

ELEMENTOS MINERALES TRAZA ESENCIALES Y EJERCICIO FÍSICO



Mg

Fe

Zn

Si



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

ELEMENTOS MINERALES TRAZA ESENCIALES Y EJERCICIO FÍSICO

Marcos Maynar Mariño
Francisco Javier Grijota Pérez
Víctor Toro Román (eds.)



CÁCERES, 2024



Esta obra ha sido objeto de una doble evaluación, una interna llevada a cabo por el Consejo Asesor del Servicio de Publicaciones de la Universidad de Extremadura, y otra externa, efectuada por evaluadores independientes de reconocido prestigio en el campo temático de la misma.

1ª edición, 2024

Edita:

Universidad de Extremadura. Servicio de Publicaciones
Plaza de Caldereros, 2. 10003 Cáceres (España)
Tel. 927 257 041; Fax 927 257 046
publicac@unex.es
<https://publicauex.unex.es/>

I.S.B.N.: 978-84-9127-230-4 (edición digital)

I.S.B.N.: 978-84-9127-231-1 (edición impresa no venal)

D.L.: CC - 299-2023

Maquetación:

bittacora

bittacora.com

Cáceres, 2024

Dehesa Repositorio
Institucional

Acceso abierto en el Repositorio Institucional de la Universidad de Extremadura



Autores y menciones de responsabilidad

Prof. Dr. Francisco Javier Alves Vas

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca). Experiencia investigadora en el análisis de las concentraciones de elementos minerales traza durante diferentes protocolos de entrenamiento.

Prof. Dra. Gema Barrientos Vicho

Doctora en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Profesora en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca). Experiencia investigadora en el análisis del rendimiento, ingesta nutricional y estado antioxidante en atletas de fondo y medio fondo.

Prof. Dr. Ignacio Bartolomé Sánchez

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca). Profesor en la Facultad de Ciencias de la Salud (Universidad Isabel I de Burgos). Experiencia investigadora en el entrenamiento de fuerza y análisis de elementos minerales traza en deportistas.

Dr. Ángel García Rodríguez

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Graduado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad de Extremadura).

Prof. Dr. Francisco Javier Grijota Pérez

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Profesor en la Facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Experiencia investigadora en el análisis de rendimiento y concentraciones de elementos minerales traza en futbolistas y atletas de resistencia.

Prof. Dr. Francisco Llerena Ruiz †

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Antiguo profesor del grado de Fisioterapia en la Facultad de Medicina (Universidad de Extremadura).

Prof. Dr. Marcos Maynar Mariño

Catedrático de Fisiología (Universidad de Extremadura). Doctor en Medicina y Cirugía (Universidad de Extremadura). Profesor titular en la Facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Experiencia como médico deportivo en diversos equipos de primer nivel de diferentes modalidades deportivas.

Dr. Julio Montero Arroyo †

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura).

Prof. Dra. María Concepción Robles Gil

Doctora en Ciencias del Deporte y Graduada en Medicina (Universidad de Extremadura). Profesora en la Facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Experiencia investigadora en la valoración de la condición física y análisis de los elementos minerales traza en mujeres pre y post menopáusicas.

Prof. Dr. Jesús Siquier Coll

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad de Loyola). Experiencia investigadora en la influencia de las altas temperaturas sobre el rendimiento deportivo y la excreción de elementos minerales traza.

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura). Experiencia investigadora en el análisis de las concentraciones de los elementos minerales traza en futbolistas masculinos y femeninas.

Editores:

Prof. Dr. Marcos Maynar Mariño

Prof. Dr. Francisco Javier Grijota Pérez

Dr. Víctor Toro Román

Dedicado y en memoria a

Francisco Llerena Ruiz y Julio Montero Arroyo (impulsor de este libro) que nos dejaron recientemente. Ellos nos inspiraron para la realización de este libro, conscientes de que los elementos minerales traza son uno de los apartados de investigación más importantes en la nutrición humana, ahora y en el futuro.

Os lo dedicamos con todo el cariño y respeto que os merecéis allá donde estéis ahora, compañeros y amigos.

Prólogo

En 1993, fui consciente de la relevancia que los elementos minerales podrían tener en los procesos celulares de los deportistas y conociendo que había un grupo de investigación en el Departamento de Química Analítica y Electroquímica de nuestra Universidad de Extremadura, liderado por el Prof. Dr. D. Antonio Sánchez Misiego, capaz de identificar algunos elementos, me puse en contacto con él para proponerle la solicitud conjunta de un proyecto de investigación sobre el tema.

Presentamos ese mismo año un proyecto de investigación al Consejo Superior de Deportes titulado "Determinación electroquímica de metales. Su importancia en la actividad física". Nos lo concedieron en el 1994, siendo becaria del proyecto Dña. Isabel Rodríguez Tuya. En dicho proyecto se valoraron diversos elementos minerales como el cadmio, cobre, plomo y zinc, tanto en deportistas de alto nivel nacional como en estudiantes del INEF de Madrid. Los resultados de ese proyecto fueron publicados en el artículo de Rodríguez-Tuya et al., 1996, el cual supondría el inicio de una línea de investigación, que, a nivel personal, ha supuesto la línea más importante en resultados de mi vida científica.

Pero no todo fue tan fácil. En el año 1997, mi relación con el Prof. Sánchez Misiego terminó y tuve que "aparcar" esta línea de investigación hasta el año 2010. Trece años después retomé mi relación de nuevo con el Departamento de Química Analítica y Electroquímica de la UEX, siendo esta vez el responsable del grupo de elementos minerales el Profesor Eduardo Pinilla. El Departamento contaba ahora con un ICP-MS, con el que podíamos analizar mayor número de elementos minerales. El verdadero artífice de esta nueva etapa fue, un joven estudiante de doctorado en el departamento de fisiología llamado D. Francisco Llerena Ruiz.

D. Francisco Llerena Ruiz fue el encargado de unir la parte deportiva (Cáceres), y la química (Badajoz). En las primeras investigaciones escogimos como matriz a estudiar la orina, unas muestras fáciles de tomar y fáciles de determinar. El día 1 de abril del 2011, presentó su tesis doctoral D. Francisco Llerena Ruiz. Ese día fue el inicio de una carrera extraordinaria a nivel científico que llega hasta la actualidad y que nos ha llevado a la realización de este libro editado por la "vieja generación" el Dr. Marcos Maynar Mariño y la "nueva generación", los Dres. Fco. Javier Grijota Pérez y Víctor Toro Román.

Esperamos que este libro ayude a todos aquellos que quieran saber más acerca de los elementos minerales traza en el mundo de la actividad física y los deportes.

Dr. Marcos Maynar Mariño

ÍNDICE

Capítulo 1. Aspectos generales de los elementos minerales traza	12
Capítulo 2. Cobalto	29
Capítulo 3. Cobre	37
Capítulo 4. Cromo	53
Capítulo 5. Flúor	59
Capítulo 6. Hierro	65
Capítulo 7. Manganeso	87
Capítulo 8. Molibdeno	99
Capítulo 9. Níquel	109
Capítulo 10. Selenio	115
Capítulo 11. Yodo	129
Capítulo 12. Vanadio	141
Capítulo 13. Zinc	149

Capítulo 1.

Aspectos generales de los elementos minerales traza

Prof. Dr. Francisco Llerena Ruiz †

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Antigo profesor del grado de Fisioterapia en la Facultad de Medicina (Universidad de Extremadura)

Dr. Julio Montero Arroyo †

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura)

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura)

Prof. Dr. Marcos Maynar Mariño

Catedrático de Fisiología (Universidad de Extremadura). Doctor en Medicina y Cirugía (Universidad de Extremadura). Profesor titular en la Facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura).

1. Minerales

La calidad de la vida humana depende de la composición química de los alimentos y del entorno (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). Todas las células del cuerpo humano requieren cantidades relativamente pequeñas de ciertos elementos atómicos para permitir que todos los sistemas corporales utilicen los nutrientes necesarios para la supervivencia y el correcto funcionamiento, incluido el rendimiento físico (Driskell y Wolinsky, 2005).

La ciencia de la nutrición distingue principalmente dos clases diferentes de nutrientes: macronutrientes y micronutrientes (Savarino et al., 2021). Los macronutrientes son considerados como los componentes principales de los diferentes tejidos y constituyen la cantidad total del aporte calórico, es decir, la principal fuente de energía del cuerpo humano. Los macronutrientes se dividen principalmente en carbohidratos, proteínas y lípidos (Carreiro et al., 2016). Por otro lado, los micronutrientes son aquellos componentes de la dieta que no proporcionan una contribución significativa a la ingesta calórica, pero que aún pueden considerarse cruciales para la salud y las funciones vitales, incluso si se necesitan en cantidades reducidas. En este grupo se incluyen principalmente las vitaminas (liposolubles e hidrosolubles) y minerales (Shergill-Bonner, 2017).

Del conjunto de nutrientes que el organismo necesita, unos deben ser aportados necesariamente por la dieta, ya que no se pueden sintetizar en el organismo, denominándose nutrientes esenciales. Por otro lado, otros nutrientes sí pueden sintetizarse endógenamente, conocidos como no esenciales (Tako, 2019).

Las recientes mejoras y los nuevos métodos de la química analítica, así como el aumento de los campos de investigación medioambiental, han permitido llevar a cabo estudios exhaustivos sobre la biogeoquímica de los minerales. En las últimas décadas se ha producido un incremento de la investigación y de las publicaciones científicas sobre la presencia y el comportamiento de casi todos los minerales, incluidos los elementos minerales de funciones fisiológicas conocidas y desconocidas en los organismos (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

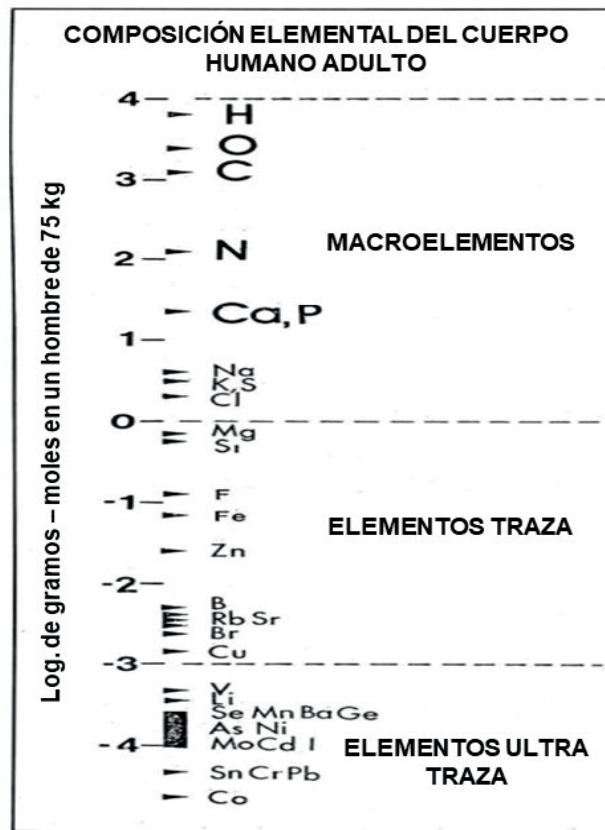


Figura 1. Composición elemental del adulto humano expresada en una escala logarítmica. Primeras clasificaciones. Adaptado de Frieden, (1985).

Los minerales engloban el 5% de la dieta humana normal, pero son esenciales para la salud y el funcionamiento óptimo del organismo. Los minerales pueden ser clasificados en diferentes grupos (Tako, 2019) (Figura 1):

- **Macrominerales:** minerales que los adultos necesitan en cantidades superiores a 100 mg/día o que constituyen < 1% del peso corporal total.
- **Minerales traza u oligoelementos:** minerales que los adultos requieren en cantidades de 1 a 100 mg/día o que constituyen menos del 0,01% del peso corporal total.
- **Minerales ultratraza:** aquellos elementos minerales que se requieren en cantidades inferiores a 1 µg/día.

Se han propuesto varias clasificaciones para los minerales. En el presente libro se tendrá como referencia la clasificación del Comité Nacional de Normas de Laboratorio Clínico (Lockitch et al., 1997). Atendiendo a la siguiente figura, según la referencia, el hierro (Fe) puede ser considerado como un macroelemento, si se atiende a las concentraciones en el organismo, o elemento traza, si se considera la ingesta nutricional diaria (Parsons y Barbosa, 2007).

- El elemento debe estar presente en una cantidad significativa en los animales.
- El elemento debe ser tóxico para los animales sólo en ingestas relativamente altas en comparación con las ingestas nutricionales.
- Deben existir mecanismos homeostáticos para el elemento, de modo que se mantenga en el organismo en una cantidad bastante constante durante las variaciones a corto plazo de la ingesta.
- Una deficiencia dietética debe alterar de forma consistente y adversa una función biológica respecto a la óptima, y esta alteración debe ser evitable o reversible mediante cantidades fisiológicas del elemento. Con el tiempo, este criterio se convirtió por sí solo en una definición de esencialidad.

En las décadas de los 80 y 90, el establecimiento de la esencialidad sobre la base de los criterios anteriores empezó a cuestionarse cuando se sugería que un gran número de elementos eran esenciales basándose en algún pequeño cambio en una variable fisiológica o bioquímica. El uso del criterio número 6 parecía aplicarse con demasiada liberalidad a los cambios detectados en animales de experimentación que supuestamente habían sido alimentados con una dieta deficiente en algún elemento (Bogden y Klevay, 2000).

A raíz de lo anterior, si no se puede demostrar que la falta de un elemento causa la muerte o interrumpe el ciclo vital, muchos científicos no consideraban esencial un elemento a menos que tenga una función bioquímica definida. Sin embargo, todavía hay científicos que basan la esencialidad en los criterios más antiguos. Así pues, no existe una lista universalmente aceptada de oligoelementos considerados esenciales (Bogden y Klevay, 2000).

1.1.1. Esencialidad condicional

Un número considerable de minerales han recibido atención por su posible importancia en la prevención de enfermedades con raíces nutricionales o para la mejora de la salud y la longevidad. Debido a algún hallazgo fisiológico o clínico prometedor, la mayoría de las veces en un modelo animal o en una situación humana especial, estos elementos son promocionados por la industria de los suplementos.

Entre los elementos minerales de esencialidad condicionada se encuentran: boro (B), bromo (Br), litio (Li), rubidio (Rb) o silicio (Si). La característica clave de estos elementos es que, aunque existen pruebas circunstanciales que sugieren su esencialidad, no tienen una función bioquímica específica definida (Bogden y Klevay, 2000).

El concepto de "nutriente esencial condicional" en la literatura de la nutrición se definió en 1993 este término como nutrientes, normalmente prescindibles, que se hacen indispensables en determinadas condiciones patológicas (Harper, 1993). Los nutrientes esenciales condicionales también se han definido como nutrientes que deben aportarse en la dieta para el mantenimiento de la salud de determinadas personas, o en edades, etapas o estados patológicos específicos (McCormick, 1993).

1.1.2. Categorización de los nutrientes con esencialidad condicional

Las pruebas circunstanciales utilizadas para apoyar la afirmación de que un EMT esencial suele clasificarse en cuatro categorías son (Bogden y Klevay, 2000):

- Una privación dietética en algún modelo animal produce sistemáticamente un cambio en la función biológica, la estructura corporal o la composición tisular que es evitable o reversible mediante la ingesta de una cantidad fisiológica aparente del elemento en cuestión.
- El elemento satisface la necesidad en concentraciones fisiológicas para que una acción bioquímica in vivo conocida se produzca in vitro.
- El elemento es un componente de moléculas biológicamente importantes conocidas en alguna forma de vida.
- El elemento tiene una función esencial en formas de vida inferiores.

Se considera que un elemento tiene un fuerte apoyo circunstancial de esencialidad si tiene los cuatro tipos de pruebas, y un apoyo circunstancial limitado o débil si sólo tiene uno o dos tipos de pruebas.

2. Variables fisiológicas que influyen en la utilización de los elementos minerales traza

Entre las variables que influyen en la utilización de los EMT en el organismo destacan las siguientes (World Health Organization, 1996):

2.1 Intrínsecas.

1. Procesos de absorción.

- Cambios en el desarrollo:

- Infancia: absorción postnatal alterada hasta que se establecen mecanismos reguladores homeostáticos con el aumento de la madurez intestinal.
- Senectud: probable disminución de la eficacia de la absorción de cobre (Cu) y zinc (Zn).

- Regulación homeostática:

- Adaptación a un estado de los EMT bajo o a una demanda elevada (por ejemplo, durante el embarazo) modificando la actividad/concentración de los receptores implicados en la absorción desde el tracto gastrointestinal.
- Relación del contenido soluble intraluminal del EMT con la saturación proporcional de los receptores implicados en la absorción.

2. Interacciones metabólicas/funcionales.

- Interdependencia de los EMT en los procesos implicados en el almacenamiento y el metabolismo.
- Interrelaciones metabólicas que aumentan la pérdida de elementos minerales o reducen la movilidad de los elementos almacenados (por ejemplo, el anabolismo tisular secuestra Zn; la actividad física favorece la pérdida de Cr; las lesiones tisulares favorecen la pérdida de Zn).
- Interrelaciones metabólicas que favorecen la liberación del EMT almacenado.

a. Extrínsecas (dieta)

1. Solubilidad y dimensiones moleculares de las especies portadoras de EMT en los alimentos, la digestión y la luz intestinal que influyen en la absorción por la mucosa.
2. Sinergistas que mejoran la movilidad del elemento:
 - Mejoran la absorción.
 - Mantienen el transporte sistémico y la movilidad de algunos elementos.
3. Antagonistas que limitan la movilidad del elemento:
 - Disminuyen la solubilidad del elemento en la luz gastrointestinal.
 - Compiten con el EMT por los receptores implicados en la absorción, el transporte, el almacenamiento o la función.

3. Ingestas de referencia

Los niveles de ingesta de referencia para una población son aquellos a partir de los cuales se pueden elaborar recomendaciones dietéticas con el fin de asegurar el aporte nutricional equilibrado para el mantenimiento del buen estado de salud y permitan prevenir enfermedades carenciales y crónicas (Calleja et al., 2019).

Muchos países han desarrollado recomendaciones para la ingesta de micronutrientes en la dieta normal. Estos se han basado en las ingestas observadas en la población sana, junto con una pequeña cantidad de estudios detallados de balance de nutrientes y estimaciones de laboratorio del estado de la sangre y los tejidos asociados con niveles particulares de ingesta (Shenkin, 2006). Los valores de referencia, denominados Ingestas Dietéticas de Referencia, incluyen la Ingesta Dietética Recomendada (IDR), la Ingesta Adecuada (IA), el Nivel Superior de Ingesta Superior Tolerable (IT) y el Requisito Promedio Estimado (RP). Cada tipo de ingesta dietética de referencia se refiere a la ingesta diaria promedio de nutrientes de las personas a lo largo del tiempo.

3.1. Ingesta Dietética Recomendada

Nivel de ingesta dietética diaria promedio que es suficiente para cumplir con los requisitos de nutrientes de prácticamente todas las personas sanas (97-98% de la población) en una etapa de la vida y sexo en particular. IDR es utilizado como un objetivo para la ingesta diaria de las personas (Institute of Medicine, 1998).

a. Requisito promedio estimado

Valor de ingesta diaria que se estima para cumplir con el requerimiento en la mitad de las personas sanas, según el sexo y etapa del ciclo vital (Institute of Medicine, 1998).

b. Ingesta adecuada

Si no se dispone de suficiente evidencia científica para calcular RP, se utiliza IA. IA es un valor basado en niveles de ingesta derivados experimentalmente o aproximaciones de la ingesta media de nutrientes observada por un grupo (o grupos) de personas sanas (Institute of Medicine, 1998).

c. Ingesta superior tolerable

IT es el nivel más alto de ingesta diaria de nutrientes que probablemente no presente ningún riesgo de efectos adversos para la salud. A medida que la ingesta aumenta por encima del IT, aumenta el riesgo de efectos adversos.

IT se basa en una evaluación realizada utilizando la metodología para la evaluación de riesgos de nutrientes. La necesidad de establecer IT surgió de la mayor fortificación de los alimentos con nutrientes y el mayor uso de suplementos dietéticos.

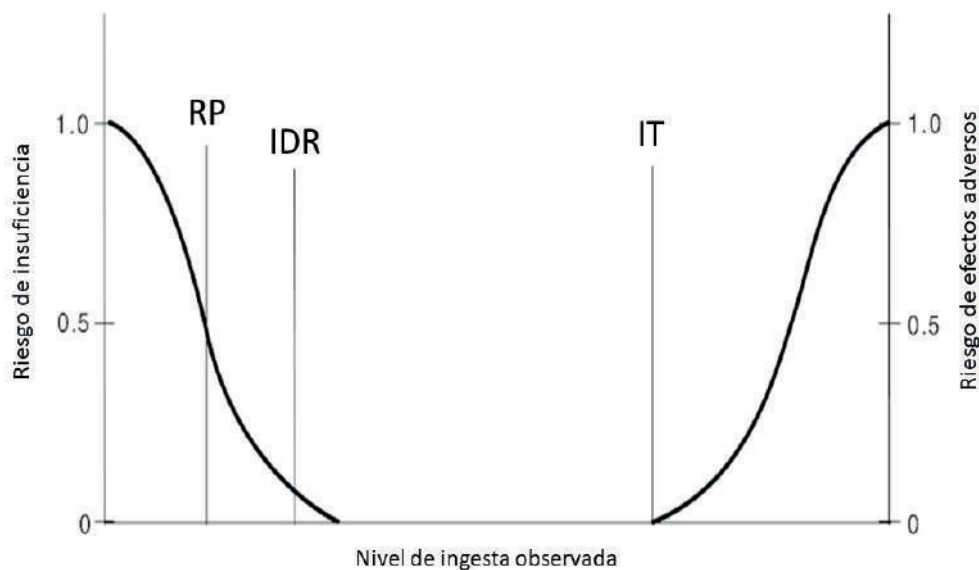


Figura 3. Esta figura muestra que el requerimiento promedio (RP) es la ingesta en la que el riesgo de insuficiencia es de 0,5 (50%) para un individuo. La ingesta diaria recomendada (IDR) es la ingesta en la que el riesgo de insuficiencia es muy pequeño: solo 0,02 a 0,03 (2% a 3%). En ingestas entre la IDR y la ingesta tolerable (IT), los riesgos de insuficiencia y exceso son cercanos a 0. En ingestas superiores a IT, el riesgo de efectos adversos puede aumentar. Adaptado de Institute of Medicine, (1998)

Un organismo pasa por varias etapas a medida que la concentración de un nutriente esencial progresa de la carencia al exceso (Figura 4). En caso de carencia absoluta, puede producirse la muerte. Con una ingesta limitada, el organismo sobrevive, pero puede mostrar una insuficiencia marginal. Al aumentar el nutriente, se alcanza una meseta que representa la función óptima (Frieden, 2012). A medida que el nutriente se administra en exceso, se alcanza primero una toxicidad marginal y después una toxicidad mortal. Aunque la siguiente curva (Figura puede variar cuantitativamente para cada nutriente esencial, el patrón básico se mantiene para prácticamente todos los elementos (Frieden, 1985).

4. Metabolismo de los elementos minerales traza

Al conjunto de cambios que experimenta un compuesto desde su entrada al organismo, lo conocemos como metabolismo. El sentido en que se aplica es amplio y no sólo tiene en cuenta las transformaciones energéticas que le acompañan.

Los elementos catiónicos (Fe, Cu y Mn), se absorben con una eficacia variable y su control homeostático está mediado por el hígado y el tracto gastrointestinal. Los elementos aniónicos (Cr, Se, Mo y I) se absorben eficazmente por el intestino y se excretan de forma predominante por el riñón (Aras y Ataman, 2006).

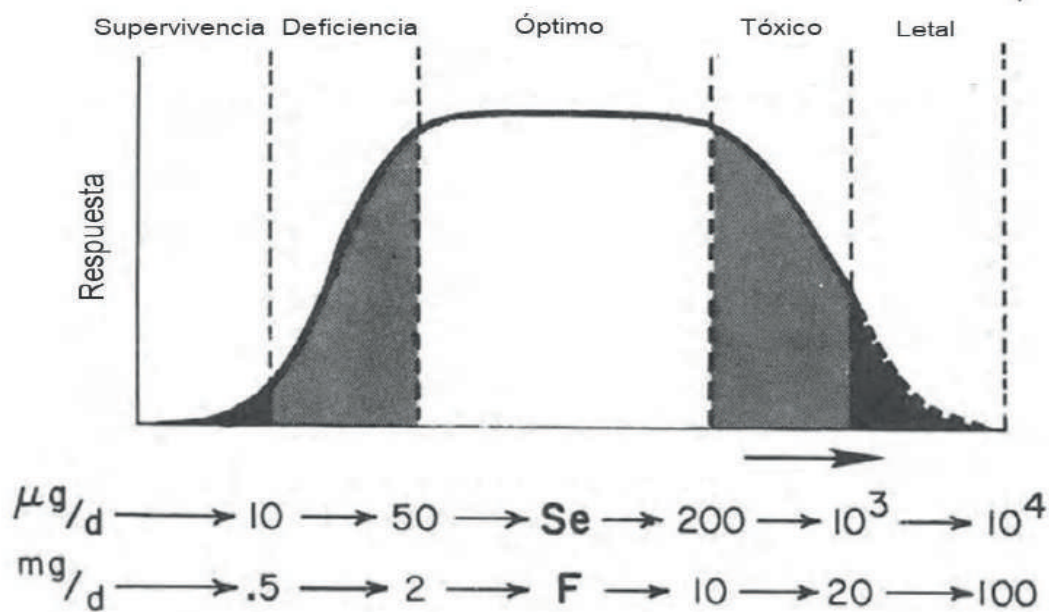


Figura 4. Intervalo dosis-respuesta de un elemento esencial. Se incluyen estimaciones de las necesidades específicas en términos de microgramos al día para el selenio o miligramos al día para el flúor. Adaptado de Frieden, (1985).

El control metabólico de los EMT se ejerce por los estados de oxidación de los elementos y por su interacción con posibles ligandos. Estos factores crean un sistema en el que los elementos son atrapados por una cadena de compartimentos físicos y metabólicos, que les aseguran su presencia en sitios funcionales en la forma y concentración adecuadas (Aggett, 1985).

Existen interacciones de todo tipo, la captación de los elementos por la mucosa intestinal (absorción intestinal), el transporte plasmático, por las proteínas, la captación hepatocelular, los sitios de unión intracelular y la incorporación de los metales en las apoproteínas y metaloenzimas en general (Aggett, 1985). Igualmente, el nivel de exposición medioambiental es un determinante importante del estatus nutricional. (Mertz, 1981).

Los elementos catiónicos importantes desde el punto de vista nutritivo, en contraste con los aniónicos, están sujetos a mecanismos homeostáticos de regulación de su metabolismo estricto, en algunos casos a través de un control hormonal o a nivel de la absorción o excreción. Mientras que los metales alcalinos se absorben fácilmente y sus concentraciones se regulan por control de la excreción. Todas las formas catiónicas tienen un poderoso componente de sistema de control intestinal. Este componente determina la eficiencia de la absorción de las fuentes dietéticas de acuerdo con las necesidades nutricionales del organismo suponiendo que dichos elementos se hallen en una forma absorbible (Aggett, 1985).

Los efectos acumulativos de las múltiples interacciones individuales sobre la absorción de los EMT son difíciles de evaluar. Con excepción de los metales alcalinos, los elementos catiónicos de importancia nutricional y/o esenciales se absorben en escasas proporciones (Anderson et al., 1983).

Existen diferentes vías de absorción de los EMT. Entre las principales, se encuentran la inhalatoria, la dérmica y la digestiva. Por otro lado, las menos frecuentes son la hemodiálisis/prótesis metálicas y mediante la transferencia placentaria y la leche materna.

Una vez absorbidos, los EMT son transportados por la fracción macromolecular de las proteínas

plasmáticas y pasan a los fluidos celulares, donde producen su efecto. La mayoría de los metales muestran una alta afinidad por cierto grupo activo de proteínas plasmáticas, aunque entre ellos existen diferencias cualitativas y cuantitativas en sus propiedades de unión. El transporte plasmático de los EMT, en general, presentan patrones de transporte muy diferentes. Entre ellos destacan: unido a proteínas, a aminoácidos y pequeños complejos, libre o iónico (Aggett, 1985).

La posterior distribución depende de la facilidad con que atraviesen las membranas, acumulándose en función de la actividad química con la composición del receptor. Como ocurre con la absorción, su comportamiento durante el transporte, la distribución o la acumulación es diferente según se trate de metal elemental o de sus derivados orgánicos o inorgánicos. Los procesos de biotransformación son diferentes según su naturaleza orgánica o inorgánica. Su toxicidad puede ser mayor o menor según su biotransformación (Collins, 2017).

La entrada de los EMT en los tejidos representa un apasionante apartado donde desempeñan un papel clave las proteínas transportadoras y los receptores para las mismas a nivel de las células que integran el tejido diana. En un análisis generalizado de los EMT, es muy probable que uno de los hechos que primero llama la atención es que su distribución en los diferentes tejidos corporales e incluso a nivel intracelular no es uniforme, lo que avala y refleja los diferentes papeles funcionales jugados por estos elementos (Murray et al., 2012).

La forma química en que los EMT ejercen su actividad biológica es bastante variable. La función está ligada a su actividad enzimática. Muchas enzimas contienen un pequeño número de átomos/gramo de metal por cada mol de enzima, siendo el elemento traza necesario para su total actividad (Murray et al., 2012). Los EMT esenciales se encuentran entre los más ionizables. Con estructura metaloenzimática, el oligoelemento esencial no sólo sirve como intermediario para la enzima y el sustrato, sino que también suministra la energía en forma de electrones necesarios para la reacción (Murray et al., 2012).

Existe un alto grado de especificidad en los requerimientos metálicos, aunque con pérdida de su actividad, las sustituciones o suplencias por otros metales son posibles. Además de incrementar la actividad de las enzimas (Murray et al., 2012).

Una vez absorbidos, todos los EMT, tanto aniónicos como catiónicos, deben experimentar alguna transformación química antes de que puedan ejercer sus efectos biológicos. Esto implica algún cambio de la esfera de coordinación o del estado de oxidación, pero en todos los casos resulta una unión específica para el transporte de sustancias que dirigen los elementos hacia sus órganos o tejidos diana y la síntesis de los elementos en el medio ambiente químico de su sitio de acción. En general, estas transformaciones no son limitantes, excepto en circunstancias especiales: diferentes alteraciones del metabolismo energético e interacciones dentro del organismo con las heces.

La tendencia de los organismos superiores a mantener su medio interno les hace interaccionar con el medio ambiente y afecta las necesidades nutricionales y su estatus. La homeostasis aplicada a los EMT puede interpretarse como la tendencia a mantener las concentraciones adecuadas en un orden jerárquico. En primer lugar, en las acciones más importantes fisiológicamente hablando, después en aquellos lugares que son menos importantes para la inmediata supervivencia y finalmente los depósitos de reserva. Se puede construir una jerarquía de sitios que están implicados en la regulación homeostática o dependiendo de ella (Mertz, 1981).

Además de estos mecanismos de regulación del medio interno específicos, las cinéticas de las pérdidas corporales totales de los EMT presentan por sí mismas un poderoso mecanismo de control homeostático. La constante de excreción fraccional tiene poderosas implicaciones para la homeostasis ya que la cantidad absoluta de EMT que se elimina por día es mucho más significativa cuando las reservas corporales son elevadas.

De esta forma, los requerimientos dietéticos para mantener el estatus existente varían con el tamaño del conjunto del EMT. Los estudios de balances son muy utilizados para determinar los requerimientos de nutrientes, basados sobre la aparentemente lógica y simple consideración, de que un ingreso diario menor que las pérdidas diarias puede dar lugar a una deficiencia. Esta conclusión no es completamente correcta, ya que incluso con un ingreso más bajo, se establece un nuevo equilibrio tan pronto como las reservas corporales han disminuido hasta un punto donde la tasa de excreción fraccional iguala los ingresos (Collins, 2016).

En consecuencia, los resultados proporcionados por los estudios de balances indican la cantidad requerida de un nutriente determinado, para mantener el estado existente de reservas corporales o tisulares, no el valor del requerimiento verdadero. Al igual que ocurre con la distribución, no existe un patrón específico para la excreción de los EMT. La excreción urinaria, siendo la menos influida para la mayoría de ellos, puede verse mediada por el estrés. El deporte también influye sobre la eliminación de elementos traza por esta vía.

La excreción de la mayoría de los elementos metálicos y sus compuestos se produce fundamentalmente por el riñón y el tracto intestinal. Esta eliminación está condicionada por las propiedades anatómico-fisiológicas de los tejidos de excreción.

La eliminación renal es la más frecuente y está en función de las especies metálicas en circulación y de su hidrosolubilidad. La eliminación a través del tracto gastrointestinal se produce por la bilis, mediante el glutatión o la metalotionina. Existen otras vías de eliminación como el pelo, las uñas y metabolitos volátiles. Además, los EMT son además eliminados por el sudor, la saliva y el aliento (Wolinsky y Driskell, 2005).

El efecto tóxico de los metales generalmente resulta de la interacción del ion metálico libre con la membrana celular o con diversas enzimas, produciendo alteraciones de la estructura o de la función celular. Diversos factores son los factores que modifican la toxicidad de los metales; la edad, la dieta, las interacciones y exposiciones simultáneas a otros metales, el estilo de vida (Mertz, 1981).

5. Antecedentes sobre referencias de los elementos minerales traza

La mayoría de los métodos clínicos que se utilizan en el diagnóstico del seguimiento de las deficiencias de EMT o en la evaluación de las exposiciones ambientales u ocupacionales a elementos tóxicos se basan en el análisis de sangre, suero/plasma, y/o muestras de orina. Sin embargo, la elección del modelo adecuado depende de varios factores, tales como cinética (tiempo de aparición y tiempo de residencia de los parámetros biológicos), la conveniencia o la capacidad de invasión del procedimiento de recogida de muestras, y el potencial de contaminación de las muestras.

Varias alternativas, no tradicionales, han sido estudiadas para la recogida por procedimientos no invasivos, incluyendo la saliva, el cabello y las uñas (Barbosa Jr et al., 2005), sin embargo, existe un debate en curso sobre las ventajas y limitaciones, como biomarcadores fiables de dosis interna. En general, las matrices de muestras como el pelo y las uñas sufren de heterogeneidad significativa en distribución de los EMT y la amplia variación entre subpoblaciones según la edad, sexo y niveles de condición física (McAdam et al., 1984; Rakhra et al., 2017). Por otra parte, las preocupaciones pre-analíticas sobre control de la contaminación, la falta de consenso en relación con el lavado procedimientos (para el cabello y las uñas), y la ausencia de una referencia sólida de intervalos son limitaciones importantes a la aceptación generalizada de estas matrices como biomarcadores de exposición a riesgos ambientales, y / o como indicadores fiables del estado nutricional (Barbosa Jr et al., 2005).

Los niveles de referencia de diferentes EMT en matrices humanas, en sangre y orina, se ha establecidos en diversos países y localizaciones geográficas (Heitland y Köster, 2006b, 2006a, 2021).

6. Ingesta de elementos minerales traza y ejercicio físico

Un gran número de EMT esenciales son fundamentales para mantener o incrementar el rendimiento físico. Con frecuencia se crean nuevas necesidades, en función de la naturaleza, la intensidad y la duración del ejercicio físico, en períodos de competición y recuperación, en función de la edad y el sexo.

La baja ingesta de EMT en los atletas puede resultar en deficiencias que afectan la salud y el rendimiento, en particular cuando esto ocurre durante períodos de tiempo más prolongados (Wardenaar et al., 2017). Algunos estudios informan que muchos atletas no cumplen con las recomendaciones de micronutrientes (Heaney et al., 2010; Julian-Almarcegui et al., 2013). Cambios y variaciones en los patrones alimentarios a lo largo del tiempo y mayor disponibilidad de suplementos nutricionales justifican la necesidad de un seguimiento regular de la ingesta dietética hacia los atletas (Wardenaar et al., 2017). Los rápidos avances en las herramientas de valoración nutricional facilitan el estudio de las ingestas nutricionales en grandes grupos de atletas (Baker et al., 2014).

No existe consenso sobre si los requerimientos de micronutrientes son diferentes en los atletas en comparación con la población general (Potgieter, 2013). En la práctica, actualmente se suele recomendar a los atletas que alcancen las IDR generales recomendadas para todos los micronutrientes mediante el consumo de una dieta diversa para garantizar la adecuación de los nutrientes. En teoría, la práctica de ejercicio físico podría generar un aumento de la necesidad de la ingesta de micronutrientes en atletas (Manore, 2000). Desafortunadamente, los atletas toman malas decisiones dietéticas ya que la ingesta de micronutrientes es más baja de lo esperado (Manore, 2000), debido principalmente a una baja densidad de micronutrientes (Heaney et al., 2010).

