



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO DEL ZINC Y LA
SUPLEMENTACIÓN EN LA FUNCIÓN Y RESPUESTA INMUNE**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA
EN NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

AUTOR

SUSAN SASHA RAFAEL CCUCHE

ASESORA

DRA. ANDREA BOHORQUEZ MEDINA

LIMA, 2021

DEDICATORIA

A Dios, mi hermosa familia que está siempre apoyándome, y que sin ellos no habría logrado la culminación de este ansiado título.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por su protección y bendiciones en mi familia, y mi labor en la atención al paciente.

A mi asesora, la Dra. Andrea Lisbet Bohórquez Medina por sus ánimos y apoyo durante todo el proceso de elaboración de la presente revisión.

A la Universidad Norbert Wiener, a la dra. Saby Mauricio Alza, a todo el cuerpo docente, administrativo, que forma parte del programa de Segunda Especialidad, por el maravilloso programa de segunda especialidad en nutrición clínica, que me permiten lograr este objetivo profesional.

DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

RESUMEN

El sistema inmunitario es una parte integral de la respuesta inflamatoria con función protectora a fin de contrarrestar la invasión de microorganismos patógenos. Asimismo, todas las células del cuerpo tienen el potencial de participar en el proceso de respuesta inmune. Por otro lado, el zinc es un elemento esencial para la mayoría de los procesos que ocurren en los organismos. Recientemente se ha señalado que, para los humanos, la comida es la principal fuente de zinc. Tal es así que, la deficiencia de zinc puede demostrarse en una proporción significativa de la población. Por ello la presente revisión tuvo como objetivo conocer el efecto del zinc y la suplementación en la función y respuesta inmune. Para ello se utilizó como metodología los principios de la nutrición basada en la evidencia. Por ello se realizó una búsqueda sistemática en 5 bases de datos, Scopus, WOS, Pubmed, Embase y Science Direct, de los últimos 5 años, que nos permitan responder la pregunta de investigación. Luego de la selección de artículos, se evaluaron a través de una herramienta de lectura crítica para determinar el grado de recomendación y nivel de evidencia. Finalmente, el artículo con el mayor grado de evidencia es desarrollado en el comentario crítico, a fin de extraer recomendaciones para la práctica profesional del nutricionista y otros profesionales de la salud.

Palabras clave: Respuesta inmunitaria, Zinc, Revisión crítica, Función inmunitaria, suplementación con zinc

ABSTRACT

The immune system is an integral part of the inflammatory response with a protective function to counter the invasion of pathogenic microorganisms. Likewise, every cell in the body has the potential to participate in the immune response process. On the other hand, zinc is an essential element for most of the processes occurring in organisms. Recently it has been pointed out that, for humans, food is the main source of zinc. Thus, zinc deficiency can be demonstrated in a significant proportion of the population. Therefore, the present review aimed to know the effect of zinc and supplementation on immune function and response. For this purpose, the principles of evidence-based nutrition were used as a methodology. Therefore, a systematic search was carried out in 5 databases, Scopus, WOS, Pubmed, Embase and Science Direct, from the last 5 years, which allow us to answer the research question. After the selection of articles, they were evaluated through a critical reading tool to determine the degree of recommendation and level of evidence. Finally, the article with the highest level of evidence is developed in the critical commentary, in order to extract recommendations for the professional practice of nutritionists and other health professionals.

Keywords: Immune response, Zinc, Critical review, Immune function, Zinc supplementation, Immune response, Zinc supplementation

INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario innato constituye la primera línea de defensa contra las infecciones. Las células inmunitarias innatas, como los monocitos, los macrófagos, las células dendríticas y los neutrófilos, inician respuestas inflamatorias y antimicrobianas para eliminar los patógenos. Durante la infección, los patógenos necesitan nutrientes esenciales, incluidos los metales de transición, para crecer y sobrevivir. Así, las células inmunitarias innatas restringen la disponibilidad de metales de transición específicos para limitar el crecimiento microbiano, en un proceso denominado inmunidad nutricional(1).

Por otro lado, el zinc, es el segundo oligoelemento más abundante en la dieta de los organismos después del hierro, desempeña un papel esencial en múltiples procesos celulares. Por ello, la pérdida de la homeostasis del zinc, como la deficiencia de zinc, afecta a todos los órganos del cuerpo y se ha implicado en problemas clínicos como el retraso del crecimiento, los trastornos neurológicos y la disfunción inmunitaria. Por lo tanto, la homeostasis intracelular del zinc está controlada de forma segura por la regulación espacial e intrincada de los transportadores específicos de zinc, los sensores de zinc y las proteínas de unión al zinc(2).

Asimismo, desempeña un papel importante en el sistema inmunitario, afectando tanto a las células inmunitarias innatas como a las adaptativas. Esto se pone de manifiesto en los efectos de la deficiencia de zinc, que incluyen atrofia tímica, linfopenia, deterioro de las respuestas inmunitarias celulares y mediadas por anticuerpos, e incluso la muerte(3).

Desde que se descubrió la relación entre la deficiencia de zinc y la disfunción inmunitaria hace unos 50 años, se ha investigado ampliamente. Tal es así

que se ha descrito el papel del zinc en la función inmunitaria, sus efectos en las células inmunitarias y los mecanismos moleculares subyacentes, incluida su importancia como molécula de señalización(4).

Particularmente, el zinc tiene importantes propiedades antivirales. Los efectos antivirales del zinc parecen ser específicos de los virus, puede afectar a una amplia gama de ellos. Asimismo, el zinc tiene un efecto inhibitorio de la escisión de la poliproteína viral en el virus de la encefalomiocarditis. Además, inhibe la ARN polimerasa viral y la replicación en el virus de la hepatitis C. El zinc puede inhibir la polimerasa de ADN viral en el virus de la herpes simple. Además, el zinc puede inhibir la transcriptasa inversa en el VIH. El zinc también tiene interesantes efectos antivirales sobre los virus respiratorios. Por ejemplo, puede inhibir la polimerasa viral y la escisión de la poliproteína en los rinovirus. También se ha informado del efecto inhibitorio del zinc sobre la replicación del coronavirus del SARS (SARS-CoV)(5).

Dado que la deficiencia de zinc está estrechamente vinculada a una ingesta dietética insuficiente o a un deterioro de la reabsorción, se ven afectados especialmente los habitantes de países en vías de desarrollo, así como en la población adulta mayor, personas vegetarianas y aquellos con algunas enfermedades crónicas, como insuficiencia renal y la diarrea crónica(6).

Tal es así que la administración de suplementos de zinc puede restablecer o incluso mejorar la función inmunitaria y se ha venido utilizando como tratamiento terapéutico en los trastornos gastrointestinales crónicos, enfermedades renales y otras alteraciones genéticas, como la anemia de células falciformes y el síndrome de malabsorción de zinc, la acrodermatitis enteropática. Asimismo, cabe resaltar que en individuos sanos, una restricción sustancial de zinc en la dieta disminuye significativamente los niveles plasmáticos(7)

Aunque el zinc posee propiedades antivirales directas (por ejemplo, la gripe), también es fundamental para generar respuestas antivirales tanto innatas como adquiridas (humorales). Para complicar las cosas, el zinc es un componente integral de muchas enzimas, proteasas y polimerasas virales, lo que pone de relieve la importancia de regular la distribución celular y sistémica del zinc para inhibir la replicación y diseminación virales(8).

