

## Micronutrientes antioxidantes: aplicaciones e investigación

PERSPECTIVAS EN NUTRICIÓN HUMANA  
ISSN 0124-4108 Separata. Noviembre de 2005  
Universidad de Antioquia. Medellín. Colombia págs. 153-166

**Claudia M. Velásquez R.**

ND, Mg CBB. Profesora Asociada Escuela  
de Nutrición y Dietética.  
Universidad de Antioquia. 2005

### INTRODUCCIÓN

Los oxidantes celulares como las especies reactivas del oxígeno, se producen constantemente en los tejidos y células animales y son necesarias en un sin número de reacciones protectoras de la vida. Las sustancias oxidativas son fundamentales para procesos como la fagocitosis antimicrobial, las reacciones de detoxificación de xenobióticos y fármacos que lleva acabo el complejo citocromo P450 y la apoptosis mediante la cual se eliminan células cancerígenas.

No obstante lo anterior, el exceso de sustancias oxidativas puede inducir daño en los constituyentes celulares y promover el desarrollo de enfermedades crónicas, agudas

y el envejecimiento. Los antioxidantes celulares de origen endógeno y exógeno protegen contra el efecto dañino de estas sustancias. Numerosos experimentos han demostrado que las sustancias oxidativas dañan el DNA, introduciendo mutaciones precancerígenas en los nucleótidos, promueven la oxidación de proteínas y peroxidación de los lípidos con daño de la membrana plasmática. Las investigaciones han demostrado que el aumento en la producción de sustancias oxidativas, principalmente el ión superóxido.

( $O_2^-$ ), el peróxido de hidrógeno ( $H_2O_2$ ) y el radical hidroxilo ( $OH^-$ ), puede jugar un papel etiológico im-

portante en carcinogénesis, artero-esclerosis, diabetes, enfisema, cataratas y enfermedades neurodegenerativas.

El papel de las sustancias oxidativas en infección y enfermedades agudas es de más reciente investigación y está implicado principalmente en diarrea, otitis, desnutrición grave, hepatitis, HIV, malaria y gastritis. En todas estas condiciones es común la concentración elevada de sustancias oxidativas, sin embargo, en muchos casos no está claro si la presencia de los oxidantes es causa o consecuencia de la enfermedad.

Una amplia gama de antioxidantes celulares protegen a las células de la producción excesiva de oxidantes, entre los de origen endógenos se encuentran sustancias como el glutatión, la ubiquinona, la bilirrubina, el ácido úrico y la albúmina, que barren radicales libres; un sistema enzimático de alta eficiencia que comprende la catalasa, superóxido dismutasa y glutatión peroxidasa que inactivan sustancias oxidativas como  $O_2^-$  y  $H_2O_2$ . La metalotioneína, ferritina, transferrina y ceruloplasmina eliminan iones de metales de transición "libres" que pueden catalizar la formación de radicales como el hidroxilo (OH) en reacciones como la de Fenton y Haber Weiss. Otro grupo de antioxidantes son los de origen exógeno, principalmente micronutrientes como cinc, cobre, selenio, vitaminas A, E y C y los fotoquímicos de los alimentos dentro de los cuales los

más destacados son los polifenoles y los carotenoides.

## ANTIOXIDANTES Y ENFERMEDADES DEGENERATIVAS

Se han realizado numerosos estudios sobre nutrientes antioxidantes y protección contra cáncer, enfermedad cardiovascular y otras degenerativas. En resumen, se ha concluido que tener concentraciones plasmáticas de micronutrientes antioxidantes por debajo de los valores normales predispone la aparición de enfermedad cardiovascular y cáncer. Los antioxidantes dietarios, en altas cantidades en los vegetales, reducen el riesgo de cáncer en el hombre. Hay suficiente evidencia epidemiológica sobre el papel protector de los vegetales, las frutas y los cereales de grano entero en cáncer, un individuo tiene doble riesgo de incidencia de cáncer cuando el consumo de estos alimentos es bajo.

Se ha demostrado un probable papel protector de los vegetales en cáncer de colon, mama, endometrio, cavidad oral, faringe, páncreas y vesícula. Ya existe evidencia convincente de protección en cáncer de estómago, esófago y pulmones. Los vegetales tienen diferentes niveles de protección, los de alto nivel son los vegetales *Allium* como el ajo, los vegetales de hojas verdes, las crucíferas, la zanahoria y el tomate. También hay evidencia del papel protector de las frutas especialmente frutas cítricas.