Los atletas usan con frecuencia suplementos nutricionales aunque el uso puede ser irregular y variar con el tiempo (Wardenaar et al., 2017). Los suplementos dietéticos comprenden principalmente suplementos de micronutrientes como vitaminas y minerales. Estos suplementos pueden promover la salud general de los atletas a través de la prevención y el tratamiento de las deficiencias de la ingesta de nutrientes mediante los alimentos.

Aunque muchos atletas usan múltiples suplementos nutricionales a la vez, esto no garantiza necesariamente una ingesta dietética adecuada de micronutrientes (Ceelen, et al., 2017). Además, los informes de casos han demostrado que algunos atletas consumen dosis muy altas de ciertos micronutrientes que exceden la IT, lo que posiblemente resulte en una reducción de la salud y el rendimiento a largo plazo (Carlsohn et al., 2011).

7. Consideraciones sobre la influencia del ejercicio físico en las concentraciones de los elementos minerales traza

El ejercicio y la actividad física han sido la piedra angular de las recomendaciones de estilo de vida para la población sana y con enfermedades crónicas (Hegde y Solomon, 2015; Mcphee et al., 2016; Pedersen y Saltin, 2015). Destacando la importancia de los EMT, como elementos químicos simples cuya presencia e intervención es imprescindible para la actividad de las células, entendemos que su contribución a la conservación de la salud es esencial, y hemos considerado de gran relevancia afrontar aspectos relacionados con el metabolismo y la actividad física.

Los biomarcadores pueden proporcionar una evaluación objetiva del estado nutricional de los EMT. Sin embargo, entre otras limitaciones, pocos nutrientes tienen rangos de referencia para atletas bien entrenados (Larson-Meyer et al., 2018). En situaciones de alta demanda metabólica, como el ejercicio o el entrenamiento atlético, los EMT circulantes y celulares inadecuados pueden afectar el rendimiento fisiológico óptimo (Heffernan 2019; Speich et al., 2001). Las adaptaciones metabólicas del ejercicio físico pueden ser moduladas por el estado nutricional, como la disponibilidad de macronutrientes, específicamente proteínas y carbohidratos (Heffernan 2019). El papel del estado adecuado de micronutrientes en el apoyo a las adaptaciones beneficiosas del ejercicio físico ha sido investigado previamente (Speich et al., 2001). Sin embargo, se necesita más información al respecto.

Durante la actividad física, el índice de requerimiento y transformación de energía en los músculos esqueléticos puede aumentar varias veces respecto al reposo. Como también con el ejercicio aumenta las especies reactivas de oxígeno (ROS) que pueden dañar a las células, el cuerpo tiene un elaborado sistema de defensa antioxidante que depende de la producción endógena de compuestos antioxidantes y la ingesta de vitaminas y antioxidantes y minerales (Speich et al., 2001).

En este sentido los minerales tienen muchas funciones: transporte de electrones en reacciones redox (Fe); componentes del citocromo oxidasa mitocondrial (Cu), superóxido dismutasa (Cu, Zn, Mn), glutatión peroxidasa (Se) y la hormona tiroidea; dehidrogenasas y cofactores de la anhidrasa carbónica (Zn), entre otros (Speich et al., 2001).

Los datos en relación con los EMT, el deporte y el ejercicio físico, a menudo son contradictorios e incompletos. De hecho, todavía no está claro, en muchos casos, la influencia de los EMT en los cambios fisiológicos. Los informes a menudo no incluyen varias cuestiones esenciales, como es la descripción de los métodos de ensayo de minerales, su control de calidad, el tipo de muestras estudiadas (si el total de la sangre, plaquetas, eritrocitos, suero, plasma, fracciones de plasma, saliva, orina, sudor, heces, o los tejidos), el tiempo de muestreo, la condición del sujeto (en ayunas o no) y la edad, el tipo de deporte o actividad física (duración, intensidad y fase), los hábitos nutricionales, minerales y posible, la ingesta de vitamina o suplemento.

La necesidad de estos elementos no es la misma para todos los deportistas. Las variaciones de minerales durante el ejercicio o durante las horas y días de entrenamiento o de recuperación a menudo parecen ser más fisiológicas que patológica en las poblaciones que son generalmente bien alimentadas y muestran variaciones transitorias normales en el volumen de sangre y de la homeostasis corporal.

8. Déficit y excesos de los elementos minerales traza en la salud y el rendimiento físico

Las publicaciones que informan de deficiencias de los EMT en diversas circunstancias clínicas en niños y adultos, con repercusiones negativas en los resultados clínicos, son cada vez más numerosas (Akşit et al., 2013; Medeiros, 2016; Zemrani y Bines, 2020). Las manifestaciones clínicas de las deficiencias de los EMT son inespecíficas y pueden afectar a todos los órganos y sistemas. Las deficiencias de EMT pueden deberse a uno o a una combinación de mecanismos que incluyen un aporte dietético insuficiente, un aumento de las pérdidas con o sin malabsorción y un aumento de las necesidades dietéticas (Zemrani y Bines, 2020).

Las encuestas dietéticas realizadas a deportistas informan a menudo de una ingesta dietética inadecuada o inapropiada en comparación con las recomendaciones dietéticas de referencia para la nutrición deportiva o la población general (Heaney et al., 2010). Esto se observa

sistemáticamente en diferentes deportes (Heaney et al., 2010).

Al igual que las deficiencias vitamínicas, las deficiencias de los minerales pueden ocurrir en diversas etapas. Las tres primeras etapas (preliminar, bioquímica y deficiencia fisiológicas) pueden denominarse desnutrición subclínica y pueden no tener efectos significativos sobre la salud o el desempeño físico. Sin embargo, en la deficiencia clínicamente manifiesta, la salud y el desempeño es probable que sufrirán las consecuencias (Heffernan et al., 2019).

Con respecto a la etapa preliminar, algunos atletas pueden reducir su ingesta de minerales conforme cambian a una dieta baja en calorías. Los factores que disminuyen la ingesta y absorción en los atletas pueden ser compuestos, debido a que la actividad atlética puede elevar los requerimientos de minerales, en ciertas ocasiones es posible que sean necesarios minerales adicionales para la síntesis de tejidos nuevos vinculada con el entrenamiento físico para reemplazar las pérdidas con el sudor, orina y heces, que a menudo se pierden después de un ejercicio de entrenamiento intenso (Prashanth et al., 2015).

El organismo posee un sistema de control muy efectivo para ciertos minerales. Cuando se presenta una deficiencia, el cuerpo absorbe más mineral proveniente de los alimentos en el intestino y excreta menos a través de las rutas de eliminación como la orina. Cuando se consume un exceso sucede lo contrario; se absorbe menos y se excreta más. Por otro lado, el cuerpo tiene una capacidad limitada de excretar ciertos minerales, de manera que el consumo excesivo puede sobrepasar estos sistemas naturales de control y causar ciertos problemas de salud, aun en dosis relativamente bajas.

9. Referencias bibliográficas

Aggett, P. J. (1985). *Physiology and metabolism of essential trace elements: An outline. Clinics in Endocrinology and Metabolism*, 14(3), 513–543.

Akşit, T., Turgay, F., Kutlay, E., Özkol, M. Z., y Vural, F. (2013). The relationships between simulated tennis performance and biomarkers for nitric oxide synthesis. *Journal of Sports Science y Medicine*, 12(2), 267.

Anderson, R. A., Polansky, M. M., Bryden, N. A., Patterson, K. Y., Veillon, C., y Glinsmann, W. H. (1983). Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. *The Journal of Nutrition*, 113(2), 276–281.

Aras, N. K., y Ataman, O. Y. (2006). *Trace element analysis of food and diet*. RSC Food Analysis Monographic. <https://doi.org/10.1039/9781847552495>.

Baker, L. B., Heaton, L. E., Stein, K. W., Nuccio, R. P., y Jeukendrup, A. E. (2014). Validity and relative validity of a novel digital approach for 24-h dietary recall in athletes. *Nutrition Journal*, 13(1), 1–11.

Barbosa Jr, F., Tanus-Santos, J. E., Gerlach, R. F., y Parsons, P. J. (2005). A critical review of biomarkers used for monitoring human exposure to lead: advantages, limitations, and future needs. *Environmental Health Perspectives*, 113(12), 1669–1674.

Bogden, J. D., y Klevay, L. M. (2000). *Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals: the guide for health professionals*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-1-59259-040-7>.

Calleja, C. A., Hurtado, M. M. C., Daschner, Á., Escámez, P. F., Abuín, C. M. F., Pons, R. M. G., Fandos, M. E. G., Muñoz, M. J. G., López-García, E., y Vinuesa, J. M. (2019). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre Ingestas Nutricionales de Referencia para la población española. *Revista Del Comité Científico de La AESAN*, 29, 43–68.

- Carlsohn, A., Cassel, M., Linné, K., y Mayer, F. (2011). How much is too much? A case report of nutritional supplement use of a high-performance athlete. *British Journal of Nutrition*, 105(12), 1724–1728.
- Carreiro, A. L., Dhillon, J., Gordon, S., Higgins, K. A., Jacobs, A. G., McArthur, B. M., Redan, B. W., Rivera, R. L., Schmidt, L. R., y Mattes, R. D. (2016). The macronutrients, appetite, and energy intake. *Annual Review of Nutrition*, 36, 73–103.
- Collins, J. (2016). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press.
- Collins, J. (2017). Copper: Basic Physiological and Nutritional Aspects. In *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals* (pp. 69–83). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00007-5>
- Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis. <https://doi.org/10.1201/9781420037913>
- Frieden, E. (1985). New perspectives on the essential trace elements. *Journal of Chemical Education*, 62(11), 917. <https://doi.org/10.1021/ed062p917>
- Frieden, E. (2012). *Biochemistry of the essential ultratrace elements* (Vol. 3). Springer Science y Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-1-4684-4775-0>
- Harper, A. (1993). Evaluating the concept of nutritional essentiality. Nutritional essentiality: Historical perspective. In *Nutritional essentiality: A changing paradigm* (pp. 3–11).
- Heaney, S., O'Connor, H., Gifford, J., y Naughton, G. (2010). Comparison of strategies for assessing nutritional adequacy in elite female athletes' dietary intake. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 20(3), 245–256.
- Heffernan, S., Horner, K., De Vito, G., y Conway, G. E. (2019). The role of mineral and trace element supplementation in exercise and athletic performance: a systematic review. *Nutrients*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/nu11030696>
- Hegde, S. M., y Solomon, S. D. (2015). Influence of Physical Activity on Hypertension and Cardiac Structure and Function. *Current Hypertension Reports*, 17(10), 77. <https://doi.org/10.1007/s11906-015-0588-3>
- Heitland, P., y Köster, H. D. (2006a). Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clinica Chimica Acta*, 365(1–2), 310–318.
- Heitland, P., y Köster, H. D. (2006b). Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP-MS. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 20(4), 253–262.
- Heitland, P., y Köster, H. D. (2021). Human Biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 64, 126706.
- Institute of Medicine. (1998). Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin, and Choline. In *National Academies Press*. Washington, DC: National Academies Press.

Institute of Medicine Food and Nutrition Board. (1994). *How should the recommended dietary allowances be revised?* National Academies.

Julian-Almarcegui, C., Gómez-Cabello, A., González-Agüero, A., Olmedillas, H., Gomez-Bruton, A., Matute-Llorente, A., Casajús, J. A., y Vicente-Rodríguez, G. (2013). The nutritional status in adolescent Spanish cyclists. *Nutricion Hospitalaria*, 28(4), 1184–1189.

Kabata-Pendias, A., y Mukherjee, A. B. (2007). *Trace Elements from soil to human*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32714-1>

Larson-Meyer, D. E., Woolf, K., y Burke, L. (2018). Assessment of nutrient status in athletes and the need for supplementation. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 28(2), 139–158.

Lockitch, G., Fassett, J., Gerson, B., Nixon, D. E., Parsons, P. J., y Savory, J. (1997). *Control of pre-analytical variation in trace element determinations; Approved guideline (NCCLS document C38-A)*. Wayne, PA: National Committee for Clinical Laboratory Standards.

Manore, M. (2000). Effect of physical activity on thiamine, riboflavin, and vitamin B-6 requirements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 72 (2), 598S-606S.

McAdam, P. A., Smith, D. K., Feldman, E. B., y Hames, C. (1984). Effect of age, sex, and race on selenium status of healthy residents of Augusta, Georgia. *Biological Trace Element Research*, 6(1), 3–9.

McCormick, D. (1993). The meaning of nutritional essentiality in today's context of health and disease. *Nutritional Essentiality: Paradigm, Report of the Twelfth Ross Conference on Medical Research*, 11–15.

Mcphee, J., French, D., Jackson, D., Nazroo, J., Pendleton, N., y Degens, H. (2016). Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*, 17(3), 567–580. <https://doi.org/10.1007/s10522-016-9641-0>

Medeiros, D. M. (2016). Copper, iron, and selenium dietary deficiencies negatively impact skeletal integrity: A review. *Experimental Biology and Medicine*, 241(12), 1316–1322. <https://doi.org/10.1177/1535370216648805>

Mertz, W. (1981). The essential trace elements. *Science*, 213(4514), 1332–1338.

Murray, R., Bender, D., Botham, K., Kennelly, P., Rodwell, V., y Weil, A. (2012). Manual de química fisiológica. In J. De León (Ed.), *Manual de química fisiológica* (29th ed., p. 814). McGraw-Hill.

Parsons, P., y Barbosa, F. (2007). Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. *Spectrochimica Acta Part B: Atomic Spectroscopy*, 62(9), 992–1003.

Patriarca, M., Menditto, A., Di Felice, G., Petrucci, F., Caroli, S., Merli, M., y Valente, C. (1998). Recent developments in trace element analysis in the prevention, diagnosis, and treatment of diseases. *Microchemical Journal*, 59(2), 194–202.

Pedersen, B. K., y Saltin, B. (2015). Exercise as medicine—evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine y Science in Sports*, 25, 1–72.

- Potgieter, S. (2013). Sport nutrition: A review of the latest guidelines for exercise and sport nutrition from the American College of Sport Nutrition, the International Olympic Committee and the International Society for Sports Nutrition. *South African Journal of Clinical Nutrition*, 26(1), 6–16.
- Prashanth, L., Kattapagari, K., Chitturi, R., Baddam, V. R., y Prasad, L. (2015). A review on role of essential trace elements in health and disease. *Journal of Dr. NTR University of Health Sciences*, 4 (2), 75. <https://doi.org/10.4103/2277-8632.158577>
- Rakhra, G., Masih, D., Vats, A., Verma, S. K., Singh, V. K., Rana, R. T., Kirar, V., y Singh, S. N. (2017). Effect of physical activity and age on plasma copper, zinc, iron, and magnesium concentration in physically active healthy males. *Nutrition*, 43–44, 75–82. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.005>
- Savarino, G., Corsello, A., y Corsello, G. (2021). Macronutrient balance and micronutrient amounts through growth and development. *Italian Journal of Pediatrics*, 47(1), 1–14.
- Savory, J., y Wills, M. R. (1992). Trace metals: *Essential nutrients or toxins*. *Clinical Chemistry*, 38 (8 Part 2), 1565–1573.
- Shenkin, A. (2006). Micronutrients in health and disease. *Postgraduate Medical Journal*, 82 (971), 559–567.
- Shergill-Bonner, R. (2017). Micronutrients. *Paediatrics and Child Health*, 27 (8), 357–362.
- Speich, M., Pineau, A., y Ballereau, F. (2001). Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clinica Chimica Acta*, 312(1–2), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00598-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00598-8)
- Tako, E. (2019). Dietary trace minerals. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 11, p. 2823). MDPI.
- Wardenaar, F., Brinkmans, N., Ceelen, I., Van Rooij, B., Mensink, M., Witkamp, R., y De Vries, J. (2017). Micronutrient intakes in 553 Dutch elite and sub-elite athletes: prevalence of low and high intakes in users and non-users of nutritional supplements. *Nutrients*, 9 (2), 142.
- Wardenaar, F., Ceelen, I. J. M., Van Dijk, J.-W., Hangelbroek, R. W. J., Van Roy, L., Van der Pouw, B., De Vries, J. H. M., Mensink, M., y Witkamp, R. F. (2017). Nutritional supplement use by Dutch elite and sub-elite athletes: does receiving dietary counseling make a difference? *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 27 (1), 32–42.
- Wolinsky, I., y Driskell, J. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. CRC Press.
- World Health Organization. (1996). *Trace elements in human nutrition and health*. <https://iris.who.int/handle/10665/37931>
- Zemrani, B., y Bines, J. E. (2020). Recent insights into trace element deficiencies: causes, recognition and correction. *Current Opinion in Gastroenterology*, 36(2), 110–117.

Capítulo 2.

Cobalto

Dr. Julio Montero Arroyo †

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura)

Prof. Dr. Marcos Maynar Mariño

Catedrático de Fisiología (Universidad de Extremadura), Doctor en Medicina y Cirugía (Universidad de Extremadura), Profesor titular en la Facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura)

1. Introducción

El cobalto (Co) del latín *Cobalt*, es un elemento químico de número atómico 27 y símbolo Co situado en el grupo 9 de la tabla periódica de los elementos (Barceloux y Barceloux, 1999).

El Co es un metal ferromagnético, de color blanco azulado. Su temperatura de Curie es de 1388 K (temperatura por encima de la cual un cuerpo ferromagnético pierde su magnetismo, comportándose como un material puramente paramagnético). Normalmente se encuentra junto con Ni, y ambos suelen formar parte de los meteoritos de Fe. Es un elemento químico esencial para los mamíferos en pequeñas cantidades. El Co-60, un radioisótopo, es un importante trazador y agente en el tratamiento del cáncer (Barceloux y Barceloux, 1999).

2. Utilización del elemento en la sociedad

El Co aparece en la naturaleza en forma de sulfuro. Se disuelve lentamente en los ácidos y resiste la acción del ácido nítrico concentrado.

Dependiendo de la especie considerada, el Co tiene múltiples aplicaciones industriales, incluyendo la producción de aleaciones y metal duro (De Boeck et al., 2003) es utilizado en el pulido de diamantes, agentes secantes, pigmentos y catalizadores.

La aplicación de Co es muy amplia e incluye varias industrias, como la producción de acero inoxidable, equipos aeroespaciales, galvanoplastia y dispositivos magnéticos. Este metal también se utiliza en catálisis químicas, en la síntesis de combustibles, en pinturas y como endurecedor de plásticos.

Una rama importante de la farmacia utiliza Co para medicamentos médicos y veterinarios. El radionúclido Co60 se ha utilizado para algunos tratamientos médicos como fuente de radiación gamma.

3. Fuentes de obtención

Principalmente se encuentra formando parte de la vitamina B₁₂, que está presente en huevos, productos lácteos y por supuesto, en carnes y especialmente en hígado. Las algas y los alimentos elaborados a base de soja fermentada contienen cantidades traza de vitamina B₁₂ (2-7 µg/100g de materia seca) (Moreiras, 2013).

Los rumiantes utilizan directamente el Co alimenticio ya que su flora intestinal lo transforma en vitamina B₁₂. El hombre, sin embargo, depende de los rumiantes para asegurar el aporte vitamínico, pues es incapaz de incorporar el Co a la estructura de la cobalamina (Battersby, 1994).

La ingesta dietética humana de Co varía de 5 a 40 µg día⁻¹ y proviene principalmente de la ingestión de alimentos, en particular de hígados y carnes. La ingesta media de Co por los grupos de población seleccionados de diferentes edades en Canadá es (en µg día⁻¹): niños, 7-10; adultos,

9-15; y ancianos, 8-10 (ATSDR, 2000). La mayor parte del Co se ingiere en formas inorgánicas, mientras que la vitamina B12 representa una fracción muy pequeña de la ingesta total de Co. Solo una pequeña fracción de Co se inhala del aire (ATSDR, 2000).

4. Metabolismo

El metabolismo del Co se ha estudiado tanto en humanos como en animales de laboratorio. Después de la administración de una dosis única de Co en humanos, la concentración en sangre y suero es inicialmente alta, pero disminuye rápida y gradualmente debido a la absorción tisular, principalmente en el hígado y los riñones, combinada con la excreción urinaria (y fecal) (Simonsen et al., 2012). La excreción renal es inicialmente rápida pero decreciente durante los primeros días, seguida de una segunda fase lenta que dura varias semanas y con retención en los tejidos durante varios años (Simonsen et al., 2012).

El Co se acumula principalmente en el hígado, los riñones, el páncreas y el corazón, y el contenido relativo en el esqueleto y el músculo esquelético aumenta con el tiempo después de la administración de Co. Los datos demuestran consistentemente una retención significativa a largo plazo, aunque de una magnitud mucho menor que la encontrada para los humanos. En los glóbulos rojos humanos, la vía de transporte de la membrana para la absorción de Co parece compartirse con el Ca (Simonsen et al., 2011).

Durante la exposición sistémica de Co a largo plazo en humanos y animales de laboratorio, el Co se acumula en los tejidos, en particular en el hígado y los riñones, y la concentración de Co aumenta en la sangre total, el suero y la orina. Después del cese de la exposición ocupacional, la concentración de cobalto en sangre y orina disminuye durante 4 semanas (Leggett, 2008).

En suero, el Co se une a la albúmina y la fracción libre se estima en 5-12%. La concentración total de Co en el suero es por lo tanto mucho mayor que la concentración de Co libre en el líquido intersticial (Simonsen et al., 2011).

Durante condiciones isquémicas agudas, la albúmina sérica se modifica metabólicamente generando 'albúmina modificada por isquemia', que tiene una capacidad de unión de metales reducida para los metales de transición. Curiosamente, se ha planteado la hipótesis de que la liberación de Co libre biológicamente activo de la unión de la albúmina durante la isquemia aguda podría impulsar la activación de la vía del factor inducible de hipoxia (HIF) y representar una respuesta adaptativa endógena a la hipoxia que reduciría los efectos nocivos de la isquemia (Lippi et al., 2005, 2006).

5. Funciones y mecanismos de acción

Actualmente es sabido que el Co inorgánico es un estimulante no específico de la eritropoyesis (Lippi et al., 2005). Tras la administración de sales de Co no sólo se libera eritropoyetina sino bradicinina, agente vasodilatador con efecto hipotensor. En este sentido, en 1940, se descubrió que la administración de sales de Co provocaba vasodilatación y aumento del riego sanguíneo (Yamada, 2013)

Como se ha demostrado anteriormente, el Co activa la vía del HIF en condiciones de normoxia (Simonsen et al., 2012). El proceso de detección de oxígeno implica una proteína hemo que incorpora Co, sustituyendo al Fe en el anillo de porfirina. Dado que el hemo del Co se une al oxígeno con una afinidad extremadamente baja, el sensor de oxígeno que contiene Co genera niveles reducidos de ROS (Görlach et al., 1994), imitando un entorno hipóxico y activando el HIF. HIF es el regulador clave de la respuesta metabólica a la hipoxia que activa la expresión génica, incluida la eritropoyetina. La activación de HIF independiente del oxígeno se considera una herramienta de perspectiva para la protección de tejidos (Bernhardt et al., 2007).

Los HIF son heterodímeros que consisten en subunidades constitutivas de HIF-alfa (HIF α) y HIF-beta (HIF β). HIF-1 α es una unidad sensible al oxígeno que se expresa en condiciones hipóxicas y está presente solo en células desoxigenadas (Bunn et al., 1998). HIF-1 juega un papel regulador clave en el metabolismo energético, la angiogénesis, la eritropoyesis y también está involucrado en la fisiopatología del cáncer, la inflamación y la isquemia (Xia et al., 2009).

La suplementación oral de Co en animales resultó en un aumento de la función contráctil del miocardio en comparación con los animales de control en isquemia-reoxigenación. Estos efectos se asociaron con una mayor expresión de GLUT1 y factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Esto último está de acuerdo con la angiogénesis inducida por cobalto dependiente de HIF revelada más tarde en los riñones (Endoh et al., 2000).

En consonancia con el aumento de la producción de eritropoyetina y la tolerancia hipóxica, una parte de los efectos biológicos del cobalto tiene lugar directamente en el músculo esquelético. En particular, el pretratamiento con Co en animales de laboratorio da como resultado un aumento en el rendimiento del ejercicio en comparación con los animales de control. Además, se reveló una activación significativa del ciclo del ácido cítrico y las enzimas glucolíticas, el citocromo c oxidasa, así como la expresión de GLUT1. También se observó la activación de la biogénesis mitocondrial, asociándose con una mayor producción de óxido nítrico (Saxena et al., 2012).

También se sabe que el Co tiene un efecto significativo en el metabolismo de las hormonas esteroides. Debido a su efecto sobre las enzimas del citocromo, los suplementos de Co se prescriben con frecuencia para mejorar el efecto terapéutico de la terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas y posmenopáusicas para reducir la hiperexcreción de estrógenos (Wright, 2005). Por último, es sabido que el ion Co, constituye el centro activo de la vitamina B¹², el metal se incorpora a un micronutriente orgánico, adquiriendo así su carácter esencial (Neve, 1992).

6. Deficiencia

Las situaciones de deficiencias de Co son debidas a (Czarnek et al., 2015):

- Carencia de vitamina en la dieta, especialmente en alcohólicos y vegetarianos.
- Problemas de absorción, que pueden ser genéticos o de otro orden con ausencia de factor intrínseco o alteraciones en el íleon.
- Biodisponibilidad alterada por presencia de antagonistas.
- Situaciones que cursen con excreción incrementada, como las hepatopatías.
- Requerimientos aumentados, como el embarazo, el hipertiroidismo, la activación de la hematopoyesis y la parasitosis.

En general, la deficiencia de Co está fuertemente relacionada con alteraciones en la síntesis de vitamina B¹², por lo que podría causar anemia e hipofunción de la tiroides y aumentar el riesgo de anomalías en el desarrollo y fallos en los bebés (Czarnek et al., 2015).

7. Toxicidad

La inhalación y contacto con la piel son las principales vías de exposición. La exposición al Co puede producir efectos adversos para la salud en diferentes órganos o tejidos, incluyendo las vías respiratorias, la piel, células hematopoyéticas, el miocardio o la glándula tiroides. Además, se han observado efectos teratogénicos y carcinógenos en experimentación y/o en los seres humanos (Leyssens et al., 2017).

A pesar de su esencialidad, la exposición aguda o crónica a altas dosis de Co puede inducir efectos tóxicos. Se estima que el Co puede inducir estrés oxidativo (Jomova y Valko, 2011), alterando macromoléculas, incluido el ADN. También se ha observado que la exposición excesiva al Co provoca alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN (Leyssens et al., 2017). La afinidad del Co por los grupos sulfhidrilo se acompaña de la inhibición de varias enzimas, incluidas las que catalizan la respiración tisular (Simonsen et al., 2012). También se demostró la capacidad del Co para inducir la señalización apoptótica (Akbar et al., 2011). De acuerdo con la inducción del estrés oxidativo, el Co también fue capaz de estimular el medio proinflamatorio a través de la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias (Leyssens et al., 2017).

En humanos y animales de experimentación, la exposición oral crónica al Co induce cardiomiopatía, polineuropatía, disfunciones hematológicas, respiratorias, de la glándula tiroides y reproductivas (Leyssens et al., 2017).

8. Enfermedades relacionadas

La ingestión excesiva de Co puede causar policitemia (aumento de glóbulos rojos), cardiomiopatía, hipotiroidismo, insuficiencia pancreática, hiperplasia de la médula ósea y algunos tipos de cáncer (Plumlee et al., 2003).

El Co es sospechoso de causar déficit de memoria en los seres humanos y de inducir neurotoxicidad en modelos animales. La toxicidad del Co inorgánico es más acentuada si está asociada con el consumo de alcohol en individuos deficientes en tiamina o en situaciones de malnutrición proteica, circunstancia que suele reunir el sujeto alcohólico (Leyssens et al., 2017).

9. Evaluación corporal

El Co se encuentra en todos los tejidos de los mamíferos y su contenido varía de 5,5 a 230 $\mu\text{g Kg}^{-1}$, con el valor más alto en el hígado y el más bajo en el cerebro. El contenido promedio de Co en los tejidos blandos humanos se estimó en $<20 \mu\text{g Kg}^{-1}$ (Jørgensen, 2000). Otros autores reportaron las siguientes concentraciones medias de Co en función del tejido ($\mu\text{g Kg}^{-1}$) (ATSDR, 2000): hígado, 17–120; riñones, 12; músculos pectorales, 16; uñas, 40–170; y cabello, 20–180. Las concentraciones medias de este metal en fluidos humanos se dan (en $\mu\text{g L}^{-1}$) de la siguiente manera: sangre, 0,39; suero, 0,21; leche, 0,27; y orina, 0,57 (Reimann et al., 1998).

10. Relación con la actividad física

A pesar de la presencia de múltiples estudios sobre los efectos biológicos del cobalto, su potencial como dopaje y su inclusión en la lista de sustancias prohibidas de la AMA (Agencia Mundial Antidopaje), los datos sobre el metabolismo del cobalto en los atletas son insuficientes.

En particular, la carrera de maratón no causó alteraciones significativas en las concentraciones de Co sanguíneas (Berger et al., 2002). De manera similar, el ejercicio de varias intensidades no afectó los niveles plasmáticos de Co. Además, no se observaron cambios significativos en los 7

minutos posteriores al ejercicio (Soria et al., 2016). Igualmente, no se detectaron diferencias significativas entre los niveles de Co en saliva antes y después del ejercicio en voluntarios que realizaron una prueba de cicloergómetro (Chicharro et al., 1999). Igualmente, la evaluación de los niveles de Co después del ejercicio puede no ser indicativa de su carga corporal, ya que la actividad física generalmente induce la redistribución de oligoelementos (así como otras sustancias biológicamente activas) dentro del organismo (Maynar et al., 2018). La evaluación del contenido de Co en el cabello en jugadores de fútbol profesionales demostró que los niveles de cobalto en los atletas superaban significativamente los valores de control (Skalny et al., 2019).

Anteriormente se ha demostrado una relación positiva significativa ($p=0,042$) entre la actividad física y el contenido de Co en el cabello en las mujeres, mientras que en los hombres dicha asociación no fue significativa. Al mismo tiempo, en hombres con poca actividad física, los niveles de Co en el cabello eran más del doble más bajos en comparación con los examinados físicamente activos (Zaitseva et al., 2015).

Se obtuvieron datos interesantes durante la investigación de los efectos biológicos de "cobazol" (dicloruro de cobalto de tetravinilimidazol) que posee actividad antihipóxica protectora (Skalny et al., 2019). En particular, los animales tratados con cobazol se caracterizaron por una mayor capacidad de trabajo durante la carrera y la natación tanto en condiciones normóxicas como hipóxicas (Skalny et al., 2019).

En estudios más recientes, nuestro grupo de investigación estudió las concentraciones en suero de Co de un total de 80 deportistas masculinos de distintos tipos de actividades físicas y 31 sujetos controles sedentarios (Maynar et al., 2018). No encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, pero se apreciaban concentraciones más bajas en los deportistas. Cuando se separaron por modalidad deportiva, se observaron valores más bajos de nuevo en los deportistas respecto al grupo control, alcanzando la significación estadística en el grupo de deportistas de especialidad aeróbico-anaeróbica (futbolistas).

En otro estudio de nuestro grupo, evaluamos el efecto de una prueba de esfuerzo, en tapiz rodante hasta la extenuación (Muñoz et al., 2019), en las concentraciones de Co en suero y orina de 26 deportistas varones y 21 controles varones no deportistas. En este estudio, y como novedad, se hicieron correcciones de los valores para hemoconcentración en suero y para creatinina en orina. Al comparar, en primer lugar, las concentraciones basales de ambos grupos, en suero, se encontraron valores similares a los del estudio anterior de Maynar et al., (2018). Tras la prueba de esfuerzo las concentraciones no sufrieron cambios significativos en el grupo control, pero en los deportistas se observó una disminución significativa de la concentración de Co cuando se hizo la corrección respecto a la hemoconcentración postejercicio. En relación con la orina, se apreciaron bajas concentraciones urinarias de Co en los deportistas respecto a los controles.

Los valores más bajos de Co después de la prueba incremental máxima pueden explicarse por dos hipótesis diferentes. Por un lado, debido a que el ejercicio produce pérdidas por sudor de Co, este mineral podría perderse a través de la sudoración, y los programas de entrenamiento de alto nivel que realizan los deportistas pueden inducir pérdidas diarias de sudor y agua que pueden afectar a los resultados obtenidos. Por otro lado, los resultados podrían deberse a una redistribución de Co de los fluidos corporales a las células y tejidos involucrados en el metabolismo del ejercicio.

Por otro lado, la menor eliminación urinaria de Co en los deportistas podría deberse a una respuesta adaptativa del organismo para mantener sus concentraciones. Este hecho puede deberse al papel esencial de este elemento en una de las adaptaciones más importantes al entrenamiento de resistencia, especialmente la síntesis de glóbulos rojos, debido al papel estimulante de Co en la eritropoyesis.

11. Limitaciones legislativas y biológicas

De acuerdo con los mecanismos de actividad del Co antes mencionados, existe un interés creciente por su uso como dopaje (Lippi et al., 2006). Paralelamente a su actividad biológica, los compuestos de Co son baratos, fácilmente disponibles y cómodos de usar (Jozkow, 2017), lo que aumenta la posibilidad de su uso como dopaje. Además, una investigación detallada de los fármacos eritropoyéticos disponibles en Internet demostró que la mayoría de ellos contienen compuestos de Co y/o Ni no descritos (Thevis et al., 2016). En este sentido, el Co, al igual que otros estabilizadores de HIF y activadores, se incluyó en la lista oficial de sustancias prohibidas de la AMA. Al mismo tiempo se subraya que el Co contenido en B¹², no es una sustancia prohibida (Wada, 2017).

12. Referencias bibliográficas

Akbar, M., Brewer, J. M., y Grant, M. H. (2011). Effect of chromium and cobalt ions on primary human lymphocytes in vitro. *Journal of Immunotoxicology*, 8(2), 140–149.

ATSDR, T. (2000). ATSDR (Agency for toxic substances and disease registry). *Prepared by Clement International Corp., under Contract, 205*, 88–608.

Barceloux, D. G., y Barceloux, D. (1999). Cobalt. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 37 (2), 201–216.

Battersby, A. R. (1994). How nature builds the pigments of life: the conquest of vitamin B¹². *Science*, 264(5165), 1551–1557.

Berger, C. E., Kröner, A., Kluger, R., Baron, R., Steffan, I., y Engel, A. (2002). Effects of marathon running on the trace minerals chromium, cobalt, nickel, and molybdenum. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 15(4), 201–209. <https://doi.org/10.1002/jtra.10019>

Bernhardt, W. M., Warnecke, C., Willam, C., Tanaka, T., Wiesener, M. S., y Eckardt, K. (2007). Organ protection by hypoxia and hypoxia-inducible factors. *Methods in Enzymology*, 435, 219–245.

Chicharro, J. L., Serrano, V., Ureña, R., Gutiérrez, A. M., Carvajal, A., Fernandez-Hernando, P., y Lucia, A. (1999). Trace elements and electrolytes in human resting mixed saliva after exercise. *British Journal of Sports Medicine*, 33(3), 204–207.

Czarnek, K., Terpiłowska, S., y Siwicki, A. K. (2015). Selected aspects of the action of cobalt ions in the human body. *Central European Journal of Immunology*, 40(2), 236–242.

De Boeck, M., Kirsch-Volders, M., y Lison, D. (2003). Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 533(1–2), 135–152.

Endoh, H., Kaneko, T., Nakamura, H., Doi, K., y Takahashi, E. (2000). Improved cardiac contractile functions in hypoxia-reoxygenation in rats treated with low concentration Co²⁺. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 279(6), H2713–H2719.

Görlach, A., Fandrey, J., Holtermann, G., y Acker, H. (1994). Effects of cobalt on haem proteins of erythropoietin-producing HepG2 cells in multicellular spheroid culture. *FEBS Letters*, 348(2), 216–218.

Jomova, K., y Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2–3), 65–87. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2011.03.001>

Jørgensen, S. (2000). *Principles of pollution abatement*. Elsevier.

Jozkow, P. (2017). Drug Abuse, Doping, and Extreme Sports. En: Feletti, F. (eds), *Extreme Sports Medicine*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-28265-7_9

Leggett, R. W. (2008). The biokinetics of inorganic cobalt in the human body. *Science of the Total Environment*, 389(2–3), 259–269.

Leysens, L., Vinck, B., Van Der Straeten, C., Wuyts, F., y Maes, L. (2017). Cobalt toxicity in humans—A review of the potential sources and systemic health effects. *Toxicology*, 387, 43–56.

Lippi, G., Franchini, M., y Guidi, G. (2006). Blood doping by cobalt. Should we measure cobalt in athletes? *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*, 1, 1–3.

