

La deficiencia de zinc: un problema global que afecta la salud y el desarrollo cognitivo

*Claudia Restrepo Caro, María Del C. Coronell, Julia Arrollo, Gisela Martínez,
Lucia Sánchez Majana, Luz Adriana Sarmiento-Rubiano.*

Universidad Metropolitana. Fundación Hospital Universitario Metropolitano.
Barranquilla, Colombia.

RESUMEN La deficiencia de zinc afecta aproximadamente un tercio de la población mundial, principalmente en los países en vía de desarrollo, en las áreas rurales y en las comunidades más pobres, donde constituye un importante factor de riesgo asociado a enfermedad. En este trabajo se realiza una revisión de los avances científicos que han permitido conocer el papel fundamental del zinc en el control de la neurogénesis, el funcionamiento del cerebro y el desarrollo cognitivo. Con el fin de generar en los profesionales de salud, interés por la investigación de los efectos de la deficiencia de zinc en el desarrollo neurológico y cognitivo y su impacto negativo en el desarrollo cultural, social y económico de los pueblos.

Palabras clave: Zinc, micronutrientes, deficiencia, cognición, nutrición.

SUMMARY. Zinc deficiency: A global problem that affect the health and cognitive development.

The zinc deficiency affects approximately a third of the world population, principally in the developing countries, the rural areas and in the poorest communities, where this micronutrient deficiency is one of the most prevalent risk factor for nutrient-related diseases. This paper compiles scientific advances about the key role of the essential trace element zinc in the neurogenesis control, brain function and cognitive development. The aim of this work is to generate in health professionals, interest about the zinc deficiency effects in neuro-intellectual development and its negative impact in the cultural, economic and social development of the countries.

Key words: Zinc, micronutrients, deficiency, cognition, nutrition.

INTRODUCCIÓN

Los micronutrientes son compuestos esenciales para la vida, participan en la mayoría de las funciones metabólicas, fisiológicas, crecimiento, desarrollo, la utilización adecuada de los macronutrientes y los mecanismos de inmunidad entre otros (1). El zinc es el oligoelemento intracelular más abundante en el cuerpo humano, cumple funciones catalíticas, estructurales, de regulación, forma parte integral de muchos tejidos, de un gran número de metaloproteínas con actividad catalítica y de cofactores de transcripción, siendo fundamental para la síntesis de biomoléculas como el ADN

y las proteínas, así como para la degradación de las mismas (2). Especial interés ha despertado en los últimos años el estudio del zinc y su papel en el desarrollo y funcionamiento del cerebro, dando lugar a la publicación de numerosos estudios que aportan valiosa información para el entendimiento de las complejas interacciones de este micronutriente con las estructuras cerebrales y su influencia en las actividades neuronales.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su informe de salud del año 2002 y basado en los datos de disponibilidad alimentaria por regiones, calcula que la deficiencia de zinc afecta cerca de la tercera parte de la población

mundial y aunque la deficiencia severa de este micronutriente es raramente observada, las deficiencias moderadas están presentes con diferencias regionales en un rango entre el 4% y el 70%, siendo las personas de bajos niveles socio económicos las más afectadas (3). En América Latina más del 50% de la población se encuentra en alto riesgo de deficiencia de zinc, siendo mayores las prevalencias en las zonas rurales que en las urbanas (4). En Colombia, de acuerdo a los resultados de la última encuesta Nacional de la Situación Nutricional (ENSIN 2010), el 43,3% de los niños entre 1 a 4 años tienen deficiencia de zinc, siendo las regiones Amazonia y Orinoquia las más afectadas (60.4%) (5).

En las regiones con alta prevalencia de deficiencia de zinc, la carencia de este micronutriente desde los primeros años de vida de las personas, les genera alteraciones en su desarrollo físico y cognitivo que estarán presentes durante toda la vida, manifestándose en un deficiente desempeño intelectual y productivo. Algunos estudios relacionan de manera directa las condiciones de pobreza y desnutrición, con un escaso desarrollo integral de las personas el cual es transmitido de generación en generación, involucrando las sociedades en un círculo de pobreza y subdesarrollo difícil de superar (6).

En las últimas décadas, los analistas socioeconómicos incluyen el capital humano en relación a su nivel educativo y habilidades laborales y cognitivas, como un aspecto fundamental para el desarrollo tecnológico, económico y social de los pueblos, relacionando la rápida evolución de importantes potencias económicas mundiales con el nivel educativo y cognitivo de sus gentes (7). Aun no se han establecido relaciones directas que permitan evaluar la influencia de la deficiencia de zinc en el escaso desarrollo social y económico de las regiones en las que esta deficiencia es altamente prevalente.

El zinc en la salud humana.