El efecto protector de los vegetales en cáncer se ha atribuido al contenido de antioxidantes de tipo micronutrientes como las vitaminas A, E y C y minerales como el selenio, o de tipo fitoquímicos como los polifenoles. Sin embargo, estos alimentos pueden tener papel protector en enfermedades degenerativas no solo por el contenido de antioxidantes, adicionalmente tienen bajo contenido de grasa y calorías, concomitante con el alto contenido de fibra. En resumen, el efecto protector en cáncer no es exclusivamente por el contenido de antioxidantes, sino por todas las características del alimento como unidad funcional. (Greenwald, 1999).

Por lo anterior, vale la pena contestarnos esta pregunta: ¿Si las enfermedades degenerativas, particularmente cáncer y enfermedad cardiovascular (ECV), se previenen con el alto consumo de frutas y vegetales, vale la pena consumir suplementos de antioxidantes?

**Suplementos de antioxidantes y protección contra el cáncer.** La respuesta a esta pregunta ha sido motivo de investigación en las últimas décadas; particularmente en cáncer se ha encontrado que no se redujo la incidencia de cáncer de pulmón en hombres fumadores que participaron en el estudio aleatorio y doble ciego "Alpha-Tocopherol Beta-Carotene Cancer Prevention" (ATBC). Los sujetos recibieron diariamente suplementación con  $\alpha$ -tocoferol o  $\beta$ carotenos solos,  $\alpha$ tocoferol y  $\beta$ carotenos juntos o placebo.

La mayor incidencia de cáncer de pulmón y mortalidad se encontró entre los hombres fumadores que recibieron  $\beta$ carotenos.

Posteriormente, el estudio "Carotene and Retinol Efficacy Trial" (CARET) que examinó el efecto de la combinación de  $\beta$ carotenos y vitamina A (retinol) sobre la incidencia de cáncer de pulmón entre fumadores y trabajadores expuestos a asbestos encontró un aumento del cáncer de pulmón entre el grupo suplementado con antioxidantes.

Estos dos estudios realizados en los años 90, pusieron en duda el efecto protector de los antioxidantes en cáncer. Sin embargo, otros estudios confirman los efectos protectores, "The Chinese Cancer Prevention Study" encontró menor incidencia y mortalidad por cáncer gástrico y esofágico en personas que suplementaban  $\beta$ carotenos, vitamina E y selenio por más de cinco años. Algunos han concluido que hay una fuerte correlación entre alta ingesta de antioxidantes y baja incidencia de cáncer de pulmón. En no fumadores, la vitamina E en altas dosis disminuye el riesgo de cáncer de colon y próstata. Todos estos estudios epidemiológicos no lograron demostrar la efectividad de las dosis suplementales cuando se usaron para tratamiento de estas enfermedades en estudios clínicos controlados. (Greenwald, 1999). A diferencia de los hallazgos con suplementos, los estudios con dosis alimentarias han sido más contundentes en demostrar que dietas ri-

cas en vegetales y frutas tienen efectos preventivos en cáncer.

**Antioxidantes y protección contra enfermedad cardiovascular (ECV).** En el metanálisis que en 2003 realizó el "U.S. Preventive Services Task Force" sobre la asociación entre suplementos de vitaminas antioxidantes y el riesgo de enfermedad cardiovascular, los resultados más importantes son: (Morris 2003, U.S. Preventive Services Task Force 2003)

Hay evidencia mínima y no contundente, de que un suplemento único de vitamina A, E o C, un suplemento de combinado de antioxidantes o la combinación de multivitaminas, tengan efecto benéfico en prevención primaria o secundaria de enfermedad cardiovascular.

En el caso de los suplementos únicos de vitamina A o C, la falta de consistencia sobre el beneficio de usarlos que se encontró en los estudios de cohorte no apoyan futuras investigaciones clínicas controladas.

No hay estudios observacionales con  $\beta$ carotenos y reducción de riesgo de enfermedad cardiovascular, pero si existen algunos en los cuales se buscó asociación con cáncer, y no se encontró disminución de la mortalidad por ECV con el uso de suplementos con  $\beta$ carotenos.

Con suplementos de vitamina E hubo muchos estudios que correlacionaron las concentraciones plasmáticas con protección de ECV,

otros de corte clínico, realizados con animales y cultivos celulares prometían beneficios para los humanos, sin embargo, los estudios clínicos controlados que posteriormente se realizaron en personas sanas (prevención primaria) o enfermas (prevención secundaria) no demostraron estos beneficios. Posiblemente porque los estudios clínicos son de corto tiempo y el efecto se logra con exposición a varios años. De otra parte, la dosis utilizada puede ser otro factor que dificulte encontrar los beneficios pues varían mucho entre los trabajos analizados. Finalmente, los estudios observacionales tienen el riesgo de que las personas que conforman la cohorte que consume los suplementos difieren de los que no los consumen, así los consumidores de suplementos son de mejor nivel educativo, mayor estrato socioeconómico, menor IMC, fuman y toman menos licor, son más activos y tienen menos antecedentes familiares de ECV. Por lo anterior la evidencia protectora de los suplementos de vitamina E contra ECV no es contundente.