Lippi, G., Franchini, M., y Guidi, G. C. (2005). Cobalt chloride administration in athletes: a new perspective in blood doping? *British Journal of Sports Medicine*, 39(11), 872–873.

Maynar, M., Llerena, F., Grijota, F. J., Pérez-Quintero, M., Bartolomé, I., Alves, J., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2018). Serum concentration of cobalt, molybdenum and zinc in aerobic, anaerobic and aerobic-anaerobic sportsmen. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0233-z>

Moreiras, O. (2013). *Tablas de composición de alimentos* (16th ed.). Ed. Pirámide.

Muñoz, D., Maynar, M., Barrientos, G., Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Grijota, F. J., y Robles, M. C. (2019). Effect of an Acute Exercise Until Exhaustion on the Serum and Urinary Concentrations of Cobalt, Copper, and Manganese Among Well-Trained Athletes. *Biological Trace Element Research*, 189(2), 387–394. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1500-1>

Neve, J. (1992). Clinical implications of trace elements in endocrinology. *Biological Trace Element Research*, 32(1–3), 173–185.

Plumlee, G. S., Ziegler, T. L., Lamothe, P., Meeker, G. P., y Sutley, S. (2003). The toxicological geochemistry of dusts, soils, and other earth materials: Insights from in vitro physiologically-based geochemical leach tests. *AGU Fall Meeting Abstracts, 2003*, V51D–0316.

Reimann, C., y Caritat, P. (1998). Getting More Out of the Factsheets. Chemical Elements in the Environment: Factsheets for the Geochemist and Environmental Scientist (pp. 11–16). Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-72016-1>

Saxena, S., Shukla, D., y Bansal, A. (2012). Augmentation of aerobic respiration and mitochondrial biogenesis in skeletal muscle by hypoxia preconditioning with cobalt chloride. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 264(3), 324–334.

Simonsen, L. O., Harbak, H., y Bennekou, P. (2011). Passive transport pathways for Ca²⁺ and Co²⁺ in human red blood cells. ⁵⁷Co²⁺ as a tracer for Ca²⁺ influx. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 47(4), 214–225.

Simonsen, L. O., Harbak, H., y Bennekou, P. (2012). Cobalt metabolism and toxicology—a brief update. *Science of the Total Environment*, 432, 210–215.

Cobalto

Skalny, A. V., Zaitseva, I. P., Gluhcheva, Y. G., Skalny, A. A., Achkasov, E. E., Skalnaya, M. G., y Tinkov, A. A. (2019). Cobalt in athletes: hypoxia and doping-new crossroads. *Journal of Applied Biomedicine*, 17(1), 28.

Soria, M., Anson, M., y Escanero, J. F. (2016). Correlation Analysis of Exercise-Induced Changes in Plasma Trace Element and Hormone Levels During Incremental Exercise in Well-Trained Athletes. *Biological Trace Element Research*, 170(1), 55–64.

Thevis, M., Krug, O., Piper, T., Geyer, H., y Schänzer, W. (2016). Solutions advertised as erythropoiesis-stimulating products were found to contain undeclared cobalt and nickel species. *International Journal of Sports Medicine*, 37(01), 82–84.

Wada (2017). *Prohibited list 2017*. World Anti-Doping Agency. Recuperado el 3 de marzo de 2023. https://www.wada-ama.org/sites/default/files/resources/files/2016-09-29_-_wada_prohibited_list_2017_eng_final.pdf

Wright, J. V. (2005). Bio-Identical Steroid Hormone Replacement: Selected Observations from 23 Years of Clinical and Laboratory Practice. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1057(1), 506–524.

Xia, M., Huang, R., Sun, Y., Semenza, G. L., Aldred, S. F., Witt, K. L., Inglese, J., Tice, R. R., y Austin, C. P. (2009). Identification of chemical compounds that induce HIF-1 α activity. *Toxicological Sciences*, 112(1), 153–163.

Yamada, K. (2013). Cobalt: its role in health and disease. *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*, 295–320.

Zaitseva, I. P., Skalny, A. A., Tinkov, A. A., Berezkina, E. S., Grabeklis, A. R., y Skalny, A. V. (2015). The influence of physical activity on hair toxic and essential trace element content in male and female students. *Biol Trace Elem Res*, 163(1–2), 58–66.

Capítulo 3.

Cobre

Prof. Dra. Gema Barrientos Vicho

Doctora en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Profesora en el grado de Ciencias del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca)

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura)

1. Utilización del elemento en la sociedad

El cobre (Cu), del latín cuprum, es el elemento químico de número atómico 29. Se trata de un metal de transición de color rojizo y brillo metálico. El Cu presenta 2 isótopos estables y 9 radiactivos (Wolinsky y Driskell, 2005). Es un metal de transición que tiene estados de valencia ⁺¹ y ⁺². Es muy reactivo en las reacciones de oxidación-reducción.

La esencialidad de Cu fue reconocida cuando se demostró que un déficit de Cu provocaba anemia en los roedores y este metal era esencial para la eritropoyesis en ratas alimentadas exclusivamente con una dieta basada en leche (Collins y Klevay, 2011). La anemia se corrigió cuando se agregaron cenizas de origen animal o vegetal que contenían Cu. Una carencia en el aporte se traducía asimismo en anomalías del tejido conjuntivo, una susceptibilidad mayor a los estados infecciosos e inflamatorios. Hallazgos similares en humanos establecieron las bases para la esencialidad del metal.

Debido a su versatilidad, el Cu tiene un amplio repertorio de utilidades y se destina a la producción de materiales conductores, la fabricación de equipos eléctricos y artículos para el hogar, monedas, conservantes de madera y fungicidas, pigmentos y agentes antiincrustantes en pinturas, objetos de arte y municiones entre otras. También se utiliza en la agricultura para fertilizantes, pesticidas y como aditivo para alimentos del ganado y la avicultura (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). También existen algunos usos médicos del Cu, como los artefactos anticonceptivos intrauterinos y el uso de aleaciones a base de Cu en odontología (Barceloux y Barceloux, 1999).

2. Fuentes de obtención

La concentración de Cu de los alimentos es una característica importante que determina la utilidad nutricional. En orden de concentración creciente según el peso, las grasas y aceites, los productos lácteos, el azúcar, el atún y la lechuga son bajos en Cu (todos <0,4 µg/g); las legumbres, los champiñones, el chocolate, las nueces y las semillas y el hígado tienen un alto contenido de Cu (>2,4 µg/g). Aunque no tienen un alto contenido de Cu, el consumo de pan, patatas y tomates en cantidades suficientemente grandes podrían contribuir sustancialmente a la ingesta de Cu (Gropper y Smith, 2012).

Las semillas contienen concentraciones elevadas de Cu en el germen. Abdulla et al., (1981) señalaron que las personas con regímenes vegetarianos nunca presentan síntomas de carencia de Cu, lo que se justifica que la ingesta de alimentos integrales son una fuente considerable de Cu.

3. Metabolismo

La ingesta promedio de Cu es de aproximadamente 1,3 mg/día, un poco más de Cu que el aporte dietético recomendado de 0,9 mg/día. De eso, aproximadamente 0,8 mg se absorben diariamente siendo liberado primero al hígado (Collins, 2016a).

La biodisponibilidad del Cu en la dieta es muy alta (Linder y Hazegh-Azam, 1996), y se encuentra principalmente como Cu^{2+} unido a componentes orgánicos de los alimentos y la digestión es necesaria para su liberación (Gropper y Smith, 2012).

Alrededor del 50 al 80% del Cu es absorbido en el tracto intestinal (intestino delgado) siendo más alta la absorción cuando la ingesta es menor y viceversa (Linder y Hazegh-Azam, 1996; Turnlund et al., 1998). El estómago parece poseer alguna capacidad absorptiva, siendo poca en la absorción en general (Gropper y Smith, 2012). Además, existen factores que modifican su absorción, como la presencia de elementos traza como Fe, Zn o Mo (S. Gropper y Smith, 2012), así como carbohidratos, ciertos aminoácidos y proteínas y vitamina C (Collins et al., 2010)

Una vez absorbido, el Cu se distribuye rápidamente a las enzimas que lo requieren siendo la ATP7A la que media en la salida de Cu de los enterocitos a la circulación (Tapiero y Tew, 2003) mientras que ATP7B es responsable de bombear Cu desde los hepatocitos. Este está ligado a la albúmina, transcupreína, ceruloplasmina y componentes de bajo peso molecular en la circulación portal (Linder y Hazegh-Azam, 1996; Wirth y Linder, 1985).

Una vez que el Cu sale del tracto intestinal se une a la albúmina para ingresar a la circulación y transportarlo hasta el hígado (Collins et al., 2010). Al salir de los hepatocitos, gracias a la ATP7B, el Cu se incorpora a la ceruloplasmina y se incorpora a la sangre también junto a otras proteínas de unión al Cu (Collins, 2017).

La ceruloplasmina se trata de una proteína de alto peso molecular, menos abundante que la albúmina (Hellman y Gitlin, 2002), pero que tiene una elevada afinidad por el Cu y se la considera responsable del transporte del 90% del Cu absorbido, ya que el otro 10% lo transportará la albúmina (Collins y Klevay, 2011).

El cuerpo humano contiene alrededor de 1,6 mg de Cu/Kg de peso corporal con distribuciones variables en varios órganos y en la sangre. Algunos ejemplos de concentraciones de Cu en diversos tejidos son: riñón, 12 mg/Kg; hígado, 6 mg/Kg; cerebro, 5 mg/Kg; corazón, 5 mg/Kg; hueso, 4 mg/Kg; y músculo 0,9 mg/Kg (Wolinsky y Driskell, 2005).

El hueso contiene el 40% del Cu corporal, el mayor porcentaje en el organismo; el tejido muscular es el segundo, con un 23%. La sangre contiene aproximadamente 6% del Cu corporal total. La concentración de Cu en los glóbulos rojos es de aproximadamente $16,1 \pm 2,0 \mu\text{mol/L}$ y el plasma tiene una concentración media de $16,5 \pm 2,5 \mu\text{mol/L}$ para los hombres y $18,3 \pm 2,5 \mu\text{mol/L}$ para las mujeres. El rango normal de Cu de los glóbulos rojos para hombres y mujeres es de 12,5 a 23,6 $\mu\text{mol/L}$, mientras que el rango normal de Cu en plasma es de 8,8 a 17,5 $\mu\text{mol/L}$ para los hombres y de 10,8 a 26,6 $\mu\text{mol/L}$ para las mujeres. Valores plasmáticos de 8,8 $\mu\text{mol/L}$ podrían considerarse un signo de deficiencia de Cu (Wolinsky y Driskell, 2005).

El hígado es el principal órgano que recibe el Cu absorbido y el lugar principal de excreción (Collins y Klevay, 2011). Permite la acumulación de concentraciones elevadas cuando la ingestión es excesiva, de forma que puede acumularse Cu en este órgano durante largos períodos de tiempo. El hígado juega un papel fundamental en el control del metabolismo de este mineral. El tejido hepático remueve el Cu desde la circulación, atrapándolo en proteínas quelantes de este mineral, las cuales lo transfieren a cuproenzimas y a la ceruloplasmina.

La ATP7A y ATP7B juega un papel importante en la excreción del Cu. Este es devuelto a la circulación extrahepática unido principalmente a la ceruloplasmina. Una proporción del mismo es almacenada en el hígado unido a metaloenzimas, superóxido dismutasa citosólica o plasmática y otras proteínas ligantes. El exceso es excretado en la bilis (Gropper y Smith, 2012).

La excreción de Cu no es totalmente funcional durante los periodos fetal y neonatal, lo que puede explicar por qué los niveles de Cu hepático están aumentados durante estas etapas de desarrollo (Collins et al., 2010).

La excreción de Cu en la orina es baja (30–50 µg/día), pero la disfunción renal puede aumentar las pérdidas de Cu (Danks, 1988). Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 4–30 µg/L (Heitland y Köster, 2006).

4. Funciones y mecanismos de acción

En su conjunto, estudios realizados en humanos han establecido que el Cu es requerido para el crecimiento, los mecanismos de defensa, mineralización ósea, maduración de glóbulos rojos y blancos, transporte de hierro, metabolismo de la glucosa y desarrollo cerebral (Hordyjewska et al., 2014; Linder y Hazegh-Azam, 1996). Asimismo, es esencial para la homeostasis cardiovascular, procesos de neovascularización, mantenimiento de la función neuroendocrina y el metabolismo del Fe (Heffernan et al., 2019; Speich et al., 2001).

En los seres humanos se distribuye en todo el cuerpo y participa en una serie de cambios fisiológicos y procesos del sistema nervioso central, al igual que en funciones del tejido conectivo y en el desarrollo de los vasos sanguíneos, pigmentación, desintoxicación de las especies reactivas de oxígeno, sinaptogénesis y las funciones mitocondriales (Driskell y Wolinsky, 2005).

A nivel cardiovascular, algunos ensayos clínicos en humanos han demostrado que no hay efectos cardiovasculares asociados con la privación de Cu, mientras que otros han demostrado que se desarrollan arritmias cardíacas (Collins, 2016b).

Debido a que la deficiencia de Cu altera el metabolismo de los lípidos, aumentando así el riesgo de enfermedades cardiovasculares, el cobre probablemente desempeña un importante papel en la aterogénesis (Mehri, 2020).

El Cu también puede ser importante para la función del sistema inmune. La deficiencia de Cu se asocia frecuentemente con mayor riesgo de infección y alteraciones en la homeostasis del Cu que alteran la función del sistema inmune en roedores (Joseph Prohaska y Failla, 1993). Por lo tanto, los factores del sistema inmune pueden verse alterados por la deficiencia del Cu. Estas observaciones sugieren que el Cu influye en la capacidad de las células inmunitarias para responder a estímulos infecciosos y, además, modula la actividad de los neutrófilos, posee acción bactericida y efectos antiinflamatorios (Wolinsky y Driskell, 2005).

Por otro lado, las ferroxidasas son enzimas de Cu que se encuentran en el plasma, con una función en la oxidación del Fe ferroso ($\text{Fe}^{2+} \rightarrow \text{Fe}^{3+}$) que se necesita para lograr la unión del Fe a la transferrina (Linder y Hazegh-Azam, 1996).

La ferroxidasa I, también llamada ceruloplasmina, es la proteína de Cu predominante en el plasma y también puede tener funciones antioxidantes. Los defectos en la función de la ceruloplasmina producen la acumulación de Fe celular, resultado que respalda su función de ferroxidasa (Harris y Gitlin, 1996). La ferroxidasa II se encuentra en el plasma humano, pero puede tener un papel en el metabolismo del Fe en sitios celulares específicos (Vulpe et al., 1999).

El citocromo C oxidasa es una enzima de múltiples subunidades en las mitocondrias que cataliza la reducción de O_2 a H_2O . Esto establece un gradiente de protones de alta energía requerido para la síntesis de trifosfato de adenosina (ATP). Esta enzima es particularmente abundante en los tejidos de mayor actividad metabólica, incluidos el músculo, el corazón, el cerebro y el hígado.

Dos formas de SOD se expresan en células de mamíferos, una forma de Mn y otra de Cu/Zn (Morris, 1998). La Cu/Zn SOD utiliza dos átomos de Cu para la conversión del anión superóxido (O_2^-) en H_2O_2 y O_2 . Los átomos de Zn tienen un papel estructural en la enzima. La enzima se localiza en el citosol y, junto con la forma mitocondrial que contiene Mn, proporciona una defensa contra el daño oxidativo de los radicales superóxidos que, si no se controlan, pueden dar lugar a otras especies reactivas de oxígeno (ROS) dañinas.

5. Enfermedades relacionadas con el cobre

Las enfermedades neurodegenerativas asociadas con una alteración de la homeostasis de metales en cerebro son: el Alzheimer, enfermedad de Parkinson y las enfermedades de Huntington (Youdim et al., 2005). El Cu dietético adecuado es requerido para el desarrollo normal y la función del sistema nervioso central ya que su carencia causa anomalías de comportamiento (Prohaska, 2011).

La enfermedad de Alzheimer es la forma más común de enfermedad neurodegenerativa. El cerebro es especialmente vulnerable al daño oxidativo inducido por metales redox tales como Cu y Fe. Varios estudios han demostrado anomalías en el metabolismo y dishomeostasis en los niveles cerebrales de iones de Cu y Fe en la enfermedad de Alzheimer (Li et al., 2004). En los casos de enfermedad de Alzheimer, se ha detectado concentraciones de Cu en líquido cefalorraquídeo más elevadas que en los controles (Basun et al., 1991).

Algunas de las enfermedades relacionadas con la participación del Cu son la enfermedad de Wilson, debida a un error innato del metabolismo y la anemia (Collins y Klevay, 2011).

6. Interacciones con otros nutrientes

6.1 Zinc

La ingesta de Zn, muy por encima de la cantidad que normalmente se encuentra en la dieta, puede disminuir la absorción de Cu en adultos (Institute of Medicine, 2001). Se han usado dosis muy altas de Zn para tratar pacientes con la enfermedad de Wilson, un error congénito del metabolismo del Cu que provoca toxicidad por Cu (Brewer et al., 1983). Esta inhibición de la absorción de Cu inducida por Zn podría ser el resultado de la competencia por un transportador común orientado apicalmente o la inducción de metalotioneína en las células intestinales por parte del Zn. Debido a que esta proteína tiene una mayor afinidad de unión por el Cu que por el Zn, Cu se retiene dentro de los enterocitos y se reduce su absorción.

6.2 Hierro

Fe es necesario en la dieta de ser humano y la anemia por deficiencia de Fe es uno de los problemas de salud más destacados del mundo (Chaparro y Suchdev, 2019). En la mayoría de los casos, la deficiencia está causada por una baja ingesta o biodisponibilidad de Fe en la dieta. Sin embargo, pueden intervenir otros factores. Por ejemplo, existe una relación directa entre el estado de Cu de los individuos y su capacidad para absorber y utilizar el Fe de la dieta (Fox, 2003).

A mediados del siglo XIX se conocía que Cu estaba asociado a la curación de ciertos tipos de anemia resistente al Fe. A principios y mediados del siglo XX, se descubrió que Fe dietético no

evitaban la anemia inducida por la deficiencia de Cu (Wolinsky y Driskell, 2005). No fue hasta la era de la biología molecular, a finales de los años 90 y principios de los 2000, cuando se descubrió que una ferroxidasa dependiente del Cu, la hefaestina, similar a la ceruloplasmina, residía en los enterocitos del intestino delgado y ayudaba a la absorción del Fe de la dieta (Collins et al., 2010). Así pues, el Cu afecta al metabolismo del Fe, y un estado bajo de Cu puede reducir la absorción del mismo y dificultar su utilización en el organismo.

Los individuos que presenten una anemia que no responda al tratamiento con Fe probablemente deban someterse a una evaluación del estado del Cu. Los atletas son especialmente sensibles a los efectos de la anemia, ya que el rendimiento del ejercicio depende de la máxima eficiencia de la capacidad de transporte de oxígeno y de la utilización del oxígeno en los músculos activos (Landahl et al., 2005).

6.3. Selenio

Altos niveles de Cu en la dieta han producido signos de deficiencia de Se en polluelos, mientras que el Cu en la dieta aliviaba la toxicidad del Se en pollos y ponys (Jensen, 1975). Por otra parte, las ratas alimentadas con una dieta baja en Se son más sensibles a la toxicidad del Cu que los controles (Alexander y Aaseth, 1980).

Estudios realizados en pacientes con cáncer de pulmón, ponen de manifiesto que las concentraciones de Se y de Cu se relacionan inversamente, verificando que existe una correlación positiva para el Cu, de acuerdo con el estadio de la enfermedad (Margerison y Mann, 1985).

7. Ingesta recomendada

Las ingestas dietéticas de referencia para el Cu se establecieron hace casi una década (Collins y Klevay, 2011). Se han establecido niveles adecuados de ingesta de Cu para bebés de 0 a 6 meses de edad (200 $\mu\text{g}/\text{día}$) y para aquellos entre 7 y 12 meses (220 $\mu\text{g}/\text{día}$). La IDR aumenta a lo largo de la infancia y la adolescencia: 1 a 3 años, 340 $\mu\text{g}/\text{día}$; 4 a 8 años, 440 $\mu\text{g}/\text{día}$; 9 a 13 años, 700 $\mu\text{g}/\text{día}$; 19 a 50+ años, 900 $\mu\text{g}/\text{día}$. Las necesidades de Cu aumentan durante el embarazo (1000 $\mu\text{g}/\text{día}$) y la lactancia (1300 $\mu\text{g}/\text{día}$). También se han establecido niveles máximos de IT que varían de 1000 $\mu\text{g}/\text{día}$ a los 1 a 3 años a 10000 $\mu\text{g}/\text{día}$ en adultos.

Por otro lado, es sabido que la ingesta de alimentos es la principal fuente para la obtención de Cu en atletas (Kabata-Pendias y Szteke, 2015). En deportistas femeninas, las ingestas de Cu eran superiores en las de modalidades de resistencia (corredoras de campo a través y nadadoras), siendo más bajas en modalidades mixtas (fútbol y beisbol) (Gropper et al., 2003). Otro estudio realizado en mujeres deportistas observaron que las jugadoras de baloncesto ($2,45 \pm 1,63$ mg/día) y las corredoras de fondo ($2,29 \pm 2,14$ mg/día) ingerían mayores cantidad de Cu en comparación con las jugadoras de balonmano y voleibol (Nuviola et al., 1999). En jugadoras universitarias de hockey hielo se reportaron ingestas media durante 7 días de $0,9 \pm 0,3$ mg/día (Vermeulen et al., 2021). Otro estudio que observó los patrones dietéticos y evaluó los conocimientos nutricionales de triatletas recreativos descubrieron que, durante un periodo de entrenamiento de 11 semanas, las mujeres consumían una media de $1,5 \pm 0,5$ mg de Cu/día y los hombres $1,8 \pm 0,7$ mg/día (Worme et al., 1990). En un estudio de corredores de ultramaratón se informó que, sin tener en cuenta el uso de suplementos, los atletas ingerían 1,8 mg/día; cuando los autores tuvieron en cuenta los suplementos, el valor aumentó a 2,9 mg/día (Singh et al., 1993).

8. Deficiencias

La deficiencia de Cu en deportistas podría deberse en mayor medida a las ingestas insuficientes de Cu, malabsorción y a una posible excreción aumentada debido al ejercicio físico (Altarelli et al., 2019).

La deficiencia de Cu conduce a anomalías hematológicas, inmunológicas, cardiovasculares y esqueléticas que pueden afectar al rendimiento deportivo (Halfdanarson et al., 2008). La fatiga es una consecuencia de la deficiencia de Cu en deportistas ya que el déficit de Cu genera una posible anemia.

La hematopoyesis normal está alterada en un estado deficiente de Cu. Este estado genera un estado de anemia que puede ser microcítica, normocítica o macrocítica (Myint et al., 2018). El mecanismo de la anemia en la deficiencia de Cu podría explicarse por la alteración de las enzimas ferroxidasas (hefestina y ceruloplasmina), lo que provoca una alteración de la síntesis de hemoglobina (Myint et al., 2018). La ceruloplasmina es esencial para la transferencia de Fe de los monocitos-macrófagos al plasma (Bleackley et al., 2009).

Por otro lado, en condiciones de deficiencia de Cu, varios componentes del sistema de defensa oxidante pueden verse comprometidos. Las actividades de CuZn-SOD y ceruloplasmina son sensibles al Cu tisular, ya que estas enzimas requieren Cu como cofactor catalítico. Una deficiencia de Cu también puede disminuir las actividades de ciertas enzimas del sistema de defensa oxidante que no contienen Cu, incluidas la catalasa y la glutatión peroxidasa dependiente de Se (Uriu-Adams y Keen, 2005).

Se ha demostrado que la deficiencia de Cu disminuye la actividad de la SOD y aumenta los aniones superóxido. Además de la disminución de la actividad de SOD, se postula que la disminución de la actividad de la citocromo C oxidasa inducida por la deficiencia de Cu y la inactivación oxidativa del complejo I (NADH: ubiquinona oxidorreductasa) contribuyen al aumento de la producción de ROS (Uriu-Adams y Keen, 2005).

9. Toxicidad

La toxicidad de Cu es bastante rara en humanos y animales ya que los mamíferos han desarrollado un control homeostático preciso debido a la alta reactividad del metal libre (Collins y Klevay, 2011). El Cu libre en las células y en el cuerpo es extremadamente bajo. El Cu casi siempre existe en sistemas biológicos unidos a proteínas.

Los riesgos de toxicidad por Cu son mayores para los recién nacidos y los lactantes debido a un sistema de excreción biliar inmaduro y una mayor absorción intestinal. La toxicidad aguda puede estar ocasionada por la ingesta accidental, por la existencia de estrés oxidativo en varias zonas del cuerpo, por alteraciones endocrinas o por exposiciones mediante la piel o las vías respiratorias (Harris y Gitlin, 1996).

10. Evaluación corporal

Diferentes indicadores son utilizados para valorar el estatus de Cu. Entre ellos destacan: concentración de Cu en suero, concentración de ceruloplasmina y actividad de SOD eritrocitaria (Gropper et al., 2003).

Generalmente, estos marcadores son bajos durante la deficiencia de Cu y responden a la suplementación con Cu. Sin embargo, durante el embarazo y estados patológicos, las concentraciones séricas de Cu y ceruloplasmina aumentan. Por lo tanto, la deficiencia de Cu podría enmascarse en estas condiciones (Milne y Johnson, 1993).

10.1. Concentraciones séricas de cobre

La concentración sérica de Cu es un indicador fiable de la deficiencia de Cu, cayendo a concentraciones muy bajas en individuos con deficiencia de Cu. Se ha informado que el extremo inferior del rango normal para la concentración sérica de Cu es de 10 $\mu\text{mol/L}$.

La concentración sérica de Cu vuelve a la normalidad a los pocos días de la suplementación con Cu (Danks, 1988). Aunque la concentración sérica de Cu es un índice de deficiencia de Cu, no refleja la ingesta dietética excepto cuando la ingesta está por debajo de cierto nivel.

10.2. Concentración de ceruloplasmina

La concentración de ceruloplasmina también es un indicador fiable de la deficiencia de Cu. La ceruloplasmina transporta el 60–95 % de Cu sérico, mientras que el resto está en disposición iónica con los aminoácidos y la albúmina (Hellman y Gitlin, 2002).

La ceruloplasmina se sintetiza en el hígado y se libera en la sangre, donde su actividad amino oxidasa en el plasma es proporcional a la cantidad de Cu presente. Sin embargo, no es correcto señalarlo como un indicador específico ya que en ciertas condiciones de estrés e inflamación hacen que la actividad de la ceruloplasmina en el plasma aumente, lo que podría dar lugar a una falsa indicación del estado del Cu (Hellman y Gitlin, 2002).

Los cambios en la concentración sérica de Cu suelen ser paralelos a la concentración de ceruloplasmina en la sangre. La ceruloplasmina también cae a concentraciones bajas con deficiencia de Cu, muy por debajo del límite inferior del rango normal de 180 mg/L, y responde rápidamente a la reposición (Danks, 1988). La ceruloplasmina no responde a la ingesta dietética, a menos que la ingesta sea muy baja.

10.3. Actividad de superóxido dismutasa de eritrocitos

La SOD eritrocitaria, aunque no es tan específica como la concentración sérica de Cu o ceruloplasmina, puede ser un indicador fiable del estado del Cu, siendo más sensible según algunos investigadores (Milne, 1998). La SOD no aumenta con la misma tendencia que las concentraciones séricas de Cu y ceruloplasmina. Además, los rangos normales para la actividad de SOD, hasta donde nosotros sabemos, no han sido reportado en la literatura científica. Aunque la actividad de la SOD se valoró en menos estudios que los dos indicadores anteriores, hay suficientes datos disponibles para incluirlo como un indicador del cambio en el estado del Cu (Harvey et al., 2009).

10.4. Concentración plaquetaria y actividad de citocromo C oxidasa

Estudios previos en mujeres sugirieron que tanto la concentración plaquetaria de Cu como la actividad del citocromo C oxidasa plaquetaria pueden responder más rápidamente a una dieta baja en Cu que los anteriores indicadores (Russell et al., 2001).

En un estudio, ambos indicadores disminuyeron cuando la ingesta de Cu fue de 570 $\mu\text{g/día}$ (Milne y Nielsen, 1996). La concentración plaquetaria de Cu aumentó después de la reposición, pero no la actividad del citocromo C oxidasa plaquetaria.

En otro estudio, tanto la concentración de Cu plaquetario como la actividad oxidasa de la citocromo C oxidasa plaquetaria aumentó después de la suplementación con una dieta que contenía 670 $\mu\text{g/día}$ de Cu, pero no se realizaron mediciones de referencia, por lo que no se sabe si estos parámetros disminuyeron (Milne et al., 1988).

10.5. Cobre urinario

La excreción urinaria de Cu es baja y no contribuye significativamente a la retención de Cu, pero se ha observado que disminuye la excreción de Cu cuando las dietas son lo suficientemente bajas en Cu como para que cambien otros índices del estado de Cu (Turnlund et al., 1998). Por encima de esos niveles de ingesta dietética, el Cu urinario no responde a aumentos en el Cu dietético.

11. Diferencias entre sexos

La influencia del sexo sobre las concentraciones extracelulares de Cu ha sido analizada previamente. Es sabido que las mujeres muestran mayores concentraciones séricas y urinarias de Cu en comparación con los hombres (Helgeland et al., 1982; Rahil-Khazen et al., 2000). La edad no parece afectar significativamente los niveles séricos de Cu (Clark et al., 2007).

Las diferencias hormonales podrían explicar la distribución diferencial de Cu entre los sexos. Las hormonas endógenas pueden afectar el metabolismo del Cu a nivel celular y corporal (Arredondo et al., 2010). Los estudios en animales sugieren que niveles más altos de estrógenos pueden mejorar la producción de ceruloplasmina, y por lo tanto, aumentar la absorción y elevar los niveles séricos de Cu (Johnson et al., 1992; Nan y Bai, 2022).

También, la ingesta de anticonceptivos orales podría influir en las concentraciones de Cu. En estudios previos, incluso después de excluir a las mujeres que tomaban anticonceptivos orales, el Cu sérico en las mujeres seguía siendo mayor que en los hombres (Grandjean et al., 1992).

12. Posible interés en deportistas

El Cu interviene como cofactor de enzimas que participan en una amplia gama de funciones fisiológicas especialmente vitales para los deportistas.

El Cu forma parte del citocromo C oxidasa, enzima terminal en el transporte de electrones siendo importante para la producción de energía. La citocromo C oxidasa está compuesta por 13 subunidades proteicas. Contiene tres iones de Cu, necesarios para su funcionamiento. La citocromo C oxidasa funciona como componente terminal de la cadena de transporte de electrones en la membrana mitocondrial interna, donde reduce el oxígeno molecular para formar agua, permitiendo así la producción de ATP (Robinson y Winge, 2010).

Por otro lado, la reducción de la SOD puede comprometer significativamente la defensa del organismo contra los daños causados por ROS. Los lípidos, las proteínas y el ADN son objetivos intracelulares para el ataque de las ROS. Las SOD conocidas eliminan ROS para proteger contra el daño oxidativo. Dos proteínas SOD, Cu/Zn-SOD intracelular y la Cu/Zn-SOD extracelular, necesitan Cu ya que el Cu desempeña la función catalítica de la SOD (Fattman et al., 2003; Jung et al., 2003).

Las mitocondrias pueden ser una fuente importante de las ROS que se elevan en el músculo durante el ejercicio. Las mitocondrias convierten en superóxido alrededor del 1-5% del oxígeno consumido por la cadena de transporte de electrones. Durante el ejercicio, el consumo de oxígeno por parte de las células musculares aumenta sustancialmente, y si el porcentaje de oxígeno que se convierte en superóxido permanece igual, la generación de superóxido mitocondrial aumentará. Por lo tanto, atendiendo a lo anterior, la producción mitocondrial de ROS aumentará durante el ejercicio agudo y de corta duración causando daño oxidativo a las proteínas mitocondriales. Este hecho estimularía la acción defensiva de SOD en el estadio de la intermembrana mitocondrial. Aunque es probable que la generación mitocondrial de ROS contribuya al aumento de la producción de ROS musculares durante el ejercicio, la ingesta de Cu en la dieta puede afectar a la magnitud de las ROS mitocondriales (Bejma y Ji, 1999; Jackson et al., 1985).

Por otro lado, la lisil oxidasa, otra enzima dependiente del Cu, es necesaria para la reticulación de la elastina y el colágeno, para garantizar la resistencia de los tejidos conectivos para las funciones del sistema cardiovascular y respiratorio, entre otras (Gropper et al., 2003).

El Cu también es necesario para prevenir la anemia, estado hematológico que disminuye el rendimiento (Gropper et al., 2003). Como se ha comentado, el Cu afecta al metabolismo del Fe, y un estado bajo de Cu puede reducir la absorción del Fe y dificultar su utilización en el organismo. Los atletas son especialmente sensibles a los efectos de la anemia, ya que el rendimiento del ejercicio depende de la máxima eficiencia de la capacidad de transporte de oxígeno y de la utilización del oxígeno en los músculos activos (Driskell y Wolinsky, 2005).

Aunque el conocimiento del papel exacto del Cu en la formación de las células sanguíneas es limitado, las observaciones en animales y humanos con déficits de Cu muestran conexiones prominentes entre el estado del Cu y la producción, supervivencia y función de las células sanguíneas. Estas funciones podrían verse comprometidas durante el ejercicio extenuante (Myint et al., 2018). La función principal de los eritrocitos es transportar oxígeno desde los pulmones a otros tejidos. El déficit fisiológico de oxígeno asociado al ejercicio físico de resistencia provoca un aumento de la expresión de la eritropoyetina, generando un aumento de la eritropoyesis y de la capacidad de oxígeno de la sangre (Lukaski et al., 1983). Sin embargo, la formación de eritrocitos depende en gran medida de la maduración de las unidades formadoras de colonias en la médula ósea. El Cu desempeña claramente un papel en la maduración de las células sanguíneas en la médula ósea y una ingesta baja de Cu en la dieta puede perjudicar la formación de eritrocitos en respuesta al déficit de oxígeno creado por el ejercicio de resistencia (Driskell y Wolinsky, 2005).

Otra enzima que contiene Cu es la dopamina β -hidroxilasa, que interviene en la biosíntesis de catecolaminas en el sistema nervioso central y en la médula adrenal. Un déficit de Cu puede producir alteraciones en el sistema nervioso. La deficiencia del elemento lleva consigo una reducción de la función inmune del individuo (Chan et al., 1998; Reilly, 2004).

13. Relación con la actividad física

Los estudios disponibles indican que es de gran relevancia este elemento en la mayoría de los deportistas.

En teoría, la función de las metaloenzimas de Cu puede ser muy importante para aumentar el rendimiento físico. Por ejemplo, la oxidasa mitocondrial, citocromo oxidasa, cataliza el paso final en la respiración aeróbica. Además, las enzimas del Cu (ceruloplasmina y superóxido dismutasa intra y extracelular) tienen funciones antioxidantes. Tal función puede reducir el estrés oxidativo de los radicales libres, que contribuyen a la fatiga y retrasan la recuperación muscular. Autores previos indicaron que el entrenamiento físico aumenta la actividad superóxido dismutasa citosólica que contiene Cu y, al parecer, las reservas corporales de Cu son adecuadas para soportar un aumento de esta enzima antioxidante (Lukaski et al., 1990). Igualmente, otros investigadores examinaron la respuesta de las actividades de las metaloenzimas del Cu a la realización de un ejercicio intenso, sometiendo a una carrera extenuante a perros de trineo y como conclusión señalan que las actividades de las enzimas con Cu de la sangre disminuyeron por el ejercicio (DiSilvestro et al., 2005).

La importancia de los niveles séricos de ceruloplasmina en la participación del Cu en deportistas es contemplada en varios estudios. Por ejemplo, el Cu en plasma y la ceruloplasmina han sido encontradas sin alteraciones en estudios de diferentes modalidades deportivas (Speich et al., 2001). En cambio, Resina et al., (1991) encontraron en 19 jugadores de fútbol, un descenso y una menor actividad biológica en los niveles de ceruloplasmina en suero en comparación con un grupo control. Entre los jugadores de fútbol se reducen los niveles séricos de Cu respecto al grupo control (Maynar et al., 2018).

