

PAPEL INMUNOMODULADOR Y ANTIOXIDANTE DEL ZINC Y EL SELENIO EN EL TRATAMIENTO COADYUVANTE DE INFECCIONES RESPIRATORIAS GRAVES*

Mariana Román Casas¹, Adriana Alva Chaire²,
Adriana Pinzón Navarro³, Karla Guadalupe Carvajal Aguilera¹

¹Laboratorio de Nutrición Experimental. ²Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, ³Departamento de Nutrición Instituto Nacional de Pediatría. Ciudad de México.
Autor de correspondencia correo E: anairam_roman@hotmail.com

RESUMEN

En los países en desarrollo como México, la neumonía es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años y es responsable de un millón de muertes al año, siendo estas cifras alarmantes para el Sector Salud. Actualmente existen una diversidad de antibióticos para el tratamiento de enfermedades respiratorias que impactan con efectos secundarios irreversibles, causando daño a nivel de tracto gastrointestinal, principalmente en pacientes pediátricos que presentan infecciones de manera persistente, por lo que actualmente se busca incluir elementos como vitaminas, minerales o fitoquímicos que sirvan como terapias coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades respiratorias agudas como neumonía, bronquitis aguda, resfriado común, y enfermedades crónicas como la Fibrosis Quística (FQ). En este sentido la investigación médica busca innovar dentro del tratamiento de enfermedades respiratorias al utilizar oligoelementos como el zinc (Zn) y el selenio (Se), en dosis terapéuticas que superan la ingesta diaria recomendada sin llegar a ser tóxicas. Estos minerales actúan como cofactores y grupos prostéticos de enzimas antioxidantes y participan en la modulación de la respuesta inflamatoria. Principalmente el Zn se ha vinculado muy estrechamente al sistema inmune, favoreciendo la producción de citocinas Th1, el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos, especialmente IgG. Influye además en la actividad de los macrófagos y es un regulador de apoptosis linfocitaria. La inclusión de ambos oligoelementos en la dieta ha mostrado una mejora en absorción intestinal y favorece el crecimiento. En particular, la utilización de estos minerales como coadyuvantes en el tratamiento de enfermedades que afectan el sistema respiratorio se ha enfocado recientemente en la FQ, que es una enfermedad genética asociada a la infección e inflamación persistente de las vías aéreas, principalmente por bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, el uso de Zn y Se como suplementos en el tratamiento de FQ busca disminuir la recurrencia de infecciones, mejorar la capacidad antioxidante y fortalecer el sistema inmune. El objetivo principal de esta revisión es dar a conocer el uso de la administración de Zn y Se en dosis terapéuticas que superan la ingesta diaria recomendada, en enfermedades respiratorias de acuerdo a mecanismos inmunológicos, antioxidantes, así como las funciones bioquímicas, metabólicas y estructurales que se encuentran actualmente descritas sobre estos minerales.

ABSTRACT

In developing countries like Mexico, respiratory infections such as pneumonia are the first cause of death in children less 5 years old and are responsible for 1 million deaths per year, thus becoming a serious public health problem. A variety of antibiotics are currently available for the treatment of respiratory diseases, but they have

PALABRAS

CLAVE:

Zinc, Selenio, Estrés oxidativo, Neumonía y Fibrosis Quística.

KEY WORDS:

Zinc, Selenium, Oxidative stress,

secondary effects, including damage to gastro intestinal tract in children with persistent infections. Nowadays, researchers are searching for vitamins, minerals or phytochemicals that could serve as an adjuvant therapy in the treatment of acute respiratory diseases such as pneumonia, acute bronchitis, flu and chronic diseases like Cystic Fibrosis (CF). In this sense, medical research is innovating in the treatment of respiratory diseases using trace elements like zinc (Zn) and selenium (Se), at therapeutic doses that exceed the recommended daily intake, but without toxicity. Both minerals function as cofactors for antioxidant enzymes and modulate the inflammatory response. Zn has been linked closely to the immune system, favoring the production of Th1 cytokines, development of B-lymphocytes and antibody production, especially IgG. It also influences the activity of macrophages and lymphocyte apoptosis. Both trace elements in the diet improve intestinal absorption and help children grow. CF is a chronic disease that affects the respiratory system causing chronic infection and inflammation of airways caused by bacteria like *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Currently there are some studies showing that supplementation of both minerals decreases respiratory infections, improves the antioxidant capacity and strengthens the immune system. The aim of this review is to discuss the use of therapeutic doses of Zn and Se, higher than recommended daily intake, in treating respiratory diseases and to describe their immunological, antioxidant, metabolic and biochemical mechanisms.