La importancia del zinc en la salud humana, fue inicialmente descrita en los años 60, con la

publicación de estudios que planteaban la posible relación entre la deficiencia de este micronutriente con el enanismo por causas nutricionales en adolescentes, hipótesis que motivo la realización de diversos estudios que fueron dilucidando solo hasta finales de los años 90, el papel fundamental del zinc en el desarrollo y la salud humana (8). Actualmente se conoce que las manifestaciones clínicas de la deficiencia de zinc incluyen baja estatura, hipogonadismo en hombres, desordenes de la piel como la dermatitis postular, alopecia, mala cicatrización, deterioro de las funciones cognitivas, diarrea, deficiencia de la inmunidad celular que conlleva a la presencia frecuente de infecciones, entre otros; cuya intensidad varía de acuerdo a si la deficiencia es moderada o severa, pudiendo llegar incluso a la mortalidad (9). Se calcula que la deficiencia de zinc está asociada al 16% de las infecciones del tracto respiratorio superior y al 10% de los episodios de enfermedad diarreica que se presentan a nivel mundial (3).

Trastornos hereditarios relacionados con la mala absorción de zinc como la acrodermatitis enteropática, desorden autosómico recesivo debido a la mutación del gen SLC39A4 que codifica para el transportador de zinc Zip4, causante de una patología caracterizada por dermatitis periorificial acral, alopecia y diarrea, afectan a 1 de cada 500.000 niños en el mundo (10). Formas no heredadas de esta enfermedad se pueden presentar en niños y adultos con deficiencias nutricionales graves de este micronutriente como consecuencia principalmente de un desorden gastrointestinal de base.

El zinc es fundamental en la regulación de la inmunidad innata y adaptativa por intervenir en mecanismos inmunes como: (i) la producción de citoquinas como las interleuquinas IL-6, IL-1 β y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), indispensables para la comunicación celular; (ii) mediante la regulación de la capacidad de respuesta de las células accinas naturales, conocidas como "Natural Killer", fundamentales en la eliminación de células dañadas o

cancerígenas; (iii) al afectar la maduración de las células dendríticas y la expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad y (iv) al intervenir en la maduración de los linfocitos T y B y en la producción de anticuerpos (11).

Alteraciones en la inmunidad intestinal causados por la deficiencia de zinc generan un aumento en el riesgo de padecer diarreas de origen infeccioso y de mayores complicaciones en enfermedades intestinales inflamatorias como la enfermedad celiaca y la enfermedad de Crohn (12). Se conoce además que a nivel intestinal la deficiencia de zinc altera la adsorción de agua y electrolitos lo cual constituye un mecanismo adicional en la producción de diarrea (13)

Actualmente y gracias a los avances en las técnicas moleculares, se ha podido establecer que el zinc juega un papel fundamental en los mecanismos de proliferación celular y apoptosis. El zinc al unirse a residuos de los aminoácidos cisteína e histidina de algunas proteínas, les permite la adecuada conformación de dominios específicos llamados “dedos de zinc”, que actúan como sitios de unión a ácidos nucleicos, otras proteínas e incluso lípidos, pudiendo así cumplir funciones biológicas, relacionadas con el crecimiento celular, desarrollo sexual y crecimiento neuronal (14). Los receptores de las hormonas esteroideas, por ejemplo, tienen estructuras de esta naturaleza que permiten la unión al ADN de estos importantes reguladores transcripcionales de genes que intervienen en el ciclo celular (15).

Experimentalmente se han podido establecer relaciones directas entre la deficiencia de zinc y patologías como el cáncer, Alder y colaboradores (16) por ejemplo, encontraron que en el carcinoma de células escamosas de esófago de ratas deficientes de zinc, se presenta un aumento en la expresión de microRNAs, debido a alteraciones en la expresión del gen de codifica para estos importantes controladores post transcripcionales de la actividad celular,

confirmando además que la suplementación con zinc reduce significativamente esa anomalía en los animales.

Estudios en modelos animales deficientes de zinc han permitido demostrar que la suplementación con este micronutriente, acelera y potencia los efectos de la terapia antidepresiva y aumenta la expresión en el hipocampo del factor neurotrópico derivado del cerebro descrito con la abreviatura BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor), proteína relacionada con el crecimiento y diferenciación de las células neuronales y la aparición de nuevas sinapsis (17). En ratas deficientes de zinc que manifestaron trastornos en la memoria y la capacidad de aprendizaje, se logró demostrar que la suplementación con este micronutriente no solo recupera las capacidades cognitivas de los animales, si no que mejora los daños estructurales causados por la deficiencia en las células neuronales (18). En la enfermedad de Alzheimer, se ha observado que alteraciones en la homeostasis del zinc en las células del hipocampo, son una de las principales causas de la formación de placas neuríticas por depósitos extracelulares de beta-amiloide, características de la enfermedad (19).

