#### ABSTRACT

The marginal zinc deficiency (subclinical zinc deficiency) has been recognized as a very prevalent condition in different regions in the world. The intestinal absorption of zinc is carried out by a facilitated transportation mechanism, through an absorption protein at the level of the intestinal villus. The zinc load per dose is important when effectiveness in the absorption of this element is sought. The saturable mechanism of its absorption explains the existence of an inverse relationship between the zinc oral loads and its intestinal absorption. The excessive zinc loads per dose would determine an unnecessary loss of the micronutrient by saturation of the absorption mechanism, being important to rationally divide the total daily dose to obtain a higher efficiency in its absorption. It is considered that fiber often has a negative effect on zinc absorption; however, this effect is generally due to the fact that most foods containing fiber also contain a significant level of phytate. It is widely known that phytates exert an inhibitory effect on zinc absorption. It is unlikely that calcium per se has a negative effect on zinc absorption and, likewise, the usual zinc loads in the diet would hardly affect calcium absorption.

<sup>1</sup> Médico Pediatra; Esp. Oncología Pediátrica; MSc Epidemiología Clínica

<sup>2</sup> Médico Internista; MSc Epidemiología Clínica; MSc en Farmacología; PG en Nutrición Humana

Different studies have evaluated the interaction between these 2 micronutrients, having found no evidence of any negative effect of one or another element. Iron absorption from a standardized meal significantly decreases with the concomitant ingestion of calcium carbonate or hydroxyapatite; by contrast, zinc absorption was not affected with calcium supplements. There is evidence of a clear interaction between iron and zinc when administered at the same time. For this reason, the combined supplementation of zinc and iron is less efficient than supplementing both micronutrients separately. There is a significant association between gastric acidity and zinc absorption, especially for those slightly hydrosoluble compounds such as zinc carbonate and zinc oxide. Therefore, it is very useful to know the prevalence of hypochlorhydria or infection with *Helicobacter pylori* to predict the impact of zinc supplementation or food fortification programs. For the same reasons, it is preferable to administer zinc supplements after ingesting foods to take advantage of higher post-prandial gastric acidity and to promote its better absorption. From zinc compounds, zinc sulfate and zinc oxide are the best prospects for supplementation and fortification programs due to their relative low price. Of these compounds, zinc oxide is the most stable and the least expensive.

**Keywords:** Bioavailability, zinc, deficiency, absorption, supplement.

## INTRODUCCIÓN

Se entiende por biodisponibilidad como la fracción de fármaco inalterado que llega a la circulación sistémica después de su administración por cualquier vía. En el caso de una dosis intravenosa de fármaco, se asume que la biodisponibilidad es igual a la unidad (100%). En un medicamento administrado por vía oral, la biodisponibilidad puede ser menor de 100% por dos razones principales: absorción incompleta y eliminación de primer paso (hepática generalmente). Para el caso de los elementos iónicos como zinc, hierro o calcio, la biodisponibilidad dependerá totalmente de su absorción intestinal.

La deficiencia marginal de zinc (déficit sub-clínico de zinc) ha sido reconocida como una condición muy prevalente en diferentes regiones del mundo, entre ellas Perú y Ecuador <sup>(1)</sup>. La causa de esta deficiencia sub-clínica suele radicar en la pobre ingesta de este micronutriente, pero a veces este déficit es resultado de una menor biodisponibilidad del zinc; es decir, habiendo zinc éste no se absorbe adecuadamente. La inhibición de la absorción de zinc a nivel intestinal constituye la causa más probable de déficit marginal de este elemento. Muchos grupos de alimentos son

fuentes relativamente buenas de zinc pero también contienen inhibidores de su absorción <sup>(2)</sup>.

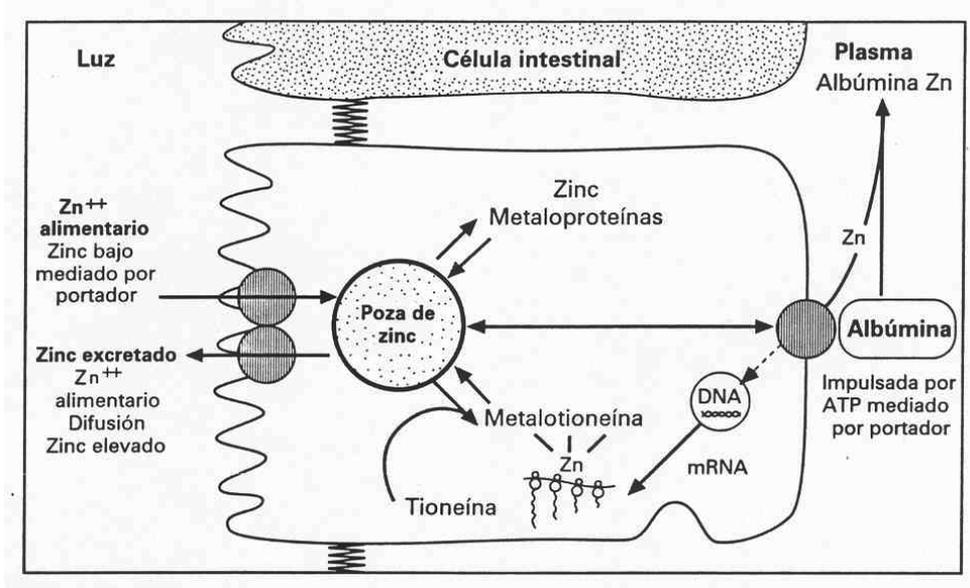
Con este conocimiento, resulta importante evaluar la calidad de la dieta para determinar los factores que podrían estar alterando el aporte de zinc. Es posible escoger alimentos que incrementan la absorción de zinc y promover algunos métodos de procesamiento alimentario capaces de reducir el contenido de inhibidores dietarios de su absorción.