Estudios recientes señalan que merece la pena investigar la eficacia de los suplementos de zinc, sobre todo porque tienen un coste relativamente bajo, una baja toxicidad y el potencial de reducir la carga global de la infección, así como sugerir estrategias para apoyar los servicios de nutrición clínica dentro de un equipo multidisciplinar(9). Asimismo, se destaca del análisis en pacientes con un sistema inmune comprometido como los casos de covid-19, la importancia del papel complementario que desempeñan los distintos micronutrientes, que no actúan de forma aislada, sino que son mutuamente dependientes(10).

Sin embargo, el efecto del zinc en la reprogramación metabólica de las células inmunitarias activadas sigue sin estar claro. Se conoce que la deficiencia de zinc es común en los niños de los países en desarrollo, y los informes de una correlación entre los niveles de zinc y la incidencia de varias enfermedades infecciosas sugieren que el zinc desempeña un papel importante para la función de los sistemas inmunitarios innato y adaptativo. Además, la función inmunitaria disminuye con la edad y las personas mayores corren un mayor riesgo de padecer una deficiencia de zinc. Por lo tanto, es necesario seguir investigando para determinar cómo el zinc y la suplementación del mismo modula la respuesta de diversos indicadores de función inmune. Por ello, la presente revisión busca conocer el efecto del zinc y su suplementación en marcadores de función inmune en el adulto o adulto mayor a través de la aplicación de los principios de la nutrición basada en la evidencia.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

La presente revisión crítica desarrollada, se describe como una investigación secundaria, debido a que el desarrollo del proceso de recolección de la datos se ha realizado a través de una búsqueda electrónica, en diversas bases de datos, en las que se incluyen estudios con diversas bases metodológicas tanto cualitativos como cuantitativos que son analizados para permitir responder a una pregunta de investigación, basada en un situación clínica que ha sido anteriormente abordada como un estudio primario.

1.2 Metodología

La presente investigación, ha hecho uso de las cinco fases de la nutrición basada en la evidencia, en las que se consideran etapas para el análisis crítico, desde la elaboración de la pregunta, la estrategia, selección, análisis y evaluación de los artículo científicos. Así como la redacción del comentario crítico del artículo que presente el nivel más alto de evidencia y recomendación, los que se describen a continuación:

- **Formulación de la pregunta:** Se desarrolló la pregunta de investigación en conformidad con la estructura, población y situación clínica. Posteriormente se elaboró la estrategia de búsqueda, que se detalla en las tablas siguientes. Esta estrategia fue aplicada en las bases Embase, Web of Science, Scopus, Pubmed, y Science direct.
- **Criterios de inclusión y exclusión:** Para la inclusión de los artículos se tuvo en cuenta la pregunta de investigación, se incluyeron únicamente los estudios en los que se analizaron adultos o adultos mayores, y aquellos que incorporen las variables presentadas como términos de búsqueda mientras que los estudios que

no incluían a los descriptores, estudios invitro, experimentales no fueron incluidos.

- **Análisis de los estudios:** Se utilizó la herramienta de lectura crítica Caspe, para evaluar los artículos seleccionados de acuerdo con la metodología aplicada se aplicó la lista de chequeo que corresponde a su diseño.
- **Evaluación por lectura crítica:** después de la identificación y selección de artículos se analizaron a través de la aplicación de lectura crítica, utilizando como instrumento las listas de chequeo Caspe para cada tipo de metodología utilizada en el diseño de los estudios. Con ello se realizó una categorización por nivel de evidencia y recomendación para la presente revisión. La descripción de la categorización y nivel de recomendación son presentados en las tablas 1 y 2.

Tabla 1. Categorización del nivel de Evidencia aplicado en la evaluación

Nivel aplicado	Metodología	Preguntas obligatorias
IA	Metaanálisis o Revisión sistemática	1-5 y 7, 8
IIA	Revisión de la literatura	1-3, 6. 7-8
IIB	Ensayo clínico aleatorizado	1-5 y 7-9
IIIC	Estudios transversales	1-7 y 9

Tabla 2. Grado de Recomendación

Grado	Preguntas que debe responder
FUERTE	Metaanálisis o Revisión sistemática: # 4, 5, 7 y 9 Ensayo clínico aleatorizado: # 4, 6, 8 y 10 Estudios transversales: #. 4, 5, 7, 8,
DEBIL	Metaanálisis o Revisión sistemática: # 4 y 5 Revisión de la literatura # 8 y 10 Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado: # 5, 7, 8 Estudios transversales #4 y 5

- **Aplicabilidad:** en concordancia con las etapas de la revisión, y los principios de la nutrición basada en la evidencia, posterior a la búsqueda y selección de la producción científica para el desarrollo del comentario crítico, utilizando como herramienta de evaluación a la lectura crítica y análisis de los estudios incluidos, que a su vez se encuentra respaldada por las referencias bibliográficas presentadas, se desarrolló una serie de recomendaciones para la práctica del profesional de salud, en particular de nutrición. Debido a tratarse de una revisión con un estado del arte de los últimos 5 años, se recomienda la actualización de la misma alrededor de dos años posteriores a su desarrollo.

1.3 Formulación de la pregunta de investigación PS

Para el establecimiento de la pregunta de investigación, se ha considerado la estructura de una pregunta clínica, la que es descrita en la Tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta

POBLACIÓN (Paciente)	Adultos o adultos mayores
SITUACIÓN CLÍNICA	Efecto del zinc en la respuesta inmune.
La pregunta clínica es: - ¿Cuál es del zinc y la suplementación en la respuesta y función inmune en personas adultas?	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta de investigación, es considerada viable, debido a que se trata de un mineral traza sumamente importante en la función inmune, sin embargo muy poco estudiado. Asimismo, en el actual contexto del Sars-Cov2 se ha empezado a analizar a los nutrientes con especial actividad sobre el sistema inmune tanto a nivel nacional, como internacional, ya que esta pandemia a golpeado duramente a nuestro país. La pregunta tiene pertinencia, ya que se ha realizado una búsqueda de artículos científicos en revistas indexadas y bases de datos relevantes para la comunidad científica muy utilizadas globalmente, lo que permite brindar una base de referencias bibliográficas completa para el análisis del tema planteado en la pregunta de investigación.

1.5 Metodología de Búsqueda de Información

Para el desarrollo de la estrategia de búsqueda se estableció un orden, entre ellos se procedió en primer lugar a la búsqueda de los términos, conocidos también como descriptores de cada palabra, como palabras clave, es así que se incluyó la búsqueda en inglés, español y portugués los que se presentan en la Tabla 4. Asimismo para la elaboración de la tabla 5, se ha considerado

de acuerdo al modelo de revisión la incorporación de uno de los formatos de estrategia de búsqueda utilizados en una de las bases de datos, los mismos términos o palabras fueron utilizados en las 5 bases de datos. Luego de elaborar de la estrategia, se procedió a aplicar la estrategia en Scopus, Embase, Web of Science, Pubmed y Science Direct.