El examen del efecto agudo del ejercicio intenso sobre el Cu ha mostrado resultados variados (Anderson et al., 1995; Marrella et al., 1993). Por una parte, se observan descensos en algunos trabajos como el de Muñoz et al., (2019) donde una prueba de ejercicio incremental hasta la extenuación produce un descenso de las concentraciones de Cu en plasma. Otros estudios también reportaron descensos significativos en suero de los niveles de Cu después de la actividad física (Marrella et al., 1993; Savaş et al., 2006). Sin embargo, en jugadores de baloncesto de élite Wang et al., (2012) observaron que las concentraciones de Cu en plasma aumentaron de forma no evidente después del entrenamiento de alta intensidad y gradualmente volvió a los valores iniciales después de reanudar los días de entrenamiento. A nivel eritrocitario, algunos estudios han indicado que los niveles de Cu en eritrocitos aumentaron después del ejercicio (Deuster et al., 1991). Igualmente, se ha reportado que las concentraciones eritrocitarias de Cu eran menores en deportistas (Toro-Román et al., 2021). En cuanto a las diferencias entre sexos, autores previos reportaron que los niveles de Cu en eritrocitos eran menores después del entrenamiento para las mujeres (Ugras, 2017). Sin embargo, Toro-Román et al., (2023) reportaron diferencias entre sexos en las concentraciones relativas de Cu en eritrocitos, siendo superior en mujeres futbolistas.

La excreción de Cu a través de la orina puede variar en función del tipo de ejercicio. Se han encontrado eliminaciones urinarias mayores de Cu en deportistas de alto nivel en relación a un grupo control (Muñoz et al., 2019; Savaş et al., 2006). Por otro lado, se han observado una mayor excreción urinaria de Cu durante el ejercicio a corto plazo (Kikukawa y Kobayashi, 2002) y largo plazo (Toro-Román et al., 2023). El aumento en la excreción de Cu podría indicar un aumento en el metabolismo del Cu para equilibrar las demandas de energía y antioxidantes como consecuencia del entrenamiento físico (Buchman et al., 1998).

Los resultados actuales han puesto de manifiesto la importancia de las correcciones de una posible hemoconcentración y deshidratación en el análisis de sangre y de orina después de una prueba de esfuerzo físico. La explicación de esta idea se basa en las pérdidas de agua del cuerpo sufrido como consecuencia de una mayor tasa de sudoración inducida por el ejercicio físico, especialmente en condiciones hipertérmicas. Estas pérdidas disminuyen la cantidad total de agua corporal y, en consecuencia, disminuir el volumen de sangre y aumentar la densidad urinaria, hecho que, como se ha observado en nuestros resultados, puede afectar las concentraciones corporales posteriores al ejercicio (Muñoz et al., 2019).

Otros estudios han investigado los efectos que la realización de ejercicio físico puede causar en la distribución en los tejidos de algunos elementos traza. Kuru et al., (2003), observaron mediante un programa de ejercicio de natación durante un año (60 minutos al día, cinco días a la semana), las modificaciones en las concentraciones de Cu, y la distribución de estos elementos en los tejidos de ratas de edad avanzada. Se midieron los niveles de Cu en el riñón, el corazón, el hígado, los pulmones, los gemelos y músculos sóleos, en dos grupos de ratas, uno de edad avanzada, otro más joven y se distinguieron grupos con ejercicios físicos y sedentarios. Aunque los niveles de Cu en los riñones disminuyeron en todos los grupos, en las ratas de edad avanzada, en comparación con los controles de las jóvenes, fueron significativamente mayores. Estos autores sugirieron que el envejecimiento fue impedido, en parte, como consecuencia de la disminución de cobre en el riñón.

Es interesante observar diferencias en la concentración de Cu en los deportistas en función del estado mineral y de ejercicio del atleta, tipo, intensidad, duración y volumen del ejercicio. En este sentido, se puede observar cómo la concentración de Cu puede ser más alta en los atletas de modalidades anaeróbicas frente a las modalidades aeróbicas (Maynar et al., 2018; Rodríguez Tuya et al., 1996) siendo los ejercicios aeróbicos los que más reducciones de Cu en sangre producen entre los atletas.

Desde otra perspectiva, al comparar deportistas entrenados frente a grupos control, podemos encontrar concentraciones mayores de Cu en jugadores profesionales de fútbol (Maynar et al., 2018; Toro-Román et al., 2021) frente a un grupo control. En este mismo sentido y de forma opuesta, Metin et al., (2003) reportaron un descenso en las concentraciones de cobre en un grupo de futbolistas masculinos frente a un grupo control.

14. Referencias bibliográficas

Abdulla, M., Andersson, I., Asp, N., Berthelsen, K., Birkhed, D., Dencker, I., Johansson, C. G., Jägerstad, M., Kolar, K., y Nair, B. M. (1981). Nutrient intake and health status of vegans. Chemical analyses of diets using the duplicate portion sampling technique. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34 (11), 2464–2477.

Alexander, J., y Aaseth, J. (1980). Biliary excretion of copper and zinc in the rat as influenced by diethylmaleate, selenite and diethyldithiocarbamate. *Biochemical Pharmacology*, 29(15), 2129–2133.

Altarelli, M., Ben-Hamouda, N., Schneider, A., y Berger, M. M. (2019). Copper deficiency: causes, manifestations, and treatment. *Nutrition in Clinical Practice*, 34 (4), 504–513.

Anderson, R. A., Bryden, N. A., Polansky, M. M., y Deuster, P. A. (1995). Acute exercise effects on urinary losses and serum concentrations of copper and zinc of moderately trained and untrained men consuming a controlled diet. *The Analyst*, 120(3), 867. <https://doi.org/10.1039/an9952000867>

Arredondo, M., Núñez, H., López, G., Pizarro, F., Ayala, M., y Araya, M. (2010). Influence of estrogens on copper indicators: in vivo and in vitro studies. *Biological Trace Element Research*, 134(3), 252–264.

Barceloux, D. G., y Barceloux, D. (1999). Copper. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 37(2), 217–230. <https://doi.org/10.1081/CLT-100102421>

Basun, H., Forssell, L. G., Wetterberg, L., y Winblad, B. (1991). Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission. Parkinson's Disease and Dementia Section*, 3(4), 231–258.

Bejma, J., y Ji, L. L. (1999). Aging and acute exercise enhance free radical generation in rat skeletal muscle. *Journal of Applied Physiology*, 87(1), 465–470.

Bleackley, M. R., Wong, A. Y. K., Hudson, D. M., Wu, C. H. Y., y MacGillivray, R. T. A. (2009). Blood iron homeostasis: newly discovered proteins and iron imbalance. *Transfusion Medicine Reviews*, 23(2), 103–123.

Brewer, G., Hill, G., Prasad, A., Cossack, Z., y Rabbani, P. (1983). Oral zinc therapy for Wilson's disease. *Annals of Internal Medicine*, 99(3), 314–320.

Buchman, A. L., Keen, C., Commisso, J., Killip, D., Ou, C.-N., Rognerud, C. L., Dennis, K., y Dunn, J. K. (1998). The Effect of a Marathon Run on Plasma and Urine Mineral and Metal Concentrations. *Journal of the American College of Nutrition*, 17(2), 124–127. <https://doi.org/10.1080/07315724.1998.10718737>

Chan, S., Gerson, B., y Subramaniam, S. (1998). The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clinics in Laboratory Medicine*, 18(4), 673–685. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9891606>

Chaparro, C. M., y Suchdev, P. S. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low-and middle-income countries. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1450(1), 15.

Clark, N., Teschke, K., Rideout, K., y Copes, R. (2007). Trace element levels in adults from the west coast of Canada and associations with age, gender, diet, activities, and levels of other trace elements. *Chemosphere*, 70(1), 155–164.

- Collins, F., Prohaska, J., y Knutson, M. (2010). Metabolic crossroads of iron and copper. *Nutrition Reviews*, 68(3), 133–147. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00271.x>
- Collins, J. (2016a). Copper: Basic Physiological and Nutritional Aspects. In J. F. Collins (Ed.), *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals* (pp. 69–83). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00007-5>
- Collins, J. (2016b). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press.
- Collins, J. (2017). Copper: Basic Physiological and Nutritional Aspects. In *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals* (pp. 69–83). Academic Press. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802168-2.00007-5>
- Collins, J., y Klevay, L. (2011). Copper. *Advances in Nutrition*, 2(6), 520–522. <https://doi.org/10.3945/an.111.001222>
- Collins, J., Prohaska, J., y Knutson, M. (2010). *Metabolic crossroads of iron and copper*. *Nutr Rev*, 68(3), 133–147. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00271.x>
- Danks, D. M. (1988). *Copper deficiency in humans*. *Annual Review of Nutrition*, 8(1), 235–257.
- Deuster, P., Kyle, S., Singh, A., Moser, P. B., Bernier, L. L., Yu-Yahiro, J. A., y Schoomaker, E. B. (1991). Exercise-induced changes in blood minerals, associated proteins and hormones in women athletes. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 31(4), 552–560.
- DiSilvestro, R. A., Hinchcliff, K. W., y Blostein-Fujii, A. (2005). Sustained strenuous exercise in sled dogs depresses three blood copper enzyme activities. *Biological Trace Element Research*, 105, 87–96.
- Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis.
- Fattman, C. L., Schaefer, L. M., y Oury, T. D. (2003). Extracellular superoxide dismutase in biology and medicine. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(3), 236–256. [https://doi.org/10.1016/S0891-5849\(03\)00275-2](https://doi.org/10.1016/S0891-5849(03)00275-2)
- Fox, P. L. (2003). The copper-iron chronicles: the story of an intimate relationship. *Biometals*, 16(1), 9–40.
- Grandjean, P., Nielsen, G. D., Jørgensen, P. J., y Hørder, M. (1992). Reference intervals for trace elements in blood: significance of risk factors. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 52(4), 321–337.
- Gropper, S. S., Sorrels, L. M., y Blessing, D. (2003). Copper status of collegiate female athletes involved in different sports. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 13(3), 343–357.
- Gropper, S., y Smith, J. (2012). *Advanced nutrition and human metabolism*. Cengage Learning.
- Halfdanarson, T. R., Kumar, N., Li, C., Phyliky, R. L., y Hogan, W. J. (2008). Hematological manifestations of copper deficiency: a retrospective review. *European Journal of Haematology*, 80(6), 523–531.

- Harris, Z. L., y Gitlin, J. D. (1996). Genetic and molecular basis for copper toxicity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 63(5), 836S-841S.
- Harvey, L. J., Ashton, K., Hooper, L., Casgrain, A., y Fairweather-Tait, S. J. (2009). Methods of assessment of copper status in humans: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6), 2009S-2024S.
- Heffernan, S., Horner, K., De Vito, G., Conway, G., Heffernan, S. M., Horner, K., De Vito, G., y Conway, G. E. (2019). The Role of Mineral and Trace Element Supplementation in Exercise and Athletic Performance: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(3), 696. <https://doi.org/10.3390/nu11030696>
- Heitland, P., y Köster, H. D. (2006). Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clinica Chimica Acta*, 365(1-2), 310-318.
- Helgeland, K., Haider, T., y Jonsen, J. (1982). Copper and zinc in human serum in Norway: Relationship to geography, sex and age. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 42(1), 35-39.
- Hellman, N. E., y Gitlin, J. D. (2002). Ceruloplasmin metabolism and function. *Annual Review of Nutrition*, 22(1), 439-458.
- Hordyjewska, A., Popiolek, Ł., y Kocot, J. (2014). The many "faces" of copper in medicine and treatment. *Biometals*, 27(4), 611-621.
- Institute of Medicine. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. The National Academies Press. <https://doi.org/10.17226/10026>
- Jackson, M. J., Edwards, R. H. T., y Symons, M. C. R. (1985). Electron spin resonance studies of intact mammalian skeletal muscle. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 847(2), 185-190.
- Jensen, L. S. (1975). Precipitation of a selenium deficiency by high dietary levels of copper and zinc. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 149(1), 113-116.
- Johnson, P. E., Milne, D. B., y Lykken, G. I. (1992). Effects of age and sex on copper absorption, biological half-life, and status in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 56(5), 917-925.
- Jung, O., Marklund, S. L., Geiger, H., Pedrazzini, T., Busse, R., y Brandes, R. P. (2003). Extracellular superoxide dismutase is a major determinant of nitric oxide bioavailability: in vivo and ex vivo evidence from ecSOD-deficient mice. *Circulation Research*, 93(7), 622-629.
- Kabata-Pendias, A., y Mukherjee, A. B. (2007). *Trace Elements from soil to human*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32714-1>
- Kabata-Pendias, A., y Szeke, B. (2015). *Trace elements in abiotic and biotic environments*. CRC Press. <https://doi.org/10.1201/b18198>
- Kikukawa, A., y Kobayashi, A. (2002). Changes in urinary zinc and copper with strenuous physical exercise. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, 73(10), 991-995.

- Kuru, O., Sentürk, Ü. K., Gündüz, F., Aktekin, B., y Aktekin, M. R. (2003). Effect of long-term swimming exercise on zinc, magnesium, and copper distribution in aged rats. *Biological Trace Element Research*, 93, 105–111.
- Landahl, G., Adolfsson, P., Börjesson, M., Mannheimer, C., y Rödger, S. (2005). Iron deficiency and anemia: a common problem in female elite soccer players. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 15(6), 689–694.
- Li, F., Calingasan, N. Y., Yu, F., Mauck, W. M., Toidze, M., Almeida, C. G., Takahashi, R. H., Carlson, G. A., Flint Beal, M., y Lin, M. T. (2004). Increased plaque burden in brains of APP mutant MnSOD heterozygous knockout mice. *Journal of Neurochemistry*, 89(5), 1308–1312.
- Linder, M., y Hazegh-Azam, M. (1996). Copper biochemistry and molecular biology. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 63(5), 797S–811S.
- Lukaski, H., Bolonchuk, W., Klevay, L. M., Milne, D. B., y Sandstead, H. H. (1983). Maximal oxygen consumption as related to magnesium, copper, and zinc nutriture. *Am J Clin Nutr*, 37(3), 407–415. <https://doi.org/10.1093/ajcn/37.3.407>
- Lukaski, H., Hoverson, B., Gallagher, S. K., y Bolonchuk, W. W. (1990). Physical-training and copper, iron, and zinc status of swimmers. *American Journal of Clinical Nutrition*, 51(6), 1093–1099.
- Margerison, A. C. F., y Mann, J. R. (1985). Serum copper, serum ceruloplasmin, and erythrocyte sedimentation rate measurements in children with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma, and nonmalignant lymphadenopathy. *Cancer*, 55(7), 1501–1506.
- Marrella, M., Guerrini, F., Solero, P. L., Tregnaghi, P. L., Schena, F., y Velo, G. P. (1993). Blood copper and zinc changes in runners after a marathon. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, 7(4), 248–250. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8019159>
- Maynar, M., Llerena, F., Bartolomé, I., Alves, J., Robles, M.-C., Grijota, F.-J., y Muñoz, D. (2018). Seric concentrations of copper, chromium, manganese, nickel and selenium in aerobic, anaerobic and mixed professional sportsmen. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15, 8. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0212-4>
- Mehri, A. (2020). Trace elements in human nutrition (II)–an update. *International Journal of Preventive Medicine*, 11(2), 1–17.
- Metin, G., Atukeren, P., Alturfan, A. A., Gulyasar, T., Kaya, M., y Gumustas, M. K. (2003). Lipid peroxidation, erythrocyte superoxide-dismutase activity and trace metals in young male footballers. *Yonsei Med J*, 44(6), 979–986. <https://doi.org/10.3349/ymj.2003.44.6.979>
- Milne, D. (1998). Copper intake and assessment of copper status. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(5), 1041S–1045S.
- Milne, D., y Johnson, P. (1993). Assessment of copper status: effect of age and gender on reference ranges in healthy adults. *Clinical Chemistry*, 39(5), 883–887.
- Milne, D., y Nielsen, F. (1996). Effects of a diet low in copper on copper-status indicators in postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 63(3), 358–364.
- Morris, D. (1998). Handbook of nutritionally essential mineral elements. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 98(4), 482.

- Muñoz, D., Maynar, M., Barrientos, G., Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Grijota, F. J., y Robles, M. C. (2019). Effect of an Acute Exercise Until Exhaustion on the Serum and Urinary Concentrations of Cobalt, Copper, and Manganese Among Well-Trained Athletes. *Biological Trace Element Research*, 189(2), 387–394. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1500-1>
- Myint, Z., Oo, T., Thein, K., Tun, A. M., y Saeed, H. (2018). Copper deficiency anemia. *Annals of Hematology*, 97(9), 1527–1534.
- Myint, Z. W., Oo, T. H., Thein, K. Z., Tun, A. M., y Saeed, H. (2018). Copper deficiency anemia: review article. *Ann Hematol*, 97(9), 1527–1534. <https://doi.org/10.1007/s00277-018-3407-5>
- Nan, Y., y Bai, Y. (2022). Sex-Based Differences in the Association between Serum Copper and Kidney Function: Evidence from NHANES 2011–2016. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(21), 14086.
- Nuviala, R. J., Lapieza, M. G., y Bernal, E. (1999). Magnesium, zinc, and copper status in women involved in different sports. *Int J Sport Nutr*, 9(3), 295–309.
- Prohaska, J. R. (2011). Impact of copper limitation on expression and function of multicopper oxidases (ferroxidases). *Adv Nutr*, 2(2), 89–95. <https://doi.org/10.3945/an.110.000208>
- Prohaska, J.R., Failla, M.L. (1993). Copper and Immunity. En: Klurfeld, D.M. (ed) *Nutrition and Immunology*. Human Nutrition (pp 309–332). Springer.
- Rahil-Khazen, R., Bolann, B. J., y Ulvik, R. J. (2000). *Trace element reference values in serum determined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry*.
- Reilly, C. (2004). *The Nutritional Trace Metals* (C. Reilly (ed.)). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470774786>
- Resina, A., Gatteschi, L., Rubenni, M. G., Giamberardino, M. A., y Imreh, F. (1991). Comparison of some serum copper parameters in trained professional soccer players and control subjects. *J Sports Med Phys Fitness*, 31(3), 413–416.
- Robinson, N., y Winge, D. (2010). Copper metallochaperones. *Annual Review of Biochemistry*, 79, 537.
- Rodríguez Tuya, I., Pinilla Gil, E., Maynar Mariño, M., García-Moncó Carra, R. M., y Sánchez Misiego, A. (1996). Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 73(3–4), 299–303. <https://doi.org/10.1007/BF02425490>
- Russell, R. M., Beard, J. L., Cousins, R. J., Dunn, J. T., Ferland, G., Hambidge, K. M., Lynch, S., Penland, J. G., Ross, A. C., y Stoecker, B. J. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc* (Institute of Medicine (US) (ed.)). National Academies Press (US). <https://doi.org/https://doi.org/10.17226/10026>
- Savaş, S., Şenel, Ö., Celikkan, H., Uğraş, A., y Aksu, M. L. (2006). Effect of six weeks aerobic training upon blood trace metals levels. *Neuroendocrinology Letters*, 27(6), 822–827.
- Singh, A., Evans, P., Gallagher, K., y Deuster, P. (1993). Dietary intakes and biochemical profiles of nutritional status of ultramarathoners. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 25(3), 328–334.

- Speich, M., Pineau, A., y Ballereau, F. (2001). Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clinica Chimica Acta*, 312(1-2), 1-11. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00598-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00598-8)
- Tapiero, H., y Tew, K. (2003). Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomedicine y Pharmacotherapy*, 57(9), 399-411.
- Toro-Román, Víctor, Muñoz, D., Maynar-Mariño, M., Clemente-Gil, S., y Robles-Gil, M. C. (2023). Sex Differences in Copper Concentrations during a Sports Season in Soccer Players. *Nutrients*, 15(3), 495.
- Toro-Román, Victor, Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Grijota, F. J., Muñoz, D., y Maynar-Mariño, M. (2021). Copper concentration in erythrocytes, platelets, plasma, serum and urine: influence of physical training. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 18(28), 1-8. <https://doi.org/https://doi.org/10.1186/s12970-021-00426-4>
- Turnlund, J., Keyes, W., Peiffer, G., y Scott, K. (1998). Copper absorption, excretion, and retention by young men consuming low dietary copper determined by using the stable isotope ⁶⁵Cu. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 67(6), 1219-1225.
- Ugras, A. (2017). Effect of high intensity interval training on muay Thai athletes' mineral levels. *The Anthropologist*, 27 (1-3), 125-133.
- Uriu-Adams, J. Y., y Keen, C. L. (2005). Copper, oxidative stress, and human health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), 268-298.
- Vermeulen, T. F., Boyd, L. A., y Spriet, L. L. (2021). Dietary macronutrient and micronutrient intake over a 7-day period in female varsity ice hockey players. *Nutrients*, 13(7), 2262.
- Vulpe, C. D., Kuo, Y.-M., Murphy, T. L., Cowley, L., Askwith, C., Libina, N., Gitschier, J., y Anderson, G. J. (1999). Hephaestin, a ceruloplasmin homologue implicated in intestinal iron transport, is defective in the sla mouse. *Nature Genetics*, 21(2), 195-199.
- Wang, L., Zhang, J., Wang, J., He, W., y Huang, H. (2012). Effects of high-intensity training and resumed training on macroelement and microelement of elite basketball athletes. *Biological Trace Element Research*, 149(2), 148-154.
- Wirth, P. L., y Linder, M. C. (1985). Distribution of copper among components of human serum. *Journal of the National Cancer Institute*, 75(2), 277-284.
- Wolinsky, I., y Driskell, J. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. CRC Press.
- Worme, J. D., Doubt, T. J., Singh, A., Ryan, C. J., Moses, F. M., y Deuster, P. A. (1990). Dietary patterns, gastrointestinal complaints, and nutrition knowledge of recreational triathletes. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 51(4), 690-697.
- Youdim, M. B. H., Fridkin, M., y Zheng, H. (2005). Bifunctional drug derivatives of MAO-B inhibitor rasagiline and iron chelator VK-28 as a more effective approach to treatment of brain ageing and ageing neurodegenerative diseases. *Mechanisms of Ageing and Development*, 126(2), 317-326.

Capítulo 4.

Cromo

Prof. Dr. Marcos Maynar Mariño

Catedrático de Fisiología (Universidad de Extremadura). Doctor en Medicina y Cirugía (Universidad de Extremadura). Profesor titular en la Facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura).

Prof. Dr. Francisco Javier Grijota Pérez

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Profesor en la Facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura).

1. Utilización del elemento en la sociedad

El cromo (Cr) es un elemento químico. Su nombre (derivado del griego chroma, 'color') se debe a los distintos colores que presentan sus compuestos. Su número atómico es el 24 y en la tabla periódica pertenece al grupo de los metales de transición y su estado habitual en la naturaleza es sólido. Hasta la década de los 50 no fue reconocido su papel potencial como nutriente esencial humano (Scawarz y Mertz, 1959).

El Cr se distribuye ampliamente en la corteza terrestre, aunque generalmente en niveles de concentraciones reducidas. Durante muchos años, su química y sus propiedades físicas han sido objeto de una considerable investigación.

El Cr tiene diferentes usos industriales. Más de la mitad se utilizan en la industria metalúrgica, principalmente para la producción de acero y una gran variedad de aleaciones de este. Debido a su alta resistencia a la oxidación, el Cr se utiliza como recubrimiento galvanizado en acero inoxidable. Los compuestos de Cr se usan en grandes cantidades para fabricar materiales refractarios para revestir hornos. También se emplea en pigmentos, catalizadores, conservantes de la madera, así como en algunos detergentes domésticos y en esmaltes de cerámica, papel y tintes (Burrows, 1983).

2. Niveles medioambientales

El valor medio global para Cr en el agua del océano es de $0,3 \mu\text{g L}^{-1}$ (Reimann et al., 1998). La media de contenido de Cr en las aguas de los ríos del mundo es de $0,7 \mu\text{g L}^{-1}$, con un rango de $0,04\text{--}1,3 \mu\text{g L}^{-1}$, alcanzando la concentración de $46,8 \mu\text{g L}^{-1}$ en ríos industrialmente contaminados (Reimann et al., 1998).

La movilidad química es relativamente baja, lo que indica una baja movilidad geoquímica del metal. El Cr no se presenta como forma móvil en la hidrosfera durante un largo período de tiempo. Sin embargo, una vez en aguas marinas, su vida media se estima en aproximadamente 104 años. El Cr se encuentra en los océanos como iones Cr^{3+} y Cr^{6+} , pero más comúnmente en el estado de oxidación más alto, CrO_4^{2-} (Gaillardet et al., 2003).

Por otro lado, los valores medios globales de Cr en el aire se estiman entre $0,5\text{--}0,6 \text{ ng m}^{-3}$ en áreas remotas y $40,0 \text{ ng m}^{-3}$ en regiones contaminadas (Reimann et al., 1998).

3. Fuentes de obtención

En los alimentos, el Cr existe en forma trivalente. Las grandes fuentes incluyen: carnes, pescados y aves de corral (especialmente vísceras) y granos (especialmente granos enteros). La carne de vacuno contiene aproximadamente $55 \mu\text{g}$ de Cr; una rebanada de pan integral, aproximadamente $1 \mu\text{g}$ de Cr. También se encuentran cantidades relativamente grandes de Cr en el queso, chocolate negro y vegetales seleccionados como champiñones crudos, pimientos verdes, brócoli, judías verdes y espinacas.

Cromo

Además, el Cr se encuentra en algunas frutas como las manzanas (aproximadamente 1,4 µg cada una), los plátanos y los zumos de naranja y uva (2–7 µg/taza); en especias seleccionadas (como canela, clavo, laurel, cúrcuma); y en té, cerveza y vino. La levadura de cerveza (100 g) proporciona aproximadamente 112 mg de Cr (Gropper y Smith, 2012).

El procesamiento y el refinado de alimentos pueden afectar el contenido en Cr. La refinación de azúcar, por ejemplo, disminuye el Cr. En contraste, el Cr se solubiliza fácilmente de los utensilios de cocina de acero inoxidable o latas en alimentos ácidos. Por lo tanto, el uso de utensilios de cocina de acero inoxidable puede aumentar la cantidad de Cr en los alimentos (Gropper y Smith, 2012).

4. Metabolismo

El Cr en la forma Cr^{3+} puede liberarse de los componentes de los alimentos en soluciones ácidas, como se encontraría en el estómago. El Cr se absorbe en todo el intestino delgado, especialmente en el yeyuno. Aunque se desconoce el modo de absorción en humanos, se cree que el Cr se absorbe por difusión pasiva (Kottwitz et al., 2009). Alrededor del 0,4% al 2,5% del Cr en la dieta (con ingestas de 40 µg y 10 µg, respectivamente) se absorbe en el tracto gastrointestinal (Anderson et al., 1983).

Dentro del estómago, los aminoácidos u otros ligandos pueden quelar el Cr. Los aminoácidos como la fenilalanina, la metionina y la histidina, así como el ácido picolínico (picolinato) actúan como ligandos para mejorar la absorción de Cr. Estas quelaciones generalmente ayudan a que el Cr permanezca soluble (Dong et al., 2008).

El Cr en un ambiente neutro o alcalino puede reaccionar con iones hidroxilo que se polimerizan fácilmente para formar compuestos de alto peso molecular en un proceso llamado olación. Esta reacción, que ocurre más fácilmente con el uso de antiácidos, para aliviar la acidez estomacal, produce precipitación de Cr y, por lo tanto, una menor absorción. El ácido fítico, que se encuentra principalmente en granos y legumbres, también disminuye la absorción de Cr (Gropper y Smith, 2012).

En la sangre, tanto Cr^{3+} , como Fe^{3+} , se unen a la transferrina. Si los sitios de transferrina no están disponibles (debido a la ocupación por Fe), se cree que la albúmina transporta el Cr. Las globulinas y posiblemente las lipoproteínas también pueden transportar el mineral si está presente en concentraciones muy altas. Parte del Cr también puede circular sin unirse en la sangre (Gropper y Smith, 2012).

Se cree que el Cr se almacena en los tejidos con hierro férrico debido a su transporte por transferrina. El cuerpo contiene ~ 4 a 6 mg de Cr. Los tejidos especialmente ricos en Cr incluyen los riñones, el hígado, los músculos, el bazo, el corazón, el páncreas y los huesos. Las concentraciones de Cr en los tejidos parecen disminuir con la edad (Gropper y Smith, 2012).

La mayor parte del Cr (~95%) se excreta por la vía urinaria. En términos absolutos, la excreción urinaria de Cr varía de ~ 0,2 a 0,4 µg por día. Además de las pérdidas urinarias, se pierden pequeñas cantidades de Cr con la descamación de las células de la piel (Institute of Medicine, 2001).

5. Interacciones con otros nutrientes

Debido a que el Cr se transporta en la sangre unida a la transferrina, se podría suponer que el Cr, si se administra en grandes cantidades, podría desplazar el Fe de la transferrina y afectar el estado del Fe. De hecho, la ingestión de Cr, como cloruro de Cr y picolinato de Cr, se ha asociado con una alteración del estado del hierro en algunos estudios, pero no en todos (Gropper y Smith, 2012).

6. Ingesta adecuada

Las ingestas adecuadas de Cr para hombres y mujeres adultos hasta los 50 años son 35 µg y 25 µg, respectivamente; estos valores caen a 30 µg y 20 µg para hombres y mujeres, respectivamente, mayores de 50 años. Durante el embarazo y la lactancia, se recomiendan ingestas de 30 µg y 45 µg de Cr, respectivamente (Institute of Medicine, 2001).

7. Deficiencias

La deficiencia de Cr se describió originalmente en individuos que recibieron nutrición intravenosa (nutrición parenteral total). Los signos y síntomas de deficiencia incluyeron pérdida de peso, neuropatía periférica, concentraciones elevadas de glucosa en plasma, resistencia a la insulina y altas concentraciones de ácidos grasos libres en plasma (Vincent, 2010).

8. Toxicidad

La suplementación oral de hasta aproximadamente 1.000 µg de Cr³⁺ parece ser segura (Institute of Medicine, 2001). Sin embargo, el uso de picolinato de cromo se ha asociado con daño cromosómico y orgánico (Thompson et al., 2011). El daño documentado del ADN inducido por el Cr incluye aductos, roturas de ADN de cadena sencilla y doble (Thompson et al., 2011).

Se ha informado igualmente de daño orgánico, específicamente insuficiencia renal y disfunción hepática, en aquellos sujetos que ingieren suplementos de picolinato de cromo que proporcionan entre 600 y 2.400 µg de Cr (Cerulli et al., 1998).

La toxicidad también se asocia con la exposición a la forma hexavalente (Cr⁶⁺) de Cr. La inhalación o el contacto directo con Cr hexavalente puede provocar enfermedades respiratorias o dermatitis y ulceraciones cutáneas (Gropper y Smith, 2012).

9. Valoración corporal

Se han obtenido valores de Cr de 0,01-0,17 µg/L en suero, 0,24-1,8 µg/L en orina, y 234 µg/kg en el cabello (Institute of Medicine, 2001). En trabajadores expuestos, las concentraciones medias de Cr en los fluidos corporales totales aumentaron significativamente. Las cantidades de Cr en diversos órganos humanos tienden a disminuir con el envejecimiento, especialmente en el hígado, mientras que su concentración en los pulmones es probable que aumente con la edad.

Actualmente no hay pruebas específicas disponibles para determinar el estado del Cr. Aunque un nivel de Cr en plasma de ~0,5 ng/ml se considera normal, el contenido de Cr de los fluidos fisiológicos no es indicativo del estado (Anderson et al., 1983). El Cr plasmático en ayunas no está en equilibrio con el Cr tisular. Las respuestas del Cr plasmático a una carga de glucosa oral son inconsistentes. El Cr urinario parece reflejar solo la ingesta reciente, no el estado (Anderson y Kozlovsky, 1985).

10. Funciones y mecanismos de acción

El Cr es un elemento traza esencial relacionado con el metabolismo de los hidratos de carbono (Mertz, 1981; Vincent, 2010). El Cr altera los niveles de la glucosa sanguínea potenciando la acción de la insulina (Vincent y Negggers, 2013).

Su función o mecanismo de acción bioquímica no ha sido definido y se ha sugerido que su forma activa es un complejo de Cr, ácido nicotínico y los aminoácidos glicina, cisteína y ácido glutámico conocido como Factor de Tolerancia a la Glucosa (FTG). Este complejo, probablemente afecta la interacción de la insulina con el receptor (Vincent, 2010).

Otra forma de cromo posiblemente biológicamente activa en el cuerpo es el cromato. El cromato o ácido crómico (H_2CrO_4), que contiene la forma hexavalente de Cr, se puede producir dentro del cuerpo a partir de la oxidación de Cr^{3+} por oxidantes como el peróxido de hidrógeno y los radicales libres. El cromato, de manera similar al vanadato, puede inhibir la actividad de la fosfotirosina fosfatasa para prolongar o mejorar la señalización de la insulina (Vincent, 2010).

11. Posible interés para los deportistas

El Cr es un oligoelemento esencial presente en muchos alimentos que sirve como cofactor en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Aunque no están claros los mecanismos precisos de la acción del Cr, parece ser que potencia la acción de la insulina. Debido al bajo índice de absorción gastrointestinal de Cr, los fabricantes lo combinan con picolinato para aumentar su absorción y biodisponibilidad (Evans, 1989).

La suplementación con picolinato de cromo supuestamente aumenta la síntesis de glucógeno, mejora la tolerancia a la glucosa y los perfiles lipídicos, y aumenta la incorporación de aminoácidos a los músculos (Armsey y Green, 1997). Se afirma que su principal resultado ergogénico es el aumento de la masa magra y la reducción de la masa grasa. Los primeros estudios respaldaban este efecto similar al de los esteroides anabólicos por parte de la suplementación con Cr. Sin embargo, estudios más recientes no han registrado ningún cambio en la masa magra y masa grasa, ni aumentos adicionales de la fuerza por encima de otros grupos que no tomaban suplementación en este elemento (Wilmore y Costill, 2007).

El ejercicio aeróbico ha mostrado capacidad para alterar la excreción y distribución corporal del Cr (Anderson et al., 1983; Anderson y Kozlovsky, 1985; Campbell y Anderson, 1987). Es posible que el mecanismo mediante el cual el ejercicio mejora la respuesta a la insulina esté relacionado con una alteración en el metabolismo del Cr. Así, un ejercicio aeróbico agudo incrementa las pérdidas urinarias de Cr.

Clarkson, (1991) indicó que en la población general se ingiere poco Cr. Atendiendo a lo anterior, es posible que los atletas puedan presentar déficit en este elemento. Además, el ejercicio puede crear esta deficiencia debido a un incremento en su eliminación urinaria. Las pérdidas urinarias de Cr podrían correlacionadas con el estrés (Anderson et al., 1983; Campbell y Anderson, 1987).

Grant et al., (1997) en su estudio realizado en mujeres obesas reportaron que un programa de ejercicio físico junto con la suplementación con Cr tiene mayor beneficio para la modificación de enfermedades arteriales de las coronarias y en la diabetes mellitus no insulino dependiente en comparación con ambos métodos aislados.

Sin embargo, Volpe et al., (2001) informaron que la ingesta de 400 microgramos al día de Cr no afectó significativamente a la composición corporal, glucosa plasmática, insulina sérica, glucagón, péptido C y concentración sérica de lípidos en mujeres moderadamente obesas que siguieron un programa de actividad física.

12. Relación con la actividad física

Son varios los estudios donde se le atribuyen al Cr distintas acciones. Así, como se ha indicado anteriormente, se afirma que su principal efecto es el aumento de la masa magra y la reducción de la masa grasa. Los primeros estudios respaldaban este efecto similar al de los esteroides anabólicos por parte de la suplementación con Cr (Evans, 1989). Estudios más recientes no han registrado ningún cambio en la masa magra y masa grasa, ni aumentos adicionales de la fuerza por encima de otros grupos que no tomaban suplementación en este elemento (Lukaski et al., 1996).

Rubin et al., (1998) indicaron que ejercicios de resistencia tanto agudos como crónicos puede producir un incremento en la absorción de Cr en respuesta a ejercicios agudos y entrenamientos de fuerza debido a un incremento en la eliminación urinaria del Cr. Se produjo igualmente una mejora en la acción de la insulina en respuesta a una sobrecarga oral con glucosa, un descenso en el porcentaje de grasa corporal y un incremento del peso libre de grasa. Ello indicaría, según ellos, que mejoras en el metabolismo del Cr y la actividad física juntos serían los responsables de las mejoras en el metabolismo de la glucosa y la insulina y de la composición corporal física que se observan en los sujetos que realizan actividad física, ya que la actividad física provocaría un incremento en la absorción de Cr.

En el estudio de Maynar et al., (2018) al comparar las concentraciones en suero de Cr en los sujetos control y en los deportistas se encuentra en todos los casos mayores valores séricos en los deportistas respecto al grupo control. Ello indica que en los deportistas no parece existir déficit de este elemento en suero (Maynar et al., 2018). En el mismo estudio, al separar los tipos de actividades, los autores reportaron que las actividades aeróbicas son las que tienen concentraciones de Cr más altas, seguido de las modalidades aeróbicas-anaeróbicas y en último lugar los anaeróbicos, lo que muestra una clara relación entre el tipo de actividad y las concentraciones séricas del elemento. Estos datos reforzarían los resultados obtenidos por Rubin et al., (1998) y podría corroborar lo que indicaban cuando decían que los cambios en la composición corporal, disminución de la grasa corporal o aumento de la del peso libre de grasa, que se producen con el ejercicio físico podrían ser debidos tanto a la propia actividad física como a las mayores concentraciones de Cr encontradas en los deportistas.