La absorción intestinal de zinc se efectúa mediante un mecanismo de transporte facilitado, mediado por una proteína de absorción a nivel de la vellosidad intestinal. Vale decir, es un mecanismo predominantemente saturable que determina una fracción de absorción de zinc, similar a lo que ocurre con el calcio <sup>(3)</sup>. Dicha fracción de absorción en niños se aproxima a 20% - 25%. Por lo tanto, la cantidad aportada de zinc por toma influirá en la saturación de su proteína de absorción <sup>(4)</sup>. De aquí debemos tener en cuenta que, un aporte excesivo de zinc saturaría su absorción haciéndola impredecible y restándole eficacia al suplemento.

Los requerimientos diarios de zinc están determinados básicamente por la disponibilidad de zinc en la luz intestinal y por la excreción fisiológica diaria de este elemento <sup>(5)</sup>. Se ha calculado en algunos estudios que la excreción endógena de zinc se aproxima a 2 mg diarios, pero los datos sobre las cantidades excretadas diariamente aún son imprecisos; lo cierto es que el recambio normal de la mucosa intestinal por descamación y la presencia de este elemento en los jugos intestinales conllevaría a una pérdida obligada importante; más aún, teniendo en cuenta que el enterocito constituye un lugar de "reservorio transitorio" de zinc, a juzgar por la presencia de micro-pozos desde donde se va absorbiendo al torrente circulatorio (Figura 1). Esto explicaría las altas concentraciones de zinc fecal en relación a los cuadros de diarrea <sup>(6)</sup>. Por tal razón, la diarrea condiciona una deficiencia de zinc, a la vez que, el déficit de zinc constituye también un factor que predispone a la diarrea <sup>(7)</sup>.

Es probable que cuando se requiera un suplemento de zinc éste deba considerar el aporte diario de este elemento y la mayor cantidad de días, debido a que no existen lugares importantes de almacén o reserva funcional para el zinc y el recambio diario de este elemento es alto y rápido. Los micro-pozos de zinc en la mucosa intestinal no constituyen verdaderos reservorios ya que no tienen la capacidad de suplir eficazmente las pérdidas agudas de este elemento.

**Figura 1. Mecanismo de absorción intestinal del zinc**



Fuente: J. Anderson, en "Nutrición y Dietoterapia, de Krausse", México, Ed. 2000.

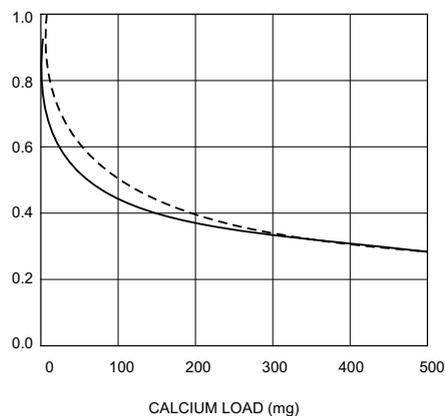
La absorción de zinc en solución a partir de suplementos es diferente de aquella a partir de alimentos. Así, la captación de zinc por el enterocito a partir de los alimentos puede estar considerablemente disminuida comparado con la toma de esta misma cantidad de zinc en solución. En humanos, la data acumulada a este respecto demuestra que la cantidad de zinc absorbida desde alimentos únicos generalmente se limita a 18 - 20  $\mu\text{mol}$ , mientras que la absorción a partir de una solución de zinc alcanza niveles de 80 - 100  $\mu\text{mol}$  <sup>(8)</sup>. Estas consideraciones farmacológicas deben tomarse en cuenta cuando se administra zinc como suplemento (apartado de las comidas) y cuando el zinc forma parte de una dieta o ha sido agregado al alimento como fortificante.

La carga de zinc por dosis tiene importancia cuando se busca eficacia en la absorción de este elemento. El mecanismo saturable de su absorción explica la existencia de una relación inversa entre las cargas orales de zinc y su absorción intestinal. Así, por ejemplo, Wada *et al.* <sup>(9)</sup> realizaron estudios de absorción con isótopos estables en niños y encontraron que la absorción de zinc a partir de la dieta fue de 53% cuando el aporte de zinc fue de 5.5 mg/día y disminuyó a 25% cuando la carga de zinc subió a 16.5 mg/día. De manera similar, August *et al.* <sup>(10)</sup> encontraron que adultos jóvenes absorbían 64% de zinc a partir de la dieta cuando ésta contenía una carga de 2.5 - 5 mg/día pero la absorción

disminuía a 39% cuando la carga de zinc era de 13 - 15 mg/día.

Este fenómeno de saturación de la absorción intestinal con la mayor carga de zinc es muy parecido a lo que sucede con otros elementos, por ejemplo calcio. Ambos micronutrientes tienen proteínas transportadoras diferentes en el epitelio intestinal pero el comportamiento de absorción saturable es similar. La Figura 2 ilustra mejor este concepto para el caso del calcio.

**Figura 2. Curva de absorción intestinal del calcio elemental**



Fuente: Heaney & cols. J Bone and Miner Res 1990; 5: 1135-38.

**Tabla 1. Eficacia de la administración de calcio elemental**

Carga de Calcio elemental (mg/ dosis)	Fracción de absorción	Absorción neta / dosis (Absorción neta diaria)
500 mg	29%	145 mg
250 mg	36%	90 mg (180 mg en 2 tomas)
166.6 mg	40%	66.6 mg (200 mg en 3 dosis)
2 000 mg	14%	280 mg

Fuente: Heaney & cols. J Bone and Miner Res 1990; 5: 1135-38.