Tabla 4. Términos para la búsqueda

PALABRAS CLAVE	MESH	PORTUGUÉS	ENTRY TERMS
Zinc	"Zinc"[Mesh]	Zinco[DeCS]	Zinc Zinco
Respuesta inmune	"Immunity"[Mesh] "Immunity, Humoral"[Mesh]	Imunidade [DeCS] Imunidade Humoral[DeCS]	Humoral Immunity Humoral Immune Response Humoral Immune Responses Immune Response Humoral Immune Responses Humoral Response Humoral Immune Immune Process Immune Processes Process Immune Immune Response Immune Responses Response Immune
Función inmune	"Immune System"[Mesh]	Sistema Imunitário[DeCS]	Immune Systems System Immune Systems Immune

Tabla 5. Estrategias de búsqueda

Base de datos	Fecha	Estrategia	N° Inicial	N° artículos seleccionados después de eliminar duplicados y lectura de resúmenes
Scopus	03/09/2021	zinc:ti AND ('immune system':ti OR immune:ti OR 'immune response':ti OR 'immune function':ti OR immunity:ti) AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2017-2021]/py (ZINC[Title]) AND (immune system[Title/Abstract] OR immune[Title/Abstract] OR immune response[Title/Abstract] OR immune function[Title] OR immunity[Title/Abstract])	35	4
Embase	03/09/2021		25	3
Pubmed	04/09/2021		59	4
Web of Science	04/09/2021		63	5
Science Direct	05/09/2021		8	0
TOTAL			190	16

Después de tener la selección final de los artículos a analizar, luego de la eliminación de duplicados y lectura de los resúmenes, se procedió a extraer los datos de la referencia bibliográfica, los que se detallan en la Tabla 6.

Tabla 6. Ficha de recolección

Autor (es)	Título	Bibliografía	Enlace	Idioma	Búsqueda
Skrajnowska, D Bobrowska-Korczak, B	“Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms”(11)	Nutrients, 2019 11(10)	http://dx.doi.org/10.3390/nu11102273	Inglés	Búsqueda electrónica
Rahman, M T Karim, M M	“Metallothionein: A potential link in the regulation of zinc in nutritional immunity”(12)	Biological Trace Element Research, 2018 182(1):1-13	http://dx.doi.org/10.1007/s12011-017-1061-8	Inglés	Búsqueda electrónica
Read, S A Obeid, S Ahlenstiel, C Ahlenstiel, G	“The Role of Zinc in Antiviral Immunity”(8)	Advances in nutrition, 2019 10(4): 696-710	http://dx.doi.org/10.1093/advances/nmz013	Inglés	Búsqueda electrónica
Syed Lal Badshah Ullah, A Syed, S	“The Role of Zinc-Finger Antiviral Proteins in Immunity against Viruses”(13)	Molecular Genetics, Microbiology and Virology, 2020 35(2):78-84	http://dx.doi.org/10.3103/S0891416820020020	Inglés	Búsqueda electrónica

Maares, Maria Haase, Hajo	“Zinc and immunity: An essential interrelation”.(14)	Archives of biochemistry and biophysics, 2016, 611: 58-65	http://dx.doi.org/10.1016/j.abb.2016.03.022	Inglés	Búsqueda electrónica
Wessels, I Maywald, M Rink, L	“Zinc as a gatekeeper of immune function”(15)	Nutrients, 2017, 9(12)	http://dx.doi.org/10.3390/nu9121286	Inglés	Búsqueda electrónica
Krejsek, J	“Vitamins D, C and zinc are essential for function of immune system and enhancement of protective immunity”(16)	Pediatric pro Praxi 2020, 21(4): 270-274	http://dx.doi.org/10.36290/ped.2020.055	Checo	Búsqueda electrónica
Hojyo, Shintaro Fukada, Toshiyuki	“Roles of Zinc Signaling in the Immune System”.(17)	Journal of immunology research, 2016	http://dx.doi.org/10.1155/2016/6762343	Inglés	Búsqueda electrónica

Sales, M C de Oliveira, L P de Araújo Cabral, N L et al.	“Plasma zinc in institutionalized elderly individuals: Relation with immune and cardiometabolic biomarkers”(18)	Journal of Trace Elements in Medicine, 2018, 50(1): 615-621	http://dx.doi.org/10.1016/j.jtemb.2018.04.026	Inglés	Búsqueda electrónica
Maywald, M Wessels, I Rink, L	“Zinc signals and immunity”(19)	International Journal of Molecular Sciences, 2017, 18(10)	http://dx.doi.org/10.3390/ijms18102222	Inglés	Búsqueda electrónica
Rani, I Goyal, A Bhatnagar, et al.	“Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19”(9)	Nutrition Research 2021, 92(10):109-128	http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2021.05.008	Inglés	Búsqueda electrónica
de Almeida Brasiel, P G	“The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis”(10)	Clinical nutrition ESPEN, 2021, 38:65-66	http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2020.06.003	Inglés	Búsqueda electrónica

Shakoor, H Feehan, J Al Dhaheri, A S et al.	“Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?”(20)	Maturitas 2021, 143(10): 1-9	http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.08.003	Inglés	Búsqueda electrónica
Jafari, A Noormohammadi, Z Askari, M et al.	“Zinc supplementation and immune factors in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials”(21)	Critical reviews in food science and nutrition, 2020: 1-19	http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2020.1862048	Inglés	Búsqueda electrónica
Hartono, R Ipa, A Wirjatmadi, B et al.	“Elderly immunity improvement after getting synbiotic and zinc combinations”(22)	Indian Journal of Public Health Research and Development 2018, 9(11): 380-383.	http://dx.doi.org/10.5958/0976-5506.2018.01484.5	Inglés	Búsqueda electrónica

1.6 Análisis y verificación de los instrumentos Caspe

Posterior al proceso de búsqueda y selección de los artículos, estos son presentados en la Tabla 6, con las referencias bibliográficas completas así como el idioma original del artículo de los 15 incluidos, 14 fueron publicados íntegramente en inglés, mientras que uno de ellos fue en idioma checo, sin embargo se utilizó traductores para la poder evaluarlos a través de la herramienta de lectura crítica “Critical Appraisal Skills Programme” en español (CASPe), cuyos resultados conforme a los niveles de evidencia y recomendación establecidos son presentados en la Tabla 7.

