

# IMPACTO DE LAS INTERVENCIONES CON ZINC EFECTO DEL ZINC SOBRE LA FUNCION INMUNITARIA

Dr. Philippe Chevalier \*

El sistema inmunitario necesita para mantenerse y responder al estrés infeccioso los mismos nutrientes que los otros sistemas del organismo.

A nivel humano, raras veces, existen carencias de un solo nutriente que permite un diagnóstico específico de un ataque de la función inmunitaria.

Es por ello que la mayoría de los estudios se refieren a trabajos experimentales en animales (ratas sobre todo), siendo por lo tanto difícil de extrapolar los resultados para una terapia en el ser humano. Pero en el caso del zinc tenemos dos enfermedades:

- a) la mutación A46 en el ganado (1),
  - b) la acrodermatitis enteropática (AE) (2),
- que corresponden a una mala absorción del zinc de origen hereditario y permiten estudiar tanto el efecto de una carencia en zinc sobre el sistema inmunitario, como su corrección con suplementación en zinc.

## A. EFECTO DE UNA DEFICIENCIA

### A-1. Experimentación animal

La carencia en zinc deprime de manera muy importante las respuestas inmunitarias.

Ratones con dieta deficiente en zinc muestran atrofia del timo y pérdida de la función *helper* de los linfocitos de T4 (3) o reducción de la actividad NK (*Natural Killer*) (4).

Otros equipos de investigadores, trabajando con ratas, notan también atrofia del timo (5) y disminución de la respuesta a la PHA (*fitohemaglutinina*), pero sin variación a nivel humoral (5,6,7).

Un estudio con diferentes dietas para separar el efecto de una deficiencia en zinc o en proteína muestra disminución de la producción de interleukina (IL2) pero reversible (8).

Cuando existe deficiencia de zinc e infección éstas actúan sinérgicamente y disminuye la resistencia a *Tripanozoma cruzi* (9).

En conejos, la deficiencia provoca un ataque del GALT, tejido linfóide asociado al intestino, con disminución de las placas de Peyer y del número de rosetas (10).

Globalmente las consecuencias son múltiples y similares a una timectomía con involución del timo a nivel de la corteza (11).

### A.2. Mutación A46.

Los síntomas de esta mutación aparecen en los terneros de raza *Dutch Frieseian* de algunas semanas de edad. En ausencia de suplemento adecuado de zinc que corrija las anomalías inmunitarias, estos animales mueren (12).

Otro estudio en adultos jóvenes que consumen una dieta carente de zinc muestra la existencia de linfopenia y disminución del quimiotactismo (13).

En personas de edad que consumen una dieta normal pero insuficiente en zinc, en 90% de los sujetos existe disminución de la HSR con energía en 41% de los sujetos (14).

### A.4. Acrodermatitis enteropática (AE).

En los casos estudiados, se reporta disminución de la respuesta a la PHA y a la Con A, así como de la HSR, hipersensibilidad retardada con diversos antígenos (2, 15). Los síntomas desaparecen durante la terapia con suplemento de zinc.

Las autopsias señalan una atrofia de los órganos linfoides: amígdalas, placas de Peyer y sobre todo del timo (16) y una disminución de la proporción de linfocitos T4 o auxiliares (17).

### A.5. Otras patologías.

En los últimos treinta años se diagnosticaron otras

\* Instituto Boliviano de Biología de Altura y Nutrición - ORSTOM La Paz (Bolivia)

patologías de deficiencia de zinc, provocadas por mala absorción de dicho elemento en consumidores casi exclusivos de cereales en los países del oriente medio (Irán, Egipto) o a la deficiencia yatrogénica debida a una nutrición parenteral inadecuada (18). En los casos de deficiencia yatrogénica el ataque de la función inmunitaria es similar a lo observado con la acrodermatitis enteropática (19).

## B. EFECTO DE UNA SUPLEMENTACION

Los efectos de la carencia en zinc sobre la función inmunitaria, corregidos con aporte de zinc, permiten pensar que dicho elemento podría actuar en algunos casos como estimulador de la función inmunitaria.

Muchos trabajos relatan el efecto de la carencia en zinc sobre la función inmunitaria (4,11,18,20). Pero solamente algunos equipos de investigadores han mostrado en forma fehaciente el efecto inmuno - estimulante del zinc.

En realidad pocos nutrientes poseen actividad mitógena o inmoestimuladora intrínseca. Para una gran mayoría de los nutrientes, niveles óptimos se encuentran asociados con función inmunitaria óptima y las deficiencias se encuentran, más bien, asociadas con disfunciones linfocitarias.