#### **Posición de entes internacionales sobre suplementación con antioxidantes en cáncer y enfermedad cardiovascular.**

The U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) concluye que:

- No hay suficiente evidencia (grado pobre de evidencia) para recomendar o estar en contra del uso de suplementos únicos de vitamina A, C o E, multivitaminas con ácido fólico o multiantio-

oxidantes, para la prevención del cáncer o la ECV. Faltan estudios y los que hay son insuficientes, son de mala calidad o conflictivos y no se conoce el balance entre el beneficio o el daño por su uso. (U.S. Preventive Services Task Force 2003)

- El USPSTF sí encuentra evidencia suficiente para alertar sobre el uso de beta-carotenos solos o acompañados en la prevención de cáncer o enfermedad cardiovascular y se pronuncia en contra de su uso en ambos casos.
- El uso de suplementos de estas vitaminas antioxidantes debe enfocarse prioritariamente para aquellas personas con deficiencias, después de tener diagnóstico confirmado y asesoría profesional.
- Debe enseñarse a las personas que tomar vitaminas no reemplaza la necesidad de una dieta saludable. Todas las personas deben conocer los beneficios de una dieta alta en frutas, verduras y granos enteros.
- Los pacientes que decidan tomar vitaminas deben adherirse a las dosis de las Dietary Reference Intake (DRI). Las dosis que exceden las DRI pueden ser dañinas para la salud, especialmente los excesos de vitamina A.

Apoyan la anterior posición las siguientes instituciones:

- The American Academy of Family Physicians Status.

- The Canadian Task Force on Preventive Health Care
- The American Cancer Society
- The American Heart Association

NOTA: Ninguna apoya el uso de suplementos, todas impulsan el consumo de una dieta saludable.

**Puede el exceso de antioxidantes predisponer a cáncer?** Las sustancias oxidativas son mediadoras esenciales de la apoptosis mediante la cual el organismo elimina células cancerígenas. El exceso de antioxidantes impide que la célula acuda a este mecanismo permitiendo la replicación de células malignas. La apoptosis es un mecanismo de muerte celular programada que selectivamente destruye células cancerígenas, la muerte de estas células permite la supervivencia y la salud del organismo. Se sabe que dosis suplementales de vitamina E inhiben la acción apoptótica del cisplatino, fármaco para combatir el cáncer. El cisplatino actúa induciendo apoptosis mediante explosión de radicales libres, al combinar el fármaco con suplementos de vitamina E, la producción de sustancias oxidativas se inhibe y la droga pierde el efecto. En ratas con tumores cerebrales se encontró que dietas sin antioxidantes permitían la explosión oxidativa y un aumento en la apoptosis que reducía el tamaño del tumor. (Salganik 2001)

**Peligro del exceso de antioxidantes vs la necesidad de un tamizaje poblacional para conocer la concentración de sustan-**

**cias oxidativas.** Ante la pregunta: ¿Por qué, si existe un poderoso sistema celular antioxidante, este no logra remover completamente las sustancias oxidativas en las células humanas y animales? La respuesta posiblemente sea que la célula necesita la producción constante de sustancias oxidativas para realizar algunas funciones vitales. El exceso de antioxidantes puede impedir a las sustancias oxidativas realizar estas funciones. Sin sustancias oxidativas se disminuye la apoptosis, la fagocitosis y la detoxificación de xenobioticos.

Los hallazgos sobre antioxidantes y cáncer son controversiales, dependiendo del estado oxidativo de la célula los antioxidantes pueden ser protectores contra el cáncer o pueden promoverlo. Para aclarar esta controversia la ciencia estudia actualmente la respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Cual sería la concentración ideal de sustancias oxidativas que induzca un mínimo daño oxidativo a la estructura celular pero que promueva las funciones protectoras de los oxidantes?
- ¿Qué tan heterogénea es la población con relación a las concentraciones de sustancias oxidativas?
- Será necesario un tamizaje que permita clasificar la población entre alta o baja productora de sustancias oxidativas, con el fin de precisar quienes se beneficia-

rían de la suplementación con antioxidantes?