Fuentes nutricionales de zinc

El zinc se encuentra en abundantes cantidades en los alimentos de origen animal, como carnes de vacuno o porcino (2.9–4.7 mg/100 g), pollo (1.8-3.0 mg/100g), pescados y mariscos (0.5–5.2 mg/100g), productos lácteos como leche y queso (0.4–3.1 mg/100g) y en vegetales como cereales integrales (0.5–3.2 mg/100g) y algunos frutos secos (2.9–7.8 mg/100g), sin embargo su biodisponibilidad es mayor en los alimentos de origen animal, ya que además de contener zinc proporcionan la cantidad necesaria de lisina que permite su solubilidad y buena absorción (20). En alimentos como cereales, leguminosas y oleaginosas, que tienen alto contenido de ácido fítico, poderoso quelante de cationes bivalentes, la absorción de zinc y otros oligoelementos es inhibida debido a la formación de compuestos

insolubles que son eliminados en las heces (21).

La biodisponibilidad y absorción del zinc en la dieta se establece por la relación molar fitato/zinc, que cuando es superior a 20 se asocia con mala absorción de este micronutriente. En América Latina y el Caribe se calcula que la relación molar de consumo fitato/zinc es de aproximadamente 21.1 ± 6 por lo que un alto porcentaje de la población que se encuentra en riesgo de deficiencia de zinc (22).

La ingesta diaria recomendada de zinc, debe ser determinada para cada población de acuerdo a la edad, el sexo y a la evaluación de su biodisponibilidad alimentaria en relación a los componentes de la dieta, teniendo en cuenta la relación molar fitato:zinc (23). En general las recomendaciones establecidas por el IZiNCG (International Zinc Nutrition Consultative Group) en relación a la ingesta diaria son: para niños entre 6 a 11 meses 4-5 mg, de uno a tres años de edad 3 mg, menores de 13 años 6-9 mg, mujeres adultas 8-9 mg, embarazadas 10-13 mg, lactantes 9-10 mg y hombres adultos 13-19 mg (20).

La intoxicación con zinc provoca náuseas, vómito, diarrea y fatiga, pero es muy poco frecuente, ya que requiere del consumo de cantidades entre 225 a 450 mg de zinc, la intoxicación crónica por el consumo continuo de dosis superiores a 100 mg /día en adultos, puede causar deficiencia de cobre o hierro por inhibición competitiva de su absorción. Dosis entre 25 a 35 mg/día en adultos no representan ningún riesgo (20).

El zinc en el Sistema Nervioso Central

El zinc en el sistema nervioso central se encuentra concentrado en las vesículas sinápticas de las neuronas glutamatérgicas, grupos neuronales que utilizan el ácido glutámico como neurotransmisor y que representan dos tercios de las neuronas de la corteza cerebral, estas neuronas tienen una función importante en la potenciación de la memoria a largo plazo y el

aprendizaje y es por ello que muchos estudios relacionan la deficiencia de zinc no solo con enfermedades degenerativas sino con el retraso cognitivo en niños y adolescentes (24,25). Solo hasta las últimas décadas se ha podido demostrar experimentalmente la importancia del zinc en muchos procesos neuronales, pero aún no se han dilucidado completamente los mecanismos moleculares por los cuales el zinc interviene en el desarrollo cognitivo.

La concentración de zinc en todo el Sistema Nervioso Central (SNC) adulto es cerca de 10 mg/g de tejido y dentro de la célula neuronal es de aproximadamente 150 mM. El zinc en el cerebro está distribuido de la siguiente manera: el 80% está unido a proteínas transportadoras y se conoce como la forma inactiva; el 20% restante se encuentra en forma libre o quelable, de este, aproximadamente la mitad (10% del total) está libre en el espacio interneuronal y el otro 10% está dentro de las vesículas sinápticas de las neuronas glutamatérgicas, que es donde se encuentra almacenado junto con el ácido glutámico, principal neurotransmisor de este grupo neuronal (26). Las neuronas que contienen zinc libre se encuentran principalmente en el hipocampo, aunque también existen en la corteza cerebral, la amígdala y el bulbo olfatorio. El transporte del zinc del plasma al líquido cefalorraquídeo y al espacio extracelular del cerebro es regulado por la barrera hematoencefálica (27).

La homeostasis del zinc en el cerebro está íntimamente relacionada con la actividad de sus proteínas transportadoras, existen dos familias de proteínas encargadas del transporte de zinc, las ZnT que reducen las concentraciones de zinc a nivel citoplasmático por promover su salida al espacio extracelular o su entrada a las vesículas intracelulares; y las proteínas transportadoras Zip que promueven la entrada del zinc extracelular o su salida de las vesículas para aumentar las concentraciones citoplasmáticas (28).

