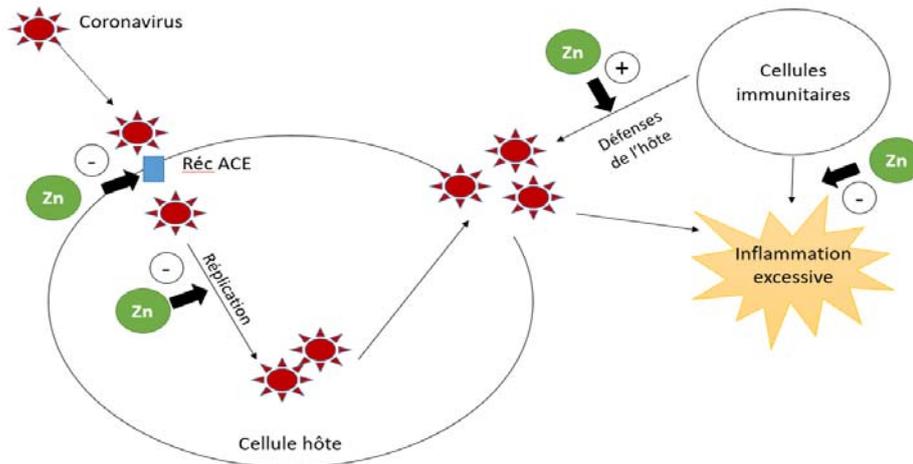


CORONAVIRUS COVID 19
IMPORTANCIA DEL ZINC EN LA DEFENSA ANTIVIRAL

Síntesis Bibliográfica del Comité Científico LABORATORIO NUTERGIA

Dr Claude LAGARDE, Dr Patricia BALARD, Dr Régis GROSDIDIER

Prof. Felipe HERNÁNDEZ



Esquema sobre las hipótesis de la implicación del zinc en la defensa celular frente a coronavirus, basada en los estudios científicos mencionados en la bibliografía referenciada.

Rapel acerca del ZINC, un oligoelemento esencial:

El zinc es un Elemento Traza Esencial (ETE) **fundamental para la homeostasis de la función inmunitaria.**

Es el oligoelemento, después del hierro, más importante en nuestro organismo, cuantitativamente hablando.

El zinc es el más susceptible a las deficiencias, debido a numerosas interacciones alimentarias [1].

El 98% del zinc se encuentra a nivel intracelular. Está presente en más de 200 metaloproteínas y metaloenzimas, lo que le otorga numerosos papeles fisiológicos. Interviene por ejemplo en la función de la timulina, hormona del Timo, fundamental para la función inmune.

No tenemos reservas importantes de zinc, por lo cual un aporte alimentario regular es esencial.

La carencia en zinc es muy frecuente, afectando hasta un cuarto de la población de los países desarrollados.

Se demostró por ejemplo que un 50% de las personas mayores que viven en centros especializados para la tercera edad presentan carencias de zinc [2].

Signos de carencia:

- **Disgeusia** luego **ageusia** = pérdida del sabor, ya que el zinc interviene en la síntesis de la gustina, proteína indispensable para la percepción del sabor.
- Una **anosmia**, pérdida del olfato [3] [4].

Cabe recordar que esos signos, son, según ciertos estudios, los primeros signos de una infección con el coronavirus. Resulta, por tanto, muy probable que la sobre-solicitud inmunitaria produzca un aumento de las carencias en zinc, provocando esos síntomas en parte de los afectados.

Documento estrictamente reservado a los Profesionales de la Salud.

Zinc y defensas antivirales, resumen de la situación:

La concentración en zinc es un factor crítico que puede tener una influencia sobre la inmunidad antiviral, aún más si consideramos que las poblaciones carenciadas en zinc suelen ser las personas con mayor riesgo de infecciones virales, tales como el VIH o el virus de la hepatitis C. **Se ha acumulado una gran cantidad de evidencia en los últimos 50 años para demostrar la actividad antivírica del zinc ante una gran variedad de virus, y mediante numerosos mecanismos.** Parece que la disponibilidad de los iones de zinc juega un papel importante en su eficacia antivírica.