Por último, Anderson et al., (1991) indicaron que las pérdidas urinarias de Cr están correlacionadas con el estrés. La eliminación fue menor cuando se estaba en fase de carga de hidratos de carbono y estaba correlacionada con el cortisol.

13. Referencias bibliográficas

Anderson, R. A., y Kozlovsky, A. S. (1985). Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 41(6), 1177–1183.

Anderson, R. A., Polansky, M. M., Bryden, N. A., y Canary, J. J. (1991). Supplemental-chromium effects on glucose, insulin, glucagon, and urinary chromium losses in subjects consuming controlled low-chromium diets. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 54(5), 909–916.

Anderson, R. A., Polansky, M. M., Bryden, N. A., Patterson, K. Y., Veillon, C., y Glinsmann, W. H. (1983). Effects of chromium supplementation on urinary Cr excretion of human subjects and correlation of Cr excretion with selected clinical parameters. *The Journal of Nutrition*, 113(2), 276–281.

Burrows, D. (1983). *Chromium: metabolism and toxicity* (Vol. 137). CRC press Boca Raton, FL.

Campbell, W. W., y Anderson, R. A. (1987). Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper. *Sports Med*, 4(1), 9–18. <http://dx.doi.org/>

Cerulli, J., Grabe, D. W., Gauthier, I., Malone, M., y McGoldrick, M. D. (1998). Chromium picolinate toxicity. *Annals of Pharmacotherapy*, 32(4), 428–431.

Clarkson, P. M. (1991). Minerals: Exercise performance and supplementation in athletes. *Journal of Sports Sciences*, 9(sup1), 91–116. <https://doi.org/10.1080/02640419108729869>

Dong, F., Kandadi, M. R., Ren, J., y Sreejayan, N. (2008). Chromium (D-phenylalanine) 3 supplementation alters glucose disposal, insulin signaling, and glucose transporter-4 membrane translocation in insulin-resistant mice. *The Journal of Nutrition*, 138(10), 1846–1851.

- Evans, G. W. (1989). The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans. *Int J Biosoc Med Res*, 11(2), 163–180.
- Gaillardet, J., Viers, J., y Dupré, B. (2003). Trace elements in river waters. *Treatise on Geochemistry*, 5, 605.
- Grant, K. E., Chandler, R. M., Castle, A. L., y Ivy, J. L. (1997). Chromium and exercise training: effect on obese women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 29, 992–998.
- Gropper, S., y Smith, J. (2012). *Advanced nutrition and human metabolism*. Cengage Learning.
- Institute of Medicine. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc*. The National Academies Press.
- Kottwitz, K., Laschinsky, N., Fischer, R., y Nielsen, P. (2009). Absorption, excretion and retention of ⁵¹Cr from labelled Cr-(III)-picolinate in rats. *Biometals*, 22, 289–295.
- Lukaski, H. C., Bolonchuk, W. W., Siders, W. A., y Milne, D. B. (1996). Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strength, and trace element status of men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 63(6), 954–965.
- Maynar, M., Llerena, F., Bartolomé, I., Alves, J., Robles, M.-C., Grijota, F.-J., y Muñoz, D. (2018). Seric concentrations of copper, chromium, manganese, nickel and selenium in aerobic, anaerobic and mixed professional sportsmen. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15, 8. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0212-4>
- Mertz, W. (1981). *The essential trace elements*. *Science*, 213(4514), 1332–1338.
- Reimann, C., y Caritat, P. (1998). Getting More Out of the Factsheets. Chemical Elements in the Environment: *Factsheets for the Geochemist and Environmental Scientist* (pp. 11–16). Springer. <https://doi.org/10.1017/S0016756800264613>
- Rubin, M. A., Miller, J. P., Ryan, A. S., Treuth, M. S., Patterson, K. Y., Pratley, R. E., Hurley, B. F., Veillon, C., Moser-Veillon, P. B., y Anderson, R. A. (1998). Acute and chronic resistive exercise increase urinary chromium excretion in men as measured with an enriched chromium stable isotope. *The Journal of Nutrition*, 128(1), 73–78.
- Scwarz, K., y Mertz, W. (1959). Chromium (III) and the glucose tolerance factor. *Archives of Biochemistry*, 85, 292–295.
- Thompson, C. M., Haws, L. C., Harris, M. A., Gatto, N. M., y Proctor, D. M. (2011). Application of the US EPA mode of action Framework for purposes of guiding future research: a case study involving the oral carcinogenicity of hexavalent chromium. *Toxicological Sciences*, 119(1), 20–40.
- Vincent, J. B. (2010). Chromium: celebrating 50 years as an essential element? *Dalton Transactions*, 39(16), 3787–3794.
- Vincent, J. B., y Neggens, Y. (2013). Roles of chromium (III), vanadium, and zinc in sports nutrition. In *Nutrition and Enhanced Sports Performance* (pp. 447–454). Elsevier.
- Volpe, S. L., Huang, H.-W., Larpadisorn, K., y Lesser, I. I. (2001). Effect of chromium supplementation and exercise on body composition, resting metabolic rate and selected biochemical parameters in moderately obese women following an exercise program. *Journal of the American College of Nutrition*, 20(4), 293–306.
- Wilmore, J. H., y Costill, D. L. (2007). *Fisiología del esfuerzo y del deporte* (Paidotribo (ed.); 5th ed.).

Capítulo 5.

Flúor

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura).

Prof. Dr. Ignacio Bartolomé Sánchez

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca). Profesor en la Facultad de Ciencias de la Salud (Universidad Isabel I de Burgos)

1. Utilización del elemento en la sociedad

El flúor (F), primer elemento del grupo de los halógenos de la tabla periódica tiene un número atómico 9 y una masa atómica relativa de 19. Es un gas pálido de color amarillo verdoso a temperatura ambiente y es uno de los pocos elementos que pueden formar moléculas diatómicas. Al ser extremadamente electronegativo, el F apenas aparece en la naturaleza en su forma elemental libre, sino más bien en forma de compuestos fluorados (Zohoori y Duckworth, 2017).

El F participa en reacciones con prácticamente todas las sustancias orgánicas e inorgánicas. El F siguió siendo una curiosidad de laboratorio hasta 1940, cuando los requisitos de energía nuclear estimularon su producción comercial. En entornos industriales, el F y sus compuestos se utilizan para producir uranio, plásticos, cerámica, pesticidas y productos farmacéuticos como los productos dentífricos (Peckham y Awofeso, 2014).

2. Niveles medioambientales

En el aire, la forma más prevalente de fluoruro atmosférico es el fluoruro de hidrógeno (altamente tóxico), que se absorbe rápidamente en los pulmones. En general, la concentración de fluoruro en el aire es muy baja (0,05-1,90 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) en zonas no industriales (Murray, 1986). Sin embargo, la cantidad de fluoruro en el aire aumenta con la industrialización (Zohoori y Duckworth, 2017).

En el agua, debido a que los fluoruros están universalmente presentes en la corteza terrestre, casi toda el agua contiene fluoruro en diversas concentraciones. El nivel de F en el agua de mar suele ser de 0,8-1,4 mg/L, mientras que el contenido de F del agua de lagos, ríos o pozos es, en su mayor parte, inferior a 0,5 mg/L (Zohoori y Duckworth, 2017).

3. Fuentes de obtención

Aunque el F está generalmente presente en nuestra vida cotidiana, se consume en pequeñas cantidades. En general, se puede encontrar en carnes, pescados y cereales. En concentraciones más altas, también se puede encontrar en anchoas enlatadas, frutas enlatadas, productos de carne de pollo trituradas (con un mayor porcentaje de huesos triturados) y leche con chocolate (Kanduti et al., 2016). El contenido de fluoruro en los alimentos también puede depender de los materiales utilizados en la preparación de los alimentos.

4. Metabolismo

La absorción del F ingerido por vía oral comienza en la cavidad bucal. El F de algunos productos dentales con fórmulas ácidas puede absorberse sistémicamente aunque no se ingieran (Zohoori y Duckworth, 2017).

Flúor

Aproximadamente el 80-90% del fluoruro ingerido por vía oral se absorbe en el tracto gastrointestinal por difusión pasiva, con una semivida de aproximadamente 30 minutos. Hasta el 40% del fluoruro ingerido puede absorberse en el estómago, y el grado de absorción está inversamente relacionado con el pH del contenido estomacal. El fluoruro no absorbido en el estómago se absorbe a continuación en la parte superior del intestino delgado, que tiene una enorme capacidad de absorción de fluoruro (Collins, 2016).

Tras su absorción, el fluoruro se distribuye muy rápidamente por todo el organismo. Se detecta un aumento de la concentración de fluoruro en plasma a los 10 minutos de la ingestión de fluoruro. El F plasmático vuelve a los niveles previos a la ingestión en 3-11 h (Buzalaf et al., 2011).

El fluoruro se distribuye con bastante rapidez desde el plasma a todos los tejidos y órganos del cuerpo, que contienen menos del 1% del fluoruro corporal. La velocidad de flujo sanguíneo a los distintos tejidos rige la velocidad de distribución del fluoruro (Fejerskov, 1996). Dado que el fluoruro se difunde a través de las membranas celulares, pasa de un entorno relativamente ácido a otro más alcalino. Los experimentos a corto plazo en animales de laboratorio con fluoruro radiactivo han mostrado concentraciones de fluoruro entre un 10 y un 50% más bajas en el fluido intracelular que en el fluido extracelular y el plasma.

Las concentraciones de fluoruro de los fluidos corporales especializados difieren de las del plasma. La concentración de fluoruro de la leche humana es inferior al 50% de la del plasma recogido simultáneamente. Por lo tanto, la leche materna humana es una fuente insignificante de fluoruro en los lactantes amamantados. En comparación con la concentración de fluoruro del plasma, las concentraciones de fluoruro de la saliva ductal son ligeramente inferiores, mientras que la concentración de fluoruro del fluido crevicular gingival es marginalmente superior (Buzalaf et al., 2011; Buzalaf y Whitford, 2011).

Tras la absorción desde el tracto gastrointestinal, el F se incorpora rápidamente a los tejidos calcificados, que contienen el 99% del F corporal. Debido a la absorción regular de fluoruro durante la vida, el contenido de fluoruro de los huesos tiende a aumentar con la edad (Parkins et al., 1974). Las concentraciones de F en el tejido óseo son variables: el hueso compacto tiene una concentración de flúor inferior a la del hueso esponjoso, y en los huesos largos las regiones perióstica y endóstica tienen mayores concentraciones de F.

El F se elimina por la orina, las heces y el sudor. Los riñones son la principal vía de eliminación de fluoruro del organismo. En adultos sanos, el aclaramiento renal de fluoruro es de aproximadamente 35 mL/min.

En condiciones normales, casi el 45% del fluoruro absorbido se excreta por la orina en niños sanos y el 65% en adultos (Villa et al., 2010). La concentración de fluoruro iónico en el filtrado glomerular es la misma que en el plasma. Después de que el fluoruro iónico entre en los túbulos renales, entre el 10 y el 90% del ion se reabsorbe y vuelve a la circulación sistémica y el resto se excreta en la orina.

El fluoruro fecal consiste principalmente en la fracción de fluoruro que no se absorbió en el tracto gastrointestinal. Ekstrand et al. (1984) sugirieron que casi el 10% del fluoruro ingerido se excreta a través de las heces.

Las concentraciones de fluoruro en el sudor son de 1-3 $\mu\text{mol/L}$ (19-57 ng/mL), similares a las del plasma. Aunque la eliminación de fluoruro a través del sudor es insignificante comparada con la eliminación a través de la orina (Collins, 2016).

5. Funciones y mecanismos de acción

La acción principal y más importante del F es tópica, cuando el ion fluoruro está presente en la saliva (Buzalaf et al., 2011) en la concentración adecuada. La hidroxiapatita es el principal mineral responsable de construir el esmalte dental permanente después de que finaliza el desarrollo de los dientes (Kanduti et al., 2016). Durante el crecimiento de los dientes, el esmalte está constantemente expuesto a numerosos procesos de desmineralización, pero también importantes procesos de remineralización, si los iones apropiados están presentes en la saliva. Estos procesos pueden debilitar o fortalecer el esmalte. La presencia de fluoruro en un ambiente ácido reduce la disolución de la hidroxiapatita de calcio. La acción principal es la inhibición de la desmineralización del esmalte, que se lleva a cabo a través de diferentes mecanismos. El efecto más importante del fluoruro en la progresión de la caries es, por lo tanto, en los procesos de desmineralización y remineralización (Kanduti et al., 2016).

Las acciones del F en los huesos parecen producirse a través de sus efectos fisicoquímicos en los cristales óseos, así como efectos biológicos en las células óseas (Mousny et al., 2008). Se ha reconocido que el F es uno de los pocos iones que pueden estimular la proliferación de células óseas (osteoblastos) y aumentar la deposición de nuevos minerales en el hueso esponjoso (Palmer y Wolfe, 2005). Además, el F puede convertir la hidroxiapatita carbonatada en fluorapatita carbonatada, que es más estable y resistente a la disolución ácida. Aunque el F ejerce efectos anabólicos sobre el hueso y, por tanto, aumenta la masa ósea, la estructura normal y la resistencia del hueso recién formado podrían verse afectadas. También se ha propuesto que el ion fluoruro puede afectar la fisiología de las células óseas, lo que puede afectar indirectamente la desmineralización (Collins, 2016).

6. Interacciones con otros nutrientes

La velocidad y el alcance de la absorción de fluoruro en el tracto gastrointestinal se reducen levemente por la ingestión de alimentos sólidos y algunos líquidos, en particular los ricos en calcio, como la leche o las fórmulas infantiles (Russell et al., 2001). Los resultados de estudios con ratas que tenían concentraciones de fluoruro en plasma crónicamente elevadas mostraron que una dieta rica en calcio aumenta la excreción fecal de fluoruro de tal manera que la pérdida de fluoruro puede igualar o superar la ingesta de fluoruro (Russell et al., 2001).

7. Ingestas recomendadas

No se dispone de pruebas suficientes para establecer una dosis diaria recomendada de F. Las ingestas adecuadas sugeridas de F se basan en ingestas estimadas que han demostrado reducir la incidencia de caries dental y minimizar los efectos no deseados sobre la salud. La ingesta adecuada para lactantes durante los primeros 6 meses de vida se recomienda en 0,01 mg/día, en consonancia con la cantidad de flúor que un lactante recibe de la leche materna. Para los niños mayores de 6 meses y los adultos, la ingesta adecuada de F procedente de todas las fuentes se establece en 0,05 mg/kg de peso corporal al día (Russell et al., 2001).

El nivel máximo de ingesta tolerable (UL) de flúor se establece en 0,1 mg/kg de peso corporal al día para lactantes y niños de hasta 8 años (Russell et al., 2001).

8. Valoración corporal

Las concentraciones de fluoruro en plasma están influenciadas por la ingesta actual, con una concentración de 0,4–3,0 μM . Pueden ser hasta 20 veces mayores en individuos con fluorosis dental y esquelética. Se ha informado que las concentraciones de referencia de fluoruro en la saliva son de 1,7 a 1,8 μM , que puede aumentar a 5,8–7,9 μM después del consumo de aproximadamente 5 g de sal fluorada (Guth et al., 2020).

9. Deficiencia

La única asociación conocida con la baja ingesta de F es el riesgo de caries dental. La Asociación Dental Estadounidense apoya firmemente la fluoración de los suministros de agua potable de la comunidad (Aoun et al., 2018).

10. Toxicidad

Al igual que muchos otros minerales, el F puede ser tóxico cuando se ingiere en grandes cantidades en una sola dosis o en dosis múltiples en pocas horas. Dado que el primer órgano que se ve afectado por la exposición sistémica aguda es el estómago, la toxicidad sistémica clínica comienza con signos y síntomas gástricos, que van desde cierto grado de náuseas hasta dolor abdominal, gastroenteritis hemorrágica, vómitos y diarrea (Whitford, 2011). La "dosis probablemente tóxica" de fluoruro es de 5 mg/Kg de peso corporal.

La exposición crónica a concentraciones sistémicas de fluoruro superiores a las óptimas durante periodos críticos de la amelogénesis puede provocar el desarrollo de fluorosis dental. La fluorosis dental solo puede aparecer durante la formación de los dientes. Los 3 primeros años de vida, especialmente entre los 6 y los 24 meses, son los más importantes en el desarrollo de la fluorosis dental en los incisivos permanentes, así como en los primeros molares permanentes (Collins, 2016).

Por otro lado, la fluorosis esquelética es una afección grave, resultado de la ingestión crónica de grandes cantidades de flúor durante muchos años en periodos de modelado (crecimiento) y/o remodelado óseo. En la fluorosis esquelética, los huesos suelen ser más débiles de lo normal y los primeros síntomas son rigidez y dolor en las articulaciones (Guth et al., 2020).

11. Posible interés en deportistas

La información de F en el ámbito deportivo es muy escasa. Dos estudios con ratas, que fueron expuestas a un protocolo de ejercicio físico aeróbico durante 1 h en una cinta rodante informaron de incrementos en plasma de F en comparación con ratas no entrenadas (Lombarte et al., 2013). En humanos, el aumento observado en la concentración plasmática de F y la disminución en la eliminación renal de F con el aumento de la intensidad del ejercicio deben investigarse en un ensayo más grande. Estos hallazgos podrían proporcionar una estimación sólida de la variabilidad del efecto del ejercicio físico sobre el metabolismo de F (Zohoori et al., 2015).

La farmacocinética de F puede verse influida por las respuestas fisiológicas al ejercicio. Sin embargo, los mecanismos por los cuales el ejercicio físico podría afectar el metabolismo de F no están bien establecidos.

El aclaramiento renal de F está directamente relacionado con el pH en los túbulos renales. Es probable que una orina más alcalina aumente la excreción de F. Por lo tanto, el aumento informado en el bicarbonato urinario y el pH con el aumento de la intensidad del ejercicio implica una mayor excreción urinaria de F (Moriguchi et al., 2002).

Por otro lado, el ejercicio físico aumenta la actividad del sistema nervioso simpático, lo que puede resultar en una reducción del 50% en la secreción gastrointestinal y el flujo sanguíneo. Por lo tanto, esta respuesta podría reducir la tasa y el grado de absorción gastrointestinal de F. Sin embargo, algunos estudios no han informado ningún efecto del ejercicio sobre la tasa de vaciado gástrico (Zohoori et al., 2015).

La producción de ácido láctico podría impulsar la difusión de F desde los fluidos extracelulares a los intracelulares y, en consecuencia, un aumento en la tasa de absorción de F por los huesos y otros tejidos que, por lo tanto, reducirían la concentración plasmática de F. Por el contrario, la concentración plasmática de F puede aumentar durante el ejercicio como resultado de la disminución de la excreción renal de F (Whitford et al., 1976).

Es bien sabido que el ejercicio beneficia la salud ósea en niños y adultos. El ejercicio se asocia con una expresión reducida de osteocitos y una expresión aumentada de osteoblastos. El F es también uno de los pocos agentes conocidos que pueden estimular la proliferación de osteoblastos (Palmer y Wolfe, 2005). Sin embargo, el F demuestra relaciones de dosis bifásicas que estimulan a los precursores de los osteoblastos a dosis bajas e inhiben a los osteoclastos a dosis altas (Chachra et al., 1999).

12. Referencias bibliográficas

Aoun, A., Darwiche, F., Al Hayek, S., y Doumit, J. (2018). The fluoride debate: the pros and cons of fluoridation. *Preventive Nutrition and Food Science*, 23(3), 171.

Buzalaf, M. A. R., Pessan, J. P., Honório, H. M., y Ten Cate, J. M. (2011). Mechanisms of action of fluoride for caries control. *Fluoride and the Oral Environment*, 22, 97-114.

Buzalaf, M. A. R., y Whitford, G. M. (2011). Fluoride metabolism. En: *Fluoride and the oral environment*, 22, 20-36. <https://doi.org/10.1159/000325107>

Chachra, D., Turner, C. H., Dunipace, A. J., y Grynpas, M. D. (1999). The effect of fluoride treatment on bone mineral in rabbits. *Calcified Tissue International*, 64, 345-351.

Collins, J. (2016). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press.

Ekstrand, J., Hardell, L. I., y Spak, C.-J. (1984). Fluoride balance studies on infants in a 1-ppm-water-fluoride area. *Caries Research*, 18(1), 87-92.

Fejerskov, O., Bælum, V., y Richards, A. (1996). Dose-response and dental fluorosis. En O. Fejerskov, J. Ekstrand, y B. A. Burt (Eds.). *Fluoride in Dentistry* (2nd Edition ed., pp. 153-166). Munksgaard International Publishers Ltd.

Guth, S., Hüser, S., Roth, A., Degen, G., Diel, P., Edlund, K., Eisenbrand, G., Engel, K.-H., Epe, B., y Grune, T. (2020). Toxicity of fluoride: critical evaluation of evidence for human developmental neurotoxicity in epidemiological studies, animal experiments and in vitro analyses. *Archives of Toxicology*, 94, 1375-1415.

Kanduti, D., Sterbenk, P., y Artnik, B. (2016). Fluoride: a review of use and effects on health. *Materia Socio-Medica*, 28(2), 133.

- Lombarte, M., Fina, B. L., Lupo, M., Buzalaf, M. A., y Rigalli, A. (2013). Physical exercise ameliorates the toxic effect of fluoride on the insulin–glucose system. *Journal of Endocrinology*, 218(1), 99–103. <https://doi.org/10.1530/JOE-13-0067>.
- Moriguchi, T., Shimomitsu, T., Odagiri, Y., Fukuda, J., Hamano, K., Kawai, T., y Tomoda, A. (2002). Marked increase in urinary bicarbonate and pH caused by heavy muscular exercise with dynamic knee extension. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 198(1), 31–39.
- Mousny, M., Omelon, S., Wise, L., Everett, E. T., Dumitriu, M., Holmyard, D. P., Banse, X., Devogelaer, J.-P., y Grynepas, M. D. (2008). Fluoride effects on bone formation and mineralization are influenced by genetics. *Bone*, 43(6), 1067–1074.
- Palmer, C., y Wolfe, S. H. (2005). Position of the American Dietetic Association: the impact of fluoride on health. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(10), 1620–1628.
- Parkins, F. M., Tinanoff, N., Moutinho, M., Anstey, M. B., y Waziri, M. H. (1974). Relationships of human plasma fluoride and bone fluoride to age. *Calcified Tissue Research*, 16, 335–338.
- Peckham, S., y Awofeso, N. (2014). Water fluoridation: a critical review of the physiological effects of ingested fluoride as a public health intervention. *The Scientific World Journal*, 2014, 4, 293019.
- Russell, R. M., Beard, J. L., Cousins, R. J., Dunn, J. T., Ferland, G., Hambidge, K. M., Lynch, S., Penland, J. G., Ross, A. C., y Stoecker, B. J. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc* (Institute of Medicine (US) (ed.)). National Academies Press (US). <https://doi.org/https://doi.org/10.17226/10026>
- Villa, A., Anabalón, M., Zohouri, V., Maguire, A., Franco, A. M., y Rugg-Gunn, A. (2010). Relationships between fluoride intake, urinary fluoride excretion and fluoride retention in children and adults: an analysis of available data. *Caries Research*, 44(1), 60–68.
- Whitford, G. M. (2011). Acute toxicity of ingested fluoride. *Fluoride and the Oral Environment*, 22, 66–80.
- Whitford, G., Pashley, D., y Stringer, G. (1976). Fluoride renal clearance: a pH-dependent event. *American Journal of Physiology–Legacy Content*, 230(2), 527–532.
- Zohoori, F., Innerd, A., Azevedo, L., Whitford, G., y Maguire, A. (2015). Effect of exercise on fluoride metabolism in adult humans: a pilot study. *Scientific Reports*, 5, 16905.
- Zohoori, F. V., y Duckworth, R. M. (2017). Fluoride: intake and metabolism, therapeutic and toxicological consequences. In *Molecular, genetic, and nutritional aspects of major and trace minerals* (pp. 539–550). Elsevier.

Capítulo 6.

Hierro

Prof. Dr. Ignacio Bartolomé Sánchez

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca). Profesor en la Facultad de Ciencias de la Salud (Universidad Isabel I de Burgos).

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura).

1. Utilización del elemento en la sociedad

El hierro (Fe), del latín Ferrum, es un elemento químico de número atómico 26 con una masa atómica de 55,847. Es un metal de transición ubicado en el grupo 8 de la tabla periódica de los elementos. Es el cuarto elemento más abundante de la corteza terrestre y el primero en la constitución de la masa planetaria, estando formado el núcleo terrestre por un 70% de Fe.

El Fe ha sido un elemento fundamental en la civilización humana desde hace más de 3000 años, siendo ya mencionados los procesos de extracción de este elemento de los sustratos terrestres en el antiguo testamento. Tal ha sido el valor de este mineral para el desarrollo histórico humano que se le ha concedido su nombre a una de las principales edades, la edad del hierro.

Fe es uno de los principales elementos que componen nuestro planeta. Este metal de transición existe en varios estados de oxidación diferentes, siendo los más comunes el Fe²⁺ (ferroso) y el Fe³⁺ (férrico). La capacidad de Fe para pasar de un estado de oxidación a otro es la base de su importancia biológica en diferentes funciones catalíticas. Con pocas excepciones, el Fe es necesario para todos los organismos vivos y desempeña un papel especialmente crítico en la salud humana (Driskell y Wolinsky, 2016).

El principal uso que se le ha dado a este mineral ha sido para la producción de distintos aceros y aleaciones utilizadas para la construcción de armamentos así como de piezas y materiales para la fabricación de innumerables herramientas en los sectores de la industria del transporte y construcción, entre otros (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Como será tratado más adelante, la elevada utilización de este mineral en el sector industrial ha provocado que la exposición humana actual a este elemento dependa, entre otros factores, del grado de industrialización desarrollado en las áreas humanizadas.

2. Niveles medioambientales

2.1. Tierra

Este mineral es uno de los elementos más abundantes en toda la litosfera, siendo su contenido total en la corteza terrestre del orden del 5% (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007). La forma predominante de este mineral en la corteza terrestre es en su forma cíclica exógena (siendo afectado por la erosión producida por el agua o el aire) mientras que su forma cíclica endógena se encuentra bajo la corteza terrestre.

Con respecto a su forma exógena, las minas más importantes de Fe en la corteza aparecen en forma de óxidos férricos (hemanita) u óxidos hidratados (goetita), así como otras formas derivadas de éstos.

Hierro

Su presencia en los suelos con posibilidad de explotación humana se ha estimado entre el 0,1 y el 10%, siendo su distribución controlada principalmente por factores geológicos. Ha sido demostrado que la concentración de este elemento en los suelos está directamente correlacionada con la presencia de fracciones granulométricas finas. Además, es conocido que tanto los factores climáticos como la presencia de algunas bacterias en la superficie terrestre juegan un papel fundamental en la presencia de este mineral (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007; Megonigal et al., 2004).

Aunque su deficiencia en los sustratos no es común, se han reportado terrenos deficitarios en Fe, siendo principalmente los orígenes de este déficit la constitución alcalina y calcárea de los sustratos, así como la abundancia de climatologías áridas.

2.2. Aguas

La presencia de este mineral en las aguas de la corteza terrestre es muy variable. Se han registrado concentraciones medias de $66 \mu\text{g L}^{-1}$ en fondos de ríos, con rangos entre 11 y $739 \mu\text{g L}^{-1}$. Con respecto a los mares y océanos, este elemento juega un papel fundamental en el desarrollo de los entornos marinos favorables para la vida, pues es un micronutriente para numerosos organismos marinos. Además, su baja biodisponibilidad puede limitar el crecimiento del fitoplancton crítico para el correcto abastecimiento de los océanos (Ussher et al., 2004).

En aguas corrientes su presencia está condicionada en gran medida por factores microbianos o así como la cantidad de exposición de las aguas al sol, factores que afectan su estado de oxidación (McKnight y Duren, 2004), siendo las formas más abundantes en dichas aguas la hídrica y la coloidal. Además, los compuestos férricos son altamente solubles en aguas con $\text{pH} < 7$. Sin embargo su transición a óxidos es muy volátil por lo que su presencia es muy elevada en los sistemas acuáticos subterráneos (McKnight y Duren, 2004).

2.3. Aire

El contenido de Fe en la atmósfera oscila ampliamente entre 0.5 y 14000 ng m^{-3} estando sus concentraciones regionales altamente condicionadas por la actividad industrial. En áreas naturales poco desarrolladas su concentración media se sitúa en torno a 65 ng m^{-3} , pudiendo ser liberado también por elementos naturales (Reimann et al., 1998). En algunas regiones urbanas, el polvo aéreo está compuesto por un 33-38% de Fe (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007) por lo que es un elemento ambientalmente sensible a la acción humana.

En todo caso, no son frecuentes casos de intoxicación por una sobreexposición atmosférica a este elemento. Nada más lejos de la realidad, la mayoría de casos clínicos vinculados a este elemento se producen por deficiencias, especialmente entre deportistas, fenómeno que será descrito y analizado más adelante.

2.4. Plantas

La presencia de este elemento en las plantas y otros integrantes del reino vegetal es esencial tanto para éstas como para el abastecimiento necesario de este mineral a animales (herbívoros) y humanos. Al ser un elemento fundamental en la generación y transporte de energía, así como para numerosos procesos celulares, es un nutriente altamente absorbido y metabolizado por las plantas. El contenido medio de este elemento en los integrantes del reino vegetal es muy variado. Por norma general es almacenado en las raíces y en las hojas, pero otras especies como las gramíneas, lo almacenan en sus granos y semillas (Kabata-Pendias y Pendias, 2000). Su contenido medio en plantas es el siguiente: para granos y legumbres 48 mg Kg^{-1} , para tubérculos y plantas subterráneas: $34-46 \text{ mg Kg}^{-1}$ y para plantas de follaje su concentración varía enormemente en función de su concentración en suelos y sustratos (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

3. Fuentes de obtención

Desde el punto de vista de la nutrición y la fisiología humanas, el Fe es un elemento crítico pues, tal y como abordaremos más adelante, desarrolla un rol vertebrador de variadas funciones necesarias para la vida. Por ello es fundamental analizar las principales vías de exposición que el ser humano tiene hacia este mineral. Debe ser conocido también por el lector que son numerosas las investigaciones que han reportado frecuentes casos de deficiencia humana de este elemento, siendo este fenómeno uno de los problemas nutricionales más comunes (Hallberg et al., 1993; Sinclair y Hinton, 2005).

Al igual que para otros muchos minerales presentes en suelos, aire, plantas y animales, las vías de exposición son muy variadas, desde la respiración de este elemento en ambientes sobreexpuestos, hasta la ingesta alimenticia, pasando por el agua que bebemos a diario.

Tal y como hemos visto anteriormente, la presencia de este elemento en aire y agua está altamente influenciada por la presencia de industrias y explotaciones que trabajen este elemento, así como por la presencia de determinados factores climatológicos. En todo caso, estas dos vías son elementos secundarios en la adquisición de este mineral para el organismo humano, siendo la principal vía de exposición la nutrición humana. En este punto, es fundamental diferenciar las dos formas químicas de Fe que hay presentes en los alimentos, pues es de crucial importancia desde el punto de vista de su digestión y biodisponibilidad para el ser humano.

En primer lugar, existe el Fe orgánico o "hemo", denominado así por su presencia unida a elementos peptídicos formando hemoproteínas o, lo que es lo mismo, proteínas contenedoras de Fe. Esta forma aparece en los alimentos de origen animal, como carnes, huevo, pescados, y sus derivados. En segundo lugar, podemos encontrar el Fe en su forma inorgánica o "no hemo", por aparecer unido a otros componentes diferentes de las hemoproteínas, apareciendo generalmente en forma férrica. Esta forma inorgánica es muy abundante en alimentos de origen vegetal (Hurrell y Egli, 2010). El Fe hemo es altamente biodisponible (15%-35%) y los factores dietéticos tienen poco efecto sobre su absorción, mientras que la absorción de Fe no hemo es mucho menor (2%-20%) y está fuertemente influenciada por la presencia de otros componentes de los alimentos (Hurrell y Egli, 2010). Por el contrario, la cantidad de Fe no hemo en la dieta es muchas veces mayor que la cantidad de Fe hemo en la mayoría de las comidas. Por lo tanto, a pesar de su menor biodisponibilidad, Fe no hemo generalmente contribuye más a la nutrición de Fe que Fe hemo (Noda et al., 2009).

La concentración de este mineral en los distintos alimentos es muy variada, oscilando entre 0,1 mg y 100 mg por cada Kg de alimento fresco. Los alimentos más ricos en este mineral son los de origen animal, siendo el hígado (69 mgKg^{-1}) uno de los alimentos más ricos, seguido por las carnes rojas ($21\text{-}23 \text{ mgKg}^{-1}$), vísceras y órganos de carnes, pescados y mariscos (16 mg Kg^{-1}). Dentro de los alimentos del reino vegetal las cantidades de Fe son más reducidas, con excepción de alimentos de hojas verdes oscuras, como las espinacas (16 mgKg^{-1}) o algunos frutos secos como los anacardos (62 mgKg^{-1}) o las nueces ($25\text{-}37 \text{ mgKg}^{-1}$) (Holland et al., 1991). Además, numerosas especias son buenas contenedoras de hierro, como el curry.

Además de su concentración en los distintos alimentos es fundamental a la hora de planificar y programar una correcta ingesta y asimilación de este mineral su naturaleza orgánica o inorgánica, así como las interacciones que este elemento tiene con algunas sustancias facilitadoras en su ingestión o con otras que la dificultan. Estos aspectos se tratarán con más detalle en el siguiente apartado.

4. Metabolismo

La fracción de Fe absorbido de la ingesta nutricional suele ser baja, pero puede oscilar entre el 5% y el 35% según las circunstancias y el tipo de Fe (Abbaspour et al., 2014). En adultos, la absorción de Fe de la dieta (1-2 mg/día) sirve para compensar las pérdidas de Fe por descamación o sangrado (Wilkinson y Pantopoulos, 2014). Fe dietético se encuentra en formas hemo (10%) y no hemo (90%). La forma hemo de Fe se absorbe a un ritmo mayor que la forma no hemo por los enterocitos (Grijota et al., 2022). La absorción de la mayor parte del Fe de la dieta se produce en el duodeno y el yeyuno proximal. Es interesante conocer que todo este proceso de absorción es inversamente proporcional a los niveles de Fe del organismo, así como a la tasa de exposición de las células de la mucosa intestinal a este mineral (Hentze et al., 2010).

La preparación de su absorción comienza en el estómago, donde el ácido clorhídrico generado por dicho órgano y la pepsina (enzima generada por el estómago que se encargan de la hidrólisis de los enlaces peptídicos) rompen los enlaces de este mineral con las proteínas y, a su vez, lo reduce de su estado de oxidación férrico al estado ferroso, aumentando así su solubilización (Kühn, 2015).

Los enterocitos absorben el Fe mediante transportador de metales divalentes-1. Esto tiene lugar predominantemente en el duodeno y el yeyuno superior (Muir y Hopfer, 1985). Luego, se transfiere a través de la mucosa duodenal hacia la sangre, donde se transporta mediante transferrina a las células o la médula ósea para la eritropoyesis (Hurrell, 1997). Existe un mecanismo de retroalimentación que mejora la absorción de Fe en personas con deficiencia de Fe. Por el contrario, las personas con sobrecarga de Fe disminuyen la absorción de Fe a través de la estimulación de la hepcidina.

También es sabido que la absorción de Fe está controlada por la ferroportina, que permite el paso de Fe de la célula mucosa al plasma (Abbaspour et al., 2014). La ferroportina es un transportador de Fe presente en las células del duodeno intestinal, los macrófagos y las células de la placenta.

El estado físico de Fe que ingresa al duodeno influye considerablemente en su absorción. A pH fisiológico, el Fe ferroso (Fe^{+2}) se oxida rápidamente a la forma férrica insoluble (Fe^{+3}). El ácido gástrico reduce el pH en el duodeno proximal reduciendo el Fe^{+3} en la luz intestinal mediante reductasas férricas, lo que permite el transporte posterior de Fe^{+2} a través de la membrana apical de los enterocitos. Este proceso mejora la solubilidad y la absorción del Fe férrico. Cuando la producción de ácido gástrico se ve afectada, la absorción de Fe se reduce sustancialmente (Abbaspour et al., 2014).

El hemo de la dieta también puede ser transportado a través de la membrana apical y posteriormente metabolizado en los enterocitos por la hemooxigenasa 1 para liberar Fe^{+2} (Wang y Pantopoulos, 2011). Este proceso es más eficiente que la absorción de Fe inorgánico y es independiente del pH duodenal. Por lo tanto, no está influenciado por inhibidores como el fitato y los polifenoles. En consecuencia, las carnes rojas ricas en hemoglobina son excelentes fuentes de nutrientes de Fe.