El zinc está presente en la regulación de

importantes procesos cerebrales. Un estudio de la neurogenesis en ratas, demostró que la deficiencia de este micronutriente reduce significativamente la expresión de receptores del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) en las células precursoras neuronales del hipocampo, receptores que son fundamentales para la unión al DNA de co-activadores y co-represores transcripcionales de genes involucrados en la progresión del ciclo celular (29). Se ha podido observar que ratas alimentadas durante tres semanas con una dieta deficiente de zinc, mostraron una reducción significativa de la neurogénesis en el hipocampo y un incremento de la apoptosis con aumento de la caspasa 3 y el factor inductor de apoptosis (AIF), factores apoptóticos relacionados con la activación de la vía intrínseca por daño en el ADN (30).

Durante la embriogénesis del SNC, se ha descrito que la deficiencia de zinc disminuye la expresión de nestina, proteína fundamental para la proliferación y diferenciación de las células madre neurales (neural stem cells), evidenciando la importancia de este micronutriente en el adecuado crecimiento y desarrollo del cerebro fetal, principalmente en el tercer trimestre de gestación (31,32).

El glutatión es el principal antioxidante y protector contra el estrés oxidativo en el cerebro y alteraciones en su actividad están relacionadas con enfermedades neurodegenerativas como la esquizofrenia, el Parkinson y la isquemia cerebral. Experimentos in vitro, han demostrado que bajos niveles de zinc afectan la síntesis de glutatión en las células neuronales a nivel transcripcional y post transcripcional con un aumento de la sensibilidad neuronal al estrés oxidativo (33).

La Neurona Glutamatérgica

Las neuronas glutamatérgicas denominadas así por que utilizan el ácido glutámico como neurotransmisor, representan dos tercios de las neuronas de la corteza cerebral, también llamadas “contenedoras de zinc” por las

altas concentraciones de este elemento en su citoplasma, estas neuronas tienen una función importante en la potenciación de la memoria a largo plazo (LTP), el aprendizaje y los procesos cognitivos (24).

En el cuerpo neuronal, las vesículas contenedoras de zinc y glutamato son ensambladas en el aparato de Golgi, para luego, moverse a través del axón a la terminal pre sináptica, donde por exocitosis y posterior a un estímulo nervioso, liberan zinc y glutamato a la hendidura, elementos que luego son captados por los sitios de unión ionotróficos y metabotrópicos en los receptores de la membrana post sináptica. Existen tres tipos de receptores ubicados en las terminales sinápticas y post sinápticas capaces de captar el zinc y el glutamato libres en la hendidura y su nombre se deriva de sus agonistas sintéticos, NMDA (N-metil-D-aspartato), AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazole propionato) y kainato. El NMDA es el que tiene mayor importancia porque posee el más alto número de sitios de unión para el glutamato y el zinc (24).

La estrecha relación del zinc y el neurotransmisor glutamato, que en estas neuronas están almacenados y son liberados de manera conjunta, demuestran la importancia del zinc en la sinapsis glutamatérgica y relacionan su función con los procesos bioquímicos de mielinización, liberación de neurotransmisores y modulación de la excitabilidad neuronal, participando activamente en los procesos cognitivos (34). El zinc permite la prolongación del estímulo excitatorio ya que modula la liberación del glutamato como neurotransmisor propiciador del estímulo y del ácido gama amino butírico (GABA) como inhibidor (35).

Plasticidad Neuronal, zinc y aprendizaje

Hace más de un siglo el anatomista español Santiago Ramón y Cajal, quien con su descripción del funcionamiento del cerebro revolucionó el campo de las neurociencias, relacionó el proceso

de aprendizaje con cambios en las sinapsis, idea que actualmente es considerada la base celular del aprendizaje, aunque aún no se conozcan completamente los mecanismos ni las bases moleculares que la sustentan (36). Estudios realizados en la última década sugieren que las sinapsis en el hipocampo son selectivamente modificadas durante la adquisición de diferentes tipos de aprendizaje (37) y que la modificación sináptica podría estar dada por el fortalecimiento de las conexiones sinápticas existentes o por un aumento en el número de estas (38,39) la capacidad cerebral de utilizar mecanismos de adaptación funcional, mediante la prolongación del estímulo excitatorio, para promover cambios estructurales en la célula capaces de minimizar los daños después de una lesión, aumentar la red neuronal en la habilidad para adquirir nuevos conocimientos y adaptarse a diversas circunstancias es lo que podríamos definir como plasticidad neuronal (40). La estimulación neuronal que genera una potenciación de la actividad sináptica capaz de mantenerse durante un tiempo mayor a la provocada por el estímulo, se conoce como potenciación a largo plazo (PLP) y es considerada el mecanismo base para la memoria y el aprendizaje (35). La PLP está dada por un incremento en la concentración del neurotransmisor a nivel celular, causado por un aumento de la permeabilidad de los receptores post sinápticos, principalmente los NMDA (N-metil-D-aspartato) que tienen especial afinidad por el glutamato como neurotransmisor y de cuya actividad es el zinc uno de los principales reguladores (41,42).