Tabla 7. Análisis por instrumento CASPE

Título	Metodología	Instrumento CASPe	Nivel	Recomendación
“Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms”	Revisión	CASPE para revisiones	IIA	Débil
“Metallothionein: A potential link in the regulation of zinc in nutritional immunity”	Revisión	CASPE para revisiones	IIA	Débil

<p>“The Role of Zinc in Antiviral Immunity”</p>	<p>Revisión</p>	<p>CASPE para revisiones</p>	<p>IIA</p>	<p>Débil</p>
<p>“The Role of Zinc-Finger Antiviral Proteins in Immunity against Viruses”</p>	<p>Revisión</p>	<p>CASPE para revisiones</p>	<p>IIA</p>	<p>Débil</p>
<p>“Zinc and immunity: An essential interrelation”.</p>	<p>Revisión</p>	<p>CASPE para revisiones</p>	<p>IIA</p>	<p>Débil</p>
<p>“Zinc as a gatekeeper of immune function”</p>	<p>Revisión</p>	<p>CASPE para revisiones</p>	<p>IIA</p>	<p>Débil</p>
<p>“Vitamins D, C and zinc are essential for function of immune system and enhancement of protective immunity”</p>	<p>Revisión</p>	<p>CASPE para revisiones</p>	<p>IIA</p>	<p>Débil</p>

“Roles of Zinc Signaling in the Immune System”.	Revisión	CASPE para revisiones	IIA	Débil
“Plasma zinc in institutionalized elderly individuals: Relation with immune and cardiometabolic biomarkers”	Estudio Observacional	Caspe para estudios cualitativos	IIIC	Débil
“Zinc signals and immunity”	Revisión	CASPE para revisiones	IIA	Débil
“Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19”	Revisión	CASPE para revisiones	IIA	Fuerte
“The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis”	Revisión	CASPE para revisiones	IIA	Débil

<p>“Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?”</p>	<p>Revisión</p>	<p>CASPE para revisiones</p>	<p>IIA</p>	<p>Débil</p>
<p>“Zinc supplementation and immune factors in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials”</p>	<p>Revisión sistemática y metaanálisis</p>	<p>CASPE para revisiones</p>	<p>IA</p>	<p>Fuerte</p>
<p>“Elderly immunity improvement after getting sinbiotic and zinc combinations”</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>Caspe para ensayos clínicos</p>	<p>IB</p>	<p>Fuerte</p>

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

Título: Suplementos de zinc y factores inmunológicos en adultos: una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios

Revisor: Licenciada Susan Sasha Rafael Ccucho

Filiación: Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú

Autor corresponsal: sasharc2088@gmail.com

Referencia Vancouver:

Jafari A, Noormohammadi Z, Askari M, Daneshzad E. Zinc supplementation and immune factors in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Crit Rev Food Sci Nutr. 2020;1–19.

Resumen del artículo original:

Propósito:

Esta revisión sistemática y meta-análisis tuvo como objetivo investigar el efecto de la suplementación con zinc sobre los factores inmunológicos en ensayos controlados aleatorios.

Métodos:

Se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos PubMed, Scopus, Web of Science, Embase y Cochrane hasta diciembre de 2020. Se utilizaron las diferencias medias estándar y ponderadas y los intervalos de confianza del 95% para los cambios netos en los

parámetros seleccionados de las respuestas inmunitarias. Se utilizó el análisis de subgrupos para encontrar la heterogeneidad.

Resultado: En general, 35 ECAs con 1995 participantes fueron elegibles para este meta-análisis. Se observó una reducción significativa de la PCR circulante (WMD: WMD: - 32.4; 95% CI: -44.45 to -19.62, $p < 0.001$), hs-CRP (WMD: -0.95; 95% IC: -1.01 to -0.89, $p < 0.001$) y de los niveles de neutrófilos (WMD: -0,46; IC del 95%: -0.90 to -0.01, $p = 0,043$) tras la administración de suplementos de zinc. El nivel de CD4 también aumentó significativamente (DMP: 1,79; IC del 95%: 0,57 a 3, $p = 0,004$). Los suplementos de zinc no tuvieron un efecto significativo sobre los niveles de glóbulos blancos (DME: -0,66; IC del 95%: -1,67 a 0,36, $p = 0,204$), linfocitos (DME: 1,86; IC del 95%: -0,86 a 4,58, $p = 0,181$), monocitos (DME: -0,16; IC del 95%: -0,07 a 0,39, $p = 0,167$), CD3 (DME: 0,37; IC del 95%: -0,49 a 1,22, $p = 0,399$).

Conclusión: Los suplementos de zinc disminuyeron la PCR, la PCR-hs y el TNF-a, la IL-6, los neutrófilos y aumentaron significativamente el nivel de CD3 y CD4.

2.2 Comentario Crítico

En el artículo analizado, se realizó una revisión exhaustiva del efecto de la administración de zinc sobre diferentes marcadores del sistema inmunitario, incluidos CD4, CD4/CD8, IL6, PCR, PCR-as, linfocitos, monocitos y TNF-a. Luego de su proceso de selección, se incluyó un total de 35 ensayos clínicos controlados aleatorios. Entre sus resultados principales se encontró que en el grupo que recibió suplementación con zinc los niveles de CD3 y CD4 aumentaron, y los niveles de neutrófilos, PCR e IL6 disminuyeron significativamente, asociación que se ha mencionado en diversos estudios(23) señalados en la introducción de la presente revisión.

Además, los estudios analizados indicaron que la administración de zinc aumentó significativamente la relación CD4/CD8 y los niveles de glóbulos blancos en los sujetos con estados de deficiencia de zinc como los pacientes de hemodiálisis y de cáncer(11).

Los resultados que se presentan en el análisis del artículo muestra que la suplementación de zinc podría aumentar el nivel de CD3; sin embargo, no de forma significativa. Por otra parte se realizaron análisis de subgrupos, los que mostraron que el zinc eleva de forma significativa el nivel sérico de CD3 en el grupo cuya dosis de suplementación fue de más de 50 mg/día después de más de 8 semanas como mínimo. Más aún, se observó el mismo efecto positivo en los pacientes con cáncer y con deficiencia de zinc.

Estudios previos han señalado que la suplementación con zinc mejora los niveles de CD3, tanto en humanos como estudios experimentales(24). Por otro parte, la suplementación con zinc también mostró efectos positivos sobre la CD4 en el análisis de subgrupos, particularmente para las personas del Asia, pacientes en hemodiálisis, y aquellos con deficiencia de zinc, sin embargo, en el porcentaje global no resultó significativo.

Este resultado podría relacionarse a que el zinc es capaz de inducir el recrecimiento del timo para aumentar la producción de hormonas tímicas. Además, la observación de un aumento del número de linfocitos T circulantes, especialmente CD4, tras la administración de suplementos de zinc puede explicarse por el efecto directo del zinc sobre la membrana de los linfocitos, que afecta a la maduración y diferenciación de los linfocitos T(25). Estudios recientes señalan que las células epiteliales tímicas son la fuente de algunos péptidos y hormonas que influyen en la maduración de los linfocitos T. Una vez que los linfocitos T salen del timo, su diferenciación y maduración están reguladas por la timulina de zinc, hormona implicada en la diferenciación de las células T y en la

potenciación de las acciones de las células T y NK. Cabe resaltar que la actividad de la timulina depende necesariamente de la presencia de la molécula de zinc en la estructura de su péptido (26).

Asimismo, la evidencia señala que los niveles de zinc basales, la dosis y la duración afectan a la inmunidad(27,28). La dosis más baja de Zinc fue de 15 mg/día, y resultó en un incremento significativo de la proporción de linfocitos T CD4 a CD8 al sexto mes, y una dosis excesiva no tuvo efectos significativos a largo plazo sobre el estado inmunitario.