La Figura 2 ilustra claramente que la fracción de absorción de calcio disminuye significativamente conforme se incrementan las cargas de calcio. De esta manera, fraccionar la carga diaria de calcio en varias tomas condicionaría una mayor eficacia en la absorción neta diaria. En la tabla 1, una dosis diaria de 500 mg de calcio, fraccionada en tres tomas (166.6 mg por toma), genera una absorción neta diaria de 200 mg, comparado a 145 mg de absorción neta que se obtendría al ingerir los 500 mg en una sola toma.

Este fenómeno es muy similar para el caso del zinc y de otros micronutrientes que se absorben por mecanismo facilitado mediado por proteína transportadora. En conclusión, las cargas excesivas de zinc por dosis condicionarían una pérdida innecesaria del micronutriente por saturación del mecanismo de absorción, siendo importante fraccionar racionalmente la dosis total diaria para obtener una mayor eficacia en su absorción.

#### Proteína dietaria y absorción de zinc

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. Hay que considerar que la proteína constituye una fuente mayor de aporte de zinc, promoviendo además una mejor biodisponibilidad de este aporte <sup>(8)</sup>.

El tipo de proteína en la dieta afectará también la biodisponibilidad de la carga ofrecida de zinc. Se ha demostrado que la proteína animal (carne y huevos) se contrapone al conocido efecto inhibitorio de los fitatos en la absorción de zinc <sup>(4)</sup>, pero este efecto

puede deberse a los aminoácidos liberados de la proteína, que mantendrían el zinc en solución más que a un efecto único de la proteína animal como tal. La caseína de la leche ha demostrado tener un efecto impredecible en la absorción de zinc. Así, cuando se han comparado fórmulas lácteas que diferían sólo en la proporción de sus índices suero/caseína (60/40 vs 20/80), la absorción de zinc era significativamente mayor a partir de la fórmula predominante en suero lácteo y menor caseína (32% vs 21%) <sup>(11)</sup>. Es posible que los residuos fosforilados de serina y treonina de la caseína parcialmente digerida se unan al zinc reduciendo su biodisponibilidad en una forma similar a como lo hace con el hierro <sup>(12)</sup>. Sin embargo, la digestión parcial de la caseína, que forma los denominados fosfopéptidos de caseína (PPC), liga a los iones calcio y los mantiene en forma soluble en la luz intestinal favoreciendo la absorción de este elemento; es decir, los PPC tendrían un efecto positivo en la absorción de calcio. A pesar de ello, su efecto en la absorción de zinc resulta algo impredecible y no hay suficiente evidencia para recomendar su uso concomitante al aporte de zinc <sup>(13)</sup>.

Los estudios sobre la influencia de varias fuentes proteicas en la absorción de zinc son confusos frecuentemente por el hecho de que las proteínas a menudo contienen otros constituyentes que pueden afectar la absorción de zinc. Un ejemplo de ello resulta cuando se ha estudiado la absorción de zinc a partir de fórmulas lácteas a base de proteína de soya, la cual tiene un contenido importante de fitatos.

Cuando se usa proteína de soya desfitinizada (sin fitatos) se observa que la absorción de zinc

incrementa comparada con la fórmula láctea de soya normal y es prácticamente idéntica a aquella de las fórmulas lácteas convencionales (sin soya) <sup>(14)</sup>. De esta manera, la proteína de soya por sí misma no parece tener algún efecto inhibitorio en la absorción de zinc. Además, cuando se agrega fitato a la fórmula láctea convencional, la absorción de zinc disminuye significativamente y se hace muy similar a aquella de la fórmula de soya, sugiriendo que la proteína de soya no tiene efecto inhibitorio por sí misma.

### Fitatos y fibra en la dieta

Es bien sabido que los fitatos ejercen un efecto inhibitorio sobre la absorción de zinc. Los fitatos de los alimentos están compuestos de una mezcla de diferentes formas fosforiladas de inositol-fosfato <sup>(15)</sup>. El hexa-fosfato generalmente es la forma predominante pero coexisten los penta-fosfatos, tetra-fosfatos y tri-fosfatos. Los grupos fosfato en el inositol hexa-fosfato (abundante en los fitatos) pueden formar complejos iónicos insolubles con cationes como el zinc, y debido a que el tracto gastrointestinal de los organismos superiores carece de actividad fitasa, los minerales unidos al fitato serían excretados con el material fecal. Debido a que los alimentos de primera necesidad en la mayor parte del mundo contienen fitatos (ejemplo: maíz, cereales, arroz, legumbres), es obvio que la biodisponibilidad del zinc puede comprometerse en algunas poblaciones. Estudios con isótopos estables han demostrado una muy baja disponibilidad a partir de las fórmulas lácteas basadas en soya comparado con las fórmulas sin soya y con la leche materna <sup>(16)</sup>. Esta diferencia es atribuible al contenido de fitato en la leche de soya no desfitinizada. Por contraste, cuando se extraen los fitatos de la proteína de soya por métodos de precipitación, la absorción de zinc incrementa significativamente <sup>(14)</sup>.

Debido a que varias formas de procesamiento de alimentos pueden alterar los contenidos de fosfatos de inositol en el alimento, es importante evaluar sus efectos individuales en la absorción de zinc. Estudios experimentales han encontrado que las formas hexa-fosfato y penta-fosfato inhiben la absorción de zinc; mientras que las formas tetra-fosfato y tri-fosfato no ejercen efectos significativos <sup>(17)</sup>. Estudios en humanos posteriores han confirmado estas observaciones iniciales <sup>(8)</sup>. Por lo tanto, la cantidad total de fitato en la dieta no refleja la real magnitud de la afectación en la biodisponibilidad del zinc; en lugar de ello, se necesitan métodos que cuantifiquen específicamente las diferentes formas de inositol-fosfato cuando se examinan los efectos reales en la absorción de zinc <sup>(15)</sup>.