Una vez se aclaren estos interrogantes se sabrá cuales son las dosis óptimas de antioxidantes, que dependerá de si la persona es alta o baja productora de sustancias reactivas.

### **ANTIOXIDANTES Y ENFERMEDADES AGUDAS: INFECCIÓN y DESNUTRICIÓN**

**Sustancias oxidativas en infección y desnutrición agudas.** El organismo posee una serie de procesos y agentes biológicos que se encargan de neutralizar la acción de los microorganismos invasores. En términos generales hay tres procesos claves que determinan el curso de la invasión de microorganismos en el huésped, esos procesos que se inician con la secreción de citoquinas proinflamatorias como IL-1, IL-6, y  $TNF\alpha$ , son: 1) creación de un ambiente hostil para el patógeno que se logra, entre otras medidas, con el aumento de la fagocitosis y la producción de sustancias reactivas del oxígeno; 2) provisión de nutrientes endógenos para el sistema inmune, de especial importancia el estado corporal de la vitamina A y el cinc, y 3) fortalecimiento del sistema de prevención del daño a tejidos vecinos saludables, por efecto de la respuesta inmune.

Una vez el organismo logra defenderse del patógeno debe promover una respuesta inhibitoria, en la cual se secretan citoquinas anti-inflamatorias como IL-10, glucocor-

ticoides y se expresa ampliamente la defensa antioxidante. Si la respuesta inhibitoria no se logra se produce inmunosupresión, hiperinflamación, daño oxidativo y pérdida excesiva de los componentes tisulares. En sepsis se evidencia un claro imbalance entre citoquinas anti y proinflamatorias y una incapacidad para aumentar la defensa antioxidante (Grimble 2001).

En la respuesta a la infección, la producción de sustancias oxidativas tiene un importante papel pues las células fagocíticas, neutrófilos, macrófagos y otras, nos protegen produciendo una explosión de sustancias oxidativas, principalmente  $O_2^-$  y  $H_2O_2$ .

En el ciclo infección, desnutrición y malabsorción, se ha identificado estrés oxidativo debido al exceso en la producción de sustancias reactivas y la depleción de la defensa antioxidante.

Los niños con desnutrición grave, especialmente de tipo kwashiorkor, tienen bajas concentraciones de nutrientes antioxidantes como vitaminas A, C y E y minerales como cinc y selenio (Albrecht 1995, Ashour 1999), menor concentración de proteínas sintetizadas en el hígado, muchas de las cuales cumplen funciones antioxidantes, incremento en la excreción urinaria de amino ácidos oxidados (Manary 2000), c), disminución del 50% de la capacidad antioxidante del plasma (Fechner 2001) y d) alta peroxidación de lípidos (Sive 1993). De

otra parte los niños con kwashiorkor, presentan una reducción del 60% en los valores de metionina circulante, amino ácido precursor de la cisteína para la síntesis de glutatión (Roe-diger 1995), también tienen menor concentración de glutatión reducido y glutatión peroxidasa en eritrocitos (Reid 2000) y en consecuencia una disminución de la relación NADPH/NADP, que evidencia el estrés oxidativo. (Golden 1998).

La desnutrición y la deficiencia crónica de vitamina E exacerbaban la hipersecreción desde la mucosa del intestino delgado en respuesta a mediadores inflamatorios como la prostaglandina  $E_2$  y a las toxinas bacterianas.

Las infecciones gastrointestinales son potentes estímulos oxidantes, por lo tanto ese ciclo infección, desnutrición, malabsorción puede, mediante un elemento disparador como la explosión oxidativa, conducir a la aparición y prolongación de la diarrea. El mecanismo posible es que las sustancias oxidativas como HOCL y  $NH_2CL$ , son segregadas en gran cantidad por los neutrófilos ante la presencia de microorganismos patógenos y ese exceso de sustancias oxidantes puede introducir al niño en estrés oxidativo. Se sabe también que a mayor daño de las mucosas intestinales es mayor la producción de sustancias oxidativas como malondialdehído (MDA), además aumenta la concentración de xantina oxidasa después de injuria mucosal intestinal con enterotoxinas (Granot 2001).

En niños con desnutrición e infección los micronutrientes como la vitamina A y el cinc tienen no solo un importante papel antioxidante, ellos son en su mayoría moduladores de la respuesta inmunológica y potenciadores de la división celular y reparación de tejidos, por lo tanto el tratamiento con suplementos se ha estudiado teniendo en cuenta todos estos efectos y no exclusivamente su capacidad antioxidante.