La PLP promueve la proliferación y supervivencia celular por mecanismos que involucran además de la activación de los receptores NMDA, el aumento en el cerebro de los niveles del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (FNDCC), el cual es capaz de unirse al receptor tirosina kinasa TrkB, presente en las membranas celulares de las células neuronales y

de las células madres neuronales en el hipocampo, activando mecanismos de señalización celular que conllevan a la diferenciación y crecimiento neural (43).

Aunque en los últimos años se han realizado importantes avances en el intento de esclarecer completamente la relación directa entre el zinc y el desarrollo cognitivo, muchos de los adelantos han sido logrados gracias a experimentos *in vitro* en cultivos celulares o modelos animales; pero existen pocos estudios en humanos que establezcan la relación directa entre el zinc y el desarrollo cognitivo. Generalmente los estudios del efecto del zinc en humanos, consisten en la evaluación de la respuesta fisiológica o comportamental a la suplementación nutricional con una cantidad determinada de zinc, en una población vulnerable o sospechosa de deficiencia, ya que las variaciones biológicas de las concentraciones de zinc, no siempre son fácilmente cuantificables, más aun cuando son a nivel cerebral. En la tabla 1 se referencian algunos de los estudios publicados entre los años 2001 a 2013, que permiten mostrar cómo ha sido evaluado el efecto de la suplementación con zinc en el desarrollo cognitivo por diversos autores.

Actualmente la Neurociencia Cognitiva busca relacionar directamente la función cerebral con las actividades mentales cognitivas (percepción, atención, memoria, lenguaje, razonamiento, coordinación visual, etc) (50). El desarrollo cognitivo, según la teoría de Piaget, ocurre con la reorganización de las estructuras mentales como consecuencia de procesos adaptativos al medio, a partir de la asimilación de experiencias y acomodación de las mismas de acuerdo con las estructuras cognitivas previas (51), desarrollo que finalmente estaría reflejado en el mejor desempeño de las actividades mentales. Los test utilizados para determinar la eficacia de la suplementación nutricional en el desarrollo cognitivo, se basan en la evaluación de aptitudes, conocimientos y capacidades, mediante una serie de preguntas o

TABLA 1. Estudios que relacionan la suplementación nutricional con zinc con mejoras en el desarrollo cognitivo.

Referencia	Población estudiada	Suplementación con zinc	Resultado de la evaluación cognitiva
(44)	150 neonatos. En Chile.	5 mg/día de zinc	Mejóro su desarrollo mental y moto ro evaluado a los 6 y 12 meses de edad mediante la escala II de Bayley
(45)	400 jóvenes con Déficit de Atención y Trastorno de Hiperactividad (ADHD). En Turquía.	150 mg/día sulfato de zinc (equivalente a 40 mg de zinc) durante 12 semanas	El zinc mejoro los síntomas de hiperactividad, impulsividad y manejo social de los jóvenes con ADHD. Evaluado mediante la escala ADHD, la escala de evaluación de Conners para docentes adaptada para Turquía, y la escala para padres de DuPaul
(46)	114 niños entre 9 y 30 meses. En Jamaica	10 mg/día zinc durante 6 meses	La suplementación con zinc mejora la coordinación ojo mano en los niños determinada mediante la escala de Desarrollo Mental de Griffith.
(47)	387 adultos entre 55 y 87 años. En Italia- Francia.	15 o 30 mg/día de zinc	Con 3 y 6 meses de suplementación, mejoró memoria visual, atención y tiempo de reacción, evaluados mediante el test neuropsicológico de Cambridge
(48)	163 neonatos 87 grupo experimental. En Cuba.	10 mg/día durante 6 meses	Se observó un aumento en el desarrollo psicomotor de los niños suplementados con zinc durante los primeros 6 meses de vida, medido con la escala de Bayley
(49)	36 escolares entre 6 a 9 años. En Brasil.	5 mg /día de zinc durante tres meses	La suplementación con zinc mejoró capacidades cognoscitivas específicas, determinadas mediante la escala de Inteligencia Wechsler -Niños (WISC-III)

Estudios realizados en diferentes países a diferentes grupos poblacionales entre los años 2001 y 2013, que relacionan cambios comportamentales y en las actividades mentales cognitivas como respuesta a la suplementación nutricional con zinc.

tareas a las que se somete el objeto de estudio y que reflejan cambios en el desempeño de las actividades mentales y cuyos resultados se comparan con un grupo de referencia.