El papel del zinc como antivírico se puede resumir de 2 maneras:

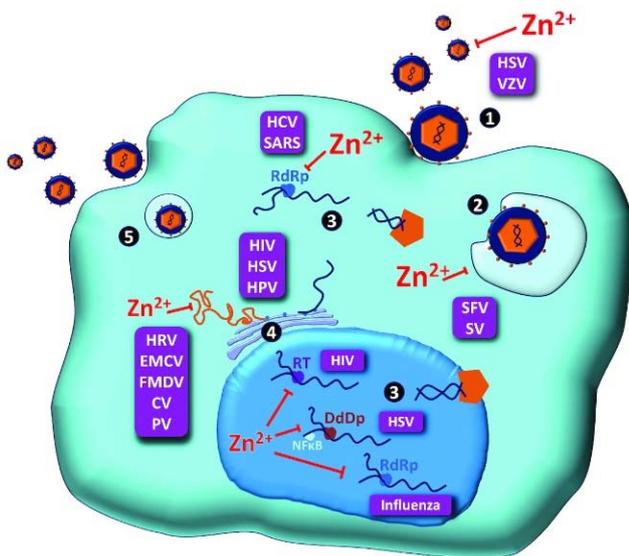
- Mejora de la respuesta antivírica y de la inmunidad en los pacientes que presentan carencias en zinc
- Inhibición de la replicación vírica o de los síntomas relacionados con la infección

Los estudios clínicos que utilizan una suplementación de zinc se limitan principalmente a la infección por rinovirus y suelen ser reagrupados con otros virus tipo gripe y los coronavirus.

La replicación in vitro del virus de la gripe se ve considerablemente inhibida, probablemente debido a la inhibición de la ARN polimerasa ARN-dependiente (RdRp) gracias al zinc. De manera similar, el ARN polimerasa del virus SARS (síndrome respiratorio agudo severo) ha sido inhibido con el zinc.

Además, se demostró que las sales de zinc inhiben el virus respiratorio sincitial (paramixovirus). Los autores sugieren que este efecto pasa por un mecanismo inhibitorio que impediría la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula huésped.

Las diferentes etapas de ciclo de replicación viral inhibidas por el zinc:



Los estudios in vitro han demostrado los diferentes mecanismos por los cuales el zinc interfiere con el ciclo de replicación viral:

1. La inactivación del virus libre,
2. La inhibición del recubrimiento no viral,
3. La transcripción del genoma viral
4. La traducción de proteínas virales y el tratamiento de poliproteínas

No obstante, ningún estudio a día de hoy demostró inhibición mediada por el zinc en el ensamblaje del virus y/o de la liberación de partículas.

CV, coronavirus; DdDp, ADN polimerasa ADN-dependiente; EMCV, virus de encéfalo-miocarditis; FMDV, virus de la fiebre aftosa; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; HPV, virus del papiloma humano; VRC, rinovirus humano; HSV, virus del herpes simplex; PV, polio virus; RdRp, ARN polimerasa ARN dependiente; RT, transcriptasa inversa; SARS Co-V, coronavirus du síndrome respiratorio agudo severo; SFV, virus del bosque de Semliki; SV, Sindbis; VZV, virus varicela-zoster; Zn, zinc.

<https://academic.oup.com/advances/article/10/4/696/5476413>

Relaciones entre concentración en zinc, inmunidad e inflamación:

La concentración en zinc se determina principalmente por el aporte alimentario en zinc. No obstante, **unos factores adicionales tales como la composición alimentaria, el consumo de alcohol y el estado patológico pueden reducir de manera considerable la absorción y el almacenamiento de zinc, o aumentar su excreción.**

La biodisponibilidad del zinc depende de numerosos factores alimentarios, entre otros de los fitatos presentes en los cereales y las leguminosas, del calcio y del hierro que disminuyen su absorción. Los fitatos son queladores naturales de los iones zinc, presentes en el maíz, el arroz y los cereales; pueden limitar de manera muy importante la absorción de zinc. Por consiguiente, los regímenes alimentarios que contienen altos ratios de fitatos pueden generar carencias en zinc, aunque su aporte sea suficiente.