La deficiencia de cinc, vitamina A, selenio y hierro puede conducir a inmunodeficiencia, por esto las infecciones se vuelven más frecuentes y más prolongadas en los niños desnutridos y se manifiestan clínicamente por infecciones respiratorias y diarrea.

Los nutrientes actúan como antioxidantes pero también como cofactores de la expresión de citoquinas. Las vitaminas A, E, C, B<sub>2</sub>, B<sub>12</sub> y el ácido fólico, igual que los  $\beta$ carotenos y minerales como cinc, hierro y selenio son al mismo tiempo antioxidantes e inmunomoduladores por lo que influyen en la susceptibilidad del huésped a enfermedades infecciosas y en el curso y las consecuencias de esas enfermedades. (Cunningham-Rundles 2005).

El estrés oxidativo es más pronunciado en infección si concomitantemente hay deficiencia de micronutrientes antioxidantes. El hierro es un cofactor crítico en la función inmune, la anemia por deficiencia de hierro en niños se asocia con reducción de la actividad fagocítica y las

concentraciones de inmunoglobulinas. La deficiencia de hierro daña la respuesta de las células T y la producción de IL-2. El uso de suplementos es controversial pues las bacterias lo atrapan y lo utilizan para su replicación y crecimiento, por esto no se recomienda suplementarlo en niños desnutridos hasta tanto no se haya combatido la infección.

La deficiencia de cinc disminuye la actividad de las citoquinas tipo Th1, reduce la acción de la hormona tiroidea, produce linfopenia, disminuye la efectividad de la inmunidad mediada por células, aumenta la producción crónica de glucocorticoides, acelera la apoptosis de células T y B y disminuye la defensa antioxidante.

La deficiencia de cobre es común en niños con hipoproteïnemia y anemia, produce disminución de la actividad antioxidante, causa neutropenia, y disminuye la producción de IL-2.

La deficiencia de selenio es más común en niños con kwashiorkor, su deficiencia predispone a infecciones virales, afecta la función de los linfocitos y las células asesinas naturales y disminuye la defensa antioxidante.

La deficiencia de vitamina A daña la barrera mucosa y disminuye la función de neutrófilos, macrófagos y de las células asesinas naturales. La deficiencia de esta vitamina afecta tanto la respuesta Th1 como la Th2.

La deficiencia de vitamina E afecta la respuesta de monocitos/macrófagos por su acción antioxidante, disminuye la función de las células T y reduce las concentraciones de IgE.

La vitamina C como sustancia redox influye en la sobrevivencia de las células inmunes. In Vitro activa la expresión de la INOs, regula el proceso fagocítico al disminuir la producción de sustancias reactivas del oxígeno por células fagocíticas.

Este importante papel de los nutrientes antioxidantes en la respuesta inmunológica impulsó, en los últimos años, la investigación sobre su papel protector en enfermedades infecciosas y carenciales utilizando dosis suplementales, las principales aplicaciones clínicas de estos hallazgos se enuncian a continuación.

Suplementación con antioxidantes en enfermedades agudas

**Suplementación con vitamina A.** En el mundo, más de 124 millones de niños tienen déficit de vitamina A; cerca de 5.000 niños quedan ciegos cada año por deficiencia de esta vitamina, la peor situación es en Bangladesh. Se sabe que al mejorar la nutrición de la vitamina A disminuirían 1,3 a 2,5 muertes de niños al año.

La suplementación con Vitamina A reduce la mortalidad infantil en un 23% por disminuir la incidencia de diarrea e infecciones respiratorias. También disminuye la mortalidad materna relacionada con embarazo en un 42% (Ross D. 2002).

Por lo anterior, en el año 2001 la OMS encargó a un grupo de expertos revisar las últimas investigaciones sobre vitamina A, desnutrición e infección, este grupo: The International Vitamin A Consultative Group (IVACG) se planteó como objetivo definir la dosis necesaria de vitamina A para disminuir la mortalidad por enfermedad diarreica e infección respiratoria en poblaciones donde la deficiencia de vitamina A era un problema de salud pública.

La directriz que dió este grupo se orientó en dos sentidos, dosis profilácticas y dosis en patologías principalmente diarrea y desnutrición.

#### **Profilaxis:**

1. En toda población donde la deficiencia de vitamina A sea problema de salud pública, desplazados, refugiados y personas HIV positivos, se debe hacer profilaxis con suplementos de vitamina A. La eficacia de la suplementación con vitamina A es una de las mejores intervenciones en salud pública internacional con menor costo/beneficio.
2. La suplementación debe dirigirse a niños y mujeres en el posparto. En los niños entre 0 y 59 meses la suplementación reduce la mortalidad por disminuir la incidencia de enfermedades infecciosas de amplia endemicidad en niños menores, como diarrea y enfermedades respiratorias bajas. En las mujeres en pos-

parto la suplementación mantiene las reservas de ácido retinoico y mejora el contenido de este nutriente en la leche materna. Aunque las mujeres emba-

razadas se beneficiarían de la suplementación, los riesgos de teratogénesis no permiten su implementación como campaña de salud pública.