Existen varios métodos para reducir el contenido de fitato de varios alimentos. Se ha encontrado que la fermentación del pan disminuye la concentración de fitato <sup>(18)</sup>, y la fermentación en general también logra los mismos efectos, dando por resultado una mejor absorción de zinc <sup>(19)</sup>. La germinación y la molienda también pueden reducir el contenido de fitato en las legumbres y cereales <sup>(19)</sup>. Recientemente, el tratamiento de los alimentos con fitasa comercial o la adición de fitasa a la dieta ha demostrado reducir efectivamente el contenido de fitato de varios alimentos, con el beneficio de mejorar la absorción de minerales <sup>(20)</sup>. Finalmente, la crianza de plantas y la ingeniería genética pueden usarse para producir cultivos de cereales y legumbres bajos en fitato y con una mejor biodisponibilidad de los minerales <sup>(21)</sup>.

Se considera que la fibra a menudo ejerce un efecto negativo en la absorción de zinc; no obstante, este efecto se debe generalmente al hecho que la mayoría de los alimentos que contienen fibra también contienen un importante contenido de fitato <sup>(22)</sup>. Se ha reportado recientemente una absorción baja de zinc a partir de dietas ricas en fibra, pero las dietas también tenían un alto contenido de fitatos. Reduciendo el contenido de fitato del pan por fermentación se incrementa considerablemente la absorción de zinc a un grado similar a aquel del pan blanco (de bajo contenido en fibra), sugiriendo que la fibra por sí misma no tiene un efecto significativo en la absorción de zinc <sup>(18)</sup>. Otros estudios realizados en componentes de fibra aislados tales como la celulosa no mostraron un efecto inhibitorio sobre la absorción de zinc <sup>(23)</sup>. Por lo tanto, es improbable que la fibra de la dieta *per se* tenga algún efecto negativo en nutrición humana.

### Interacción del Zinc con otros elementos

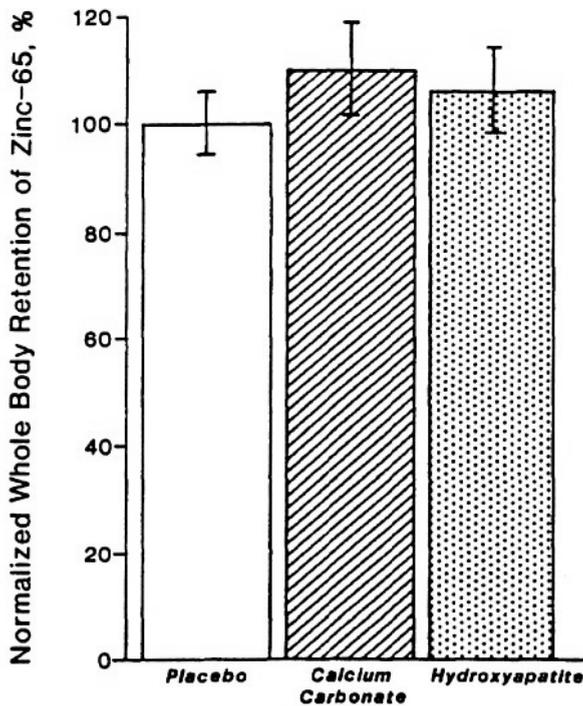
Parece poco probable que el calcio *per se* tenga un efecto negativo en la absorción de zinc y, de igual manera, las cargas habituales de zinc en la dieta difícilmente afectarían de manera significativa la absorción de calcio. Diferentes estudios han evaluado la interacción de estos dos micronutrientes, no encontrando evidencia de algún efecto negativo de uno u otro elemento. Así, por ejemplo, Spencer *et al.* <sup>(24)</sup> y Dawson-Hughes *et al.* <sup>(25)</sup> adicionaron grandes cantidades de calcio a una dieta y no encontraron efectos negativos en la absorción de zinc ni de calcio. También parece no haber mayor interacción con el uso crónico de suplementos de calcio en la biodisponibilidad del zinc. Por ejemplo, en el estudio de Yan *et al.* <sup>(26)</sup> no se observaron cambios en las concentraciones séricas de zinc luego del suplemento con 1 000 mg de calcio/día en

mujeres de Gambia, al compararse con mujeres no suplementadas.

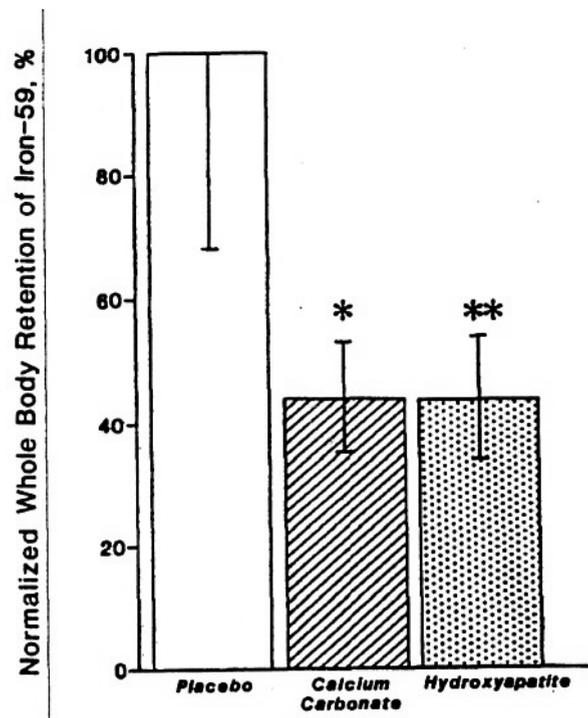
Algunos estudios han observado que el calcio de una dieta puede interactuar con el contenido de fitatos de la misma, formándose un calcio más soluble para la absorción y promoviendo al mismo tiempo una mejor absorción para el zinc <sup>(11)</sup>.