INTRODUCCIÓN

La OMS estima unos 3,9 millones de muertes anuales por infecciones respiratorias agudas. La influenza estacional, por sí sola, podría alcanzar unos 600 millones de casos por año en el mundo, de los que 3 millones serían graves, con una mortalidad estimada entre 250,000-500,000 casos (1, 2, 3). La neumonía es la principal causa de muerte en niños menores de 5 años y es responsable de 1 millón de muertes al año en países en vías de desarrollo, siendo las infecciones respiratorias agudas una de las causas más comunes de mortalidad en los niños de estas naciones. Los estudios epidemiológicos en países en desarrollo indican que la mayoría de los casos de neumonía grave se debe a bacterias, generalmente *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*; esto contrasta con la situación en los países desarrollados, donde la gran mayoría se deben a muertes por virus (4, 5). De acuerdo con los Anuarios de Morbilidad de la Secretaría de Salud de México, en el año 2014 se reportaron 5,6 millones de casos de infección respiratoria aguda y 30,489 casos de neumonía en menores de 5 años. En 2012 se reportan 3,979 muertes por neumonía en menores de 5 años en nuestro país (3, 6).

El estado nutricional es un factor importante principalmente en la población infantil ya que nos permite mantener un balance adecuado entre salud-enfermedad. En la actualidad la administración de suplementos como vitaminas y minerales puede ser una alternativa de tratamiento coadyuvante en diversas patologías, con el fin de mejorar la res-

puesta inmunitaria de los pacientes ante agentes patógenos. Sin embargo existen patologías crónicas donde la biodisponibilidad de nutrimentos se puede ver condicionada por las cantidades ingeridas de los alimentos y la condición fisiopatológica del individuo, que puede incrementar los requerimientos de dicho nutriente. Por ejemplo, de acuerdo a algunos ensayos clínicos la administración de Zn y Se a dosis terapéuticas (mayores a la ingesta diaria recomendada) mejora el cuadro infeccioso de enfermedades respiratorias.

En la actualidad se encuentran caracterizadas algunas de las funciones del Zn y el Se sin embargo aún es poca la información que se tiene sobre estudios donde utilicen estos metales para el tratamiento de infecciones respiratorias. Entre las funciones que destacan de estos dos oligoelementos es que pueden actuar como cofactores o grupos prostéticos de enzimas antioxidantes, como la superóxido dismutasa (SOD) y glutatión peroxidasa (GPx). Principalmente el Zn se ha vinculado muy estrechamente al sistema inmune, ya que favorece la producción de citocinas Th1, el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos, especialmente IgG (inmunoglobulina G); además influye en la actividad de los macrófagos, es un regulador de apoptosis de linfocitos, modulando la susceptibilidad a infecciones y además mejora la absorción intestinal y favorece el crecimiento en conjunto con el Se.

En este trabajo se realizó una revisión acerca de la utilización del Zn y Se como tratamiento coadyuvante y apoyo metabólico en las enfermedades respiratorias graves, poniendo énfasis en