El Fe^{+2} directamente internalizado es procesado por los enterocitos y eventualmente exportado a través de la membrana basolateral al torrente sanguíneo a través de la ferroportina. El flujo de Fe^{+2} mediado por ferroportina está acoplado por su reoxidación a Fe^{+3} , catalizada por la hepcidina ferroxidasa unida a la membrana que interactúa físicamente con la ferroportina (Yeh et al., 2009).

Debido a la toxicidad propia de la forma iónica del Fe, éste es inmediatamente unido a proteínas específicas (transferrina o ferritina entre otras), quienes se encargan de su captación, transporte y liberación al torrente sanguíneo (fase que puede durar desde unos pocos instantes tras su ingestión hasta 24 horas, con liberaciones más lentas y sostenidas). Sin embargo, puede haber una parte del Fe que no es liberado al torrente, quedando almacenado en la ferritina de dichas

células. Esta liberación al plasma suele producirse en las células del duodeno (Nishito y Kambe, 2018).

Fe exportado es eliminado por la transferrina, que mantiene el Fe^{+3} en un estado redox-inerte y lo entrega a los tejidos. El contenido total de Fe de la transferrina (≈ 3 mg) corresponde a menos del 0,1 % de Fe corporal, pero es muy dinámico y sufre una renovación diaria de más de 10 veces para mantener la eritropoyesis. La transferrina se repone principalmente con Fe reciclado de glóbulos rojos debilitados y, en menor medida, con Fe dietético recién absorbido. Los glóbulos rojos senescentes son eliminados por los macrófagos reticuloendoteliales, que metabolizan la hemoglobina y el hemo, y liberan Fe en el torrente sanguíneo. Por analogía con los enterocitos intestinales, los macrófagos exportan Fe^{+2} desde su membrana plasmática a través de la ferroportina, en un proceso acoplado a la reoxidación de Fe^{+2} a Fe^{+3} por ceruloplasmina y seguida de la carga de Fe^{+3} a la transferrina (Theil et al., 2012).

El contenido de Fe del cuerpo humano adulto oscila entre 3 y 5 g (Wilkinson y Pantopoulos, 2014). La mayor parte ($\sim 70\%$) se utiliza en la hemoglobina de los glóbulos rojos, en las células progenitoras eritroides en la médula ósea y en los macrófagos tisulares. Una cantidad importante de Fe corporal (hasta 1 g) se almacena dentro de la ferritina en el hígado. Los músculos contienen ~ 300 mg de Fe (principalmente en mioglobina) y todos los demás tejidos (excepto el duodeno) sólo ~ 8 mg (Wang y Pantopoulos, 2011).

Fe circulante unido a la transferrina representa una fracción pequeña (~ 3 mg) pero dinámica que se renueva ~ 10 veces al día (Cavill, 2002). La reserva de Fe, ferritina, se repone principalmente con el Fe de los glóbulos rojos viejos que se reciclan a través de los macrófagos y, en menor medida, con el Fe absorbido de la dieta a través de los enterocitos duodenales. La concentración de ferritina junto con la de hemosiderina refleja las reservas corporales de Fe. Almacenan Fe en una forma insoluble y están presentes principalmente en el hígado, el bazo y la médula ósea (Ross et al., 2020). La mayor parte del Fe se une a la ferritina, la proteína fijadora de Fe ubicua y altamente conservada (Nadadur et al., 2008). La hemosiderina libera menos Fe para las necesidades del cuerpo. Las concentraciones de ferritina sérica se correlacionan significativamente con las reservas corporales totales de Fe (Hunt, 2001). Por lo tanto, la ferritina sérica es la prueba de laboratorio más conveniente para estimar las reservas de Fe.

4.1. Regulación de la homeostasis del Fe

Dado que Fe es necesario para diversas funciones celulares, se requiere un equilibrio constante entre la absorción, el transporte, el almacenamiento y la utilización de Fe para mantener su homeostasis (Lieu et al., 2001). Como el cuerpo carece de un mecanismo definido para la excreción activa de Fe, el equilibrio se regula principalmente en el punto de absorción (Hurrell y Egli, 2010).

La hepcidina es una hormona peptídica circulante secretada por el hígado que juega un papel central en la regulación de la homeostasis de Fe. Es el principal regulador de la homeostasis de Fe sistémico, coordinando el uso y el almacenamiento de Fe (Nemeth y Ganz, 2006). Esta hormona es producida principalmente por los hepatocitos y es un regulador negativo de la entrada de Fe en el plasma. La hepcidina actúa uniéndose a la ferroportina y esta unión induce la internalización y degradación de la ferroportina (Nemeth y Ganz, 2006). La pérdida de ferroportina de la superficie celular impide la entrada de Fe en el plasma. La disminución de la entrada de Fe en el plasma da como resultado una baja saturación de transferrina y se libera menos Fe al eritroblasto en desarrollo. Por el contrario, la disminución de la expresión de hepcidina conduce a un aumento de la ferroportina en la superficie celular y a una mayor absorción de Fe (De Domenico et al., 2007).

En todas las especies, la concentración de Fe en los fluidos biológicos está estrictamente regulada para proporcionar Fe según sea necesario y para evitar la toxicidad, ya que el exceso de Fe puede conducir a la generación de ROS.

Hierro

Los niveles plasmáticos de hepcidina están regulados por diferentes estímulos, que incluyen citocinas, Fe plasmático, estado de anemia e hipoxia. La desregulación de la expresión de hepcidina da como resultado trastornos del Fe. La sobreexpresión de hepcidina conduce a la anemia de la enfermedad crónica, mientras que la baja producción de hepcidina da como resultado hemocromatosis hereditaria con la consiguiente acumulación de Fe en órganos vitales (De Domenico et al., 2007).

La mayoría de los trastornos hereditarios del Fe resultan de una producción inadecuada de hepcidina en relación con el grado de acumulación tisular de Fe. Se ha demostrado que la expresión alterada de hepcidina es el resultado de mutaciones en diferentes genes (Abbaspour et al., 2014).

La excreción de Fe se produce a través de cuatro vías principales: el tracto gastrointestinal, el tracto urinario, la sudoración y la pérdida de sangre menstrual en las mujeres. A pesar de las diferentes vías, Fe se conserva en gran medida y no se pierde fácilmente del cuerpo (Hunt et al., 2009).

En los adultos, la pérdida media diaria de Fe por el tracto gastrointestinal, incluida la descamación de las células mucosas y la hemoglobina, es de 0,51 mg/día (Driskell y Wolinsky, 2016). La mayor parte (74%) del Fe fecal se debe a la pérdida de sangre en el tracto gastrointestinal. La pérdida de Fe en las mucosas es de 0,14 mg/día por término medio, mientras que la eliminación de Fe en la orina es de aproximadamente 0,1 mg/día por término medio (Driskell y Wolinsky, 2016).

Respecto a la orina, se ha reportado que las concentraciones medias en condiciones normales de Fe en orina humana son de 0.14 mgL⁻¹. Estas pérdidas, en comparación a las totales diarias suponen una porción muy pequeña (Hunt et al., 2009). Aunque algunas situaciones concretas pueden alterar su eliminación urinaria normal la orina no es una de las principales vías de pérdidas de Fe.

Por otro lado, las mediciones de la pérdida de sudor de todo el cuerpo durante 24 horas en los hombres promediaron 0,33 mg de Fe/día. Es probable que el sudor contengan células cutáneas descamadas además de sudor (Driskell y Wolinsky, 2016). El sudor es el fluido humano de regular la temperatura corporal que se ve afectado por diversos factores, como los ambientales, así como el estrés físico. Las pérdidas de este fluido para personas sedentarias son mucho menores que para personas que sufran elevadas pérdidas de sudor, pudiendo llegar en estos casos las pérdidas de Fe diarias hasta 1-2 mg (Clark, 2008). Sin embargo, no está claro en qué medida contribuyen estas pérdidas a casos deficitarios de Fe (DeRuisseau et al., 2002).

Recientemente se ha investigado cómo afecta el ejercicio físico a estas pérdidas, llegando a la conclusión de que el entrenamiento físico aumenta la excreción de Fe en sudor a corto medio plazo (Peeling et al., 2008) mientras que el entrenamiento físico prolongado a largo plazo puede generar una disminución de este mineral en sudor así como una retención orgánica del mismo.

Por último, la pérdida de sangre en la menstruación es una fuente importante de pérdida de Fe en las mujeres entre la menarquía y la menopausia. Las pérdidas de Fe a través del sangrado es la causa más común de deficiencia de Fe en las mujeres (Abbaspour et al., 2014). La pérdida media de Fe en la menstruación es de 0,6 mg/día. Sin embargo, aproximadamente el 10% de las mujeres pierden más de 1,4 mg de Fe al día durante la menstruación. Aproximadamente, la pérdida media de Fe en hombres y mujeres posmenopáusicas es de 0,9 mg/día (Driskell y Wolinsky, 2016).

5. Funciones y mecanismos de acción

El Fe es considerado un mineral esencial por la abundancia de funciones vitales en las que participa en el ser humano, muchas de las cuales no podrían ser realizadas sin la presencia de este elemento en nuestro organismo. En este apartado se analizarán las diferentes funciones esenciales en las que el Fe participa desarrollando un rol necesario.

5.1. Hierro y oxígeno

La íntima relación entre el Fe y el oxígeno constituye la base de la vida humana. El grupo hemo que contiene Fe sirve de cofactor para las proteínas hemoglobina y mioglobina. Ambas desempeñan funciones esenciales de transporte de oxígeno en nuestro organismo. La hemoglobina de los glóbulos rojos alberga aproximadamente dos tercios del contenido total de Fe del organismo, ayudando a transportar el oxígeno desde los pulmones al resto del cuerpo. La mioglobina proporciona un almacenamiento a corto plazo de oxígeno en los músculos para proporcionar un suministro en momentos de gran demanda (Collins, 2016).

Curiosamente, Fe también es importante para detectar la hipoxia, condición que surge debido a un suministro inadecuado de oxígeno (Hentze et al., 2010). La hipoxia puede ser inducida por altitudes elevadas o por enfermedades pulmonares, y nuestro cuerpo responde aumentando la producción de glóbulos rojos (eritropoyesis), el crecimiento de los vasos sanguíneos (angiogénesis) y el metabolismo anaeróbico (glucólisis). Los factores inducibles por la hipoxia (HIF) se unen a un elemento específico de los genes implicados en estas respuestas, una enzima dependiente de Fe llamada prolin hidroxilasa regula el factor inducible de hipoxia 1 alfa (HIF1 α). En condiciones de normoxia, el oxígeno junto con el Fe, el ascorbato y el 2-oxoglutarato favorecen la modificación de HIF1 α con grupos hidroxilos por parte de las prolin hidroxilasas. El HIF1 α hidroxilado es degradado y no puede inducir la expresión génica. En condiciones de hipoxia, la hidroxilación se bloquea y HIF1 α se estabiliza para activar los genes implicados en las respuestas compensatorias (Collins, 2016).

Se sabe que las proteínas reguladoras del Fe (PRF) se unen a los elementos que responden a Fe en una serie de ácido ribonucleico mensajero (ARNm) que codifican proteínas implicadas en el mantenimiento del equilibrio de Fe. Dado que muchos de los elementos que responden a Fe desempeñan funciones directas en el equilibrio de Fe, este mecanismo de retroalimentación ayuda a mantener la homeostasis de manera que "Fe controla Fe" (Kühn, 2015).

5.2 Metabolismo energético

Muchas proteínas de Fe son esenciales para el consumo de oxígeno y el metabolismo. Entre estas enzimas clave se encuentran las proteínas hemo, incluidos los citocromos que participan en la cadena de transporte de electrones mitocondrial. Estos factores son necesarios para la generación de ATP, sirviendo como portadores de electrones a lo largo de esta vía. Las proteínas que no contienen Fe hemo, como la nicotinamida adenina dinucleótido deshidrogenasa (NADH) y la succinato deshidrogenasa, también funcionan en el metabolismo energético. Estas proteínas que contienen grupos de Fe y S están implicadas en las reacciones de oxidación/reducción. Tanto el complejo mitocondrial I como el II, que apoyan la fosforilación oxidativa, contienen Fe-S. Un suministro inadecuado de Fe puede perjudicar claramente a las vías implicadas en el metabolismo energético al desactivar las enzimas implicadas. De hecho, Fe es necesario para la peroxidasa tiroidea, una enzima sintética clave necesaria para producir hormonas tiroideas que regulan el metabolismo energético, el crecimiento, el desarrollo y la temperatura corporal (Collins, 2016).

A medida que evoluciona la anemia por deficiencia de Fe, el rendimiento físico se ve perjudicado con la disminución de la capacidad oxidativa del músculo, la reducción de la producción de energía oxidativa y, en los casos más graves, la acidosis con el aumento de la producción de lactato. La deficiencia de Fe se ha relacionado de forma causal con la reducción de la capacidad aeróbica y del trabajo físico (Haas y Brownlie, 2001).

5.3. Defensa antioxidante

En el organismo humano existen numerosas enzimas que contienen Fe y actúan combatiendo el estrés oxidativo mediante la degradación del peróxido de hidrógeno. Entre ellas hay que destacar las peroxidasas y las catalasas. Estas enzimas son muy abundantes en el hígado y en los glóbulos rojos, pero están ampliamente distribuidas por todo el organismo (Reilly, 2004).

5.4. Sistema inmune

Fe desempeña también un papel importante durante la inflamación y la respuesta inmunitaria a la infección. Dado que los patógenos invasores también necesitan Fe para sobrevivir, el organismo se somete a una "retirada de Fe" como parte de la respuesta inmunitaria innata. Se reduce la absorción de Fe y se evita su reciclaje tras la eritrofagocitosis de los glóbulos rojos como medio para reducir los niveles circulantes del metal. Así, durante la respuesta de fase aguda, los niveles de Fe sérico disminuyen rápidamente mientras que los niveles de la proteína de almacenamiento de Fe aumentan (Wessling-Resnick, 2010).

Diversas funciones inmunitarias importantes son llevadas a cabo por proteínas que contienen hemo, incluida la mieloperoxidasa, una enzima de los neutrófilos que sintetiza ROS para eliminar los patógenos invasores. Otras enzimas que contienen hemo, como la catalasa y la peroxidasa, nos protegen contra las ROS dañinas.

Es importante destacar que el Fe es necesario para el ribonucleótido reductasa, una enzima que limita la velocidad de síntesis de los ácidos nucleicos. Por lo tanto, Fe es necesario para la proliferación de los linfocitos T que defienden nuestro cuerpo contra virus y otros patógenos. Por todas estas razones, es fundamental equilibrar adecuadamente la nutrición de Fe con la respuesta a la infección (Speich et al., 2001).

5.5. Hierro y cerebro

Fe es necesario para apoyar la función del cerebro humano, pero el mecanismo o mecanismos precisos que subyacen a las necesidades de este micronutriente en el desarrollo intelectual son poco conocidos. El desarrollo motor, cognitivo y conductual se ve afectado por el estado de Fe (Prado y Dewey, 2014).

Además, se ha demostrado que Fe cerebral es necesario para la ramificación dendrítica en el hipocampo. Estos efectos son persistentes incluso después de la repleción de Fe (Alnuwaysir et al., 2021).

6. Interacciones con otros nutrientes

Tal y como se mencionó anteriormente la absorción y captación del Fe puede verse favorecida o perjudicada por distintas sustancias y alimentos.

6.1. Ácido ascórbico

Cuando se añade ácido ascórbico a una comida vegetal, el porcentaje de absorción aumenta en proporción aproximada a la relación molar entre el ácido ascórbico y Fe, independientemente de que el ácido ascórbico se introduzca como compuesto purificado o en forma de frutas con un alto contenido de ácido ascórbico (Lynch, 1997).

El ácido ascórbico actúa manteniendo el Fe en una forma soluble y biodisponible a medida que el pH luminal aumenta una vez que el contenido gástrico entra en el duodeno. El Fe, especialmente cuando está en forma férrica, es soluble sólo a pH ácido (Lynch, 1997).

6.2. Fitatos

Un gran número de estudios han demostrado que el fitato en los alimentos de cereales como el trigo, la avena, el arroz y las judías es, de hecho, un inhibidor importante del Fe (Gibson et al., 2018; Hurrell et al., 1992; Nishito y Kambe, 2018).

No se han caracterizado los detalles de los mecanismos por los que los fitatos inhiben la absorción de Fe. El fitato monoférrico, que constituye sólo una pequeña proporción del fitato presente en el salvado, no es inhibidor. Sin embargo, la formación de complejos de fitato diférrico y tetraférrico en el tracto gastrointestinal puede hacer que Fe no esté disponible para su absorción (Lynch, 1997).

6.3. Polifenoles

Los polifenoles parecen tener la misma importancia que los fitatos como inhibidores de la absorción de Fe no hemo. El grado de inhibición varía de forma inversa al contenido de polifenoles condensados. Al igual que en el caso de los fitatos, el efecto máximo se produce a concentraciones relativamente bajas de polifenoles.

Se cree que los polifenoles actúan mediante la formación de complejos entre los grupos hidroxilos de los compuestos fenólicos y las moléculas de Fe, lo que hace que el Fe no esté disponible para su absorción (Lynch, 1997). Los polifenoles del té son uno de los inhibidores de Fe más conocidos (Disler et al., 1975).

6.4. Calcio

La adición de Ca en forma de leche o de una sal inorgánica a una comida reduce el porcentaje de absorción de Fe no hemo en los seres humanos. Sin embargo, el efecto del calcio es complejo y no se conocen bien los mecanismos por los que interfiere en la absorción del Fe. El mecanismo podría implicar la inhibición de la expulsión de Fe desde el enterocito (Whiting, 1995). Algunos estudios sugieren que el Ca compite por los sitios de unión del Fe en la proteína intestinal mobilferrina, que puede ser importante para la captación intestinal de Fe (Wolf y Wessling-Resnick, 1994).

6.5. Cadmio y Plomo

Es sabido que Cd y Pb tiene mecanismos de absorción similares a Fe (Lee y Kim, 2014) y los experimentos con animales han demostrado que pueden tener lugar interacciones metabólicas (Goyer, 1997).

El DMT1, responsable de la absorción de Fe en las células de la mucosa y regulado al alza por la deficiencia de Fe, tiene afinidad por el Cd (Gunshin et al., 1997). Atendiendo a lo anterior, se han observado mayores concentraciones de Cd en sangre cuando las reservas de Fe eran deficientes en mujeres (Åkesson et al., 2002; Olsson et al., 2002).

7. Ingestas recomendadas

La cantidad necesaria de Fe que se requiere diariamente varía según la edad, el sexo y otros factores de salud (Collins, 2016). La ingesta dietética recomendada según la edad es (en mg): 7 (1-3 años); 10 (4-14 años); 11 chicos y 15 chicas (14-18 años); 8 chicos y 18 chicas (19-50 años); 8 (>50 años). En embarazadas se recomienda la ingesta de 27 mg y en lactantes de 10 mg (Russell et al., 2001).

Los requerimientos de Fe para todas las atletas femeninas pueden incrementarse hasta en un 70% del requerimiento promedio estimado (Thomas et al., 2016). Los atletas que corren el mayor riesgo, como son los corredores de fondo, los atletas vegetarianos o los donantes de sangre regulares,

deben someterse a exámenes de detección con regularidad e ingerir una ingesta de Fe superior a IDR (Thomas et al., 2016). Los atletas masculinos parecen tener pocos problemas para cumplir con la IDR de 8 mg/día de Fe. La prevalencia de agotamiento de Fe y anemia por deficiencia de Fe es muy baja entre los hombres. Dado que el nivel de Fe tiende a ser bajo y que muchas mujeres deportistas no cumplen la IDR de Fe de 18 mg/día, algunas mujeres deportistas pueden beneficiarse de tomar un pequeño suplemento de Fe regularmente (Collins, 2016).

Se han reportado ingestas inadecuadas de Fe en más de la mitad de las atletas femeninas, con ingestas por debajo de las recomendaciones en la fase preparatorio y competitiva en deportistas de diferentes modalidades (Malczewska et al., 2000). El Fe fue uno de los micronutrientes con menor porcentaje de desajuste para los hombres, no así para las mujeres, que se encontraban por debajo de los valores recomendados (Nunes et al., 2018). Una investigación realizada en Brasil también mostró que la ingesta insuficiente de Fe era mayor en las mujeres que en los hombres (de Sousa et al., 2008).

La dieta de los atletas debe incluir en mayor medida alimentos que contengan Fe hemo. Las atletas que corren un mayor riesgo de quedarse son las que siguen una dieta vegetariana y las que restringen su consumo de alimentos energéticos para mantener un peso corporal bajo (Hunt, 2001).

8. Valoración corporal

El estudio del estado de Fe es comúnmente realizado para valorar la deficiencia de Fe. Aunque algunas enzimas del Fe son sensibles a la deficiencia de Fe (Abbaspour et al., 2014) su actividad no se ha utilizado como una medida de rutina exitosa del estado de Fe.

Las mediciones de laboratorio son esenciales para un diagnóstico adecuado de la deficiencia de Fe. Son más informativos cuando se examinan y evalúan múltiples medidas del estado de Fe en el contexto de la historia médica y nutricional (Cook y Finch, 1979).

8.1. Plasma y suero

La reserva de Fe en plasma o suero refleja la fracción de todo el Fe en el cuerpo que circula unido principalmente a la transferrina.

El intervalo de referencia para el Fe sérico en los hombres es de 9-29 $\mu\text{mol/L}$ con un intervalo ligeramente inferior para las mujeres (7-27 $\mu\text{mol/L}$), lo que puede reflejar simplemente un menor almacenamiento de Fe en el organismo de muchas mujeres jóvenes (Sherwood et al., 1998).

Fe sérico es más elevado en los neonatos, con un descenso rápido hasta los niveles de adultos, mientras que una proporción significativa de los ancianos tiene concentraciones de Fe sérico por debajo del intervalo de referencia de los adultos (Sherwood et al., 1998). En una revisión se descubrió que la concentración de Fe sérico suele tener un coeficiente de variación intraindividual del 25-30% (Worwood, 1997). Por lo tanto, es poco probable que la medición del Fe en suero sea útil excepto en casos de deficiencia o sobrecarga grave de Fe, especialmente en pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas coexistentes o infecciones intercurrentes, en las que las concentraciones de Fe en suero a menudo se reducen sin deficiencia excesiva de Fe.

8.2. Ferritina

La ferritina sérica es un buen indicador de las reservas corporales de Fe en la mayoría de las circunstancias. Cuando la concentración de ferritina sérica es $\geq 15 \mu\text{g/L}$ las reservas de Fe son óptimas. Cuando la concentración es baja ($< 12 \mu\text{g/L}$ para < 5 años de edad y $< 15 \mu\text{g/L}$ para > 5 años de edad) indican que las reservas de Fe se están agotando (Abbaspour et al., 2014).

Se debe tener en cuenta que la ferritina es una proteína reactiva de fase aguda y en suero las concentraciones pueden ser elevadas, independientemente de un cambio en las reservas de Fe por infección o inflamación (Abbaspour et al., 2014). Por lo tanto, puede ser difícil interpretar la concentración de ferritina donde las enfermedades infecciosas son comunes.

8.3 Transferrina

Otro indicador del estado de Fe es la concentración de transferrina en suero. Dado que transferrina se deriva principalmente del desarrollo de glóbulos rojos, la transferrina refleja la intensidad de la eritropoyesis y la demanda de Fe. A medida que se agotan las reservas de Fe, la concentración de transferrina aumenta, siempre que no haya otras causas de eritropoyesis anormal (World Health Organization, 2004). A medida que disminuye el contenido de Fe en las células, aumenta el número de receptores de transferrina en las células.

Los estudios clínicos indican que la transferrina se ve menos afectada por la inflamación que la ferritina sérica (Beguin, 2003). La principal ventaja de la transferrina como indicador es la posibilidad de estimar la magnitud del déficit de Fe funcional una vez que se agotan las reservas de Fe (Baynes, 1996).

El índice transferrina/ferritina se diseñó para evaluar los cambios tanto en el Fe almacenado como en el Fe funcional (Cook et al., 2003). Este índice se ha utilizado para estimar el Fe corporal tanto en niños como en adultos (Cook et al., 2003). Sin embargo, el alto costo y la falta de estandarización han limitado la aplicabilidad de este método (Cook et al., 2003).

8.4. Hierro urinario

La excreción urinaria de Fe en los individuos normales es relativamente pequeña (1 $\mu\text{mol}/24\text{h}$) (Worwood, 1997).

La medición de la excreción de Fe basal no es útil desde el punto de vista clínico y la función de las mediciones de Fe urinario consiste en evaluar a los pacientes que siguen un tratamiento (Worwood, 1997).

8.5. Hemoglobina

La concentración baja de hemoglobina es un indicador de anemia en la etapa final de la deficiencia de Fe (Abbaspour et al., 2014). La anemia ferropénica se produce cuando la concentración de hemoglobina cae por debajo de lo normal.

El criterio de anemia en las mujeres se ha fijado en niveles de hemoglobina inferiores a 12,0 g/dL. En los varones, el valor de corte para la anemia es de 13,0 o 14,0 g/dL (Newhouse y Clement, 1988).

La etiología de los niveles bajos de hemoglobina puede implicar: (a) deficiencia de Fe; (b) otras formas de anemia como deficiencia de folato o vitamina B12; (c) aumento del volumen plasmático/hemólisis de glóbulos rojos (Newhouse y Clement, 1988).

A continuación, se muestra una tabla de parámetros utilizados para valorar el estado de Fe en el organismo.

Hierro

Variable	Unidad	Valores Normales	Interpretación
Hematocrito	%	H: 40-50% M: 36-44%	Porcentaje de la sangre ocupado por glóbulos rojos. Valores muy bajos están asociados a anemia por falta de hierro. Valores muy elevados puede representar el uso de sustancias dopantes.
Hemoglobina	g dL ⁻¹	H: 13,8-17,2 M: 12,1-15,1	Proteína transportadora de oxígeno presente en glóbulos rojos. Valores bajos reflejan un déficit en la síntesis de esta proteína, generalmente por falta de Fe. Valores muy elevados pueden representar el uso de sustancias dopantes.
Hemoglobina corpuscular media	pg	20-35	Cantidad media de Hb en los eritrocitos circulantes. Valores son indicadores de anemia, además permite clasificar el tipo de anemia.
Volumen Corpuscular Medio	Femtolitros/hematie (fL)	88-100	Tamaño medio del glóbulo rojo. Valores muy elevados reflejan glóbulos rojos grandes, generalmente por falta de vitamina B12 o ácido fólico, así como por desórdenes hepáticos. Valores muy bajos reflejan glóbulos rojos pequeños, puede reflejar anemia.
Volumen Corpuscular Medio	Femtolitros/hematie (fL)	88-100	Tamaño medio del glóbulo rojo. Valores muy elevados reflejan glóbulos rojos grandes, generalmente por falta de vitamina B ₁₂ o ácido fólico, así como por desórdenes hepáticos. Valores muy bajos reflejan glóbulos rojos pequeños, puede reflejar anemia.
Ferritina	ng mL ⁻¹	15-300	Proteína almacenadora de Fe proporcional a los depósitos tisulares de Fe. En condiciones normales 1 ng refleja 8 mg de Fe. Es uno de los indicadores más fiables de falta de Fe. Valores elevados pueden reflejar inflamación o alguna patología.
Transferrina	mg dL ⁻¹	230-420	Proteína de Fe absorbido en el intestino. Valores bajos pueden reflejar diferentes patologías. Valores aumentados indican déficit de Fe y posible anemia.

H: hombres; M: mujer.

8. Deficiencia

La deficiencia de Fe en la dieta afecta a más de 1600 millones de personas en todo el mundo. Es más frecuente en las partes en desarrollo del mundo, pero todavía afecta al 10% de los niños pequeños, las niñas y las mujeres en edad fértil. La deficiencia de Fe se desarrolla en diversas etapas (Pfeiffer y Looker, 2017):

1. Vacío de las reservas de Fe: en esta etapa temprana, las reservas de Fe del cuerpo comienzan a reducirse sin afectar funcionalmente al cuerpo. Aunque los indicadores de diagnóstico como el nivel de ferritina disminuyen, las moléculas de transporte de Fe, como la transferrina, aumentan y la capacidad total de unión al Fe aumenta (Pfeiffer y Looker, 2017).

2. Deficiencia de Fe funcional: en esta etapa, la disponibilidad de Fe ha disminuido lo suficiente como para afectar los compartimentos del cuerpo donde Fe es necesario para una función adecuada, por ejemplo, la eritropoyesis. Aunque es posible que aún no se haya desarrollado anemia clínica, Fe disminuye significativamente, y esto es detectable midiendo los niveles de transferrina y su saturación. Hay más transferrina y menos Fe en la sangre y un menor porcentaje de saturación de transferrina con una deficiencia de Fe. Además, existen altos niveles de protoporfirinas eritrocitarias libres en circulación (Pfeiffer y Looker, 2017).
3. Anemia por deficiencia de Fe: Es la deficiencia nutricional más común a nivel mundial. Clínicamente provoca síntomas como debilidad. Los niveles de hemoglobina disminuyen y los glóbulos rojos desarrollan una forma más pequeña, volviéndose microcíticos. Debido a que Fe es crítico para múltiples funciones celulares, la deficiencia de Fe puede resultar en déficits que afectan a varios sistemas y causar problemas funcionales, que incluyen alteración de la hematopoyesis, trastornos gastrointestinales, alteración de la cognición, disminución de la función inmunológica, alteración de la resistencia al ejercicio o del rendimiento laboral y alteración de la regulación de la temperatura corporal (Clark, 2008).

Dada la alta incidencia de deficiencia de Fe reportada en atletas, es probable que el ejercicio físico y/o la disponibilidad dietética/energética puedan influir en el metabolismo del Fe en este colectivo (Sim et al., 2019). Revisiones anteriores que exploran los mecanismos subyacentes de la deficiencia de Fe en atletas han considerado perspectivas como la hemólisis exacerbada por las fuerzas de impacto del suelo y la contracción muscular, hematuria, hemorragia gastrointestinal, sudoración y respuestas inflamatorias/hormonas reguladoras del Fe (hepcidina) (Peeling et al., 2008).

Atendiendo a lo anterior, los atletas tienden a tener reservas de Fe comprometidas. Como tal, es posible que se requieran estrategias para aumentar rápidamente las reservas de Fe para superar este problema (Malczewska et al., 2001). Es esencial que los profesionales conozcan y evalúen la multitud de factores que contribuyen a la deficiencia de Fe cuando trabajan con atletas con altas demandas fisiológicas.

Las manifestaciones físicas de la deficiencia de Fe incluyen los síntomas genéricos de la anemia como cansancio y sensación general de falta de energía (Beard, 2001). Por otro lado, las manifestaciones fisiológicas de la deficiencia de Fe se han observado en la función inmunológica, el rendimiento de la termorregulación, el metabolismo energético y el rendimiento en ejercicio físico o laboral (Beard, 2001).

Los datos experimentales y clínicos sugieren que existe un mayor riesgo de infección durante la deficiencia de Fe. Fe es esencial para la diferenciación celular adecuada y el crecimiento celular. Además, Fe es un componente crítico de las enzimas generadoras de peróxido y las enzimas generadoras de óxido nitroso que son fundamentales para el funcionamiento enzimático adecuado de las células inmunitarias (Sim et al., 2019).

9. Toxicidad

La toxicidad por Fe es menos probable que ocurra con fuentes dietéticas de ingesta de Fe debido a la capacidad del cuerpo para controlar la absorción de Fe. Sin embargo, la toxicidad de Fe podría ser un problema cuando una persona consume suplementos de Fe en exceso (Pfeiffer y Looker, 2017).

La toxicidad aguda causa síntomas gastrointestinales como vómitos y diarrea. Además, podría producir toxicidad cardiovascular, sistema nervioso central, renal o hepática específicamente debido al daño celular por los radicales libres de Fe. Por otro lado, la suplementación con Fe en dosis alta generalmente causa efectos secundarios gastrointestinales como estreñimiento, náuseas o vómitos (Pfeiffer y Looker, 2017).

10. Diferencias entre sexos

Es comúnmente sabido que los hombres tienen niveles más altos de Fe sérico en comparación con las mujeres (Clark et al., 2007; Constantini et al., 2000; Cook y Finch, 1979; Sandström et al., 2012), siendo la deficiencia de Fe más frecuente en las mujeres (Looker, 1997). Aproximadamente, el 11% de las mujeres en los Estados Unidos entre las edades de 16 y 49 años experimentan deficiencia de Fe, en comparación con <1% de los hombres de la misma edad (Looker, 1997). Igualmente, en jóvenes, las concentraciones séricas de Fe son menores en chicas entre 14-17 años en relación a los chicos (Bergström et al., 1995). Igualmente, en jóvenes suecos se mostraron mayores concentraciones de Fe sérico, hemoglobina y saturación de la transferrina (Hallberg et al., 1993). La homeostasis del Fe difiere entre hombres y mujeres premenopáusicas (Worwood, 2007). Las necesidades de Fe son muy elevadas en los adolescentes de ambos sexos, especialmente durante los periodos de crecimiento (Hallberg et al., 1993). En las chicas, la menarquía impone necesidades adicionales para cubrir las pérdidas menstruales de Fe. En los chicos, también existen necesidades adicionales relacionadas con el aumento de la concentración de hemoglobina en el momento de la pubertad. Por ello, es fundamental considerar el estado del Fe al hacer comparaciones de sexo en fisiología. Se han descrito las diferencias entre sexos en el estado del Fe y el impacto asociado sobre el organismo, particularmente en mujeres premenopáusicas (Ryan et al., 2022).

La actividad física puede exacerbar las diferencias sexuales en el estado de Fe, ya que se han descrito disminuciones en el estado del Fe asociadas con el entrenamiento en mujeres atletas y personal militar (Ryan et al., 2022). De hecho, un estudio informó que la deficiencia de Fe era predominante en más del 30 % de las atletas de resistencia femeninas entrenadas, en comparación con ~6 % en los hombres entrenados (Sinclair y Hinton, 2005). La menstruación es una de las principales causas del bajo nivel de Fe en las mujeres, aunque también pueden contribuir la ingesta inadecuada de Fe en la dieta y el embarazo, entre otros factores (Pasricha et al., 2021).

11. Posible interés en deportistas

En este apartado se discutirá, con base científica, la evidencia actual sobre el interés de la suplementación con este mineral en los deportistas, así como las principales estrategias y protocolos de suplementación nutricional y el efecto en el rendimiento deportivo y en la salud.

Como se ha comentado en algunas de las anteriores secciones, existe una evidencia clara de que las situaciones deficitarias de Fe son comunes entre los deportistas de resistencia (Fujii et al., 2012a), y especialmente entre la población femenina (DellaValle y Haas, 2012; Ponorac et al., 2020; Sandström et al., 2012). Todas las investigaciones al respecto comunican una clara afectación del rendimiento físico, especialmente en modalidades aeróbicas de resistencia y fondo, conllevando, en los peores casos, alteraciones del estado de salud (McClung, 2019). Heffernan et al., (2019) en su revisión sistemática han observado que los casos deficitarios son comunes, por lo que la suplementación con Fe se convierte en objeto de gran interés dentro de la población que practica deporte.

Dentro de los principales factores que pueden conllevar la necesidad de suplementación con Fe, está el nivel inicial de ferritina, siendo este inversamente proporcional a la necesidad de suplementarse. Por lo tanto, la valoración inicial de los niveles de ferritina es fundamental, estando altamente aconsejada la suplementación con este mineral en aquellos casos con valores iguales o inferiores a 25 µg/L (Govus et al., 2015).

En estos casos la suplementación nutricional induce considerables efectos beneficiosos, tales como un aumento del consumo máximo de oxígeno, aumento de los niveles de ferritina, hemoglobina, hematocrito así como una disminución en la producción de lactato en ejercicios aeróbicos submáximos (Lamanca y Haymes, 1993) o un aumento considerable en la capacidad de

trabajo físico (Hinton, 2014). Aunque estas adaptaciones son comunes en situaciones deficitarias de Fe, no todas las investigaciones han observado los mismos resultados, estando éstos altamente afectados por el nivel de afectación inicial.

Para conseguir estas adaptaciones existen numerosas estrategias y protocolos. En este capítulo nos centraremos en la que más evidencia de efectividad tiene, pero el lector interesado puede recurrir al trabajo de Heffernan et al., (2019) para obtener más información. Todos los estudios concuerdan en que el efecto ergogénico (de aumento del rendimiento físico) derivado de la suplementación nutricional de Fe es sólo apreciable cuando se parte en condiciones carenciales de este mineral, siendo su suplementación ineficaz en situaciones normales. Además, para obtener dicha ergogénica el deportista debe suplementarse a medio-largo plazo (4 semanas en adelante).