En el estudio de Dawson-Hughes *et al.* <sup>(25)</sup> el aporte de calcio no afectó significativamente la retención corporal de Zinc-65, un isótopo estable usado ampliamente en los estudios de absorción de zinc. Dicho ensayo tuvo un diseño ciego, placebo-controlado, de tres etapas y de tipo cross-over (cada sujeto regresa para recibir una nueva sustancia de prueba potencialmente interactuante). Se valoró la retención corporal de zinc-65 y de hierro-59, expresada como porcentaje del grupo control. Los sujetos de estudio fueron divididos en dos grupos

(para zinc y hierro). Luego de la ingesta de una comida estandarizada (en sus contenidos de macro y micro-nutrientes) el primer grupo recibió Hierro-59 como sulfato ferroso y el segundo grupo recibió Zinc-65 como cloruro de zinc. Inmediatamente después cada sujeto recibió en forma aleatoria una de las siguientes sustancias: placebo (glucosa), carbonato de calcio (500 mg de calcio elemental) o hidroxiapatita (500 mg de calcio elemental). A los 15 y 30 días los sujetos regresaron para completar las siguientes sustancias de prueba (placebo, carbonato o hidroxiapatita) bajo el mismo protocolo: comida estandarizada + Zn o Fe marcado + sustancia de prueba. Se midió la retención de Hierro-59 o de Zinc-65 (mediante conteo radioactivo) en cada individuo antes y después de cada visita y se agruparon los resultados de acuerdo a la sustancia de interacción utilizada: glucosa (placebo), carbonato de calcio o hidroxiapatita. Los resultados se muestran en las **Figuras 3 y 4.**



**Figura 3.** % de retención corporal de Zn según la sustancia de prueba usada: placebo, carbonato de Ca o hidroxiapatita.



**Figura 4.** % de retención corporal de Fe según la sustancia de prueba: placebo, carbonato de Ca o hidroxiapatita.

El estudio concluye que la absorción de hierro a partir de una comida estandarizada se reduce significativamente con la ingesta concomitante de carbonato de calcio o de hidroxapatita. En contraste, la absorción de zinc no se afectó con los suplementos de calcio.

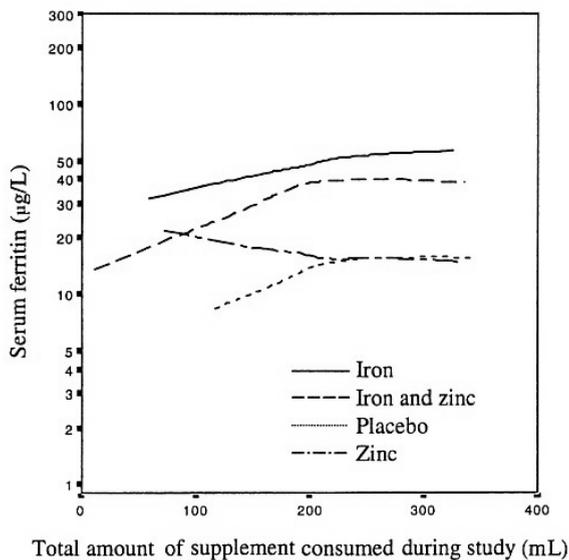
Este estudio no encontró relación significativa entre la absorción de cloruro de zinc o de sulfato ferroso y el grado de acidez gástrica. Sin embargo, la data disponible a este respecto sostiene que existe una asociación significativa entre acidez gástrica y absorción de zinc, especialmente para aquellos compuestos poco hidrosolubles como el carbonato de zinc y el óxido de zinc <sup>(19, 27)</sup>.

De igual manera, existe una influencia positiva de la acidez gástrica en la absorción de calcio en la forma de carbonato, es decir, la acidez gástrica optimiza la absorción de este tipo de sal cálcica. En contraste, otras sales de calcio (como el citrato de calcio) no se afectan significativamente con los cambios de pH gástrico. Por lo tanto, al igual que los compuestos de

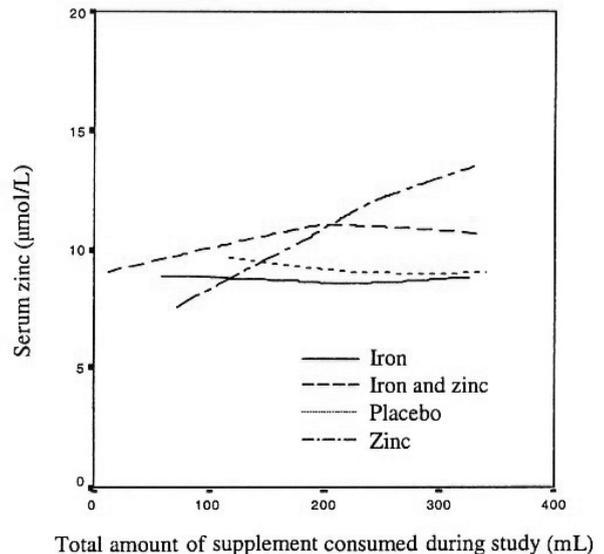
zinc, es preferible administrar el carbonato de calcio luego de la ingesta de alimentos para aprovechar la mayor acidez gástrica post-prandial.