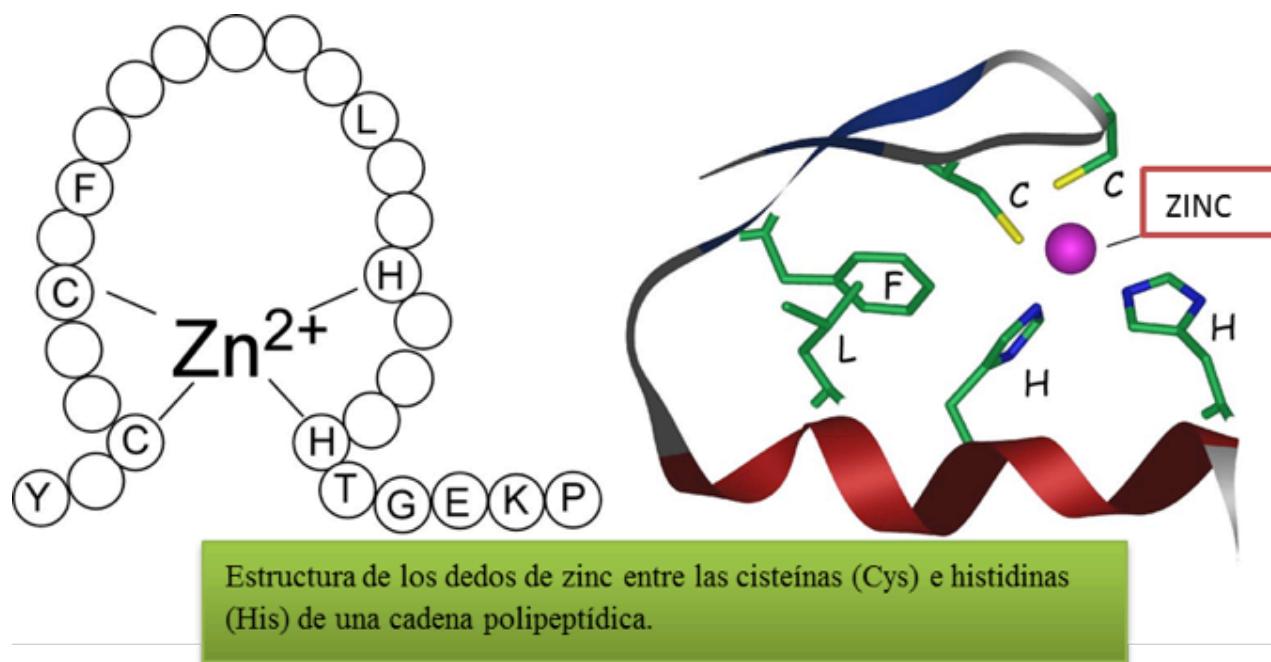


Figura 1. Muestra la estructura llamada dedos de Zn. El esquema pertenece a un motivo de la familia cys-cys-his-his, en donde se puede observar a 2 cisteínas (Cys) y dos histidinas (His) unidas al núcleo central conformado por una molécula de Zn (8).

los mecanismos reportados como son su papel sobre los sistemas celulares antioxidantes y como moduladores del sistema inmune. Se analiza la administración de Zn y Se en dosis terapéuticas.

FUNCIONES DEL ZINC

El Zn es un micronutriente esencial para el organismo humano que tiene un importante papel en la reproducción, crecimiento, desarrollo y metabolismo celular. Se conoce que aproximadamente 300 enzimas requieren de Zn para su actividad metabólica llamadas metaloenzimas, se considera que una enzima es una metaloenzima cuando la eliminación de Zn causa una reducción de la actividad sin afectar a la actividad enzimática. La respuesta del crecimiento que se observa en los niños a los que se administra suplementos de Zn es un ejemplo más reciente en relación a la función de este metal como modulador de la síntesis de proteínas, en principio debido a un aumento de la actividad de la RNA polimerasa (7).

El Zn desempeña funciones estructurales en algunas metaloproteínas, por ejemplo la enzima citosólica superóxido dismutasa CuZn, en ella el cobre asume la función catalítica mientras que el Zn ejerce las estructurales; el Zn se une a un complejo tetraédrico con cuatro cisteínas tomando una disposición estructural que se ha dado en llamar

dedos de Zn (Fig. 1), de suma importancia pues se han localizado en muchos receptores de membrana y en factores de transcripción. El interés por las proteínas con dedos de Zn es grande, por constituir objetivos potenciales como blancos terapéuticos farmacológicos. El Zn es importante también en la síntesis de proteínas, ácidos nucleicos, en la división celular, en la función y estabilidad de la membrana celular. Las nucleoproteínas lo contienen en mucha cantidad y probablemente estén involucradas en la expresión genética de varias proteínas –función reguladora. Las células mediadoras en la respuesta inmune decrecen en las deficiencias de Zn, por lo que se propone que tiene un papel regulador de la respuesta inmunológica y puede entonces, actuar como modulador en la susceptibilidad a infecciones (7).

En este sentido, se ha demostrado su importancia para el desarrollo y la función normal de los neutrófilos y las células "natural killer" (NK). Influye también en ciertas funciones de linfocitos T, como la activación, la producción de citocinas Th1, en el desarrollo de linfocitos B y la producción de anticuerpos, especialmente IgG. Tiene que ver además en la actividad de los macrófagos, es un regulador de apoptosis de linfocitos y modula el estrés oxidativo que se genera durante la respuesta inflamatoria (9). Regula la expresión genética de citocinas inflamatorias como factor de necrosis

tumoral α (FNT- α) e interleucina 1β (IL- 1β), conocidos generadores de especies reactivas de oxígeno (ERO), pudiendo ser éste un mecanismo adicional por el cual este elemento puede estar funcionando como un regulador del estado redox celular en el organismo humano (9).