Para Hansen, Fernández y Good (4) el zinc sería el *único mitógeno linfocitario natural conocido, encontrado en el organismo*. Es por ello que fue estudiado el efecto estimulador del sistema inmunitario de un aporte terapéutico de zinc en los casos de deficiencia inmunitaria (DI), sea esta primaria o secundaria.

A nivel del ser humano, en los dos extremos de la escala de edades, las respuestas inmunitarias son subóptimas y existe una susceptibilidad a las infecciones. De un lado, un niño prematuro o con retardo de crecimiento debido a factores ambientales, incluyendo desnutrición, tienen inmunocompetencia reducida. De otro lado, las personas de edad tienen disminución progresiva de su función inmunitaria (21).

En los dos casos es sobre todo la inmunidad a mediación celular la que se encuentra reducida y la caída de la inmunidad observada durante la vejez es muy similar a la observada en la malnutrición proteico energética (MPE).

### B.1 Efecto del zinc en el caso de deficiencia inmunitaria secundaria a desnutrición.

En niños marasmáticos la administración de 2 mg/kg

de zinc como suplemento durante 90 días, produce a nivel inmunitario incremento del número de respuestas positivas al PPD (prueba cutánea) y a la fitohemaglutinina (mitogénesis) y desde el punto de vista clínico produce disminución de la incidencia de las infecciones (22).

En Africa se ha observado que niños con *kwashiorkor* que reciben suplemento de zinc muestran disminución de las infecciones, así como disminución del tiempo de presentación de edemas y ulceraciones de la piel (23). Para Gatheru y cols. (23) el zinc parece reducir el tiempo de recuperación de estos niños.

En niños desnutridos graves (marasmo y *kwashiorkor*) el único estudio que establece un puente entre suplementación con zinc con un órgano linfoide mayor como el timo, muestra un efecto en la estimulación del timo atrofiado. Pero la técnica utilizada: rayos X, no permitió cuantificar el efecto del zinc (24).

### B.2. Efecto del zinc sobre la deficiencia inmunitaria de la vejez.

En personas de edad un suplemento de zinc provoca incremento en el número de linfocitos T y de la positividad a diferentes antígenos cutáneos (25, 26, 27). Pero otros autores no observan resultados tan claros (21, 28) o una ausencia de efecto sobre la inmunidad humoral (29).

### B.3. Otros casos.

En caso de resfrío se demostró que la suplementación con zinc acorta la duración de los síntomas ligados al resfrío: congestión nasal... (30). Un estudio en el cual se daba suplemento de zinc durante un mes a sujetos normales permitió demostrar que dicho elemento regula la respuesta inmunitaria a mitógenos tales como la fitohemaglutinina y a la Con A en función del estado inmunitario anterior del sujeto (25).

## C. MECANISMO DE ACCION

El papel del zinc a nivel metabólico es muy importante. El interviene en 160 metaloenzimas (31,32). Fuera de esta intervención en muchas reacciones enzimáticas que regulan o modifican la respuesta inmune, nuevos estudios sugieren un lazo directo entre el zinc y la inmunidad tanto celular como hormonal (20).

Así, el zinc se une al FTS o *factor tímico sérico* (33), nonapéptido producido por el timo, para formar la

timulina y conferir a la molécula así constituida una estructura biológicamente activa (34).

Existen varias hipótesis para explicar el papel del zinc a nivel inmunitario fuera de su rol en la actividad de la timulina (11, 20). El zinc es necesario para el metabolismo de la Tdt (*terminal deoxynucleotidyl transferase*) (35), enzima marcadora, casi específica, de los linfocitos inmaduros (36). Además, el zinc es también necesario para otra enzima: la nucleosidasa fosforilasa; en caso de deficiencia de esta enzima, se produce una deficiencia severa de la inmunidad celular T (18).

El zinc podría estimular directamente la síntesis de ADN, vía estimulación enzimática o vía alteración de las uniones histonas-ADN (18). Investigaciones recientes tratan de aclarar el papel del zinc a nivel del ADN (38,39).