La suplementación con este mineral ha de ser de carácter diario, siendo dosis efectivas y seguras (sin consecuencias por toxicidad) aquellas comprendidas entre 15 y 200 mg al día. Debe ser recalcado aquí que dosis excesivamente bajas pueden ser insuficientes y dosis excesivamente altas pueden acabar produciendo una sobresaturación de este mineral que podría producir intoxicaciones.

Por último, dentro de la variedad de suplementos nutricionales y formulaciones de este mineral, los más efectivos parecen ser aquellos suplementos que tengan como base el sulfato de hierro (FeSO₄), aunque también son altamente utilizados el gluconato ferroso y sus derivados.

12. Relación con la actividad física

Tal y como ha sido tratado en el apartado anterior, el Fe participa en numerosos procesos metabólicos y celulares en los humanos. Algunos de ellos son de relevancia crítica en el ámbito de la actividad física, pues de no poder realizarse correctamente el rendimiento físico disminuiría considerablemente.

En este apartado se abordará la relación concreta entre una correcta homeostasis de este mineral con la actividad y el rendimiento físicos. En este sentido, es bien conocido que el ejercicio físico, especialmente el realizado bajo las demandas del alto rendimiento deportivo, puede afectar a los niveles de Fe en el organismo. Estas demandas pueden ser generadas por un incremento en la destrucción eritrocitaria por estrés mecánico y/o metabólico, así como por una disminución en la absorción intestinal de este mineral (Fujii et al., 2012a). Aunque estas demandas son generadas principalmente por programas de entrenamiento aeróbico de elevado volumen de trabajo, a continuación, se discutirá el efecto tanto del ejercicio aeróbico como anaeróbico en el metabolismo del Fe.

a. Ejercicio físico predominantemente aeróbico

Cuando el trabajo físico se realiza en condiciones aeróbicas las demandas de oxígeno en el tejido muscular aumentan dramáticamente, activando y acelerando todos los procesos de transporte, distribución y utilización de oxígeno en el organismo, así como un incremento de las defensas y respuestas antioxidantes. Todo este proceso conlleva una aceleración en el metabolismo del Fe, pues debido al desgaste inducido por el ejercicio aeróbico se incrementa la síntesis, expresión y degradación de enzimas y moléculas contenedoras de Fe.

Si los procesos de recuperación y el abastecimiento de este mineral en el organismo son correctos, se producen las adaptaciones y supercompensaciones adecuadas, pero, por el contrario, si el abastecimiento de Fe es insuficiente, o si las demandas inducidas por el ejercicio superan los adecuados procesos de recuperación, comienzan a producirse desequilibrios.

En este sentido, es bien conocido que el entrenamiento aeróbico de altas demandas competitivas puede generar una disminución en los niveles orgánicos de Fe debido a procesos hematóxicos generados por los impactos en los capilares de la planta del pie al correr, por un incremento en la eliminación y resíntesis de moléculas contenedoras de Fe, aumento de la fragilidad eritrocitaria inducida por el estrés oxidativo o por un incremento de la movilización de este mineral de sus reservas y almacenes humanos (Beard y Tobin, 2000).

Todos estos procesos, aceleran el metabolismo de este mineral y, por consiguiente, la movilización de sus reservas a los tejidos y células donde va a ser utilizado. Si este hecho se mantiene a lo largo del tiempo y no se realizan aportes adecuados de Fe, sus depósitos no son restaurados, su biodisponibilidad disminuye y, por lo tanto acaban disminuyendo sus concentraciones celulares y tisulares, pudiendo generar estados anémicos (Qian et al., 2002).

Si esta situación deficitaria se agrava o se prolonga en el tiempo, tal y como ya ha sido tratado con anterioridad, el funcionamiento de numerosos sistemas metabólicos se verá comprometido, disminuyendo drásticamente la capacidad física y, en algunos casos, el estado de salud.

b. Ejercicio físico predominantemente anaeróbico

Al contrario que en el ejercicio aeróbico, el trabajo de musculación, de desarrollo de fuerza o el trabajo en condiciones anaeróbicas, conlleva una menor utilización celular de oxígeno, debido a la elevada intensidad de trabajo y a la utilización de otros metabolismos energéticos. Debido a su vez a esta intensidad el volumen de trabajo es mucho menor que las condiciones aeróbicas, lo que genera otro tipo de desgaste y fatiga en el organismo.

Aunque las investigaciones en este ámbito son mucho menores que para los deportistas aeróbicos, existe evidencia de que el trabajo de musculación o de alta intensidad parece mejorar los niveles orgánicos de Fe (Fujii et al., 2012a; Matsuo, 2000). Las causas, además de las anteriormente citadas, parecen tener relación con la intensidad de la contracción muscular y, por consiguiente, por el reclutamiento de un tipo u otro de fibras musculares.

En este sentido, existe evidencia de que el trabajo muscular intenso (trabajo con altas cargas, trabajo en condiciones hipóxicas, trabajo a elevadas velocidades de contracción, o con abundancia de contracciones excéntricas) incrementa la expresión de enzimas involucradas en la síntesis de proteínas contenedoras de Fe (hemoglobina, mioglobina, etc.), lo que genera un aumento en la síntesis de estas (Fujii et al., 2012b). Además, la ausencia de tanto desgaste oxidativo propio de elevados volúmenes de trabajo aeróbico evita, entre otros factores, los procesos hematóxicos y de hemólisis, disminuyendo el compromiso de Fe en el organismo.

Por lo tanto, el trabajo de alta intensidad y de musculación, parece ser favorable para el mantenimiento de unos correctos niveles de Fe en el organismo, mientras que el trabajo aeróbico de alto volumen puede comprometer sensiblemente la correcta homeostasis férrica en el organismo humano.

13. Referencias bibliográficas

Abbaspour, N., Hurrell, R., y Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(2), 164.

Åkesson, A., Berglund, M., Schütz, A., Bjellerup, P., Bremme, K., y Vahter, M. (2002). Cadmium exposure in pregnancy and lactation in relation to iron status. *American Journal of Public Health*, 92(2), 284–287.

Alnuwaysir, R. I. S., Hoes, M. F., van Veldhuisen, D. J., van der Meer, P., y Grote Beverborg, N. (2021). Iron deficiency in heart failure: mechanisms and pathophysiology. *Journal of Clinical Medicine*, 11(1), 125.

Baynes, R. D. (1996). Assessment of iron status. *Clinical Biochemistry*, 29(3), 209–215.

Beard, J. (2001). Iron biology in immune function, muscle metabolism and neuronal functioning. *The Journal of Nutrition*, 131(2), 568S–580S.

Beard, J., y Tobin, B. (2000). Iron status and exercise. *American Journal of Clinical Nutrition*, 72(2 Suppl.), 594s–597s. <https://doi.org/10.1093/ajcn/72.2.594S>

Beguin, Y. (2003). Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. *Clinica Chimica Acta*, 329(1–2), 9–22.

Bergström, E., Kernell, O., Lönnerdal, B., y Persson, L. Å. (1995). Sex differences in iron stores of adolescents: what is normal? *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 20(2), 215–224.

Cavill, I. (2002). Erythropoiesis and iron. *Best Practice y Research Clinical Haematology*, 15(2), 399–409.

Clark, N., Teschke, K., Rideout, K., y Copes, R. (2007). Trace element levels in adults from the west coast of Canada and associations with age, gender, diet, activities, and levels of other trace elements. *Chemosphere*, 70(1), 155–164.

Clark, S. (2008). Iron deficiency anemia. *Nutrition in Clinical Practice*, 23(2), 128–141.

Collins, J. (2016). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press.

Constantini, N. W., Eliakim, A., Zigel, L., Yaaron, M., y Falk, B. (2000). Iron status of highly active adolescents: evidence of depleted iron stores in gymnasts. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 10(1), 62–70.

Cook, J. D., y Finch, C. A. (1979). Assessing iron status of a population. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 32(10), 2115–2119.

Cook, J. D., Flowers, C. H., y Skikne, B. S. (2003). The quantitative assessment of body iron. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 101(9), 3359–3363.

- De Domenico, I., Ward, D. M., y Kaplan, J. (2007). Hepcidin regulation: ironing out the details. *The Journal of Clinical Investigation*, *117*(7), 1755–1758.
- de Sousa, E., Da Costa, T. H. M., Nogueira, J. A. D., y Vivaldi, L. J. (2008). Assessment of nutrient and water intake among adolescents from sports federations in the Federal District, Brazil. *British Journal of Nutrition*, *99*(6), 1275–1283.
- DellaValle, D. M., y Haas, J. D. (2012). Iron status is associated with endurance performance and training in female rowers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *44*(8), 1552–1559.
- DeRuisseau, K. C., Cheuvront, S. N., Haymes, E. M., y Sharp, R. G. (2002). Sweat iron and zinc losses during prolonged exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *12*(4), 428–437.
- Disler, P., Lynch, S. R., Charlton, R. W., Torrance, J. D., Bothwell, T. H., Walker, R. B., y Mayet, F. (1975). The effect of tea on iron absorption. *Gut*, *16*(3), 193–200.
- Driskell, J., y Wolinsky, I. (2016). *Nutritional assessment of athletes*. CRC press.
- Fujii, T., Matsuo, T., y Okamura, K. (2012a). Exercise, nutrition and iron status. *The Journal of Physical Fitness and Sports Medicine*, *1*(1), 133–137.
- Fujii, T., Matsuo, T., y Okamura, K. (2012b). The effects of resistance exercise and post-exercise meal timing on the iron status in iron-deficient rats. *Biological Trace Element Research*, *147*, 200–205.
- Gibson, R. S., Raboy, V., y King, J. C. (2018). Implications of phytate in plant-based foods for iron and zinc bioavailability, setting dietary requirements, and formulating programs and policies. *Nutrition Reviews*, *76*(11), 793–804.
- Govus, A. D., Garvican-Lewis, L. A., Abbiss, C. R., Peeling, P., y Gore, C. J. (2015). Pre-altitude serum ferritin levels and daily oral iron supplement dose mediate iron parameter and hemoglobin mass responses to altitude exposure. *PLoS One*, *10*(8), e0135120.
- Goyer, R. A. (1997). Toxic and essential metal interactions. *Annual Review of Nutrition*, *17*(1), 37–50.
- Grijota, F. J., Toro-Román, V., Siquier-Coll, J., Robles-Gil, M. C., Muñoz, D., y Maynar-Mariño, M. (2022). Total Iron Concentrations in Different Biological Matrices—Influence of Physical Training. *Nutrients*, *14*(17), 3549.
- Gunshin, H., Mackenzie, B., Berger, U. V., Gunshin, Y., Romero, M. F., Boron, W. F., Nussberger, S., Gollan, J. L., y Hediger, M. A. (1997). Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*, *388*(6641), 482–488.
- Haas, J. D., y Brownlie, T. (2001). Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *The Journal of Nutrition*, *131*(2), 676S–690S.
- Hallberg, L., Hulthen, L., Lindstedt, G., Lundberg, P.-A., Mark, A., Purens, J., Svanberg, B., y Swolin, B. (1993). Prevalence of iron deficiency in Swedish adolescents. *Pediatric Research*, *34*(5), 680–687.
- Heffernan, S., Horner, K., De Vito, G., Conway, G., Heffernan, S. M., Horner, K., De Vito, G., y Conway, G. E. (2019). The Role of Mineral and Trace Element Supplementation in Exercise and Athletic Performance: A Systematic Review. *Nutrients*, *11*(3), 696. <https://doi.org/10.3390/nu11030696>

- Hentze, M. W., Muckenthaler, M. U., Galy, B., y Camaschella, C. (2010). Two to tango: regulation of Mammalian iron metabolism. *Cell*, *142*(1), 24–38.
- Hinton, P. S. (2014). Iron and the endurance athlete. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, *39*(9), 1012–1018.
- Holland, B., Welch, A. A., Unwin, I. D., Buss, D. H., Paul, A. A., y Southgate, D. A. T. (1991). *McCance and Widdowson's the composition of foods*. (Issue Ed. 5). Royal Society of Chemistry.
- Hunt, J. R. (2001). How important is dietary iron bioavailability? In *The American Journal of Clinical Nutrition* (Vol. 73, Issue 1, pp. 3–4). Oxford University Press.
- Hunt, J. R., Zito, C. A., y Johnson, L. K. (2009). Body iron excretion by healthy men and women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *89*(6), 1792–1798.
- Hurrell, R. (1997). Bioavailability of iron. *European Journal of Clinical Nutrition. Supplement*, *51*(1), S4–S8.
- Hurrell, R., y Egli, I. (2010). Iron bioavailability and dietary reference values. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *91*(5), 1461S–1467S.
- Hurrell, R., Juillerat, M., Reddy, M., Lynch, S., Dassenko, S., y Cook, J. (1992). Soy protein, phytate, and iron absorption in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *56*(3), 573–578.
- Kabata-Pendias, A., y Mukherjee, A. B. (2007). *Trace Elements from soil to human*. Springer Science y Business Media. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32714-1>
- Kabata-Pendias, A., y Pendias, H. (2000). *Trace elements in soils and plants* (A. Kabata-Pendias y H. Pendias (eds.)). CRC press.
- Kühn, L. C. (2015). Iron regulatory proteins and their role in controlling iron metabolism. *Metallomics*, *7*(2), 232–243.
- Lamanca, J., y Haymes, M. (1993). Effects of iron repletion on VO₂max, endurance, and blood lactate in women. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *25*(12), 1386–1392.
- Lee, B., y Kim, Y. (2014). Sex-specific profiles of blood metal levels associated with metal-iron interactions. *Safety and Health at Work*, *5*(3), 113–117.
- Lieu, P. T., Heiskala, M., Peterson, P. A., y Yang, Y. (2001). The roles of iron in health and disease. *Molecular Aspects of Medicine*, *22*(1–2), 1–87.
- Looker, A. C. (1997). Prevalence of iron deficiency in the United States. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *277*(12), 973–976. <https://doi.org/10.1001/jama.277.12.973>
- Lynch, S. R. (1997). Interaction of iron with other nutrients. *Nutrition Reviews*, *55*(4), 102–110.
- Malczewska, J., Raczynski, G., y Stupnicki, R. (2000). Iron Status in Female Endurance Athletes and in Non-Athletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *10*(3), 260–276. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.10.3.260>
- Malczewska, J., Szczepańska, B., Stupnicki, R., y Senddecki, W. (2001). The assessment of frequency of iron deficiency in athletes from the transferrin receptor-ferritin index. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, *11*(1), 42–52.

- De Domenico, I., Ward, D. M., y Kaplan, J. (2007). Hepcidin regulation: ironing out the details. *The Journal of Clinical Investigation*, *117*(7), 1755–1758.
- de Sousa, E., Da Costa, T. H. M., Nogueira, J. A. D., y Vivaldi, L. J. (2008). Assessment of nutrient and water intake among adolescents from sports federations in the Federal District, Brazil. *British Journal of Nutrition*, *99*(6), 1275–1283.
- DellaValle, D. M., y Haas, J. D. (2012). Iron status is associated with endurance performance and training in female rowers. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *44*(8), 1552–1559.
- Matsuo, T. (2000). Dumbbell exercise improves non-anemic iron deficiency in young women without iron supplementation. *Health Sci*, *16*, 250–258.
- McClung, J. P. (2019). Iron, Zinc, and Physical Performance. *Biological Trace Element Research*, *188*(1), 135–139. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1479-7>
- McKnight, D. M., y Duren, S. M. (2004). Biogeochemical processes controlling midday ferrous iron maxima in stream waters affected by acid rock drainage. *Applied Geochemistry*, *19*(7), 1075–1084.
- Megonigal, J. P., Hines, M. E., y Visscher, P. T. (2004). Anaerobic metabolism: linkages to trace gases and aerobic processes. En *Biogeochemistry*, edited by Schlesinger, W. H., 317–424. Oxford, UK: Elsevier-Pergamon.
- Muir, A., y Hoyer, U. (1985). Regional specificity of iron uptake by small intestinal brush-border membranes from normal and iron-deficient mice. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *248*(3), G376–G379.
- Nadadur, S. S., Srirama, K., y Mudipalli, A. (2008). Iron transport y homeostasis mechanisms: their role in health y disease. *Indian Journal of Medical Research*, *128*(4), 533.
- Nemeth, E., y Ganz, T. (2006). Regulation of iron metabolism by hepcidin. *Annu. Rev. Nutr.*, *26*, 323–342.
- Newhouse, I. J., y Clement, D. B. (1988). Iron status in athletes. *Sports Medicine*, *5*(6), 337–352.
- Nishito, Y., y Kambe, T. (2018). Absorption mechanisms of iron, copper, and zinc: an overview. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *64*(1), 1–7.
- Noda, Y., Iide, K., Masuda, R., Kishida, R., Nagata, A., Hirakawa, F., Yoshimura, Y., y Imamura, H. (2009). Nutrient intake and blood iron status of male collegiate soccer players. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*, *18*(3), 344–350.
- Nunes, C. L., Matias, C. N., Santos, D. A., Morgado, J. P., Monteiro, C. P., Sousa, M., Minderico, C. S., Rocha, P. M., St-Onge, M.-P., y Sardinha, L. B. (2018). Characterization and comparison of nutritional intake between preparatory and competitive phase of highly trained athletes. *Medicina*, *54*(3), 41.
- Olsson, I.-M., Bensryd, I., Lundh, T., Ottosson, H., Skerfving, S., y Oskarsson, A. (2002). Cadmium in blood and urine--impact of sex, age, dietary intake, iron status, and former smoking--association of renal effects. *Environmental Health Perspectives*, *110*(12), 1185–1190.
- Pasricha, S.-R., Tye-Din, J., Muckenthaler, M. U., y Swinkels, D. W. (2021). Iron deficiency. *The Lancet*, *397*(10270), 233–248.

Peeling, P., Dawson, B., Goodman, C., Landers, G., y Trinder, D. (2008). Athletic induced iron deficiency: new insights into the role of inflammation, cytokines and hormones. *European Journal of Applied Physiology*, 103(4), 381–391.

Pfeiffer, C. M., y Looker, A. C. (2017). Laboratory methodologies for indicators of iron status: strengths, limitations, and analytical challenges. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(suppl_6), 1606S–1614S.

Ponorac, N., Popović, M., Karaba-Jakovljević, D., Bajić, Z., Scanlan, A., Stojanović, E., y Radovanović, D. (2020). Professional female athletes are at a heightened risk of iron-deficient erythropoiesis compared with nonathletes. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 30(1), 48–53.

Prado, E. L., y Dewey, K. G. (2014). Nutrition and brain development in early life. *Nutrition Reviews*, 72(4), 267–284.

Qian, Z. M., Liao, Q. K., y Ho, K. P. (2002). Effect of different durations of exercise on transferrin-bound iron uptake by rat erythroblast. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(1), 47–54.

Reilly, C. (2004). *The Nutritional Trace Metals* (C. Reilly (ed.)). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470774786>

Reimann, C., de Caritat, P., Reimann, C., y de Caritat, P. (1998). Chemical Elements in the Environment. In *Factsheets for the Geochemist and Environmental Scientist*. Springer.

Ross, A. C., Caballero, B., Cousins, R. J., y Tucker, K. L. (2020). *Modern nutrition in health and disease*. Jones y Bartlett Learning.

Russell, R. M., Beard, J. L., Cousins, R. J., Dunn, J. T., Ferland, G., Hambidge, K. M., Lynch, S., Penland, J. G., Ross, A. C., y Stoecker, B. J. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc* (Institute of Medicine (US) (ed.)). National Academies Press (US). <https://doi.org/https://doi.org/10.17226/10026>

Ryan, B. J., Charkoudian, N., y McClung, J. P. (2022). Consider iron status when making sex comparisons in human physiology. *Journal of Applied Physiology*, 132(3), 699–702.

Sandström, G., Börjesson, M., y Rödger, S. (2012). Iron deficiency in adolescent female athletes—is iron status affected by regular sporting activity? *Clinical Journal of Sport Medicine*, 22(6), 495–500.

Sherwood, R. A., Pippard, M. J., y Peters, T. J. (1998). Iron homeostasis and the assessment of iron status. *Annals of Clinical Biochemistry*, 35(6), 693–708.

Sim, M., Garvican-Lewis, L. A., Cox, G. R., Govus, A., McKay, A. K. A., Stellingwerff, T., y Peeling, P. (2019). Iron considerations for the athlete: a narrative review. *European Journal of Applied Physiology*, 119(7), 1463–1478.

Sinclair, L. M., y Hinton, P. S. (2005). Prevalence of iron deficiency with and without anemia in recreationally active men and women. *Journal of the American Dietetic Association*, 105(6), 975–978.

- Speich, M., Pineau, A., y Ballereau, F. (2001). Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clinica Chimica Acta*, 312(1-2), 1-11. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00598-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00598-8)
- Theil, E. C., Chen, H., Miranda, C., Janser, H., Elsenhans, B., Núñez, M. T., Pizarro, F., y Schümann, K. (2012). Absorption of iron from ferritin is independent of heme iron and ferrous salts in women and rat intestinal segments. *The Journal of Nutrition*, 142(3), 478-483.
- Thomas, D. T., Erdman, K. A., y Burke, L. M. (2016). Nutrition and athletic performance. *Med. Sci. Sports Exerc*, 48, 543-568.
- Ussher, S. J., Achterberg, E. P., y Worsfold, P. J. (2004). Marine biogeochemistry of iron. *Environmental Chemistry*, 1(2), 67-80.
- Wang, J., y Pantopoulos, K. (2011). Regulation of cellular iron metabolism. *Biochemical Journal*, 434(3), 365-381.
- Wessling-Resnick, M. (2010). Iron homeostasis and the inflammatory response. *Annual Review of Nutrition*, 30, 105-122.
- Whiting, S. J. (1995). The inhibitory effect of dietary calcium on iron bioavailability: a cause for concern? *Nutrition Reviews*, 53(3), 77-80.
- Wilkinson, N., y Pantopoulos, K. (2014). The IRP/IRE system in vivo: insights from mouse models. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 176.
- Wolf, G., y Wessling-Resnick, M. (1994). An integrin-mobilferrin iron transport pathway in intestine and hematopoietic cells. *Nutrition Reviews*, 52(11), 387-389.
- World Health Organization. (2004). *Expert consultation agrees on best indicators to assess iron deficiency, a major cause of anaemia*. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2004/anaemia/en/>
- Worwood, M. (2007). Indicators of the iron status of populations: ferritin en WHO Editor. *Assessing the Iron Status of Populations* (2nd ed, pp. 31-74). WHO Press
- Worwood, M. (1997). The laboratory assessment of iron status—an update. *Clinica Chimica Acta*, 259(1-2), 3-23. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(96\)06488-1](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(96)06488-1)
- Yeh, K., Yeh, M., Mims, L., y Glass, J. (2009). Iron feeding induces ferroportin 1 and hephaestin migration and interaction in rat duodenal epithelium. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 296(1), G55-G65.

Capítulo 7.

Manganeso

Prof. Dra. María Concepción Robles Gil

Doctora en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Graduada en Medicina (Universidad de Extremadura). Profesora en la Facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura).

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura).

1. Utilización del elemento en la sociedad

El manganeso (Mn) es un metal del grupo 7 de la tabla periódica y es el duodécimo elemento más abundante en la corteza terrestre. Se encuentra en varias formas químicas y físicas en las partículas de la atmósfera y en el agua (Avila et al., 2013).

Mn se encuentra en forma de compuestos inorgánicos y orgánicos, siendo la forma inorgánica la más común. Debido a que la capa de electrones externa de Mn puede donar hasta 7 electrones, Mn se puede encontrar en 11 estados de oxidación diferentes, que varían de -3 a +7 (Avila et al., 2013). En tejido vivo, Mn se ha encontrado como Mn^{2+} , Mn^{3+} , y posiblemente como Mn^{4+} , mientras que Mn^{5+} , Mn^{6+} , Mn^{7+} , y otros complejos de Mn en estados de oxidación más bajos, no se observan en materiales biológicos.

Los usos del Mn son múltiples: para la producción de hierro y acero, en la fabricación de pilas secas, permanganato de potasio y otros productos químicos, fabricación de vidrio, para blanquear productos textiles, como agente oxidante para el recubrimiento del electrodo en varillas de soldadura, en fuegos artificiales, en el curtido de pieles. Los compuestos orgánicos de Mn están presentes en el aditivo para el combustible metilciclopentadienilo tricarbonilo Mn, fungicidas y en los agentes de contraste utilizados en magnéticos resonancia (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

2. Fuentes de obtención

Las fuentes vegetales tienen concentraciones de Mn mucho más altas que las fuentes animales. Los cereales integrales, el arroz y los frutos secos (avellanas, almendras y pecanas) contienen grandes cantidades de Mn. El chocolate, el té, los mejillones, las almejas, las legumbres, las frutas, la espinaca, las semillas (lino, sésamo, calabaza, girasol y piñones) y las especias (chile en polvo, clavo y azafrán) también son ricos en Mn (Aschner, 2018).

3. Funciones y mecanismo de acción

Mn es un nutriente esencial involucrado en la formación del tejido óseo y en el metabolismo de aminoácidos, colesterol y carbohidratos. Las metaloenzimas de Mn incluyen arginasa, glutamina sintetasa, fosfoenolpiruvato descarboxilasa y SOD. Las glicosiltransferasas y las xilosiltransferasas, importantes en la síntesis de proteoglicanos y, por lo tanto, en la formación de hueso, son sensibles al estado de Mn en los animales (Institute of Medicine, 2001).

La piruvato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa son enzimas importantes en la vía gluconeogénica. Dado que la piruvato carboxilasa es una metaloenzima de Mn y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa es una enzima activada por el Mn, éste influye sobre el metabolismo de los carbohidratos a través de la modificación de la actividad de estas enzimas en el hígado (Wolinsky y Driskell, 2005).

También, Mn influye en el metabolismo de los carbohidratos a través de un efecto sobre la producción, secreción o degradación de la insulina. La deficiencia de Mn también provoca un defecto en la respuesta a la insulina en los tejidos periféricos. Según se ha informado, los adipocitos aislados de ratas con deficiencia de Mn presentaban una disminución del transporte de glucosa estimulado por la insulina *in vitro*, así como de la oxidación y la conversión en ácidos grasos (Baly et al., 1990). Las bases bioquímicas de los cambios en el metabolismo y la acción de la insulina inducidos por la deficiencia de Mn no se han definido claramente (Baly et al., 1990).

Por otro lado, Mn superóxido dismutasa (MnSOD) es el principal antioxidante de las mitocondrias (Speich et al., 2001). El estrés fisiológico, incluido el ejercicio físico, aumenta la actividad de la MnSOD en el miocardio y, por tanto, aparentemente protege contra las arritmias, el aturdimiento del miocardio y el infarto inducidos por la isquemia-perfusión (Hamilton et al., 2004). Estos hallazgos indican que el Mn es importante para la protección contra el daño oxidativo inducido por el entrenamiento de alta intensidad y promueve la recuperación del entrenamiento (Abella et al., 1987).

Por último, Mn tiene efectos sobre el tejido óseo. Mn participa en la síntesis de proteoglicanos secundaria y en la actividad de las glicosil transferasas (Wolinsky y Driskell, 2005). Además, se ha observado que Mn afecta a las actividades de los osteoblastos y los osteoclastos. La deficiencia de Mn puede dar lugar a una alteración del crecimiento y la remodelación óseos que contribuyen a las deformidades óseas. Asimismo, la deficiencia de Mn disminuye el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF1) circulante, que tiene acciones osteotróficas (Strause et al., 1987).

4. Metabolismo

Para el ser humano adulto, la absorción de Mn de la dieta se ha afirmado a menudo que no es superior al 5% (Avila et al., 2013). Esta estimación se complica por el hecho de que el Mn endógeno se excreta casi totalmente a través de las secreciones biliares, pancreáticas e intestinales. Si el estado del Mn es adecuado, la excreción endógena del Mn absorbido en el intestino es tan rápida que es difícil determinar la porción de Mn fecal no absorbido de la dieta y la porción excretada endógenamente.

Alrededor del 3 al 5% del Mn de la dieta se absorbe en el tracto gastrointestinal como Mn^{2+} y Mn^{4+} (Barceloux y Barceloux, 1999). Mn^{2+} se oxida a Mn^{3+} por la ceruloplasmina del hígado y el plasma, y se transporta a través de la sangre (Foradori et al., 1967). Mn tiende a formar complejos con proteínas. Una variedad de proteínas plasmáticas han sido implicadas como proteínas portadoras específicas de Mn, incluidas la transglutaminasa, la beta-globulina, la albúmina y transferrina (Cotzias et al., 1968). Como resultado, las concentraciones plasmáticas y tisulares de Mn libres tienden a ser extremadamente bajas (Avila et al., 2013).

La absorción de Mn disminuye a medida que aumenta la ingesta dietética. Por otro lado, la absorción de Mn aumenta con un bajo estatus de Mn (Weigand et al., 1986). Por lo tanto, la absorción variable aparentemente es un factor significativo en la regulación de la homeostasis de Mn, a lo que contribuye su excreción.

La absorción gastrointestinal de Mn involucra a los principales transportadores intestinales de hierro, como el Transportador de Metal Divalente 1 (DMT1) (Meltzer et al., 2010). La actividad de este transportador aumenta cuando las reservas de Fe son bajas, lo que explicaría el aumento de la absorción de Mn en condiciones de anemia o deficiencia de Fe (Meltzer et al., 2010). De hecho, se ha observado un aumento de los niveles sanguíneos de Mn en condiciones de deficiencia de Fe.

Mn puede ser absorbido por un mecanismo de dos pasos con la captación inicial desde el lumen seguida de la transferencia a través de las células de la mucosa. Cabe destacar que Fe compite con Mn por los sitios de unión comunes en ambos procesos. Así, uno de estos metales, si está

presente en cantidades elevadas, puede ejercer un efecto inhibitor sobre la absorción del otro (García-Aranda et al., 1983). Se ha sugerido que tanto el Mn^{2+} unido a la α -2-macroglobulina plasmática como el Mn^{2+} unido a la albúmina (Weigand et al., 1986) son la forma de Mn que entra en la sangre portal desde el tracto gastrointestinal. Independientemente de la forma, Mn es eliminado rápidamente de la sangre por el hígado. Una fracción se oxida a Mn^{3+} y se transporta en el plasma unido a la transferrina (Keen, 1994). Mn unido a la transferrina es absorbido por el tejido extrahepático.

Como se ha comentado anteriormente, dentro de las células, Mn se encuentra predominantemente en las mitocondrias y, por tanto, el hígado, el riñón y el páncreas tienen concentraciones de Mn relativamente altas. El Mn^{2+} intracelular se secuestra en las mitocondrias del cerebro y el hígado a través del uniportador de Ca^{2+} (Zwingmann et al., 2003). Por lo tanto, las mitocondrias son el grupo principal de Mn intracelular. Sin embargo, también se ha informado que los núcleos acumulan preferentemente este metal (Sepúlveda et al., 2012). Además, se demostró que Mn^{2+} puede inducir la fragmentación del aparato de Golgi, lo que indica un papel específico de este compartimento en el mantenimiento de la homeostasis de Mn (Ton et al., 2002). Por otro lado, Mn está presente en concentraciones extremadamente bajas en el plasma y la orina de los seres humanos.

La excreción endógena de Mn aparentemente no está influenciada por la ingesta dietética o el estatus. Mn se excreta principalmente en las heces. La excreción urinaria de Mn es baja y parece que no se relaciona con la ingesta dietética de Mn (Davis y Greger, 1992).

La excreción urinaria en cinco hombres sanos varió del 0,04 al 0,14 % de su ingesta (Freeland-Graves et al., 1988). El riesgo potencial de toxicidad por Mn es mayor cuando la excreción de bilis es baja, como en los recién nacido o durante una enfermedad hepática (Hauser et al., 1994). Las concentraciones plasmáticas de Mn pueden elevarse en lactantes con enfermedad hepática que reciben Mn suplementario (Kelly, 1998).

5. Interacción con otros nutrientes

5.1. Hierro

Es conocido el antagonismo del Mn con Fe, debido principalmente a que los lugares de fijación son los mismos para ambos metales (Kim y Lee, 2011). Los mecanismos de transporte de Mn son parcialmente conocidos, sin embargo, se sabe que comparte algunos de los mecanismos de transporte del Fe (Kim y Lee, 2011; Meltzer et al., 2010), de donde también deriva su antagonismo con este elemento. La absorción gastrointestinal de Mn involucra a los principales transportadores intestinales de Fe, como el DMT1. La actividad de este transportador aumenta cuando las reservas de Fe son bajas, lo que explicaría el aumento de la absorción de Mn en condiciones de anemia o deficiencia de Fe.

6. Ingesta recomendada

Se han fijado las siguientes ingestas adecuadas de Mn (en mg/día) para los siguientes colectivos: lactantes de 0 a 6 meses, 0,003; lactantes de 7 a 12 meses, 0,6; niños de 1 a 3 años, 1,2; niños de 4 a 8 años, 1,5; niños de 9 a 13 años, 1,9; niños de 14 a 18 años, 2,2; niñas de 9 a 18 años, 1,6; hombres adultos, 2,3; mujeres adultas, 1,8; mujeres embarazadas, 2; y mujeres lactantes, 2,6. El ejercicio intenso puede aumentar la necesidad de Mn (Driskell y Wolinsky, 2005). La dieta normal contiene entre 2 y 9 mg/día, cantidad que corresponde, aproximadamente, con la dosis aconsejada que es 2,5-5 mg/día.

Respecto a la ingesta de Mn, atletas paralímpicos no llegaron a ingerir más del 50% de IDR, tanto hombres como mujeres (Jeoung y Kim, 2021). El consumo diario de Mn fue un 10% superior al IDR en 45 finalistas de maratón amateurs brasileños de entre 30 a 55 años (Passos et al., 2019). Personas que realizaban entre 4 y 7 horas/semanales de práctica deportiva moderada y ciclistas profesionales de alto nivel ingirieron 3115,4 y 3156 µg/día respectivamente (Maynar et al., 2020). Por otro lado, grupos de corredores de larga distancia, judokas y futbolistas ingirieron 3367, 3200 y 2998 µg/día de media (Maynar et al., 2018).

7. Deficiencia y toxicidad

Debido a sus numerosas fuentes dietéticas, la deficiencia de Mn es excepcionalmente rara. Los niveles de Mn en los diferentes tejidos humanos, especialmente en el tejido óseo, disminuyen con la edad, lo que podría estar asociado al número de fracturas óseas u osteoporosis, dermatitis e hipocolesterolemia. Deformidades esqueléticas y disfunciones testiculares pueden ser el resultado de una deficiencia de Mn (Strause et al., 1987).

La deficiencia de Mn en atletas podría alterar el metabolismo de los lípidos y los carbohidratos y causar una tolerancia anormal a la glucosa (Li y Yang, 2018).

La ingesta dietética inadecuada de Mn da como resultado un atraso en el crecimiento, formación ósea deficiente con defectos esqueléticos, tolerancia anormal a la glucosa y metabolismo alterado de lípidos y carbohidratos (Aschner, 2018). Además, los hombres sometidos experimentalmente a dietas empobrecidas en Mn desarrollaron una erupción cutánea transitoria en el torso y tenían concentraciones séricas de colesterol reducidas (Horning et al., 2015).

También, se ha demostrado que las concentraciones insuficientes de Mn afectan negativamente la salud reproductiva y el desarrollo. El consumo de <1 mg Mn/día provocó un estado de ánimo alterado (Horning et al., 2015). Las bajas concentraciones de Mn en los niños (<8,154 µg/L) también se han asociado con puntuaciones bajas en la prueba Stroop Color-Word Test, test de flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento (Horning et al., 2015).

El Mn es poco tóxico por vía oral, siendo la inhalatoria la vía más tóxica. La exposición crónica a altos niveles de Mn por inhalación se ha asociado con adversos efectos neurológicos. La exposición a niveles excesivos de Mn produce alteraciones cognitivas, psiquiátricas y anomalías motoras. Algunos estudios han demostrado que la exposición al Mn interfiere con los sistemas de neurotransmisores, especialmente en el sistema dopaminérgico en las áreas del cerebro responsable de la coordinación motora, la atención y la cognición (Lucchini et al., 2019; Michalke et al., 2007).

Los individuos con una capacidad disminuida para la excreción biliar de Mn pueden experimentar neurotoxicidad. La comprensión de la neurotoxicología Mn está fuertemente regulada por las observaciones patológicas y neuroquímicas derivadas de los estudios realizados en roedores sometidos a la exposición aguda de Mn. Los estudios in vivo en primates no humanos con la incorporación de técnicas de neuroimagen ofrecen perspectivas muy valiosas sobre los efectos del Mn sobre la química del cerebro (de Sousa Viana et al., 2014).