En artículo seleccionado se observó un aumento significativo del ratio CD4/CD8 en pacientes en hemodiálisis (HD). Cabe considerar que los pacientes en hemodiálisis tenían niveles bajos de zinc en suero al inicio, y se cree que la mejora en el ratio CD4/CD8 se debe a la repleción del deterioro inmunitario tras la deficiencia de zinc. Por tanto, la deficiencia de zinc tuvo una influencia directa en los resultados. Por otra parte, se señala que no se observó un efecto significativo de la suplementación con zinc sobre los glóbulos blancos debido a la corta duración de los estudios que midieron los glóbulos blancos. Sin embargo, en los pacientes con deficiencia de zinc y con cáncer, los glóbulos blancos séricos aumentaron tras la administración de suplementos de zinc; la radioterapia contribuye a la baja inmunidad, especialmente la inmunidad mediada por células(29).

Los posibles mecanismos responsables de la reducción de linfocitos inducida por la radiación pueden atribuirse a la apoptosis. Además, el mecanismo indirecto fue la expresión inducida por la radiación de las linfoquinas TNF- α , y CD95L ambas han demostrado tener efectos citotóxicos sobre los linfocitos(9).

Otro marcador analizado fue el PCR y PCR-hs, en donde se observó una reducción significativa, así como en otros estudios poblacionales donde

los niveles de zinc son inversamente relacionados con estos indicadores(30).

En cuanto al efecto antiinflamatorio del zinc, se ha señalado que regula la activación del factor de transcripción nuclear (NF)- κ B a través de las proteínas antiinflamatorias A20 y la vía de señalización del receptor activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR)- α . El NF- κ B, como componente del proceso de regulación ascendente de las moléculas de adhesión, aumenta la PCR y las citoquinas inflamatorias como la IL-1 β y el TNF- α . Así pues, el zinc puede potenciar o inhibir la activación de NF- κ B en función de los niveles de zinc(31).

Una de las principales debilidades del estudio fue la gran heterogeneidad en la duración de los estudios, que osciló entre 8 semanas y 6 meses, así como el diseño de los mismos, pues las formas de administración eran distintas, por lo que se presentó un valor real de resultado, tanto en el recuento de glóbulos blancos como con los estudios que midieron los linfocitos, monocitos y neutrófilos como resultados.

Asimismo, en la mayoría de los estudios no se informó de los tipos de patrones dietéticos que afectan al nivel de zinc de los sujetos (dieta habitual, vegetariana, dieta mediterránea, etc.) ni del estado de salud de los participantes (sujetos sanos, mujeres posmenopáusicas, pacientes con diabetes de tipo 2, esclerosis múltiple, cardiopatía isquémica y síndrome metabólico).

Sin embargo, los puntos fuertes de la investigación se basan en su metodología, pues incluyen un protocolo sistemático y el enfoque de revisión exhaustiva de la literatura, minimizando así la posibilidad de que se pasara por alto algún informe importante publicado. Asimismo, es el primer estudio, en estudiar el efecto del zinc en las respuestas inmunitarias como metaanálisis. Mas aún se incluyó gran parte de los marcadores inmunitarios, así como el resultado tanto de factores de

respuesta inmunitaria innata como adaptativa. Además, la inclusión de manuscritos que informan de ensayos controlados, siendo todos ellos aleatorios, minimiza el sesgo debido a la confusión en la línea de base y mejora la interpretación de los resultados.

2.3 Importancia de los resultados

El metaanálisis seleccionado nos muestra que los niveles de zinc influyen en la respuesta inmune a través de la modulación de indicadores como glóbulos blancos, linfocitos, células CD4/CD8, PCR y PCR -hs.

En total, el estudio elegido incorporó 35 Ensayos clínicos aleatorizados con 1995 participantes. Se observó una reducción significativa de la PCR circulante (IC del 95%, $p < 0,001$), de la PCR-hs (IC del 95%, $p < 0,001$), de los niveles de neutrófilos (IC del 95%, $p = 0,043$), tras la administración de suplementos de zinc. Asimismo, el nivel de CD4 también aumentó significativamente (IC del 95%, $p = 0,004$). Sin embargo, los suplementos de zinc no tuvieron un efecto significativo sobre los niveles de glóbulos blancos (IC del 95%, $p = 0,204$), linfocitos (IC del 95%, $p = 0,181$), monocitos (IC del 95%, $p = 0,167$), CD3 (IC del 95%, $p = 0,399$).

En general, este metaanálisis de ensayos clínicos respalda las recomendaciones para considerar la suplementación con zinc en pacientes con niveles bajos de este mineral en plasma.

Por ello podemos, afirmar que existe evidencia que nos permite afirmar que el zinc presenta una influencia importante sobre el estado y función inmune en el adulto y por lo tanto la medición de sus niveles plasmáticos deben considerarse dentro de la atención médica, así como evaluarse la posibilidad su medición a nivel población a fin de promover el consumo de alimentos ricos en zinc, así como el uso de suplementos particularmente en pacientes que tengan comprometido su sistema y función inmune, como pacientes con

VIH, oncológicos en tratamiento activo, así como aquellos que cruzan por infecciones virales, como lo observado en el último tiempo con pacientes en tratamiento por covid-19.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

En referencia a las preguntas que fueron establecidas para otorgar el nivel de evidencia y recomendación, se utilizaron las preguntas del 1-5. 7 y 8 para revisiones sistemáticas y metaanálisis, por ello el artículo seleccionado recibió una clasificación de IA, y Fuerte al tratarse de una revisión sistemática y metaanálisis que respondió positivamente las preguntas filtro establecida.

De acuerdo con la pregunta de investigación, y la experiencia del investigador, se desarrolló una categorización de los niveles de evidencia, para los que se asignó el nivel más alto a las revisiones sistemáticas, y en segundo lugar a las revisiones de la literatura, debido a que la pregunta de investigación buscaba conocer la respuesta y función inmune que puede ser analizado a través de revisiones de la literatura.

Además, cabe destacar el modelo de revisión utilizado fue PRISMA, se presenta el diagrama de flujo de la selección de los estudios, así como se explica que el proceso de análisis de calidad de los estudios se realizó a través de la herramienta Rob 2.0 tool de la colaboración Cochrane. Más aún, la publicación se encuentra en una revista Q1 con un H-index de 155.

2.5 Respuesta a la pregunta

En referencia la pregunta de investigación de la presente revisión ¿Cuál es el efecto del zinc y la suplementación en la función y respuesta inmune?