#### D. EJEMPLO DEL CENTRO DE RECUPERACION INMUNO NUTRICIONAL

##### D.1 Introducción.

Desde febrero de 1989, fecha de apertura del CRIN (Centro de Recuperación Inmuno-Nutricional) de Cochabamba, los trabajos en el niño desnutrido grave (marasmo, *kwashiorkor* o formas mixtas) muestran un desfase entre la velocidad de recuperación clínico-nutricional estimada a través de la antropometría y de la recuperación de la función inmunitaria evaluada a través de la medida del tamaño del timo por ecografía, el porcentaje de las subpoblaciones de linfocitos T y la

TABLA Nº 2

Evolución de las sub-poblaciones linfocitarias durante la internación en el CRIN

Linfocitos	semana 0 (N=27)		semana 5 (N=25)		semana 9 (N=22)
CD3 (OKT3)	58.5 ± 5.6	**	63.1 ± 5.3	NS	65.9 ± 5.0
CD4 (OKT4)	44.2 ± 4.1	***	47.3 ± 3.5	NS	46.8 ± 4.4
CD1 (OKT6)	25.5 ± 4.2	***	14.3 ± 3.5	***	8.6 ± 2.9
CD8 (OKT8)	29.1 ± 4.0	NS	27.5 ± 4.9	NS	25.1 ± 3.1
CD21 (OKB7)	30.9 ± 3.8	NS	30.2 ± 3.8	NS	29.0 ± 2.8

Significación entre dos semanas: NS no significativo

\*\* p<0.01 \*\*\* p<0.001

Según el criterio antropométrico, tomando como indicador Peso para la Talla (P/T), la recuperación nutricional se realiza en 5 semanas, mientras que la recuperación inmunitaria necesita un mínimo de 9 semanas según el criterio del tamaño del timo (40). Esta diferencia de velocidad de recuperación entre el estado nutricional y el de la función inmunitaria fue también observada por Reyes y cols. (41).

Esta observación implica cambios importantes a nivel del tratamiento del niño desnutrido, tanto a nivel hospitalario como ambulatorio, por la razón siguiente:

*Habitualmente se considera un niño como sano desde que no presente signos de infecciones y cuando su recuperación ponderal se estima suficiente. En este caso el niño es dado de alta, pero considerando los logros de la investigación en el CRIN es un niño inmunodeprimido que vuelve a un medio ambiente des-*

La extrapolación de las observaciones del CRIN en lo que concierne a la tasa de linfocitos inmaduros y su disminución a la mitad en caso de incubación en presencia de timulina (Tabla N° 3) permitiría contemplar el uso de esta hormona tímica como factor de maduración linfocitaria para acelerar la restauración inmunitaria de los niños desnutridos (42,43).

TABLA N° 3

Efecto de la Timulina sobre las sub-poblaciones linfocitarias de niños gravemente desnutridos (N=42) y sanos (N=15).

Sub-población linfocitaria	niños desnutridos			niños sanos		
	Media ± SEM	a		Media ± SEM	b	
OKT3	51.3	0.97		61.7	1.34	***
OKT3 + Timul.	55.6	1.14	**	65.1	1.20	
OKT4	37.8	1.02		41.7	1.34	NS
OKT4 + Timul.	43.4	1.35	**	64.4	1.20	
OKT6	27.7	0.99		7.6	0.82	***
OKT6 + Timul.	15.2	0.81	***	3.0	0.33	
OKT8	31.1	0.99		27.3	1.30	*
OKT8 + Timul.	34.9	0.94	**	29.1	1.10	
OKB7	33.9	1.12		31.8	0.93	NS
OKB7 + Timul.	34.6	1.35	NS	32.2	0.75	
T4/T8	1.2	0.05		1.5	0.06	NS
T4/T8 Timul.	1.3	0.06	NS	1.6	0.07	

a: efecto Timulina dentro de la misma sub-población

b: comparación sub-población entre desnutridos y sanos

Significación: NS no significativo

\* p<0.05 \*\* p<0.01 \*\*\* p<0.001

Fue también la estrategia del equipo de Olusi en Nigeria con la timosina descubierta por A.L. Golstein (1981): *ha devenido importante investigar el tratamiento inmunoestimulador que podría utilizarse rápidamente para restaurar su inmunidad mediada por células deprimidas (44).*

Esta estrategia fue utilizada también por Keush (45) en Guatemala.

Pero a pesar de los resultados obtenidos *in vitro*, de reducción a la mitad de los linfocitos T inmaduros con una incubación de 2 horas en presencia de timulina, fuera de un trabajo puntual de investigación, el uso de una hormonoterapia no puede concebirse, ante todo por el problema de costo muy elevado de producción de la hormona y del tratamiento.

Es por eso que nuestro primer trabajo fue el de verificar el efecto del zinc sobre la función inmunitaria del niño desnutrido grave inmunodeprimido, tomando en cuenta las dos técnicas desarrolladas por nuestro

equipo: la ecografía del timo y el recuento de linfocitos T inmaduros (CD1a).