Por otro lado, Lind *et al.* <sup>(28)</sup> evaluaron la interacción entre zinc y hierro en un modelo de estudio aleatorizado, controlado y doble-cego. En este ensayo 680 infantes de Indonesia, de 6 a 12 meses de edad, fueron asignados a un suplemento diario de 10 mg de Fe (grupo con Fe), 10 mg de zinc (grupo de zinc), 10 mg de Fe + 10 mg de Zn (grupo Fe + Zn), o placebo. Se obtuvieron muestras de sangre al comienzo y al final del estudio para valorar las concentraciones de hemoglobina, ferritina y zinc. Luego del suplemento, el grupo con Fe tuvo mayores valores séricos de Hb y ferritina que el grupo suplementado con Fe + Zn, indicando una interacción del Zn sobre la absorción del Fe (Figura 5). De igual manera, el grupo con Zn tuvo mayores niveles séricos de Zn que el grupo suplementado con Zn + Fe, indicando un efecto negativo del Fe sobre la absorción de Zn (Figura 6).

**Fig. 5 y 6. Interacción zinc - hierro**



**Figura 5.** Relación entre la suplementación acumulada de Fe y Zn con la concentración de ferritina sérica (escala logarítmica).



**Figura 6.** Relación entre la suplementación acumulada de Fe y Zn con la concentración sérica de Zn.

**Fuente:** Lind T y cols. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 883-890.

Es muy posible que zinc y hierro interfieran mutuamente su absorción como se ha observado en estudios previos al darse estos mismos elementos en solución acuosa a sujetos adultos <sup>(28 - 31)</sup>.

Recientemente se han descrito los mecanismos que regulan la absorción de hierro, demostrándose que el

transportador de hierro en el lado apical del enterocito transporta también al zinc. Dicho transportador recibe la denominación DMT-1 (Transportador de Metales Divalentes-1) u otras denominaciones como Nramp-2 o DCT-1. <sup>(32)</sup> De igual manera, los mecanismos moleculares de absorción intestinal de zinc han sido descritos y se han identificado algunos de estos

transportadores, tales como el ZIP-1, ZnT-1 y ZnT-4 en el intestino delgado<sup>(33,34)</sup>. No obstante, aún se requieren mayores investigaciones para determinar la magnitud real de estas interacciones entre zinc y hierro.

En conclusión, existe evidencia de una franca interacción entre hierro y zinc cuando se administran al mismo tiempo. Por tal razón, el suplemento conjunto de zinc y hierro es menos eficaz que el suplemento de ambos micronutrientes por separado.

### Tipos de compuestos de zinc

Una de las estrategias para controlar la deficiencia de zinc es el suplemento de la dieta o la fortificación de alimentos con algún compuesto de zinc adecuadamente absorbible. Actualmente, se reconocen 5 tipos de compuestos de zinc, los que son considerados inocuos y calificados por la FDA como compuestos GRAS (Generally Recognized As Safe). Estos son: sulfato de Zn, cloruro de Zn, gluconato de Zn, Óxido de Zn y Estearato de Zn.

Se dispone de poca información sobre la biodisponibilidad de estos compuestos de zinc en los alimentos fortificados, y no hay consenso aún sobre la forma más adecuada para usarse en los programas de fortificación.

Los compuestos de zinc se diferencian *in vitro* en su grado de hidrosolubilidad a pH neutro. Así, las formas más solubles de zinc son: sulfato de zinc, acetato de zinc y cloruro de zinc. Por otro lado, carbonato de zinc y óxido de zinc son las formas menos solubles. Presumiblemente, la capacidad de absorción de estos compuestos depende de su hidrosolubilidad; no obstante, la acidez gástrica influiría significativamente en la absorción del zinc, especialmente de las formas más insolubles (carbonato y óxido de Zn). Se presume que existiría cierto grado de conversión de las sales más insolubles a cloruro de zinc en presencia de ácido clorhídrico (jugo gástrico), lo que sustentaría la mayor influencia de la acidez gástrica en la absorción de las sales de zinc menos solubles<sup>(27)</sup>.

Esta relación de pH gástrico y absorción de zinc es muy importante a tener en cuenta, especialmente en países en desarrollo, donde existe una alta prevalencia de deficiencia de zinc y de infección por *Helicobacter pylori*, que causa 30 - 40% de los casos de hipoclorhidria severa. Por lo tanto, conocer la prevalencia de hipoclorhidria o de infección por *H. pylori* resulta de mucha utilidad para predecir el impacto del suplemento de zinc o de los programas de fortificación de alimentos. Por estas mismas razones, es preferible administrar los suplementos de zinc

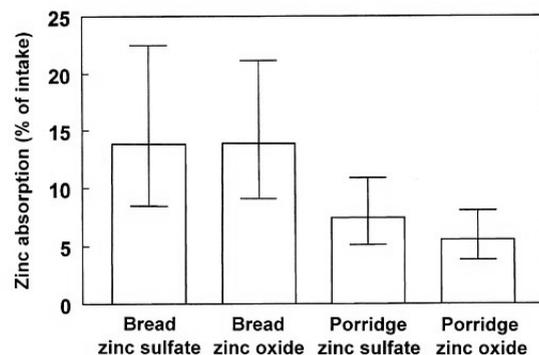
luego de la ingesta de alimentos para aprovechar la mayor acidez gástrica post-prandial y promover así su mejor absorción.

De los compuestos de zinc, el sulfato de zinc y el óxido de zinc son los mejores prospectos para los programas de suplemento y fortificación debido a su relativo bajo costo. De los dos compuestos, el óxido de zinc es el compuesto más estable y de menor costo<sup>35</sup>.

Con el objetivo principal de comparar la biodisponibilidad *in vivo* de dos formas de zinc con hidrosolubilidad diferentes, como sulfato y óxido de zinc, López de Romaña *et al.*<sup>(35)</sup> seleccionó dos grupos de adultos normales, y sometió un grupo a una dieta baja en fitatos (pan) y el otro a una dieta alta en fitatos (puré de avena). Cada grupo recibió su dieta correspondiente fortificada con sulfato de zinc o con óxido de zinc en forma alternada y aleatoria. Cada grupo recibió uno u otro alimento 1 vez por semana por 2 - 3 ocasiones. Los alimentos fueron fortificados con uno de los dos compuestos de zinc (60 mg de Zn elemental/kg de harina de trigo) durante la primera semana y con el otro durante la segunda semana, en un orden aleatorio.