La revisión sistemática y metaanálisis, “Suplementos de zinc y factores inmunológicos en adultos: una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos clínicos aleatorios”, que resultó elegido luego del proceso de selección de artículos y evaluación CASPe, permite responder a la pregunta de investigación, ya que presenta como resultado que la suplementación con zinc se asocia a un mayor nivel de CD3, CD4 y CD8. Asimismo, los suplementos de zinc también redujeron significativamente los niveles de proteína C-reactiva (PCR) y Proteína C-reactiva de alta sensibilidad(PCR-hs). Más aún revela que los niveles de zinc se asocian con diferentes respuestas inmunitarias, como observó sobre los niveles de glóbulos blancos y CD4/CD8.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. Debido a que se ha analizado más de una revisión que asocia los niveles de zinc, con las función y respuesta inmune, incluso en el contexto de tratamiento de covid 19, ya que el déficit se asocia a un incremento en la producción de citoquinas proinflamatorias, sustancias reactivas al oxígeno, atrofia del timo, desequilibrio de entre los linfocitos, menor número células B naive, menos células T reguladoras, se debe considerar su incorporación como marcador de estado de salud y nutrición.
2. más de una referencia que recomienda el consumo de cereales integrales y alimentos ricos en fibra, pues se encuentra asociado a una reducción del riesgo de cáncer colorrectal, por lo que el acceso y disponibilidad a cereales integrales debe formar parte de las estrategias de salud pública.
3. Desde la perspectiva de prevención primaria, se recomienda el desarrollo de programas de educación nutricional sobre la importancia del consumo de alimentos fuente de zinc para mejorar nuestra respuesta inmune, y reducir marcadores inflamatorios como PCR en plasma, tanto a personas sanas como aquellas con una patología que involucra directamente su respuesta inmune.
4. Desarrollar estudios experimentales que permitan conocer los posibles mecanismos de acción del zinc en la respuesta inmune, a través de su actividad inmunomoduladora y antiinflamatoria, así como comparar el efecto del uso de suplementación de este mineral frente a la incorporación de alimentos ricos en zinc, de esta forma conocer cuál sería la recomendación de consumo mínimo para obtener los beneficios a la salud observados en los estudios analizados.

5. Realizar otros estudios en relación a la temática estudiada, a través de asociaciones entre los niveles de zinc en pacientes con enfermedades autoinmunes, e inmunosuprimidos como pacientes oncológicos y con VIH, así como analizar el efecto de la suplementación con zinc en estos pacientes de presentarse niveles bajos del mismo en plasma.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. von Pein JB, Stocks CJ, Schembri MA, Kapetanovic R, Sweet MJ. An alloy of zinc and innate immunity: Galvanising host defence against infection. *Cell Microbiol* [Internet]. 2021;23(1). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006902365&from=export>
2. Kim B, Lee W-W. Regulatory role of zinc in immune cell signaling. *Mol Cells* [Internet]. 2021;44(5):335–41. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007414412&from=export>
3. Bossowski A, Stożek K, Rydzewska M, Niklińska W, Gąsowska M, Polnik D, et al. Expression of zinc transporter 8 in thyroid tissues from patients with immune and non-immune thyroid diseases. *Autoimmunity* [Internet]. 2020;53(7):376–84. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006095119&from=export>
4. Wąty J, Potocki S, Rowińska-Żyrek M. Zinc Homeostasis at the Bacteria/Host Interface-From Coordination Chemistry to Nutritional Immunity. *Chemistry*. 2016 Nov;22(45):15992–6010.
5. Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari M-M, Hassanpour P, Izadpanah M, Qujeq D, et al. Zinc and Respiratory Viral Infections: Important Trace Element in Anti-viral Response and Immune Regulation. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2021; Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013388343&from=export>
6. Hall SC, Smith DR, Dyavar SR, Wyatt TA, Samuelson DR, Bailey KL, et al. Critical Role of Zinc Transporter (ZIP8) in Myeloid Innate Immune Cell

- Function and the Host Response against Bacterial Pneumonia. *J Immunol*. 2021 Sep;207(5):1357–70.
7. Cannas D, Loi E, Serra M, Firinu D, Valera P, Zavattari P. Relevance of essential trace elements in nutrition and drinking water for human health and autoimmune disease risk. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(7):1–22. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2004710906&from=export>
 8. Read SA, Obeid S, Ahlenstiel C, Ahlenstiel G. The Role of Zinc in Antiviral Immunity. *Adv Nutr* [Internet]. 2019;10(4):696–710. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L628736244&from=export>
 9. Rani I, Goyal A, Bhatnagar M, Manhas S, Goel P, Pal A, et al. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper-mediated antiviral activity on COVID-19. *Nutr Res* [Internet]. 2021;92:109–28. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2013609337&from=export>
 10. de Almeida Brasiel PG. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis. *Clin Nutr ESPEN* [Internet]. 2020;38:65–6. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006777784&from=export>
 11. Skrajnowska D, Bobrowska-Korczak B. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms. *Nutrients* [Internet]. 2019;11(10). Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2002699694&from=export>
 12. Rahman MT, Karim MM. Metallothionein: A potential link in the regulation

- of zinc in nutritional immunity. *Biol Trace Elem Res* [Internet]. 2018;182(1):1–13. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L622048573&from=export>
13. Syed Lal Badshah, Ullah A, Syed S. The Role of Zinc-Finger Antiviral Proteins in Immunity against Viruses. *Mol Genet Microbiol Virol* [Internet]. 2020;35(2):78–84. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2006115404&from=export>
 14. Maares M, Haase H. Zinc and immunity: An essential interrelation. *Arch Biochem Biophys*. 2016 Dec;611:58–65.
 15. Wessels I, Maywald M, Rink L. Zinc as a gatekeeper of immune function. *Nutrients* [Internet]. 2017;9(12). Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L619427056&from=export>
 16. Krejsek J. Vitamins D, C and zinc are essential for function of immune system and enhancement of protective immunity. *Pediatr pro Praxi* [Internet]. 2020;21(4):270–4. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85095886295&doi=10.36290%2Fped.2020.055&partnerID=40&md5=f768f7073e42ae1e9f5c5e7fe839f631>
 17. Hojyo S, Fukada T. Roles of Zinc Signaling in the Immune System. *J Immunol Res*. 2016;2016:6762343.
 18. Sales MC, de Oliveira LP, de Araújo Cabral NL, de Sousa SES, das Graças Almeida M, Lemos TMAM, et al. Plasma zinc in institutionalized elderly individuals: Relation with immune and cardiometabolic biomarkers. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2018;50:615–21. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2000>

717160&from=export

19. Maywald M, Wessels I, Rink L. Zinc signals and immunity. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2017;18(10). Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L618931843&from=export>
20. Shakoor H, Feehan J, Al Dhaheri AS, Ali HI, Platat C, Ismail LC, et al. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19? *Maturitas* [Internet]. 2021;143:1–9. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2007483608&from=export>
21. Jafari A, Noormohammadi Z, Askari M, Daneshzad E. Zinc supplementation and immune factors in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;1–19. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L633878154&from=export>
22. Hartono R, Ipa A, Wirjatmadi B, Amir A, Kapoor G, Nugroho HSW. Elderly immunity improvement after getting sinbiotic and zinc combinations. *Indian J Public Heal Res Dev* [Internet]. 2018;9(11):380–3. Available from:
<https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L625413892&from=export>
23. Koivisto O, Hanel A, Carlberg C. Key vitamin D target genes with functions in the immune system. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(4). Available from:
<https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85083985235&doi=10.3390%2Fnu12041140&partnerID=40&md5=60ed4c6825464fbf7dedd4fbe3e4f6cf>
24. Kloubert V, Blaabjerg K, Dalgaard TS, Poulsen HD, Rink L, Wessels I.