El sistema homeostático del Zn está compuesto por proteínas que incluyen a la familia de metalotioeninas (MT) formada por tres isoformas diferentes, ampliamente distribuidas en todo el organismo y se caracterizan por tener un alto contenido de grupos sulfhidrilo mediante los que unen metales como el Zn. Dichas MT participan en procesos de detoxificación de metales pesados, estabilización de membranas celulares, activación de apoenzimas, captura y eliminación de radicales libres, así como en la modulación de la expresión de algunos genes, tal es el caso del factor de transcripción de unión de elementos sensibles a metales 1 (MTF-1) (8). Otras proteínas que participan en este proceso son las encargadas de transportar Zn conocidas como Zip de las cuales se han descrito 15 miembros y, la familia de transportadores de Zn codificados por los genes CDF también conocidos como SLC30 (10).

El Zn juega un papel esencial en el mantenimiento de las estructuras de las apoenzimas, puede tener diversos roles en las funciones bioquímicas y hormonales de varios sistemas endócrinos, estando involucrado en la modulación de la secreción de prolactina y en la secreción y acción de la insulina, está demostrado que la deficiencia de este metal afecta el tamaño de los testículos (7).

Usos Terapéuticos del Zinc

Muchos estudios han demostrado los beneficios de la suplementación de Zn sobre: infecciones en las poblaciones humanas, reducción en la incidencia y duración de diarreas agudas y crónicas, infecciones del tracto respiratorio inferior en lactantes y niños pequeños, reduce las manifestaciones clínicas causadas por el *Plasmodium falciparum* en la anemia falciforme, disminuye la incidencia de la neumonía por *Staphylococcus aureus*, amigdalitis por *S. pneumoniae*, y las infecciones del tracto urinario (7).

El Zn juega un papel importante en la regulación del apetito probablemente al regular los niveles de leptina (hormona secretada por los adipocitos) que tiene una gran influencia en el metabolismo energético. Los niveles de leptina en suero se mantienen adecuados mientras exista un aporte regular de Zn, por lo que se recomienda su utilización en niños anoréxicos (7).

Actualmente se conoce que en condiciones de deficiencia de Zn decrece la producción de interleu-

cina 2 (IL-2) como acompañante de los linfocitos T, observándose además disminución en las subpoblaciones de éstos, situación que puede mejorar al suministrar el mineral (7). Este micronutriente es considerado no tóxico para los seres humanos en dosis prescritas menores a 30 mg de Zn por día en niños además, a esas dosis, no presenta actividad carcinogénica, mutagénica o teratogénica (11).

Propiedades Antioxidantes del Zinc

La deficiencia de Zn ha sido asociada con altos niveles de daño oxidativo en tejidos que incluyen la oxidación a lípidos, proteínas y DNA. Los efectos de este metal como antioxidante fueron propuestos a finales de la década de los 80 y comprende 2 mecanismos diferentes:

1. La protección de los grupos sulfhidrilos de las proteínas y las enzimas contra el ataque de ERO (ejemplo: dihidro orotasa, alanil tRNA sintetasa, tRNA sintetasa clase 1, farnesiltransferasa, proteínas del DNA unidas a Zn, entre otras).
2. Reducción de la formación del radical hidroxilo (OH^\cdot) a partir de peróxido de hidrogeno (H_2O_2) a través de la prevención de la formación de ERO, o como antagonista de metales de transición como el hierro (Fe) y el cobre (Cu).

FUNCIONES DEL SELENIO

El Se en forma de selenometionina o selenocisteína aparece en varias proteínas de distribución amplia en el organismo. El Se es una forma prostética de la enzima glutatión peroxidasa (GSH-Px) que elimina peróxido de hidrogeno muy reactivo del interior de las células, convirtiéndolo en agua, a la vez que convierte simultáneamente dos moléculas de glutatión reducido en glutatión oxidado (Fig. 2) (12). Se ha detectado actividad de GSH-Px en casi todas las células, así como en el suero y la leche de mamíferos. La GSH-Px actúa de manera conjunta con otros antioxidantes para reducir los peróxidos celulares y las ERO en general que se convierten en agua y otras moléculas inocuas. Además esta familia enzimática representa una reserva de Se en proteínas que puede utilizarse cuando sea necesario. También se ha mostrado que las enzimas GSH-Px son necesarias para el funcionamiento correcto del sistema endócrino (12).