Recomendaciones para la suplementación profiláctica de vitamina A. (Ross 2002)

GRUPO DE EDAD	DOSIS (UI)	FRECUENCIA
0-5 meses	50.000	Tres dosis de 50.000 UI en el primer semestre de vida. Cada dosis con la vacuna de polio (semanas 6, 10 y 14)
6-11 meses	100.000	Cada 4 a 6 meses
12 -59 meses	200.000	Cada 4 a 6 meses
Mujeres 15 - 44 años	200.000	Dos dosis de 200.000 UI en las primeras 6 semanas después del parto. Cada dosis se separa de la otra por más de 24 horas.
		Total 400.000 UI

**Tratamiento:**

Las dosis de tratamiento en casos de xerolftalmia corneal activa, desnutrición aguda grave, diarrea y sarampión son las siguientes: (Ahmed 2000, Rollins 2000).

Dosis = tres dosis, cada una según la edad:

0 a 5 meses = 50.000 UI,

6 a 11 meses = 100.000 UI y

12 a 59 meses = 200.000 UI

Las tres dosis se reparten así: la primera el día del diagnóstico de la enfermedad, la segunda al día siguiente y la tercera el día 14, posteriormente el niño debe entrar en el esquema profiláctico.

**Suplementación con cinc.** En los países en vía de desarrollo se ha encontrado amplia deficiencia de cinc, el informe sobre prioridades de investigación en nutrición en América Latina en menores de cinco años (Rivera 2003) identificó el cinc como uno de los micronutrientes prioritarios a investigar. En Colombia se está realizando actualmente la Encuesta Nacional de Nutrición que incluirá la determinación de cinc sérico entre los micronutrientes a evaluar, pero en este momento no existen estadísticas sobre la prevalencia de la deficiencia de cinc en el país. El más reciente estudio de deficiencia de cinc en América Latina se realizó en la población mexicana en el año 2003 que reportó niveles anormalmente bajos de cinc

sérico ( $< 65 \mu\text{g/dL}$ ), en niños menores de 24 meses de edad con una prevalencia de 33.9% y en el grupo de tres a cuatro años de 32.9%; igualmente un análisis de regresión logística demostró que la probabilidad de tener deficiencia de zinc sérico disminuía a medida que el nivel socioeconómico aumentaba ( $\text{OR}=0.44$   $p=0.001$ ) (Villalpando S, 2003).

La investigación sobre suplementos de cinc se ha orientado en los últimos años al papel que tiene este mineral en el crecimiento lineal y las necesidades para evitar retraso en estatura, sin embargo, no hay actualmente políticas de salud pública para suplementar el mineral de manera profiláctica. El uso de suplementos de cinc para tratamiento de enfermedades se ha protocolizado en diarrea y desnutrición aguda grave.

El uso racional de nutrientes específicos para el tratamiento de la diarrea aguda y la desnutrición se basa no solo en sus efectos antioxidantes, además tiene en cuenta su papel en la respuesta inmune, la estructura y la función intestinal y los procesos de recuperación epitelial que puede propiciar el mineral durante el tratamiento.

Una de las razones para suplementar cinc en episodios diarreicos es que las pérdidas del mineral durante la diarrea agravan la deficiencia preexistente. Adicional a lo anterior, los resultados de los estudios sobre suplementación con cinc en niños con diarrea muestran que 16% de

los niños suplementados tenían una recuperación más rápida, se reduce en un 20% la duración de la diarrea y se reduce el gasto fecal en un 31%. Estudios de evaluación del efecto de la suplementación con cinc diario por 14 días, a niños con diarrea, sobre la morbilidad y la mortalidad, encontraron menor incidencia de diarrea, menor duración de la misma, menor necesidad de hospitalización y menor mortalidad por diarrea y neumonía. (Patel 2005)

Por los estudios anteriores la OMS propició en 2001 una reunión de expertos en New Delhi, para que definieran la pertinencia de brindar suplementos de cinc en niños con enfermedad diarreica, las dosis y la forma de suministrarlo; este grupo concluyó que:

- Dar suplementación con cinc en niños mayores de 3 meses con diarrea, es eficaz para reducir efectivamente la duración y la severidad de la diarrea. Se requiere mayor investigación en menores de 3 meses.
- La dosis recomendada es 2 RDA por 14 días. Se expresa la dosis también como 10 a 20 mg/día por 14 días. Finalmente el protocolo fue analizado nuevamente por los expertos en la India y sugirieron 20 mg/día por 7 días
- No hay suficiente evidencia para cambiar la composición de las sales de rehidratación oral e incluir dosis de cinc en su formulación para tratar la deshidratación en diarrea aguda.