#### D.2. Pacientes y Métodos.

En 19 niños gravemente desnutridos (*kwashiorkor*, marasmo o formas mixtas), hospitalizados en el CRIN se tomó una muestra de sangre al ingreso, a la quinta y a la novena semana de hospitalización. Después de separar los linfocitos con Ficoll-Paque (Pharmacia), ellos fueron incubados dos horas en presencia de medio RPMI 1640 solo (Gibco BRL) o RPMI con timulina con gluconato de zinc (GNC).

La cuantificación de las poblaciones linfocitarias T3 o CD3 y T6 o CD1a fue hecha con anticuerpos monoclonales OKT3 y OKT6 (Ortho-Mune) en microscopía de inmunofluorescencia indirecta con FITC.

#### D.3. Resultados.

Los primeros resultados presentados en la Tabla N° 4 muestran un efecto similar a la incubación con timulina o con aspartato de zinc sobre la tasa de linfocitos T6 o CD1a.

Ensayos complementarios sobre una submuestra con gluconato de zinc y quelato (dipéptido) de zinc han dado resultados similares.

La suplementación con zinc (2 mg/kg de peso corporal por día) de la dieta está en curso.

#### D.4. Conclusión provisional.

Los resultados del presente trabajo, si bien parciales, son el primer paso para la elaboración de un *coctel inmunorrestaurador* que permitiría reducir el desfase entre recuperación clínico-nutricional y la recuperación inmunitaria.

TABLA N° 4

Evolución de los linfocitos inmaduros CD1a (OKT6) durante la internación en el CRIN, y efecto de una incubación en presencia de Timulina o Aspartato de zinc.

	semana 0 (N=15)	semana 5 (N=12)	semana 9 (N=14)
CD1 + RPMI	32.3 ± 4.4 **	12.7 ± 3.8 **	11.1 ± 3.7 **
CD1 + Timul.	17.8 ± 3.1 NS	6.8 ± 1.7 NS	6.4 ± 2.6 NS
CD1 + AspZn.	17.3 ± 2.9	7.2 ± 1.9	7.1 ± 3.5

Significación entre dos incubaciones por la misma semana:

NS no significativo; \* p<0.05 \*\* p<0.01

(Test no-paramétrico de WILCOXON).