Las personas mayores son igualmente mucho más sensibles a una carencia de zinc, lo que aumenta la probabilidad de padecer infecciones víricas potencialmente muy peligrosas. Un suplemento diario de zinc durante un año en personas de edad (entre 55 y 87 años) demostró una reducción del índice de infección y de los marcadores del stress oxidativo plasmático.

La carencia en zinc suele ser frecuente en infecciones crónicas tales como el VPH, VHC y el VIH.

Varios estudios han examinado los efectos de una suplementación con zinc sobre la inmunidad antivírica, la inflamación y la respuesta a los tratamientos. Una suplementación con zinc puede mejorar la respuesta al tratamiento del VHC, así como la inflamación del hígado causada por infección crónica.

Una suplementación de zinc ha sido también evaluada como tratamiento complementario a la administración de antirretrovirales en pacientes infectados por el VIH. En este sentido, un estudio mencionó una reducción de 4 veces de la tasa de insuficiencia inmunitaria, así como una disminución de la diarrea en los pacientes tratados con zinc versus el grupo testigo [5].

El zinc funciona como un modulador de la respuesta inmunitaria gracias a su disponibilidad, estrechamente regulada por varios transportadores y reguladores. Cuando este mecanismo no funciona correctamente, la disponibilidad del zinc se ve reducida, alterando la supervivencia, la proliferación y la diferenciación de las células de los diferentes órganos y sistemas y, en particular, las células del sistema inmunitario.

La carencia de zinc afecta a las células implicadas en la inmunidad innata y adaptativa a nivel de la supervivencia, de la proliferación y de la maduración. **Mientras que una carencia aguda en zinc produce una disminución de la inmunidad innata y adaptativa, una carencia crónica aumenta además la inflamación. En caso de carencia crónica, la producción de citocinas pro-inflamatorias aumenta** [6].

El aumento de la concentración intracelular de Zn^{2+} con ionóforos de zinc, como la piritiona (PT), pueden **dificultar e impedir eficazmente la replicación de una variedad de virus de ARN**. Se demostró que la combinación de Zn (2+) y ionóforo en concentraciones bajas, inhibe in vitro la replicación del SARS-coronavirus (SARS-CoV) y la actividad de la ARN polimerasa de este virus [9]

Una carencia en zinc durante una infección por coronavirus podría explicar una carencia de las defensas inmunitarias así como una inflamación excesiva.

El zinc tiene una potente actividad antioxidante, principalmente como componente de la superóxido dismutasa (SOD 1, SOD3), catalizando la dismutación de radicales de anión superóxido en peróxido de hidrógeno, impidiendo así la aparición de otros radicales libres tóxicos y sus derivados, por ejemplo, los radicales hidroxilo o peroxinitrito [7].

Los interferones lambda y gamma (IFNL, IFN- λ) son citocinas pro-inflamatorias importantes en las infecciones virales agudas y crónicas. **El zinc es un inhibidor de esas moléculas pro-inflamatorias** [8]

Documento estrictamente reservado a los Profesionales de la Salud.

En una reciente publicación titulada «Opciones terapéuticas para el tratamiento del nuevo coronavirus 2019: un enfoque basado en la evidencia », el zinc aparece como una pista de interés ya que se menciona lo siguiente: « **El zinc tendría un efecto antiviral, e inhibe la actividad de la ARN polimerasa CoV e impide así la replicación en los cultivos celulares. Siendo la tempestad de citokinas una característica patogenómica del COVID-19, la inhibición de esas citokinas pro-inflamatorias puede resultar teóricamente útil**» [10]

- **Cloroquina y zinc :**

Un estudio muestra que, aparte de los efectos de la cloroquina, esta última permitiría la entrada del zinc en las células. Esta molécula actúa como un ionóforo de zinc, aumentando la biodisponibilidad del zinc para las células [11].

Podemos por tanto suponer que la cloroquina no puede tener su plena eficacia en personas carenciadas en zinc o cuya tasa de zinc ha caído de manera brutal debido a un sobreconsumo por el sistema inmunitario.