Destacar la función del Se en la GSH-Px es importante, ya que actúa con otros antioxidantes y eliminadores de ERO para reducir los peróxidos celulares. Cuando el Se actúa con la vitamina E tiene una función sustancial en la acción antioxidante. El Se actúa con el tocoferol para proteger

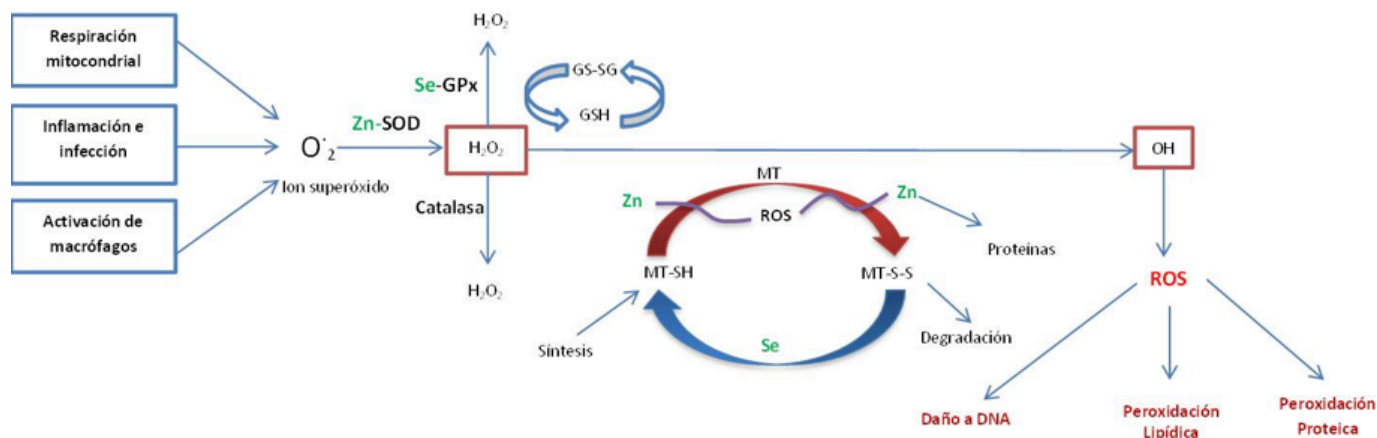


Figura 2. Muestra la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), durante procesos fisiológicos y patológicos como inflamación e infección; así como la intervención de las enzimas de los sistemas antioxidantes y su mecanismo de acción para convertir H_2O_2 en H_2O y la función de las metalotioneínas (MT) durante procesos de óxido-reducción y la integración del Zn y Se como cofactores enzimáticos o grupos prostéticos para disminuir la producción de OH^\cdot , evitando daño celular a nivel de DNA, lípidos y proteínas.

las membranas de las células y los organelos del daño oxidativo, también facilita la unión entre el oxígeno y el hidrógeno al final de la cadena respiratoria, ayuda en el transporte de iones a través de las membranas celulares y en la síntesis de inmunoglobulinas y ubiquinona (13).

Existen otras seleno-proteínas en el músculo, una proteína transportadora de Se y la deshidrogenasa de xantina. En los sistemas bacterianos se han identificado otras enzimas dependientes de Se, como la reductasa de glicina. En los microorganismos el Se se incorpora a la porción aminoácida del RNA de transferencia. El Se reduce la toxicidad del mercurio, cadmio y otros metales tóxicos (13).

Usos Terapéuticos del Selenio

A diferencia del Zn, el uso del Se como agente terapéutico está poco documentado. Sin embargo existe cierta evidencia de los efectos benéficos que tiene la suplementación con este metal, particularmente en enfermedades respiratorias.