La deficiencia de un micronutriente a consecuencia de su escasa ingesta o poca asimilación, generalmente está acompañada de otras carencias nutricionales que afectan

también el desarrollo físico y cognitivo. Existen estudios que relacionan la suplementación con otros micronutrientes con mejoras en el desarrollo cognitivo, Falkingham y colaboradores evaluaron 14 estudios relacionados con el efecto de la suplementación con hierro en el desarrollo cognitivo, encontrado que en mujeres y adolescentes independiente de los niveles

iniciales de hierro sérico, la suplementación mejora la atención y concentración, y que en mujeres y niños con estado anémico de base, el hierro mejora el coeficiente intelectual (52). Deficiencias de yodo, elemento fundamental en la síntesis de hormonas tiroideas esenciales en el funcionamiento y regulación del organismo, también se han relacionado con retraso en el desarrollo cognitivo (53). Respecto a la suplementación con vitamina B12 o ácido fólico, un meta análisis de la información disponible en las bases de datos reporta algunos estudios que relacionan su suplementación con efectos en la función cognitiva, aunque no se ha encontrado evidencia suficientemente sólida que reafirme dichas relaciones (54,55). Sin embargo el papel fundamental del zinc en la dinámica neuronal y su influencia en el mantenimiento de la potenciación a largo plazo, demostradas experimentalmente, hacen que sea este micronutriente el que de forma más directa permite establecer relaciones entre su suplementación y mejoras en el desarrollo cognitivo.

CONCLUSIONES

Una buena nutrición es fundamental en todas las etapas de la vida, permite el desarrollo físico, mental y el adecuado desempeño social de las personas, sin embargo, es durante los primeros años de vida cuando el cerebro está en su mayor etapa de desarrollo, se construyen gran parte de las estructuras mentales y se adquieren muchas de las habilidades cognitivas fundamentales para la adecuada interacción y adaptación al entorno durante toda la vida. En el mundo a pesar de los logros en las dos últimas décadas por combatir el hambre extrema, las deficiencias de micronutrientes y en especial de zinc siguen siendo un importante problema de salud pública, principalmente en los países en desarrollo.

Teniendo en cuenta la importancia del zinc en los procesos de proliferación celular neuronal, desarrollo del cerebro, desarrollo cognitivo y aprendizaje, es posible afirmar

que las deficiencias de este micronutriente que afectan de forma sensible la salud y el desarrollo cognitivo de los niños, tienen a futuro efectos en el desempeño intelectual, laboral y los años de vida productiva en los adultos. Lamentablemente se desconoce el efecto real de la deficiencia de zinc en el desarrollo social y económico de las regiones donde es altamente prevalente, así como tampoco se ha calculado los beneficios de la suplementación nutricional con zinc en el desarrollo del capital humano en relación a sus capacidades cognitivas y a sus potencialidades, que a futuro mejoraran su desempeño social y productivo generando desarrollo regional.

Resulta entonces interesante evaluar cuál podría ser la influencia de las deficiencias de zinc y de los programas de suplementación nutricional con zinc en el propósito de superar las desigualdades sociales y económicas de algunas regiones. En este contexto, se pretende con este artículo motivar a los profesionales de salud para la creación de proyectos de investigación que permitan dar respuesta a los grandes interrogantes que sobre este micronutriente se tiene actualmente y plantear las mejores estrategias de suplementación con zinc, en un enfoque multidimensional en pro del desarrollo social de las comunidades vulnerables.

REFERENCIAS

1. Nriagu J. Zinc deficiency in human health. *Sch Public Heal*. 2007;1–8. Disponible en: [http://www.extranet.elsevier.com/homepage_about/mrwd/nvrn/zinc Deficiency in Humans.pdf](http://www.extranet.elsevier.com/homepage_about/mrwd/nvrn/zinc%20Deficiency%20in%20Humans.pdf)
2. Caulfield LE, Black RE. Zinc Deficiency. *Comp Quantif Heal Risks Glob Reg Burd Dis*. 2004;257–80.
3. Guilbert JJ. The world health report 2002 - reducing risks, promoting healthy life. *Educ Health (Abingdon)*. 2003;16(2):230.
4. Cediél, G., Olivares, M., Brito, A., Cori, H., & de Romana, D. L. Zinc deficiency in Latin America and the Caribbean. *Food and Nutrition Bulletin*. 2015; 36(2 suppl):129-138.
5. Instituto Colombiano de Bienestar Familiar.

- Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010 - ENSIN Bogotá; 2010
6. Grantham-McGregor, S., Cheung, Y. B., Cueto, S., Glewwe, P., Richter, L., Strupp, B. Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. International Child Development Steering Group. *The Lancet*. 2007; 369(9555): 60-70.
 7. Barro, Robert J., and Jong Wha Lee. "A new data set of educational attainment in the world, 1950–2010." *J.Jdeveco*; 2013: 184-198.
 8. Hambidge M. Zinc and Health : Current Status and Future Directions Human Zinc Deficiency 1. *Am Soc Nutr Sci*. 2000;1344–9.
 9. Health H, Prasad AS. Discovery of Human Zinc Deficiency : Its Impact on Human Health and Disease. *Adv Nutr*. 2013;4:176–90.
 10. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, Fazel N. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol*. 2007;56:116–124
 11. Bonaventura P, Benedetti G, Albar de F, Miossec P. Zinc and its role in immunity and inflammation. *Autoimmun Rev*. 2015;14(4):277–85.
 12. Abbey N. Folsom KNG and JI. Zinc as a Modulator of Chronic, Inflammatory Intestinal Disorders with Focus on Celiac Disease, Inflammatory Bowel Syndrome and Crohn's Disease. *J Nutr Food Sci*. 2012;02(10):100-116.
 13. Ghishan, Fayez K. "Transport of electrolytes, water, and glucose in zinc deficiency." *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr*. 3.4 (1984): 608-612.
 14. Maret, Wolfgang. "Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life." *Advances in Nutrition: AIRJ*. 2013;4.1: 82-91.
 15. Jacques A, Mettra B, Lebrun V, Latour JM, Sénèque O. On the design of zinc-finger models with cyclic peptides bearing a linear tail. *Chem - A Eur J*. 2013;19(12):3921–31.
 16. Alder, H., Taccioli, C., Chen, H., Jiang, Y., Smalley, K. J., Fadda, P. Dysregulation of miR-31 and miR-21 induced by zinc deficiency promotes esophageal cancer. *Carcinogenesis*. 2012; 33(9):1736-1744.
 17. Sowa-Kućma M, Legutko B, Szewczyk B, Novak K, Znojek P, Poleszak E, et al. Antidepressant-like activity of zinc: Further behavioral and molecular evidence. *J Neural Transm*. 2008;115(12):1621–8.
 18. Yu X, Jin L, Zhang X, Yu X. Effects of maternal mild zinc deficiency and zinc supplementation in offspring on spatial memory and hippocampal neuronal ultrastructural changes. *Nutrition*. 2013;29(2):457–61.
 19. Powell, Saul R. "The antioxidant properties of zinc." *J Nutr*. 2000;1447S-1454S.
 20. Hotz C, Brown KH. Assessment of the Risk of Zinc Deficiency in Populations and Options for Its Control. *Contents Int Zinc Nutr Consult Gr (IZiNCG)*. 2004;25:91–204.
 21. Brnic M, Wegmüller R, Zeder C, Senti G, Hurrell RF. Influence of Phytase, EDTA, and Polyphenols on Zinc absorption in Adults from Porridges Fortified with Zinc Sulphate or Zinc Oxide. *J Nutr*. 2014;144(9):1467–73.
 22. Brown K. H., Wuehler S. E., Peerson J. M. The importance of zinc in human nutrition and estimation of the global prevalence of zinc deficiency. *Food and Nutrition Bulletin*. 2001; 22(2):113-125.
 23. Lönnerdal, B. O. "Dietary factors influencing zinc absorption." *J Nutr*. 2000; 1378S-1383S.
 24. Frederickson CJ, Koh J-Y, Bush AI. The neurobiology of zinc in health and disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(6):449–62. Disponible en: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrn1671>
 25. Golub, M. S., et al. "Developmental zinc deficiency and behavior." *J Nutr*. 1995; 125.8 Suppl: 2263.
 26. Florianczyk, B. "Role of Zinc in nervous system cells." *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2011, vol. 5, no 1.
 27. Levenson CW, Morris D. Zinc and Neurogenesis: Making New Neurons from Development to Adulthood. *Adv Nutr An Int Rev J*. 2011;2(2):96–100.
 28. Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian Zinc Transporters. *Annu Rev Nutr*. 2004;24(1):151–72. Disponible en: <http://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132402>
 29. Gower-Winter SD, Corniola RS, Morgan TJ, Levenson CW. Zinc deficiency regulates