- Las sales de cinc recomendadas pueden ser de sulfato, gluconato o acetato
- Motivar a la industria a vender preparados solo de cinc en estas dosis, mientras están disponibles el grupo propone utilizar multi vitaminas y minerales que brinden un RDA y no dar los que contengan hierro junto con cinc por la interferencia en la absorción. (Bhatnagar 2004)

**Desnutrición grave y suplementos con micronutrientes antioxidantes.** Los niños con desnutrición aguda grave se tratan conforme al protocolo que la OMS publico en el año 2000 "Management of the child with serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries" (WHO, 2.000). Este manejo hace parte de una estrategia internacional para disminuir las enfermedades prevalentes de la infancia AIEPI. En dicho protocolo se

hace especial énfasis en el aporte de antioxidantes a los niños con desnutrición grave, ya que como se anotó anteriormente, esta enfermedad tiene una fuerte asociación con estrés oxidativo.

El uso de suplementos de micronutrientes se logra mediante la adición de una solución de electrolitos y minerales a las fórmulas para alimentación. El protocolo recomienda la fórmula F75 para iniciar el tratamiento de recuperación nutricional. Esta fórmula contiene 75 Kcal/100 mL y 0.9 g de proteína por 100 mL. Cuando el niño recupera el apetito se hace un cambio gradual a la fórmula F100 que aporta 100 Kcal/100mL y 2.9 g de proteína por 100 ml para propiciar el crecimiento compensatorio.

A cada 1.000 mL de fórmula para alimentación, se le adicionan 20 mL de la solución concentrada de electrolitos y minerales cuya composición es la siguiente:

	Gramos	mmol/L
Cloruro de Potasio: KCl	89.5	K =300
Citrato de potasio	32.4	K = 300
Cloruro de Magnesio: MgCl <sub>2</sub> . 6H <sub>2</sub> O	30.5	Mg = 150
Acetato de Cinc: Acetato de Zn. 2H <sub>2</sub> O	3.3	Zn = 15
Sulfato de Cobre: CuSO <sub>4</sub> . 4H <sub>2</sub> O	0.56	Cu = 2
Selenato de Sodio	0.01	Na<0.1
Yoduro de potasio	0.005	K<0.1
Agua: Adicionar hasta	1.000 mL	

Además de los electrolitos y minerales, los niños reciben suplementos de vitaminas como la A, en dosis anotada en párrafos anteriores; el ácido fólico, en dosis de 5 mg al momento del ingreso y luego 1 mg al día. Estos suplementos de vitaminas y minerales se suministran desde el momento en que los niños se hospitalizan y se inicia la terapia de recuperación nutricional.

A diferencia de los anteriores micronutrientes, el protocolo de la OMS recomienda administrar hierro a partir del momento en el cual el niño recupera el apetito y empieza a ganar peso, lo que generalmente ocurre al séptimo día de hospitalización. La dosis de hierro se prescribe según la presencia de anemia. Si hay anemia, se brinda durante tres meses 3 mg de hierro/Kg/día, en forma de sulfato ferroso, con dosis máxima de 60 mg/día; si no hay anemia, se suplementa durante dos meses 2 mg de hierro/Kg/día.

Finalmente, en esta revisión se analizan los conocimientos que tenemos hasta la actualidad sobre estrés oxidativo y suplementación con micronutrientes antioxidantes, profundiza en enfermedades crónicas y revisa como modelo el cáncer y la enfermedad cardiovascular, por otro lado revisa el estrés oxidativo en condiciones agudas especialmente en el ciclo desnutrición, malabsorción e infección. No obstante, es claro que la investigación en estrés oxidativo y nutrientes antioxidantes ha avanzado enormemente en otras patologías crónicas degenerativas como las neurológicas y reumatoideas y en muchas de tipo agudo como la otitis, HIV, gastritis por *Helicobacter pilory*, malaria, TBC, hepatitis y dengue, que aunque no son tema de este artículo deben conocerse para entender las perspectivas que tiene la terapia con micronutrientes antioxidantes en el futuro.