USO DE ZINC Y SELENIO EN NEUMONIA GRAVE

Estudios sobre la administración de estos metales en niños con neumonía grave han demostrado que acelera la recuperación de la neumonía grave en niños (13, 14, 15). La suplementación de Zn en forma de gluconato es mejor absorbido incluso que como sulfato de Zn y el Se como levadura (seleniometionina), a dosis de 20-30 mg/día de gluconato de Zn y/o 100-200 μ g/día de Se (seleniometionina) vía oral. Las infecciones respiratorias agudas predominantemente neumonía, son una

causa importante de mortalidad y morbilidad en los niños menores de 5 años de edad. En los países en desarrollo se observa un estimado de 146 hasta 159 millones de nuevos episodios de neumonía por año. La deficiencia de Zn y Se es común en los niños de los países en desarrollo debido a la alta incidencia de desnutrición, la falta de ingesta de alimentos de origen animal, el alto contenido de fitatos en la dieta (sales de magnesio, calcio o potasio, que reducen la biodisponibilidad de minerales principalmente hierro y Zn), así como la ingesta inadecuada de alimentos con una mayor pérdida a través de la materia fecal durante la diarrea (16).

La mayoría de los estudios realizados en países como EUA, España, Inglaterra, India, Egipto y Colombia refieren que la administración de Zn y Se disminuyen la incidencia de infecciones respiratorias, principalmente neumonía grave en niños (9, 11, 12). Un meta-análisis reciente de los ensayos clínicos sobre administración de minerales demostró que el uso de complementos como el Zn se relaciona con disminución de la mortalidad por diarrea y neumonía (17).

En un estudio se midieron los niveles séricos de Zn para buscar la correlación con la recurrencia de infecciones en vías respiratorias y se encontró que los niños que presentaban niveles bajos de Zn se veían más severamente afectados por neumonía. Otras investigaciones demostraron que entre mayores sean los niveles séricos de Zn, menor será el soporte respiratorio necesario. Esto se puede atribuir a la función de Zn y Se en la reducción de la inflamación de las vías respiratorias (14, 16, 18).

PRODUCCIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO EN PROCESOS INFECCIOSOS PULMONARES

Para entender la participación del Zn y el Se como coadyuvantes en el control del estrés oxidativo durante los procesos infecciosos pulmonares, es importante detallar el papel y la importancia de éste último en este tipo de condiciones patológicas. El pulmón es el principal órgano responsable de la morbilidad y mortalidad en estas enfermedades, es particularmente vulnerable a altos niveles de estrés oxidativo; está expuesto a partículas tóxicas, dióxido de nitrógeno, ozono y otros oxidantes (19, 20). Además, existen grandes cantidades internas de ERO, incluyendo procesos metabólicos mitocondriales, metabolismo de ácidos grasos, peroxisomas, reacciones del citocromo P450, la activación de los fagocitos y el sistema de óxido nítrico sintasa (20). Las bacterias como *Pseudomonas aeruginosa* que crónicamente infectan las vías respiratorias en los pacientes por ejemplo con FQ también generan ERO a través de la liberación de piocianina y otros pigmentos. Por lo tanto, las vías respiratorias de los niños con infección se encuentran expuestas no solo a la carga normal de oxidante del medio ambiente, sino también a los oxidantes derivados de procesos inflamatorios e infecciosos, causando un exceso de estrés oxidante (21).

En las infecciones del sistema respiratorio causadas por agentes bacterianos se producen ERO e inflamación sistémica; los fagocitos liberan ERO para matar las bacterias invasoras. En las infecciones crónicas como la neumonía grave y la FQ, los fagocitos tienden a morir, liberando ERO que afectan a las células vecinas (Fig. 2) (21).

USO DEL ZINC Y EL SELENIO EN LA FIBROSIS QUÍSTICA

La FQ es un trastorno genético de herencia autosómica recesiva. Es causado por mutaciones en el gen que codifica la proteína reguladora de la conductancia transmembrana (CFTR por sus siglas en inglés) de la FQ, el cual codifica para una proteína transmembranal cuya función más importante es la de actuar como canal de cloro (Cl⁻) regulado por AMP cíclico y que se expresa casi exclusivamente en las células de los epitelios secretores. La pérdida de la función de esta proteína causa un defecto en el transporte de electrólitos en la membrana apical de las células epiteliales alterando la función secretoria en el aparato respiratorio, hepatobiliar, gastrointestinal, reproductor, páncreas y de las glándulas sudoríparas. Este defecto conduce a una modificación en la cantidad y composición de

los fluidos de dichos órganos, dando lugar a una disminución en el contenido de agua de las secreciones, las cuales se tornan anormalmente viscosas causando obstrucción de los conductos por los que se transportan, inflamación y destrucción de los mismos. La manifestación clínica de la enfermedad se expresa principalmente por neumopatía crónica, insuficiencia pancreática, elevación de cloruros en sudor e infertilidad masculina (11).