La absorción de zinc a partir del pan fue significativamente mayor que aquella a partir del puré de avena ( $P < 0.001$ ) presumiblemente debido al mayor contenido de fitato en el puré de avena. No hubo diferencias significativas en la absorción de zinc a partir de los alimentos fortificados con sulfato de zinc o con óxido de zinc ( $P = 0.24$ ) (Figura 7).

**Fig. 7. Absorción comparativa de óxido de zinc vs sulfato de zinc**



**Figura 7.** La absorción de zinc desde el pan (bajo en fitatos) fue significativamente mayor que desde el puré de avena (alto en fitatos) ( $P < 0.001$ ). No hubo diferencia significativa en la absorción de zinc a partir de ambos fortificantes (sulfato de zinc y óxido de zinc) ( $P = 0.24$ ).

Fuente: López de Romaña D. y cols. Absorption of zinc from wheat products fortified with iron and either zinc sulfate or zinc oxide. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 279-283.

Los resultados de este estudio sugieren que, tanto el óxido de zinc como el sulfato de zinc, pueden usarse para la fortificación de alimentos de trigo. Debido al menor costo del óxido de zinc, esta forma debe preferirse en la mayor parte de situaciones.

Por otro lado, se ha observado diferencias en la magnitud de interacción hierro - zinc de acuerdo al tipo de compuesto de zinc presente cuando los alimentos se co-fortifican con ambos micronutrientes. Griffin *et al.* <sup>(36)</sup> evaluaron la biodisponibilidad del hierro y del zinc a partir de alimentos co-fortificados y observaron que la absorción de hierro fue significativamente menor cuando el alimento se co-fortificaba con sulfato de zinc en comparación a la co-fortificación con óxido de zinc. Así mismo, la absorción de zinc no resultó significativamente diferente a partir de ambos compuestos (sulfato y óxido de zinc).

En este estudio la relación zinc/hierro fue de 1/1, encontrándose los resultados descritos. Las razones que explican estas diferencias en la interacción hierro - zinc no están bien aclaradas. Se presume que la menor hidrosolubilidad del óxido de zinc promovería una relación zinc/hierro < 1/1 en la fase acuosa del lumen gastro-intestinal. Con esta menor relación habría menor posibilidad de interacción entre ambos elementos. No obstante, a pesar de sus diferentes grados de hidrosolubilidad, ambos compuestos de zinc se absorbieron en forma muy parecida. Este resultado concuerda con la observación posterior hecha por López de Romaña *et al.* <sup>(35)</sup> Una hipótesis que pretende explicar este comportamiento de absorción se basa en que el óxido de zinc se disolvería más lentamente en el lumen intestinal, por lo que habría mayores concentraciones luminales en el intestino proximal, donde ocurría la mayor interacción con el hierro. Sin embargo, el resto de óxido de zinc (no disuelto aún) completaría su disolución en el intestino más distal permitiendo que la absorción de zinc (a partir del óxido de zinc) sea muy parecida a la proveniente del sulfato de zinc.

Mientras se espera mayor investigación que confirme estas observaciones, parece muy coherente asumir que, en presencia de alimentos, ambas sales (sulfato y óxido de zinc) no se diferencian significativamente en su biodisponibilidad *in vivo*.

## CONCLUSIONES

Para el caso de los elementos iónicos como zinc, hierro, calcio, etc., la biodisponibilidad dependerá enteramente de su absorción intestinal.

La deficiencia marginal de zinc (déficit sub-clínico de zinc) ha sido reconocida como una condición muy prevalente en diferentes regiones del mundo, entre ellas Perú y Ecuador.

La absorción intestinal de zinc es un proceso saturable, y un aporte excesivo de zinc saturaría su absorción haciéndola impredecible y restándole eficacia al suplemento. Por ello, la carga de zinc por dosis tiene importancia cuando se busca eficacia de la absorción de este elemento.

La absorción de zinc en solución a partir de suplementos es diferente de aquella a partir de alimentos. La captación de zinc por el enterocito a partir de los alimentos puede estar considerablemente disminuida comparado con la toma de esta misma cantidad de zinc en solución.

El tipo de proteína en la dieta afectará también la biodisponibilidad de la carga ofrecida de zinc. La caseína de la leche ha demostrado tener un efecto impredecible en la absorción de zinc.

Los fitatos ejercen un efecto inhibitorio sobre la absorción de zinc y se considera que la fibra de la dieta 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.

La absorción de hierro a partir de una comida estandarizada se reduce significativamente con la ingesta concomitante de carbonato de calcio. En contraste, la absorción de zinc no se afecta con los suplementos de calcio.

Existe una asociación significativa entre acidez gástrica y absorción de zinc, especialmente para aquellos compuestos poco hidrosolubles como el carbonato de zinc y el óxido de zinc. Por lo tanto, es preferible administrar estos suplementos de zinc luego de la ingesta de alimentos para aprovechar la mayor acidez gástrica post-prandial y promover así su mejor absorción. Al igual que estos compuestos de zinc, es preferible administrar el carbonato de calcio luego de la ingesta de alimentos para aprovechar la mayor acidez gástrica post-prandial.

Existe evidencia de una franca interacción entre hierro y zinc cuando se administran al mismo tiempo. Por tal razón, el suplemento conjunto de zinc y hierro es menos eficaz que el suplemento de ambos micronutrientes por separado.