## BIBLIOGRAFIA

1. Brummerstedt E. Andersen E. Basse A. Flagstad T.; Lethal trait A46 in cattle: immunological investigations. *Nord. Vet. Med.* 1974; 26: 279-293.
2. Chandra RK. Acrodermatitis Enteropathica; zinc levels and cell mediated immunity. *Pediatrics* 1980; 66: 789-791.
3. De Pasquale-Jardieu P. Fraker PJ The rol of corticosterone in the loss in immune function in the zinc-deficient A/J mouse. *J. Nutr.* 1979; 109: 1847-1855.
4. Hansen MA. Fernandes G. Good RA. Nutrition and immunity: the influence of diet and auto-immunity and the rol of zinc in the immune response. *Ann. Rev. Nutr.* 1982; 2: 151-177.
5. Carlomagno MA. McMurray DN. Chronic zinc deficiency in rats: its influence on some parameters of humoral and cell-mediated immunity. *Nutr. Res.* 1983; 3: 69-78.
6. Good RA. Fernandes G. Zinc and immunity, En: Isilker H. Schruch B. eds. The impact of malnutrition on immune defense in parasitic infestation. Nestlé Foundation Publication Series Vol. 2, Bern: Hans Huber, 1981: 136-139.
7. Pekarek RS. Hoagland AM. Powanda AM. Humoral and cellular immune response in zinc deficient rats. *Nutr. Rep. Internat.* 1977; 16: 267-276.
8. Mengheri E. Bises G. Gaetani S. Differentiated cellmediated immune response in zinc deficiency and in protein malnutrition. *Nut. Res.* 1988; 8: 801-812.
9. Fraker PJ. Caruso R. Kierszenbaum F. Alteration of the immune and nutritional status of mice by synergy between zinc deficiency and infection with *Trypanosoma cruzi*. *J. Nutr.* 1982; 112: 1224-1229.
10. Majunder MSI. Ali Akbar. Effect of zinc deficiency on Payer's patches of rabbits. *Nutr. Res.* 1987; 7: 1103-1108.
11. Dardenne M. Lefrancier P. Bach JF. Le rôle du zinc dans le fonctionnement du système immunitaire. En: Favier A. ed. *Le zinc en Médecine et biologie*, Paris: Lavoisier, 1987: 70-76.
12. Ruz M. Cavan KR. Bettger WJ. Thompson L. Berry M. Gibson RS. Development of a dietary model for the study of mild zinc deficiency in humans and evaluation of some biochemical and functional indices of zinc status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1991; 53: 1295-1303.
13. Baer MT. et al. Nitrogen utilization, enzyme activity, glucose intolerance and leukocyte chemotaxis in human experimental zinc depletion. *Am. J. Clin. Nutr.* 1985; 41: 1220-1235.
14. Bogden JD. et al. Zinc and immunocompetence in the elderly: baselina data on zinc nutriture and immunity in unsupplemented subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1987; 46: 101-109.
15. Chandra RK. Zinc therapy of depressed cellular immunity in acrodermatitis enteropathica. *Nutr. Rev.* 1981; 39: 168-169.
16. Rodin AE. Goldman AS. Autopsy findings in Acrodermatitis enteropathica with immune deficiency. *Am. J. Clin. Pathol.* 1969; 53: 1295-1303.
25. Duchateau J. Delespesse G. Vereecke P. Influence of oral supplementation on the lymphocyte response to mitogens of normal subjects. *Am. J. Clin. Nutr.* 1981; 34: 88-93.
26. Chandra RK Joshi P. AU B. Woodford G. Chandra S. Nutrition and immunocompetence of the elderly: effect of short term nutritional supplementation on cell-mediated immunity and lymphocyte subsets. *Nutr. Res.* 1982; 2: 223-232.
27. Hollingsworth JW. Otte RG. Boss GR. Fryberger MF. Strause LG. Saltman P. Immunodeficiency and lymphocyte ecto-5 - nucleotidase activity in the elderly: a comparison of the effect of a trace mineral supplement (1 US RDA) with high zinc (6.7 US RDA). *Nutr. Res.* 1987; 7: 801-811.
28. Swanson CA. Mansourian R. Dirren H. Rapin CH. Zinc status of healthy elderly adults: response to supplementation. *Am. J. Clin. Nutr.* 1988; 48: 343-349.
29. Bracker MD. Hollingsworth W. Saltman PD. Strause LG. Klauber MR. Lugo NJ. Failure of dietary zinc supplementation to improve the antibody response to influenza vaccine. *Nutr. Res.* 1988; 8: 99-104.
30. Godfrey JC. Connat Sloané B. Smith DS. Turco JH. Mercer N. Godfrey NJ. Zinc gluconate and the common cold: a controlled clinical study. *J. Internat. Med. Res.* 1992; 20: 234-246.
31. Prasad AS. Clinical and biochemical spectrum of zinc deficiency in human subjects. En: *Clinical, Biochemical and Nutritional Aspects of Trace Elements*, New York; Alan R. Liss, 1982: 3-62.
32. Kassam N. Etudes récentes concernant le zinc en nutrition humaine. *Med. Nutr.* 1987; 23: 227-244.
33. Bach JF. Dardenne M. Papiernik M. Barbois A. Lévasseur Ph. Le Brigand H. Evidence for a serum factor secreted by the human thymus. *Lancet* 1972; 2: 1056-1958.
34. Dardenne M. Pleau JM. Nabarra B. Lefrancier P. Derrien M. Choay J. Bach JF. Contribution of zinc and others metals to the biological activity of the serum thymic factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1982; 79: 5370-5373.
35. Blazsek I. Mathé G. Zinc and immunity. *Biomed. Pharmacother.* 1984; 38: 187-193.
36. Chandra R.K. T. and B. lymphocyte subpopulations and leukocyte terminal deoxynucleotidyl transferase in undernutrition. *Acta Paediat. Scand.* 1979; 68: 841-845.
37. Horrobin DF. Manku MS. Oka M. Morgan RO. Cunnane SC. Ally AI. Ghayur T. Schweitzer M. Kammali RA. The nutritional regulation of T-lymphocyte function. *Méd. Hypotheses* 1978; 5: 969-985.
38. Luisi B. Zinc standard for economy. *Nature* 1992; 356: 379-380.
39. Zilliacus J. Dahiman; Weight K. Carlstedt-Duke J. Gustafsson JA. Zinc coordination scheme for the c-terminal zinc binding site of nuclear

VOLUMEN 32  
NUMERO 1 - 2 - 3  
JUL. - AGO. - SET. 1993

# NOTICIAS