- hippocampal gene expression and impairs neuronal differentiation. *Nutr Neurosci*. 2013;16(4):174–82. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23582512>
30. Gao HL, Zheng W, Xin N, Chi ZH, Wang ZY, Chen J, et al. Zinc deficiency reduces neurogenesis accompanied by neuronal apoptosis through caspase-dependent and -independent signaling pathways. *Neurotox Res*. 2009;16(4):416–25.
 31. Wang FD, Bian W, Kong LW, Zhao FJ, Guo JS, Jing NH. Maternal zinc deficiency impairs brain nestin expression in prenatal and postnatal mice. *Cell Res*. 2001;11(2):135–41. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11453545>
 32. Coban Z, Guran S, Sagaltici A. In vitro effects of zinc and folic acid on the expressions of Neurogenin 3, Kruppel-like factor 4, c-Myc, Nanog, Nestin and POU class 5 homeobox 1 genes. *J Exp Integr Med*. 2015;5(2):75.
 33. Omata Y, Salvador GA, Supasai S, Keenan AH, Oteiza PI. Decreased zinc availability affects glutathione metabolism in neuronal cells and in the developing brain. *Toxicol Sci*. 2013;133(1):90–100.
 34. Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Zinc and Health : Current Status and Future Directions Importance of Zinc in the Central Nervous System : The Zinc-Containing. *J Nutr*. 2000;1471–83.
 35. Vergnano AM, Rebola N, Savtchenko LP, Pinheiro PS, Casado M, Kieffer BL, et al. Zinc dynamics and action at excitatory synapses. *Neuron*. 2014;82(5):1101–14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.034>
 36. García Segura LM. Ramón y Cajal y la neurociencia del siglo XXI. *Jano*. 2005;1.583:16–22.
 37. Gruart A, Leal-Campanario R, López-Ramos JC, Delgado-García JM. Functional basis of associative learning and their relationships with long-term potentiation evoked in the involved neural circuits: Lessons from studies in behaving mammals. *Neurobiol Learn Mem*. 2015;124:3–18.
 38. Chau LS, Prakapenka A V., Zendeli L, Davis AS, Galvez R. Training-dependent associative learning induced neocortical structural plasticity: A trace eyeblink conditioning analysis. *PLoS One*. 2014;9(4).
 39. Chau LS, Davis AS, Galvez R. Neocortical synaptic proliferation following forebrain-dependent trace associative learning. *Behav Neurosci*. 2013;127(2):285–92. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23398434>
 40. Nakashima AS, Dyck RH. Zinc and cortical plasticity. *Brain Res Rev*. 2009;59(2):347–73.
 41. Izumi Y, Auberson YP, Zorumski CF. Zinc modulates bidirectional hippocampal plasticity by effects on NMDA receptors. *J Neurosci*. 2006;26(27):7181–8.
 42. Paoletti P, Bellone C, Zhou Q. NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci*. Nature Publishing Group; 2013;14(6):383–400. disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23686171>
 43. Cho T, Ryu JK, Taghibiglou C, Ge Y, Chan AW, Liu L, et al. Long-Term Potentiation Promotes Proliferation/Survival and Neuronal Differentiation of Neural Stem/Progenitor Cells. *PLoS One*. 2013;8(10).
 44. Castillo-Durán C, Perales CG, Hertrampf ED, Marín VB, Rivera F a., Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr*. 2001;138(2):229–35.
 45. Bilici M, Yildirim F, Kandil S, Bekaroglu M, Yildirmis S, Deger O, et al. Double-blind, placebo-controlled study of zinc sulfate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2004;28(1):181–90.
 46. Gardner JMM, Powell CA, Baker-Henningham H, Walker SP, Cole TJ, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation and psychosocial stimulation: Effects on the development of undernourished Jamaican children. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(2):399–405.
 47. Maylor EA, Simpson EEA, Secker DL, Meunier N, Andriollo-Sanchez M, Polito A, et al. Effects

- of zinc supplementation on cognitive function in healthy middle-aged and older adults: the ZENITH study. *Br J Nutr.* 2006;96(4):752–60.
48. Iménez RAJ, Martínez MAM, Eñalver ROP. Colombia Médica Efecto del zinc sobre el crecimiento y desarrollo del niño con bajo peso al nacer. *Colombia Médica.* 2007;38(Supl 1):6–13.
 49. Moura, J. E., Moura, E. N. O., Alves, C. X., Lima Vale, S. H., Dantas, M. M. G., Araújo Silva, A, Brandão-Neto, J. Oral zinc supplementation may improve cognitive function in schoolchildren. *Biol Trace Elem Res.* 2013; 155(1):23-28.
 50. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: Basic evidence and a workspace framework. *Cognition.* 2001;79(1-2):1–37.
 51. Medina C., Ana J. El legado de Piaget. *Educere.* 2000; 3(9):11-15
 52. Falkingham M, Abdelhamid A, Curtis P, Fairweather-Tait S, Dye L, Hooper L. The effects of oral iron supplementation on cognition in older children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2010;9(1):4. Disponible en: <http://www.nutritionj.com/content/9/1/4>
 53. Zimmermann MB, Connolly K, Bozo M, Bridson J, Rohner F, Grimci L. Iodine supplementation improves cognition in iodine-deficient schoolchildren in Albania: A randomized, controlled, double-blind study. *Am J Clin Nutr.* 2006;83(1):108–14.
 54. Ethan M. Balk, Gowri Raman, Athina Tatsioni, Mei Chung, Joseph Lau, Irwin H. Rosenberg. Vitamin B6, B12, and folic acid supplementation and cognitive function: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med.* 2007;167(1):21-30
 55. Benoist BD: Conclusions of a WHO Technical Consultation on folate and vitamin B12 deficiencies. *Food and Nutrition Bulletin* 2008; 29 (2): S238-S244

Recibido: 23-02-2016

Aceptado: 10-05-2016