## Bibliografía

Albrecht R, Pélissier M A. About the oxidative stress status in children with kwashiorkor. *d:Fd Chem Toxic.* 1995; 33:1081-1083.

Ahmed F, Rahman E, Mahmood C. Vitamin A deficiency in Children whit acute diarrhoea: A community based study in Bangladesh. *J Health Popul Nutr.* 2000; 18(2):119-122

Ashour MN, Salem SI, El-Gadban HM, Elwan NM, Basu TK. Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in Cairo, Egypt. *Eur. J. Clin. Nutr.* 1999; 52:669-673.

Bhatnagar S, Bhandari N, Mouli UC, Bhan MK. Consensus Statement of IAP National Task Force: Status report on management of acute diarrhea. *Indian pediatrics.* 2004;41:335-348.

Cunningham-Rundles S, McNeeley D, Moon A. Mechanisms of nutrient modulation of the immune response. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:1119-28.

Fechner A, Bohme C, Gromer S, Funk M, Schirmer R, Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwashiorkor. *Pediatr Res.* 2001; 49:237-243.

- Golden MHN. Oedematous malnutrition. *British Medical Bulletin*. 1998; 54:433-444.
- Granot E, Binsztok M, Fraser D, Deckelbaum RJ, Weisman Z. Oxidative stress is not enhanced in non-malnourished infant with persistent diarrhea. *J Trop Pediatr*. 2001;47:284-287.
- Greenwald P, McDonald S. Antioxidants in human health. CAB International. 1999.
- Grimble RF. Nutritional modulation of immune function. *Proceedings of the Nutrition Society*. 2001;60:389-397.
- Klassen P, Biesalski H, Mazariegos M, Solomons N, Furst P. Classic dengue fever affects levels of circulating antioxidants. *Nutrition* 2004;20:542-547.
- Manary MJ, Leeuwenburgh C, Heinecke JW. Increased oxidative stress in kwashiorkor. *J Pediatr*. 2000; 137:421-424.
- Morris C, Carson S. Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease : A summary of the evidence U.S. Preventive Services Task Force. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139:56-71.
- Pabón A, Carmona J, Burgos L, Blair S. Oxidative stress in patients with non-complicated malaria. *Clinical Biochemistry*. 2003;36:71-78.
- Patel A, Dhande L, Rawat M. Therapeutic evaluation of zinc and copper supplementation in acute diarrhea in children: double blind randomized trial. *Indian Pediatrics*. 2005;42:433-442.
- Reid M, Badaloo A, Morlese JF, Frazer M, Heird WC, Jahoor F. In vivo rates of erythrocyte glutathione synthesis in children with severe protein-energy malnutrition. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2000; 278:E405-412.
- Rivera J, Uauy R. Foro regional. Desafíos para la investigación en salud y nutrición de los niños en América latina. [http://latinut.net/f\\_global/index.asp](http://latinut.net/f_global/index.asp) (fecha de acceso noviembre de 2003).
- Roediger WEW. New views on the pathogenesis of kwashiorkor: Methionine and other amino acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995;21:130-136.
- Rollins N, Filteau S, Elson I, Pat D, Tomkins A. Vitamin A supplementation of South African children with severe diarrhoea: optimum timing for improving biochemical and clinical recovery and subsequent vitamin A status. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:284-289.
- Ross D. OMS. Proceedings of the XX International Vitamin A consultative Group Meeting. Recommendations for vitamin A supplementation. *J Nutr* 2002;131:2902s-2906s.
- Salganik RI. The Benefits and Hazards of Antioxidants: Controlling Apoptosis and Other Protective Mechanisms in Cancer Patients and the Human Population. *Journal of the American College of Nutrition*, 2001;20(90005): 464S-472S.
- Sive AA, Subotzky BF, Halan H, Dempster WS. Red blood cell antioxidant enzyme concentration in kwashiorkor and marasmus. *Ann. Trop. Paediatr*. 1993; 13:33-38.
- U.S. preventive Services Task Force. Routine vitamin supplementation to prevent cancer and cardiovascular disease: recommendations and rationale. *Annals of Internal Medicine*. 2003;139:51-55.
- Villalpando S, Garcia A, Ramirez C. Estado nutricional de hierro zinc y yodo en niños menores de 12 años y en mujeres de 12 a 49 años de edad en México. Una encuesta probabilística nacional. *Salud publica Mex*. 2003;45(sup4):S520-S529.
- World Health Organization. Management of the child with serious infection or severe malnutrition. Guidelines for care at the first-referral level in developing countries (WHO/FCH/CAH/00.1). Geneva:WHO, 2000.