No hay diferencias significativas en la absorción de zinc a partir de los alimentos fortificados con sulfato de zinc o con óxido de zinc. Por ello, mientras se espera mayor investigación que confirme estas observaciones es coherente asumir que, en presencia de alimentos, ambas sales (sulfato y óxido de zinc) no se diferencian significativamente

en su biodisponibilidad *in vivo*.

El óxido de zinc y el sulfato de zinc pueden usarse para la fortificación de alimentos de trigo; sin embargo, debido al menor costo del óxido de zinc, esta forma de zinc debe preferirse en la mayor parte de situaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brown K. Simposium sobre Zinc en Nutrición Humana, Octubre 2003, Universidad Nacional Agraria La Molina, Lima-Perú.
2. Gibson R. y cols. Assesment of dietary zinc in a population. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 430s-434s.
3. Menard M y Cousins R. Zinc transport from brush border membrane vesicles from rat intestine. *J Nutr* 1983; 113: 1434-1442.
4. Sandström B. y Cederblad A. Zinc absortion from composite meals. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 1778-1783.
5. Ziegler E. y cols. Effect of low zinc intake on absorption and excretion of zinc by infants studied with <sup>70</sup>Zinc as extrinsic tag. *J Nutr* 1989; 119: 1647-1653.
6. Castillo-Durán C y cols. Trace mineral balance during acute diarrhea in infants. *J Pediatr* 1988; 113: 452-457.
7. Penny M. Congreso Peruano de Gastroenterología Pediátrica 2001. Lima-Perú.
8. Sandström B. y cols. Dose dependence of zinc and manganese absorption in man. *Proc Nutr Soc* 1992; 51: 211-218.
9. Wada L. y cols. Zinc utilization in young men fed adequate and low zinc intakes. *J Nutr* 1985; 115: 1345-1354.
10. August D. y cols. Determination of zinc and copper absorption at three dietary Zn-Cu ratios by using stable isotope methods in young adult and elderly subjets. *Am J Clin Nutr* 1989; 50: 1457-1463.
11. Lönnerdal B y cols. The effects of individual components of soy formula and cow's milk formula on zinc bioavailability. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1064-1070.
12. Hurrell R y cols. Iron absorption in humans as influenced by bovine milk proteins. *Am J Cin Nutr* 1989; 49: 546-552.
13. Hansen M y cols. The effect of casein phosphopeptides on zinc and calcium absorption from high phytate diets assessed in rat pups and Caco-2 cells. *Pediatr Res* 1996; 40: 547-552.
14. Lönnerdal B y cols. Effect of phytate removal on zinc absorption from soy formula. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1301-1306.
15. Sandberg A y Ahderinne R. HPLC method for determination of inositol tri-, tetra-, penta- and hexaphosphates in foods and intestinal contents. *J Food Sci* 1986; 51: 547-550.
16. Sandström B y cols. Zinc absorption from human milk, cow's milk and infant formulas. *Am J Dis Child* 1983; 137: 726-729.
17. Lönnerdal B y cols. Inhibitory effects of various inositol phosphates on zinc and calcium absorption. *J Nutr* 1989; 119: 211-214.
18. Nävert B y cols. Reduction of the phytate content of bran by leavening in bread and its effect on absorption of zinc in man. *Br J Nutr* 1985; 53: 47-53.
19. Gibson R y cols. Dietary interventions to prevent zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 484s-487s.
20. Turk M y Sandberg A. Phytate degradation during bread-making: effect of phytase addition. *J Cereal Sci* 1992; 15: 281-294.
21. Mendoza C y cols. Effect of genetically modified, low-phytic acid maize on absorption of iron from tortillas. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1123-1127.
22. Knudsen E y cols. Zinc, copper and magnesium absorption from a fibre-rich diet. *J Trace Elements Med Biol* 1996; 10: 68-76.
23. Turnlund J y cols. A stable isotope study of zinc absorption in young men: effects of phytate and □-cellulose. *Am J Clin Nutr* 1982; 40: 1071-1077.
24. Spencer H y cols. Effect of calcium and phophorus on zinc metabolism in man. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 1213-1218.
25. Dawson-Hughes B y cols. Effects of calcium carbonate and hydroxyapatite on zinc and iron retention in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1986; 44: 83-88.
26. Yan L y cols. The effect of long-term calcium supplementation on indices of iron, zinc and magnesium status in lactating Gambian women *Br J Nutr* 1996; 76: 821-831.
27. Allen L. Zinc and micronutrient supplements for children. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 495s-498s.
28. Lind T y cols. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003; 77: 883-890.
29. Sandström B y cols. Oral iron, dietary ligands and zinc absorption. *J Nutr* 1985; 115: 411-414.
30. Crofton R y cols. Inorganic zinc and the intestinal absorption of ferrous iron. *Am j Clin Nutr* 1989; 50: 141-144.
31. Rossander-Hulten y cols. Competitive inhibition of iron absorption by manganese and zinc in humans. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 152-156.

32. Gunshin H. Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, 1997; 388: 482-488.
33. McMahon R y Cousins R. Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proc Natl Acad Sci USA*; 95: 4841-4846.
34. Cousins R y McMahon R. Integrative aspects of zinc transporters. *J Nutr* 2000; 130: 1384s-1387s.
35. López de Romaña D y cols. Absorption of zinc from wheat products fortified with iron and either zinc sulfate or zinc oxide. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 279-283.
36. Griffin I y cols. Cofortification of iron-fortified flour with zinc sulfato, but not zinc oxide, decreases iron absorption in Indonesian children. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 813-817.

**Correspondencia:** Gloria Paredes Guerra  
gloriaparedes2000@yahoo.com

**Fecha de Recepción:** 01 - 05 - 09

**Fecha de Aceptación:** 16 - 09 - 09