- Influence of zinc supplementation on immune parameters in weaned pigs. *J Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2018;49:231–40. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L620518848&from=export>
25. Shaheed AA, Mahfouz NN, El-Zayat SR, Sibaii H, Sallam SF, Fahmy RF, et al. Role of Zinc in immune modulation in Egyptian children. *Res J Pharm Biol Chem Sci* [Internet]. 2017;8(2):308–16. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L616066473&from=export>
26. Mocchegiani E, Muzzioli M, Giacconi R, Cipriano C, Gasparini N, Franceschi C, et al. Metallothioneins/PARP-1/IL-6 interplay on natural killer cell activity in elderly: Parallelism with nonagenarians and old infected humans. Effect of zinc supply. *Mech Ageing Dev* [Internet]. 2003;124(4):459–68. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-0037398726&doi=10.1016%2FS0047-6374%2803%2900023-X&partnerID=40&md5=f4e14c772e3d994f37f88ca18c7e3929>
27. El-Saadany MA, Rawel HM, Raila J, El-Dashloty MS, Schweigert FJ. Antioxidants modulate the IL-6 induced inhibition of negative acute-phase protein secretion in HepG2 cells. *Cell Biochem Funct* [Internet]. 2008;26(1):95–101. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-38549156295&doi=10.1002%2Fcbf.1405&partnerID=40&md5=7041ad70aa4a217b6123968ff324c046>
28. Kvammen JA, Thomassen RA, Eskerud MB, Rugtveit J, Henriksen C. Micronutrient Status and Nutritional Intake in 0-to 2-Year-old Children Consuming a Cows' Milk Exclusion Diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(5):831–7.

29. Cao W, Zhang C-L. Enteral immunonutrition for malignant gastrointestinal tumor during perioperative period: A meta-analysis. *Chinese J Evidence-Based Med* [Internet]. 2013;13(8):992–1000. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-84940332331&doi=10.7507%2F1672-2531.20130172&partnerID=40&md5=77c243db836834418e8ad2b02638cef9>
30. Huang L, Zuo Y, Qin Y, Zhao L, Lin M, Yan Q. The Zinc Nutritional Immunity of *Epinephelus coioides* Contributes to the Importance of znuC During *Pseudomonas plecoglossicida* Infection. *Front Immunol* [Internet]. 2021;12. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L635031424&from=export>
31. Fukada T, Hojyo S, Hara T, Takagishi T. Revisiting the old and learning the new of zinc in immunity. *Nat Immunol* [Internet]. 2019;20(3):248–50. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L626296544&from=export>

ANEXOS

Evaluación Caspe

1. Role of zinc in immune system and anti-cancer defense mechanisms

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	✘		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	✘		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?		✘	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		✘	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?		✘	
B ¿Cuáles son los resultados?			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los datos citados indican que el zinc es un oligoelemento esencial para la activación o estabilización de un gran número de enzimas y factores de transcripción, así como para la respuesta inmunitaria y antioxidante, la apoptosis y la salud mental. La suplementación y una ingesta óptima de zinc restablecen la respuesta inmunitaria normal y reducen el riesgo de infección. Sin embargo, no se ha determinado la dosis óptima de zinc para estimular el sistema inmunitario. Revisión de la literatura.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	✘		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		✘	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	✘		

2. Metallothionein: A potential link in the regulation of zinc in nutritional immunity

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	✗		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	✗		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?	✗		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		✗	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?		✗	
B ¿Cuáles son los resultados?			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	<p>La lucha por el Zn en la inmunidad nutricional utilizando MT ofrece una serie de ventajas para el huésped humano. Por ejemplo, (i) el número de átomos de Zn unidos por MT es mayor en la MT humana (siete Zn) en comparación con la MT bacteriana (cuatro Zn); (ii) el intercambio de Zn entre el Zn²⁺ libre y el Zn unido a la MT es modestamente favorable para la MT humana, ya que es poco probable que se libere al menos un Zn unido a la MT en la MT bacteriana; (iii) en el momento de la infección, la síntesis de la MT humana puede ser regulada por una serie de respuestas relacionadas con la infección, como las ROS, y la GC</p>		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	✗		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		✗	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	✗		

3. The Role of Zinc in Antiviral Immunity

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	✗		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	✗		
Preguntas detalladas	✗		
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?		✗	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		✗	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?		✗	
B ¿Cuáles son los resultados?	<p>La estricta regulación de la homeostasis del zinc tanto a nivel sistémico como intracelular indica que el zinc desempeña un papel esencial en la salud humana. Aunque el zinc es un componente de ~10% del proteoma humano, las diferentes formas de zinc (libre comparado con unido a proteínas) pueden estimular una variedad de eventos de señalización, incluyendo la respuesta antiviral. Los estudios in vitro sugieren que el zinc libre puede poseer potentes efectos antivirales, y están respaldados por ensayos de cremas, pastillas y suplementos con alto contenido de zinc libre. Además, las proteínas que se unen al zinc, como las metalotioneínas, pueden tener un papel antiviral, aunque su función específica sigue siendo incierta. Revisión de la literatura</p>		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	✗		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		✗	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	✗		

4. The Role of Zinc-Finger Antiviral Proteins in Immunity against Viruses

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	<input checked="" type="checkbox"/>		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	<input checked="" type="checkbox"/>		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?	<input checked="" type="checkbox"/>		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		<input checked="" type="checkbox"/>	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?		<input checked="" type="checkbox"/>	
B ¿Cuáles son los resultados?	<p>La proteína antiviral dedo de zinc es un factor importante factor en la inmunidad innata contra diferentes virus. La forma en que reconocen ciertos ARN virales ha sido confirmada a través de diferentes experimentos, mientras que otros ARN virales escapan a la acción de la proteína ZAP a través de la producción de diferentes proteínas que tienen actividad antagonista hacia el interferón del huésped. Revisión de la literatura</p>		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?		<input checked="" type="checkbox"/>	
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		<input checked="" type="checkbox"/>	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	<input checked="" type="checkbox"/>		

5. Zinc and immunity: An essential interrelation.

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	✗		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	✗		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?	✗		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		✗	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso?	✗		
B ¿Cuáles son los resultados?			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	El papel del zinc en el sistema inmunitario se ha investigado en profundidad. La alteración de la homeostasis del zinc influye de forma crítica en la inmunidad innata y adaptativa y, por tanto, en la defensa del huésped y en la respuesta inmunitaria en general. Los suplementos de zinc pueden revertir los efectos negativos de la de zinc, entre los que se incluyen el desarrollo defectuoso de las células inmunitarias, el compromiso de la respuesta inmunitaria mediada por células T, la disminución de la explosión oxidativa y muchos otros. Los beneficios potenciales de los suplementos de zinc van desde los efectos antiinflamatorios e inmunomoduladores hasta la prevención de alergias y autoinmunidad, o incluso la supresión de reacciones alógenas. Revisión de la Literatura.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	✗		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		✗	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	✗		