La disfunción del canal de cloro en el epitelio respiratorio determina una alteración en las secreciones bronquiales, con aumento de su viscosidad y alteración de la depuración mucociliar. La infección endobronquial con microorganismos característicos, especialmente *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus*, induce un proceso inflamatorio persistente y no controlado, desencadenándose un círculo vicioso que conduce a la triada característica de la enfermedad: obstrucción bronquial-inflamación-infección, que conduce a daño pulmonar irreversible con bronquiectasias, hipertensión arterial pulmonar, posteriormente insuficiencia respiratoria y muerte. La afección del tracto respiratorio, que es la manifestación clínica más grave en esta entidad, y las infecciones persistentes son las principales causas de muerte entre la primera y segunda década de la vida en países en desarrollo, mientras que en países desarrollados los pacientes alcanzan los 40-50 años. En México, la pobre esperanza de vida en estos pacientes también se ve condicionada a la desnutrición que generalmente presentan por mala absorción intestinal secundaria a la insuficiencia pancreática exócrina, así como a la falta de recursos económicos para comprar las enzimas pancreáticas y a sus requerimientos energéticos elevados, que son difíciles de alcanzar con un plan de alimentación simple. También presenta incremento del estrés oxidativo por la falta de oxígeno; generalmente estos pacientes muestran disminución de oxígeno y aumento de CO₂ por el deterioro pulmonar que existe, factor que condiciona la acumulación de ERO y subsecuente muerte celular, aumentando la incidencia de mortalidad infantil (22).

El autor Wood y Adams en dos de sus artículos, demuestran que la suplementación de antioxidantes como vitamina A, E y minerales como Zn y Se en pacientes con FQ está vinculada con la función pulmonar y la disminución del estrés oxidativo que es producido por las exacerbaciones pulmonares y el aumento de ácidos grasos en la dieta; por lo que consideran que para la recuperación de infecciones en pacientes con FQ se debe considerar la suplementación con antioxidantes como el Se y el Zn (15, 23-26).

Aún es necesario continuar realizando estudios que nos permitan contar con mayor evidencia científica respecto a los beneficios que se le brindan a los pacientes durante la administración de Zn y Se en FQ, ya que en países en desarrollo como es el caso de México aún no se implementan terapias coadyuvantes que sirvan como soporte metabólico, sin embargo en países en desarrollo la utilización de estos minerales forma parte del tratamiento cotidiano de los pacientes.

CONCLUSIONES

A pesar de toda esta evidencia que sugiere que el apoyo nutricional con elementos como el Zn y el Se en pacientes que cursan enfermedades crónicas de las vías respiratorias, como el caso de niños con FQ y neumonía grave entre otras enfermedades respiratorias que causan altas tasas de mortalidad infantil, puede coadyuvar al tratamiento y mejora de la calidad de vida del infante, no existen en México guías médicas que indiquen su prescripción. Es por tanto imperante que se realicen protocolos

de validación que demuestren su efecto a nivel bioquímico y nutricional, que impacten en el tratamiento de este tipo de pacientes. 

Abreviaturas

Zn: Zinc
 Se: Selenio
 FQ: Fibrosis quística
 SOD: Superóxido dismutasa
 GPx: Glutación peroxidasa
 IgG: Inmunoglobulina G
 ERO: Especies reactivas de oxígeno
 Cys: Cisteína
 His: Histidina
 NK: Células "Natural Killer"
 FNT- α : Factor de necrosis tumoral α
 MTF- 1: Factor de transcripción de unión de elementos sensibles a metales 1
 MT: Metalotioneínas
 CFTR: Proteína reguladora de la conductancia transmembrana