Esta hipótesis está apoyada por el estudio que muestra que el aumento de la concentración intracelular de Zn (2+) con ionóforos de zinc como la piritiona (PT) puede impedir eficazmente la replicación de una variedad de virus de ARN, incluido el poliovirus y el virus de la gripe [12].

- **Zinc y angiotensina, una pista a estudiar :**

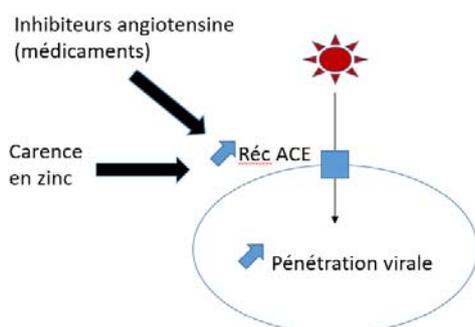
El zinc es esencial para la actividad catalítica de la enzima de conversión de la angiotensina.

Se demostró que la enzima convertidora de la angiotensina II (ACE2) tiene un papel protector en los síndromes de dificultad respiratoria causados por la gripe.

Los receptores de la angiotensina 2 están implicados en la penetración celular del coronavirus.

Podemos emitir la hipótesis de que una carencia crónica en zinc puede producir una sobreexpresión de los receptores de la angiotensina, favoreciendo así la entrada celular del coronavirus, utilizando esos receptores como puerta de entrada celular.

Tal mecanismo de acción ha sido mencionado por diferentes científicos respecto a los inhibidores de la enzima de conversión, publicándose en la revista *Nature* que los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona, se encuentran en el origen de un aumento de la expresión de los receptores ACE2. Este mecanismo puede explicar porque las personas que sufren de hipertensión y que siguen un tratamiento tienen mayor riesgo de desarrollar una forma grave de la enfermedad.[13]



Población con alto riesgo de carencia en zinc:

Consumo de medicamentos que afectan a las tasas de zinc: diuréticos, antagonistas cálcicos, inhibidores de la enzima de conversión, glucocorticoides, algunas píldoras contraceptivas [14, 15, 16].

Diabetes: las carencias en zinc suelen ser más frecuentes en los diabéticos, lo que podría provocar una mayor susceptibilidad a las infecciones [17].

Personas mayores: las personas mayores presentan un riesgo más importante de carencia en zinc relacionado con una mala absorción.

Mujeres embarazadas: debido a mayores necesidades, las mujeres embarazadas representan también una población potencialmente sujeta a carencias en zinc.

En conclusión, pensamos importante y urgente tener en cuenta los elementos científicos mencionados en su práctica diaria, y proponer zinc para ayudar al sistema inmunitario.

Bibliografía:

- [1] SEVE M, FAVIER A. Métabolisme du zinc. Encyclopédie Médico-chirurgicale, 10-359-D-10, 2002, p19 et ROUSSEL AM, FERRY M. Stress oxydant et vieillissement. Nutrition clinique et métabolisme, 2002,16, 285-291
- [2] Richard MJ, Roussel AM. Micronutrients and ageing : Intakes and requirements. Proc Nutr Soc 1999;58:573-8
- [3] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25715353>
- [4] Hiroyuki YANAGISAWA, Zinc Deficiency and Clinical Practice JMAJ 47(8): 359–364, 2004
- [5] <https://academic.oup.com/advances/article/10/4/696/5476413>
- [6] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25462582>
- [7] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6835436/>
- [8] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28513591>
- [9] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21079686>
- [10] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7074432/>
- [11] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1232869/>
- [12] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=hemert+coronavirus+zinc>
- [13] https://francais.medscape.com/voirarticle/3605737#vp_2
- [14] Joanna Suliburska et al, Nutrients 2018, 10, 1284; doi:10.3390
- [15] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23279674>
- [16] Hiroyuki YANAGISAWA, Zinc Deficiency and Clinical Practice JMAJ 47(8): 359–364, 2004
- [17] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32030076>