6. Zinc as a gatekeeper of immune function

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	✗		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	✗		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?		✗	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		✗	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado" ¿razonable hacer eso?		✗	
B ¿Cuáles son los resultados?	<p>Los conocimientos sobre los mecanismos moleculares de las reacciones inmunitarias reguladas por el zinc son cada vez mayores y los trastornos hereditarios, como la acrodermatitis enteropática, así como las disfunciones inmunológicas relacionadas con la nutrición que se observan en las personas mayores, pueden tratarse mediante la administración adecuada de zinc. Así pues, el zinc puede considerarse un potencial terapéutico de uso clínico para influir beneficiosamente en el bienestar de los pacientes que padecen enfermedades inmunológicas. Sin embargo, para comprender por completo las complejas reacciones inmunológicas provocadas por el zinc, será necesario seguir investigando. Revisión de la Literatura</p>		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	✗		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?		✗	
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	✗		

7. Plasma zinc in institutionalized elderly individuals: Relation with immune and cardiometabolic biomarkers

Instrumento Caspe para Estudios cualitativos			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se definieron de forma clara los objetivos de la investigación?	✗		
2 ¿Es congruente la metodología cualitativa?	✗		
3 ¿El método de investigación es adecuado para alcanzar los objetivos?	✗		
Preguntas de detalle			
4 ¿La estrategia de selección de participantes es congruente con la pregunta de investigación y el método utilizado?	✗		
5 ¿Las técnicas de recogida de datos utilizados son congruentes con la pregunta de investigación y el método utilizado?	✗		
6 ¿Se ha reflexionado sobre la relación entre el investigador y el objeto de investigación (reflexividad)?			
7 ¿Se han tenido en cuenta los aspectos éticos?	✗		
B ¿Cuáles son los resultados?			
8 ¿Fue el análisis de datos suficientemente riguroso?	✗		
9 ¿Es clara la exposición de los resultados?	✗		
C ¿Son los resultados aplicables en tu medio?			
10 ¿Son aplicables los resultados de la investigación?	✗		

8. Zinc signals and immunity

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	<input checked="" type="checkbox"/>		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	<input checked="" type="checkbox"/>		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?	<input checked="" type="checkbox"/>		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		<input checked="" type="checkbox"/>	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?		<input checked="" type="checkbox"/>	
B ¿Cuáles son los resultados?	<p>En resumen, todas las células inmunitarias se ven directamente afectadas por las señales de zinc. Los cambios patológicos más importantes se producen durante la deficiencia de zinc, lo que indica que el zinc es un regulador principal de la función celular y la transducción de señales. Sin embargo, todavía hay que investigar con más detalle los mecanismos moleculares subyacentes para garantizar los efectos beneficiosos de la aplicación clínica del zinc a los pacientes que padecen</p>		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	<input checked="" type="checkbox"/>		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	<input checked="" type="checkbox"/>		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	<input checked="" type="checkbox"/>		

9. Potential molecular mechanisms of zinc- and copper – mediated antiviral activity on COVID-19

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	✗		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	✗		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?	✗		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	✗		
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?		✗	
B ¿Cuáles son los resultados?	<p>En general, esta revisión resume que la intervención nutricional con Zn y Cu puede ofrecer una estrategia de tratamiento alternativa al provocar sus efectos virucidas a través de varias cascadas moleculares fundamentales, tales como, la modulación de las respuestas inmunes, la señalización redox, la autofagia, y la obstrucción de la entrada viral y la replicación del genoma durante la infección del SARS-CoV-2.</p> <p>Revisión de la literatura</p>		
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?			
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	✗		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	✗		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	✗		

10. The key role of zinc in elderly immunity: A possible approach in the COVID-19 crisis

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	X		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	X		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?		X	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		X	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?		X	
B ¿Cuáles son los resultados?			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	La administración de suplementos de zinc puede ser una estrategia útil para reducir la carga global de la infección en los ancianos, es necesario el aumento de la información para mejorar nuestra comprensión de COVID-19 y el cuidado de los pacientes afectados. Revisión de la literatura.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	X		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	X		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	X		

11. Immune-boosting role of vitamins D, C, E, zinc, selenium and omega-3 fatty acids: Could they help against COVID-19?

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	✘		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	✘		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?		✘	
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?		✘	
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?		✘	
B ¿Cuáles son los resultados?			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Se presentan los efectos de las vitaminas C, D, E, el zinc, el selenio y los ácidos grasos omega-3 sobre el sistema inmunitario y los posibles beneficios para quienes padecen COVID-19. Estos son especialmente pertinentes en la vulnerable población de edad avanzada, que representa una carga desproporcionada de morbilidad y mortalidad en estos tiempos. Todos los nutrientes mencionados tienen un papel factible en el apoyo a los pacientes con COVID-19. La suplementación de una mayor dosis de vitaminas D, C y zinc puede tener un efecto positivo durante la infección por COVID-19.		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	✘		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	✘		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?		✘	

12. Zinc supplementation and immune factors in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials

Instrumento Caspe para Revisiones			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?	✗		
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?	✗		
Preguntas detalladas			
3 ¿Crees que estaban incluidos los importantes y pertinentes?	✗		
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	✗		
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado " combinado", ¿era razonable hacer eso?	✗		
B ¿Cuáles son los resultados?			
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión?	Los suplementos de zinc redujeron la PCR, la PCR-as y el TNF- α , la IL-6, los neutrófilos y aumentaron significativamente el nivel de CD3 y CD4. IC 95% p<0,001		
7 ¿Cuál es la precisión del resultado? IC			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
8 ¿Se puede aplicar los resultados en tu medio?	✗		
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	✗		
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?	✗		

13. Elderly immunity improvement after getting simbiotic and zinc combinations

Instrumento Caspe para Ensayos clínicos			
A Preguntas de eliminación	SI	NO SÉ	NO
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?	<input checked="" type="checkbox"/>		
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?	<input checked="" type="checkbox"/>		
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?	<input checked="" type="checkbox"/>		
Preguntas de detalle			
4 ¿Se mantuvo el cegamiento, a pacientes, clínicos, personal del estudio?	<input checked="" type="checkbox"/>		
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?	<input checked="" type="checkbox"/>		
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input checked="" type="checkbox"/>		
B ¿Cuáles son los resultados?	Los resultados mostraron que la combinación de suplementos de simbióticos y zinc podría aumentar el perfil de IL-2 ($p = 0,000$), IFN- γ ($p = 0,019$) e IL-10 ($p = 0,010$) de forma significativa en los ancianos. Según los resultados, se puede concluir que la combinación de simbióticos y zinc puede aumentar los perfiles de IL-2, IFN- γ e IL-10 en las personas mayores.		
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento?			
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto?			
C ¿Son los resultados aplicados en tu medio?			
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?	<input checked="" type="checkbox"/>		
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?	<input checked="" type="checkbox"/>		
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?	<input checked="" type="checkbox"/>		