REFERENCIAS

- Organización Mundial de la Salud (2011) Centro de Prensa. Neumonía. Nota Descriptiva no. 331. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs331/es/>.
- Scott JAG (2008) The global epidemiology of childhood pneumonia 20 years on. Bull World Health Organ [online] 86:494-6.
- World Health Organization (2009) Acute respiratory infections. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en.
- Consenso de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (2010) Neumonía adquirida en la comunidad. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría 94:1-23.
- Organización Panamericana de la salud (1992) Infecciones respiratorias agudas en los niños: tratamiento de casos en hospitales pequeños.
- World Health Organization (2009) Acute respiratory infections. Influenza. Disponible en: http://www.who.int/vaccine_research/diseases/ari/en.
- Torres Acosta R, Bahr Valcarcel P (2004) El zinc: la chispa de la vida. Rev Cubana Pediatr 76(4).
- Hatayama M, Tomizawa T, Sakai-Kato K, et al. (2008) Functional and structural basis of the nuclear localization signal in the ZIC3 zinc finger domain. Human Molecular Genetics 17(22):3459-3473.
- Torres Domínguez A (2009) Zinc: Relación con el estrés oxidativo y la diabetes. Bioquímica 34(4):190-196.
- Sekler I, Sensi S, Hershinkel M, Silverman W (2007) Mechanism and Regulation of Cellular Zinc Transport. Mol Med 13(7-8): 337-343.
- Corrales K (2005) Fibrosis Quística. En: Manual de nutrición pediátrica. Editor: Intersistemas. USA, p 394- 429.
- Kathleen Mahan L, Escott-Stump S, Raymond J (2013) Krause Dietoterapia. Editor: ELSEVIER. Barcelona España, p 119- 121.
- Sánchez A (2009) Selenio y tiroides. Glánd Tir Paratir 18(1):40-45.
- Wadhwa N, Chandran A, Aneja S, Lodha R, Kabra SK, Chaturvedi MK, Sodhi J, Fitzwater SP, Chandra J, Rath B, Kainth US, Saini S, Black RE, Santosham M, Bhatnagar S (2013) Efficacy of zinc given as an adjunct in the treatment of severe and very severe pneumonia in hospitalized children 2-24 mo of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The American Journal of clinical nutrition 97(6):1387-1394.

15. Wood LG, Fitzgerald DA, Lee AK, Garg ML (2003) Improved antioxidant and fatty acid status of patients with cystic fibrosis after antioxidant supplementation is linked to improved lung function. *Am J Clin Nutr* 77(1):150-9.
16. Rady H, Rabie W, Rasslan H, El Ayadi A (2013) Blood zinc levels in children hospitalized with pneumonia: A cross sectional study. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis* 62(4):697-700.
17. Das JK, Kumar R, Salam R, Bhutta Z (2013) Revisión sistemática de los estudios clínicos de fortificación con zinc. *Annales Nestlé* 62(1):44-56.
18. Sánchez J, Villada OA, Rojas ML, Montoya L, Díaz A, Vargas C, Chica J, Herrera AM (2014) Efecto del zinc aminoquelado y el sulfato de zinc en la incidencia de la infección respiratoria y la diarrea en niños preescolares de centros infantiles. *Revista del Instituto Nacional de salud* 34(1):79-91.
19. Health effects of outdoor air pollution committee of the environmental and occupational health assembly of the American Thoracic Society (1996) *Am J Respir Crit Care Med* 153:3-50.
20. Health effects of outdoor air pollution: part 2 Committee of the environmental and occupational health assembly of the american thoracic society (1996) *Am J Respir Crit Care Med* 153:477-498.
21. Cantin AM, White TB, Cross CE, Forman HJ, Sokol RJ, Borowitz D (2007) Antioxidants in cystic fibrosis. Conclusions from the CF antioxidant workshop, Bethesda, Maryland, November 11-12, 2003. *Free Radic Biol Med* 42(1):15-31.
22. Muñoz García M, Pérez Menéndez C, Bermejo Vicedo T (2011) Advances in the knowledge of the use of micronutrients in artificial nutrition. *Nutrición Hospitalaria* 26(1):37-47.
23. Wood LG, Fitzgerald DA, Gibson PG, Cooper DM, Garg ML (2002) Increased plasma fatty acid concentrations after respiratory exacerbations are associated with elevated oxidative stress in cystic fibrosis patients. *Am J Clin Nutr* 76(4):907.
24. Shamseer L, Adams D, Brown N, Johnson JA, Vohra S (2010) Antioxidant micronutrients for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 8 (12).
25. Durieu I, Vericel E, Guichardant D, Roth H, Steghens JP, Draï J, Josserand RN, Fontaine E, Lagarde M, Bellon G (2007) Fatty acids platelets and oxidative markers following intravenous n-3 fatty acids administration in cystic fibrosis: An open pilot observational study. *ELSEVIER* 6(5):320-326.
26. Renner S, Rath R, Rust P, Lehr S, Frischer T, Elmadfa I, Eichler I (2001) Effects of B-carotene supplementation for six months on clinical and laboratory parameters in patients with cystic fibrosis. *THORAX* 56(1):48-52.