8. Evaluación corporal

8.1. Plasma y suero

Las concentraciones de Mn en suero o plasma parecen ser algo sensibles a las grandes variaciones en la ingesta de Mn, pero se necesitan estudios más prolongados para evaluar la utilidad de las concentraciones de Mn en suero o plasma como indicadores del estado de Mn (Aschner,

2018). La hemólisis leve de las muestras puede aumentar notablemente las concentraciones de Mn en plasma o suero (Institute of Medicine, 2001). Los niveles plasmáticos de Mn varían desde 0,84 a 1,65 µg/L, con cambios diarios dentro de este rango en los niveles de un mismo individuo (Heitland y Köster, 2006).

8.2. Sangre

Debido a la corta vida media de Mn, los niveles en sangre también son difíciles de cuantificar, y las exposiciones crónicas no producen de manera consistente los resultados esperados y clínicamente significativos (O'Neal et al., 2014). Además, la Mn en sangre total parece ser extremadamente variable, lo que puede descartarlo como un indicador de estado viable (Institute of Medicine, 2001). En sangre total encontramos un rango de 0,008 a 0,05 mg/L (Heitland y Köster, 2006).

8.3. Orina

Mn urinario responde a la depleción severa de Mn. Sin embargo, existen controversia sobre el uso de Mn urinario para evaluar el estado cuando se consumen cantidades normales de Mn (Chen et al., 2018).

Mn urinario disminuyó significativamente a medida que la ingesta de Mn disminuía progresiva de 2,9 a 2,1 y 1,2 mg/día (Freeland-Graves et al., 1988). Después de la reposición con 3,8 mg/día, la excreción urinaria de Mn aumentó. Sin embargo, en contraste con los hallazgos anteriores, cuando diez hombres consumieron de 0,52 a 5,33 mg/día, la excreción urinaria de Mn no se correspondió con su ingesta (Davis y Greger, 1992).

8.4 Saliva, cabello y uñas

El muestreo de saliva también produce variaciones significativas en personas expuestas a los mismos niveles de Mn, lo que lo convierte en un marcador no específico (Wang et al., 2008). Además, los estudios que utilizan concentraciones de Mn en el cabello y las uñas como marcadores de toxicidad nuevamente muestran resultados inconsistentes, con algunos estudios que sugieren una correlación confiable y otros que muestran falta de confiabilidad (de Sousa Viana et al., 2014).

8.5. Tejido óseo

El hueso es un reservorio natural de Mn, lo que lo convierte en un órgano ideal para estudiar los efectos de la exposición al metal natural (O'Neal et al., 2014).

8.6. Enzimas

Respecto a la valoración indirecta de Mn, la arginasa y la MnSOD son uno de los parámetros más estudiados. La arginasa podría verse afectada por una variedad de factores, incluida la dieta rica en proteínas y enfermedad hepática. Por otro lado, factores como el etanol y los ácidos grasos poliinsaturados de la dieta pueden afectar la actividad de la MnSOD (Institute of Medicine, 2001).

9. Diferencias entre sexos

Los estudios que han analizado las concentraciones sanguíneas de Mn en ambos sexos de Mn han reportado mayores concentraciones en mujeres. Concretamente, los hombres tenían un nivel de 176,8 nmol/L en comparación con 217,8 nmol/L en las mujeres (Clark et al., 2007). En sangre, la evidencia previa también muestra que las mujeres tienen niveles más altos de Mn en sangre que los hombre (Baldwin et al., 1999; Oulhote et al., 2014).

Mn presenta complejos mecanismos homeostáticos que regulan su absorción, disposición y excreción biliar. Estos mecanismos tienden a mantener los niveles óptimos de Mn circulante, que pueden variar según el sexo y la edad. De hecho, los estudios indican que los niveles de Mn en la sangre varían de manera diferente en hombres y mujeres a lo largo de la vida. Por ejemplo, los niveles son más altos durante la infancia que durante la edad adulta, y las mujeres tienen niveles ligeramente más altos que los hombres (Baldwin et al., 1999). La concentración de Mn en sangre aumenta durante el embarazo, y los niveles al final de la gestación son de tres a cuatro veces más altos que en mujeres no embarazadas (Zota et al., 2009). Como se ha mencionado anteriormente, los niveles más bajos de Fe aumentan la absorción de Mn, lo que podría explicar en parte los niveles más altos de Mn observados en las mujeres (Finley, 1999), posiblemente debido a la regulación positiva de los mecanismos de absorción gastrointestinal compartidos por el Fe y Mn (Oulhote et al., 2014). Como era de esperar, los niveles de Fe y Mn en sangre estaban inversamente correlacionados (Clark et al., 2007).

10. Posible interés en deportista

La piruvato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa son enzimas importantes en la vía gluconeogénica ya que catalizan el primer paso limitante de la vía gluconeogénica (Baly et al., 1986). Ambas enzimas parecen estar reguladas por diversos factores, como la disponibilidad de sustrato y las hormonas (Baly et al., 1986). Mn es esencial para la actividad tanto de la piruvato carboxilasa y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa. La piruvato carboxilasa es una metaloenzima de Mn que contiene 4 moles de Mn por enzima, y la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa es una enzima activada por Mn. Schramm propuso en 1982 que los flujos intracelulares en las concentraciones de Mn libre dentro de la célula pueden actuar como una señal reguladora y afectar a la actividad de enzimas como la fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (Schramm, 1982).

Mn también afecta al metabolismo de los carbohidratos a través de un efecto sobre la producción, secreción o degradación de la insulina. Las bases bioquímicas de los cambios en el metabolismo y la acción de la insulina inducidos por la deficiencia de Mn no se han definido claramente (Driskell y Wolinsky, 2005).

Debido a que ROS son importantes para las actividades celulares normales, la modulación de las concentraciones basales de ROS, ya sea por una mayor producción de ROS de fuentes endógenas, agentes exógenos generadores de ROS, disminución de la capacidad antioxidante celular o una combinación de los tres, tendrá un efecto dramático sobre la célula (Holley et al., 2011). La MnSOD es la principal enzima desintoxicante de ROS en las células debido a su localización en las mitocondrias. La función o expresión alterada de MnSOD puede tener consecuencias notables en la función mitocondrial y la salud general de las células debido al daño oxidativo de varios procesos metabólicos localizados en las mitocondrias, lo que lleva al desarrollo de diferentes enfermedades (Holley et al., 2011).

Los complejos mitocondriales I, II y III son fuentes y víctimas potenciales de superóxidos, en parte, debido a la presencia de Fe y S (Holley et al., 2011). La inactivación de los complejos de transporte de electrones por ROS puede estar involucrada en condiciones patológicas tan diversas como el daño celular o el desarrollo y progresión de varios trastornos neurológicos (Erikson y Aschner, 2003). MnSOD es importante para la eliminación del superóxido generado por los complejos de la cadena de transporte de electrones y puede ser importante para prevenir la inactivación de estos complejos inducida por ROS. La eliminación de MnSOD en innumerables sistemas modelo demuestra una actividad alterada de los complejos I, II y III (Holley et al., 2011).

El estrés fisiológico, incluido el ejercicio, aumenta la actividad MnSOD en el miocardio y, por lo tanto, parece que protege contra las arritmias, el aturdimiento del miocardio y el infarto inducidos por la isquemia-perfusión. Los diferentes hallazgos indican que el Mn es importante para la protección contra el daño oxidativo inducido por el entrenamiento de alta intensidad y promueve la recuperación del entrenamiento (Heffernan et al., 2019; Speich et al., 2001).

11. Relación con la actividad física

En los estudios realizados por nuestro grupo de investigación observamos que las concentraciones séricas de Mn eran significativamente mayores en atletas respecto al grupo de sujetos poco activos (Maynar et al., 2018). En relación con los valores urinarios de Mn, previamente se ha reportado incrementos en la excreción en atletas tras un periodo de entrenamiento de seis meses (Maynar et al., 2019). Igualmente, en el estudio anterior observaron descenso en las concentraciones séricas de Mn tras los seis meses de entrenamiento. No obstante, cuando se evaluó el efecto agudo del ejercicio físico se produjo un descenso de la excreción de Mn (Maynar et al., 2019; Muñoz et al., 2019). Respecto a las concentraciones intracelulares, se ha reportado mayores concentraciones en sujetos sedentarios en eritrocitos en comparación con poblaciones activas o muy activas físicamente (Maynar et al., 2020).

En otro de los estudios realizados por nuestro grupo, al valorar los efectos de la práctica continuada de ejercicio físico, observamos que las concentraciones urinarias de Mn disminuyen en mujeres (pre y postmenopáusicas) tras participar en un programa de ejercicio aeróbico de 6 meses de duración. Aunque dicha disminución sólo llega a ser significativa en el grupo de las mujeres premenopáusicas (Robles-Gil, 2012).

Otras investigaciones, a nivel plasmático, han observado un aumento de los niveles plasmáticos de Mn como consecuencia de la práctica de ejercicio físico (Nasolodin et al., 2001). El Mn es constituyente de múltiples enzimas, entre ellas la SOD mitocondrial, fundamental dentro de los sistemas antioxidantes. Se ha comprobado que el ejercicio físico estimula la síntesis de SOD mitocondrial con el fin de proteger al organismo de los radicales libres que genera la actividad física (Lawler et al., 2009). Según esto, se podría explicar la disminución de los niveles urinarios de Mn con la realización de ejercicio físico por una posible mayor síntesis de SOD, como sistema antioxidante, lo cual sería positivo para el organismo al proteger de los radicales libres.

12. Referencias bibliográficas

- Abella, A., Clerc, D., Chalas, J., Baret, A., Leluc, R., y Lindenbaum, A. (1987). Concentrations of superoxide dismutase (copper and manganese), catalase and glutathione peroxidase in red cells, platelets and plasma in patients with rheumatoid polyarthritis. *Annales de Biologie Clinique*, 45(2), 152.
- Aschner, M. (2018). Manganese. *Advances in Hematology*, 8(3), 520–521.
- Avila, D. S., Puntel, R. L., y Aschner, M. (2013). Manganese in health and disease. *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*, 13, 199–227.
- Baldwin, M., Mergler, D., Larribe, F., Bélanger, S., Tardif, R., Bilodeau, L., y Hudnell, K. (1999). Bioindicator and exposure data for a population based study of manganese. *Neurotoxicology*, 20(2–3), 343–353.
- Baly, D. L., Keen, C. L., y Hurley, L. S. (1986). Effects of manganese deficiency on pyruvate carboxylase and phosphoenolpyruvate carboxykinase activity and carbohydrate homeostasis in adult rats. *Biological Trace Element Research*, 11(1), 201–212.
- Baly, D. L., Schneiderman, J. S., y Garcia-Welsh, A. L. (1990). Effect of manganese deficiency on insulin binding, glucose transport and metabolism in rat adipocytes. *The Journal of Nutrition*, 120(9), 1075–1079.
- Barceloux, D. G., y Barceloux, D. (1999). Manganese. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 37(2), 293–307. <https://doi.org/10.1081/CLT-100102427>

Manganeso

Chen, P., Bornhorst, J., y Aschner, M. (2018). *Role of manganese in humans*. 1655–1679.

Clark, N., Teschke, K., Rideout, K., y Copes, R. (2007). Trace element levels in adults from the west coast of Canada and associations with age, gender, diet, activities, and levels of other trace elements. *Chemosphere*, 70(1), 155–164.

Cotzias, G. C., Horiuchi, K., Fuenzalida, S., y Mena, I. (1968). Chronic manganese poisoning Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. *Neurology*, 18(4), 376.

Davis, C., y Greger, J. (1992). Longitudinal changes of manganese-dependent superoxide dismutase and other indexes of manganese and iron status in women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 55(3), 747–752.

de Sousa Viana, G. F., de Carvalho, C. F., Nunes, L. S., Rodrigues, J. L. G., Ribeiro, N. S., de Almeida, D. A., Ferreira, J. R. D., Abreu, N., y Menezes-Filho, J. A. (2014). Noninvasive biomarkers of manganese exposure and neuropsychological effects in environmentally exposed adults in Brazil. *Toxicology Letters*, 231(2), 169–178.

Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis.

Erikson, K. M., y Aschner, M. (2003). Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochemistry International*, 43(4–5), 475–480.

Finley, J. W. (1999). Manganese absorption and retention by young women is associated with serum ferritin concentration. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 70(1), 37–43.

Foradori, A. C., Bertinchamps, A., Gulibon, J. M., y Cotzias, G. C. (1967). The discrimination between magnesium and manganese by serum proteins. *The Journal of General Physiology*, 50(9), 2255–2266.

Freeland-Graves, J. H., Behmardi, F., Bales, C. W., Dougherty, V., Lin, P.-H., Crosby, J. B., y Trickett, P. C. (1988). Metabolic balance of manganese in young men consuming diets containing five levels of dietary manganese. *The Journal of Nutrition*, 118(6), 764–773.

Garcia-Aranda, J. A., Wapnir, R. A., y Lifshitz, F. (1983). In vivo intestinal absorption of manganese in the rat. *The Journal of Nutrition*, 113(12), 2601–2607.

Hamilton, K., Quindry, J., French, J., Staib, J., Hughes, J., Mehta, J., y Powers, S. (2004). MnSOD antisense treatment and exercise-induced protection against arrhythmias. *Free Radical Biology and Medicine*, 37(9), 1360–1368.

Hauser, R. A., Zesiewicz, T. A., Rosemurgy, A. S., Martinez, C., y Olanow, C. W. (1994). Manganese intoxication and chronic liver failure. *Annals of Neurology*, 36(6), 871–875.

Heffernan, S., Horner, K., De Vito, G., y Conway, G. E. (2019). The role of mineral and trace element supplementation in exercise and athletic performance: a systematic review. *Nutrients*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/nu11030696>.

Heitland, P., y Köster, H. D. (2006). Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clinica Chimica Acta*, 365(1–2), 310–318.

Holley, A. K., Bakthavatchalu, V., Velez-Roman, J. M., y St. Clair, D. K. (2011). Manganese superoxide dismutase: guardian of the powerhouse. *International Journal of Molecular Sciences*, 12(10), 7114–7162.

Horning, K. J., Caito, S. W., Tipps, K. G., Bowman, A. B., y Aschner, M. (2015). Manganese is essential for neuronal health. *Annual Review of Nutrition*, 35, 71.

Institute of Medicine. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: A Report of the Panel on Micronutrients*. National Academy Press.

Jeoung, B., y Kim, J. (2021). Analysis and evaluation of nutritional intake and nutrition quotient of Korean athletes with disabilities in the Tokyo paralympic games. *Nutrients*, 13(10), 3631.

Kabata-Pendias, A., y Mukherjee, A. B. (2007). *Trace Elements from soil to human*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32714-1>

Keen, C. (1994). Nutritional and toxicological aspects of manganese intake: an overview. *Risk Assessment of Essential Elements*, 221-235.

Kelly, D. A. (1998). Liver complications of pediatric parenteral nutrition—epidemiology. *Nutrition*, 14(1), 153-157.

Kim, Y., y Lee, B.-K. (2011). Iron deficiency increases blood manganese level in the Korean general population according to KNHANES 2008. *Neurotoxicology*, 32(2), 247-254.

Lawler, J. M., Kwak, H.-B., Kim, J.-H., y Suk, M.-H. (2009). Exercise training inducibility of MnSOD protein expression and activity is retained while reducing prooxidant signaling in the heart of senescent rats. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 296(5), R1496-R1502.

Li, L., y Yang, X. (2018). The essential element manganese, oxidative stress, and metabolic diseases: links and interactions. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2018.

Lucchini, R. G., Guazzetti, S., Renzetti, S., Conversano, M., Cagna, G., Fedrighi, C., Giorgino, A., Peli, M., Placidi, D., Zoni, S., Forte, G., Majorani, C., Pino, A., Senofonte, O., Petrucci, F., y Alimonti, A. (2019). Neurocognitive impact of metal exposure and social stressors among schoolchildren in Taranto, Italy. *Environmental Health: A Global Access Science Source*, 18(1), 1-12. <https://doi.org/10.1186/S12940-019-0505-3/FIGURES/2>

Maynar, M., Bartolomé, I., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2019). Influence of a 6-month physical training program on serum and urinary concentrations of trace metals in middle distance elite runners. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0322-7>

Maynar, M., Grijota, F. J., Siquier-Coll, J., Bartolome, I., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2020). Erythrocyte concentrations of chromium, copper, manganese, molybdenum, selenium and zinc in subjects with different physical training levels. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 1-9.

Maynar, M., Llerena, F., Bartolomé, I., Alves, J., Robles, M.-C., Grijota, F.J., y Muñoz, D. (2018). Seric concentrations of copper, chromium, manganese, nickel and selenium in aerobic, anaerobic and mixed professional sportsmen. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15, 8. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0212-4>

Meltzer, H. M., Brantsæter, A. L., Borch-Iohnsen, B., Ellingsen, D. G., Alexander, J., Thomassen, Y., Stigum, H., y Ydersbond, T. A. (2010). Low iron stores are related to higher blood concentrations of manganese, cobalt and cadmium in non-smoking, Norwegian women in the HUNT 2 study. *Environmental Research*, 110(5), 497-504.

Manganeso

- Michalke, B., Halbach, S., y Nischwitz, V. (2007). Speciation and toxicological relevance of manganese in humans. *Journal of Environmental Monitoring*, 9(7), 650–656.
- Munoz, D., Maynar, M., Barrientos, G., Siquier-Coll, J., Bartolome, I., Grijota, F. J., y Robles, M. C. (2019). Effect of an Acute Exercise Until Exhaustion on the Serum and Urinary Concentrations of Cobalt, Copper, and Manganese Among Well-Trained Athletes. *Biol Trace Elem Res*, 189(2), 387–394. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1500-1>
- Nasolodin, V. V., Gladkikh, I. P., y Meshcheriakov, S. I. (2001). Providing athletes with trace elements during intensive exercise. *Gigiena i Sanitariia*, 1, 54–57.
- O’Neal, S. L., Hong, L., Fu, S., Jiang, W., Jones, A., Nie, L. H., y Zheng, W. (2014). Manganese accumulation in bone following chronic exposure in rats: steady-state concentration and half-life in bone. *Toxicology Letters*, 229(1), 93–100.
- Oulhote, Y., Mergler, D., y Bouchard, M. F. (2014). Sex-and age-differences in blood manganese levels in the US general population: national health and nutrition examination survey 2011–2012. *Environmental Health*, 13(1), 1–10.
- Passos, B. N., Lima, M. C., Sierra, A. P. R., Oliveira, R. A., Maclel, J. F. S., Manoel, R., Rogante, J. I., Pesquero, J. B., y Cury-Boaventura, M. F. (2019). Association of daily dietary intake and inflammation induced by marathon race. *Mediators of Inflammation*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/1537274>
- Robles-Gil, M. (2012). *Efectos de un programa de ejercicio aeróbico en mujeres pre y postmenopáusicas: perfil esteroideo y elementos traza*. Universidad de Extremadura.
- Schramm, V. L. (1982). Metabolic regulation: could Mn²⁺ be involved? *Trends in Biochemical Sciences*, 7(10), 369–371.
- Sepúlveda, M. R., Wuytack, F., y Mata, A. M. (2012). High levels of Mn²⁺ inhibit secretory pathway Ca²⁺/Mn²⁺-ATPase (SPCA) activity and cause Golgi fragmentation in neurons and glia. *Journal of Neurochemistry*, 123(5), 824–836.
- Speich, M., Pineau, A., y Ballereau, F. (2001). Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity. *Clinica Chimica Acta*, 312(1–2), 1–11. [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(01\)00598-8](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(01)00598-8).
- Strause, L., Saltman, P., y Glowacki, J. (1987). The effect of deficiencies of manganese and copper on osteoinduction and on resorption of bone particles in rats. *Calcified Tissue International*, 41(3), 145–150.
- Ton, V.-K., Mandal, D., Vahadji, C., y Rao, R. (2002). Functional expression in yeast of the human secretory pathway Ca²⁺, Mn²⁺-ATPase defective in Hailey-Hailey disease. *Journal of Biological Chemistry*, 277(8), 6422–6427.
- Wang, D., Du, X., y Zheng, W. (2008). Alteration of saliva and serum concentrations of manganese, copper, zinc, cadmium and lead among career welders. *Toxicology Letters*, 176(1), 40–47.
- Weigand, E., Kirchgessner, M., y Helbig, U. (1986). True absorption and endogenous fecal excretion of manganese in relation to its dietary supply in growing rats. *Biological Trace Element Research*, 10(4), 265–279.
- Wolinsky, I., y Driskell, J. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. CRC Press.

Zota, A. R., Ettinger, A. S., Bouchard, M., Amarasiriwardena, C. J., Schwartz, J., Hu, H., y Wright, R. O. (2009). Maternal blood manganese levels and infant birth weight. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 20(3), 367.

Zwingmann, C., Leibfritz, D., y Hazell, A. S. (2003). Energy metabolism in astrocytes and neurons treated with manganese: relation among cell-specific energy failure, glucose metabolism, and intercellular trafficking using multinuclear NMR-spectroscopic analysis. *Journal of Cerebral Blood Flow y Metabolism*, 23(6), 756-771

Capítulo 8.

Molibdeno

Dr. Ángel García Rodríguez

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Graduado en Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad de Extremadura).

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura).

1. Utilización del elemento en la sociedad

El molibdeno (Mo), cuyo nombre deriva del griego *molibdios* ("plomo") debido a la confusión inicial por su oscuro aspecto similar al plomo (Pb), es el único mineral traza de la segunda fila de transición de la tabla periódica que muestra actividad biológica cuando se une a un cofactor. Mo fue descubierto en 1778 por el químico sueco llamado Karl Scheele y se encuentra principalmente en la forma de oxianión molibdato (MoO_4^{2-}), única fuente conocida de Mo que puede ser absorbida por los organismos (Novotny y Peterson, 2018).

Mo se usa principalmente como elemento de aleación y superaleación en acero o hierro con el propósito de aumentar la capacidad de endurecimiento, resistencia y tenacidad. Como tal, se utiliza en la industria de armamentos, en la ingeniería aeronáutica y en la industria del automóvil (Weast et al., 1988). También tiene uso, en forma de cinta, para la introducción eléctrica (lámparas halógenas) o como catalizador en la refinación del petróleo. Mo no se extrae de forma aislada, sino que se obtiene principalmente de la molibdenita. La wulfenita y la powellita también son minerales, aunque en menor proporción, de donde se obtiene Mo (Europarc España, 2016).

La importancia de Mo para los organismos vivos se reportó por primera vez en 1932 con la publicación de estudios que sugerían que Mo era esencial para el crecimiento de las plantas. Del mismo modo, se observó que dicho mineral también desempeña un papel funcional en varias enzimas bacterianas, vegetales y animales (Leimkühler et al., 2011). En la década de 1950, la esencialidad de Mo se estableció con el descubrimiento de las primeras enzimas que contenían dicho mineral (Novotny, 2011).

El Mo se ha utilizado clínicamente para tratar la enfermedad de Wilson. Este trastorno se caracteriza por una acumulación excesiva de cobre (Cu) libre en los tejidos, provocando un daño hepático, complicaciones neurológicas y daño cerebral. El Mo, en forma de tetratiomolibdato, puede formar un fuerte complejo con Cu, evitando la absorción de este (Brewer et al., 2009).

2. Fuentes de obtención

Los frijoles se encuentran entre las fuentes más ricas de Mo. El trigo, la avena y el arroz, también pueden ser fuentes óptimas de Mo. Ciertos vegetales brassica también tienen cantidades notables de Mo. A pesar de tener concentraciones de Mo más bajas que otras fuentes de alimentos, la leche y el queso proporcionan la mayor parte del Mo en la dieta. En los adultos, los productos de grano son la principal fuente de Mo en la dieta (Hunt y Meacham, 2001; Novotny y Peterson, 2018).

3. Niveles medioambientales

El Mo está presente en aguas dulces y marinas, así como en rocas y suelo. Es uno de los elementos más abundantes en el mar, con una concentración promedio de 100 nM, mientras que su concentración en aguas continentales es mucho menor (5 nM) (Collier, 1985).

En el agua, la disponibilidad de Mo varía con el pH, tasas de oxidación de los sedimentos orgánicos, potencial de reducción de los sedimentos y patrones de sedimentación (Goldberg y Forster, 1998).

4. Metabolismo

El Mo presente en los alimentos y en forma de complejos solubles se absorbe fácilmente. Los seres humanos podrían absorber entre el 88 y el 93% de Mo suministrado (Wolinsky y Driskell, 2005).

La alta eficiencia de la absorción de Mo tras varias ingestas consecutivas sugiere que la absorción es un proceso pasivo (no mediado) (Nielsen, 1999; Institute of Medicine, 2001). La absorción de Mo se produce rápidamente en el estómago y en todo el intestino delgado, siendo la tasa de absorción más alta en las partes proximales que en las distales. Como se ha mencionado anteriormente, MoO_4^{2-} es la única forma conocida que las células pueden absorber.

La cantidad absorbida en el cuerpo no solo depende del nivel de ingesta de Mo, sino también de la presencia de Cu y sulfato en la dieta. Se cree que el alto contenido de sulfato inorgánico en la dieta bloquea el transporte de Mo a través de la membrana celular, lo que reduce la absorción intestinal y la reabsorción tubular renal (Mills y Bremner, 1980).

No existe demasiada información sobre el mecanismo de transporte de Mo en la circulación. Sin embargo, la entrada y salida de Mo en la circulación y en los tejidos, especialmente el hígado, se caracteriza por una rápida acumulación (Coughlan, 1983). El MoO_4^{2-} se transporta a los eritrocitos donde tiende a unirse específicamente a la macroglobulina α -2. El molibdato también se puede transportar a través del tracto gastrointestinal tanto por difusión como por transporte activo, pero a altas concentraciones el transporte activo es reducido. Los órganos que retienen la mayor cantidad de Mo son el hígado y el riñón.

La cantidad de Mo presente en un adulto es de aproximadamente 9 mg. El nivel total de Mo en la sangre humana varía con la ingesta dietética pero promedia aproximadamente 5ng /mL, mientras que en suero contiene aproximadamente 0,55 ng/mL (Sardesai, 1993).

La excreción urinaria es un reflejo directo del nivel de ingesta de Mo en la dieta (Turnlund et al., 1995). Por otro lado, el Mo fecal podría incluir Mo biliar. Los estudios de isótopos muestran mayor retención de Mo cuando las ingestas son bajas y excreción elevada con ingestas altas (Turnlund et al., 1995). Estos datos sugieren que el riñón es el sitio principal de regulación homeostática del Mo. Un estudio, donde los sujetos ingirieron 5 cantidades diferentes de Mo en la dieta durante 24 días, demostró que la producción de orina respondía al aumento de la ingesta de Mo (Novotny y Turnlund, 2007).

En todos los organismos estudiados, Moco se sintetiza mediante una vía que se puede dividir en cuatro pasos. La biosíntesis de Moco es iniciada con la conversión de guanosina trifosfato (GTP) en piranopterina cíclica monofosfato (cPMP). En el segundo paso, dos átomos de S se transfieren a cPMP para formar el ditiolato de molibdopterina mediante la enzima molibdopterina-sintasa. El tercer y cuarto paso de la biosíntesis de Moco consisten en dos reacciones sucesivas, que reside en la adenilación de molibdopterina y la subsiguiente inserción de Mo (Schwarz, 2016).

La mayoría de las enzimas que contienen Mo se encuentran en las bacterias. Sin embargo, en humanos solo se conocen las siguientes: sulfito oxidasa (SO), xantina deshidrogenasa y oxidasa (XDH y XO), aldehído oxidasa (AO) y componente reductor de amidoxima mitocondrial (mARC) (Schwarz y Belaidi, 2013).

5.1. Sulfito oxidasa (SO)

La SO se cree que es la molibdenzima más importante para la salud. SO se localiza en el espacio de la intermembrana mitocondrial, donde cataliza la oxidación de sulfito a sulfato. Se planteó la

hipótesis de que Moco y el dominio hemo experimentan cambios que permiten que se produzca una transferencia eficiente de electrones (Johnson-Winters et al., 2010).

La deficiencia de SO se caracteriza por un fenotipo neurodegenerativo grave que se manifiesta en la infancia. SO es la molibdenzima más importante para asegurar la supervivencia durante el período neonatal de la vida (Schwarz y Belaidi, 2013).

5.2. Xantina deshidrogenada y oxidasa (XDH y XO)

La XDH y la XO desempeñan funciones importantes en el catabolismo de la purina y catalizan las dos últimas reacciones oxidativas que convierten la hipoxantina en xantina y la xantina en ácido úrico, que finalmente se excreta en la orina. La XDH y la XO se originan a partir del mismo gen y ambas formas pueden denominarse xantina oxidorreductasas (Hille et al., 2011). A diferencia de la XDH, la XO produce aniones superóxido y peróxido de hidrógeno, lo que sugiere un papel importante de la XO en la respuesta al estrés celular y un importante factor de riesgo de lesión por reperfusión isquémica (Kelley et al., 2010).

Las especies reactivas de oxígeno generadas por la XO pueden regular parte del aumento de la biogénesis mitocondrial en respuesta a un episodio agudo de ejercicio muy exhaustivo. La inhibición de la XO atenúa la señalización de la biogénesis mitocondrial del músculo esquelético después del ejercicio agudo (Wadley et al., 2013).

5.3. Aldehído oxidasa (AO)

La AO es estructuralmente similar a la XO. AO cataliza la oxidación de aldehídos en ácido carboxílico. Durante la reacción de AO, también se producen superóxidos y peróxidos de hidrógeno. La AO también juega un papel importante en el metabolismo de numerosos fármacos, por ello, la AO es un objetivo muy atractivo para el desarrollo de los mismos (Garattini et al., 2009).

5.4. Componente reductor de amidoxima mitocondrial

El mARC es la molibdenzima que se ha descubierto más recientemente en humanos y se han descrito dos isoformas diferentes: mARC1 y mARC2. Similar a la AO, las proteínas mARC están involucradas en el metabolismo de los medicamentos, ya que se descubrió que metabolizan varios compuestos N hidroxilados comúnmente utilizados como profármacos (Havemeyer et al., 2011). Debido a la gran abundancia en el hígado y el riñón, la estructura característica del el mARC podría desempeñar un papel en la desintoxicación de sustratos N-hidroxilados (Schwarz y Belaidi, 2013).

6. Interacciones con otros nutrientes

Entre los diferentes nutrientes que interactúan con Mo se encuentran los siguientes:

6.1. Cobre

Estudios in vitro mostraron una inhibición de la síntesis de Moco en presencia de Cu, lo que sugiere que la biosíntesis de Moco podría verse afectada en condiciones elevadas de Cu, proporcionando un posible vínculo entre el metabolismo del Mo y Cu. En la naturaleza, se sabe que el Mo puede actuar como un antagonista de Cu (Collins, 2016). La función de Cu en la síntesis de Moco aún no está clara, por lo que se necesitan estudios para comprobar el impacto de la homeostasis del Cu en la síntesis de Moco y las actividades de la enzima Mo. La principal hipótesis se centra en el mecanismo por el cual se produce una interacción que implica la formación de tiomolibdato con Cu.

6.2. Wolframio

El wolframio (W) presenta características similares a Mo. W se ha utilizado como un antagonista de la absorción de Mo en estudios con animales para producir deficiencia de Mo. Los principales efectos de tal tratamiento no se han observado en humanos. La interacción no se considera significativa en la nutrición humana (Institute of Medicine, 2001).

6.3. Hierro

La biosíntesis de Moco y el funcionamiento de la mayoría de las molibenzimas en organismos superiores dependen del metabolismo de Fe para proporcionar grupos de sulfuro de Fe y grupos hemo. Cualquier alteración del metabolismo del Fe también podría afectar al metabolismo de Mo (Mendel y Kruse, 2012). Algunas molibenzimas, como AO y XDH requieren grupos protésicos que contienen Fe, como los grupos de Fe-S. Se cree que esta coexistencia de Mo y Fe se debe a la influencia beneficiosa en las propiedades redox de cada uno (Hille, 2013).

7. Ingesta recomendada y toxicidad

Se han fijado las siguientes cantidades dietéticas recomendadas para Mo: niños de 1 a 3 años, 17 μ g/día; de 4 a 8 años, 22 μ g/día; de 9 a 13 años, 34 μ g/día; y de 14 a 18 años, 43 μ g/día. La cantidad dietética recomendada para hombres y mujeres mayores de 19 años se fijó en 45 μ g/día, salvo el embarazo y la lactancia cuya cantidad es 50 μ g/día (Wolinsky y Driskell, 2005).

Diferentes estudios que comprendían un amplio rango de ingesta (22 μ g / d a 1,5 mg / d) se han utilizado como base para establecer un requisito en la ingesta estimada de Mo (Novotny y Turnlund, 2007). Incluso con ingestas bajas (22 μ g / d), la excreción urinaria de Mo estuvo equilibrada durante varios meses (Novotny y Peterson, 2018). Sobre la base de estos datos, se estableció que el requisito mínimo promedio de Mo es de 25 μ g / d. Las ingestas diarias de la población en general superan estos valores. Por ejemplo, en Estados Unidos, las ingestas medias se informaron como 76 μ g / d para las mujeres y 109 μ g / d para los hombres; y en Corea, la ingesta media es de 123 μ g / d para las mujeres y 136 μ g / d para los hombres (Novotny, 2011).

En cuanto a la toxicidad, Mo puede ser muy tóxico para ciertos animales, especialmente el ganado bovino y ovino, ya que las ingestas elevadas de Mo inducen una deficiencia de Cu. Sin embargo, el potencial de toxicidad por Mo en humanos es muy escaso. La capacidad del cuerpo para adaptarse a diferentes niveles de Mo podría explicar la baja incidencia de deficiencia y toxicidad (Novotny, 2011).

Se han realizado estudios de toxicidad en roedores. La ingesta elevada en estos estudios produjo retraso en el crecimiento, cambios histológicos en los riñones y el hígado, insuficiencia renal, insuficiencia reproductiva, deformidades óseas y anemia. Sobre la base de estos estudios de toxicidad, se ha establecido el nivel de ingesta superior tolerable en 2 mg / d (Institute of Medicine, 2001).

Existen algunos estudios de casos en humanos que observaron diferentes problemas debido a la toxicidad del Mo. En Armenia, donde las concentraciones de Mo en el suelo son altas, las ingestas de 10 a 15 mg / d se han asociado con dolor en las articulaciones, síntomas de gota, hiperuricosuria y elevación de Mo en la sangre (Coughlan, 1983). Más tarde, otro estudio de caso de un individuo con alta exposición al Mo reportó hiperuricemia y artritis gotosa, que se atribuyó a dicha exposición. Tras un periodo de libre exposición, sus síntomas disminuyeron, pero luego empeoraron nuevamente cuando estuvo nuevamente expuesto a altos niveles de Mo ambiental (Seldén et al., 2005).

8. Deficiencias

La deficiencia de Mo en la dieta no es usual en seres humanos. Los organismos superiores no toleran la pérdida de la síntesis de Moco ya que las funciones metabólicas esenciales dependen del Mo. La deficiencia humana de Moco es un trastorno hereditario recesivo poco frecuente (incidencia inferior a 1:100.000), que finalmente provoca la muerte de las personas afectadas (Mendel, 2013). Existe un informe aislado de deficiencia de Mo en 1981. Un paciente de 24 años con enfermedad de Crohn desarrolló náuseas, respiración rápida y frecuencia cardíaca, problemas de visión, y finalmente entró en coma (Abumrad et al., 1981).

Es más probable que los síntomas de deficiencia de Mo ocurran debido a un raro trastorno genético en la producción de molibdopterina. Esta condición se llama deficiencia de cofactor de Mo (DMoco). Moco, como se comentó anteriormente, se sintetiza a través de un proceso de varios pasos. Las mutaciones en cualquiera de las enzimas de síntesis de MoCo generan una actividad alterada de todas las enzimas de Mo. Dichas mutaciones pueden ocurrir en cualquier enzima involucrada en el esquema de síntesis de MoCo. Los síntomas de esta deficiencia incluyen dificultades con la alimentación, convulsiones y retrasos graves en el desarrollo (Atwal y Scaglia, 2016).

9. Valoración corporal

Se pueden diferenciar las siguientes valoraciones para determinar el estado de Mo en el organismo (Institute of Medicine, 2001):

9.1. Concentración de plasma y suero

Las concentraciones de plasma y suero de Mo son bajas en humanos y son difíciles de valorar. Como se comentó anteriormente, la concentración en plasma aumenta con la ingesta dietética, alcanzando su punto máximo aproximadamente una hora después de las comidas, volviendo a los niveles basales (Toro-Román et al., 2022).

9.2. Mo urinario

La vía principal de la excreción de Mo es la orina. El Mo urinario refleja la ingesta dietética, aumentando a medida que aumenta la ingesta dietética. Cuando la ingesta de Mo es baja, aproximadamente el 60 % del Mo ingerido se excreta en la orina, pero cuando la ingesta de Mo es alta, más del 90 % se excreta en la orina. Relacionado con la ingesta dietética, el Mo urinario solo no refleja el estado nutricional de Mo (Institute of Medicine, 2001).

9.3. Indicadores bioquímicos

En la deficiencia de MoCo y en el caso de deficiencia de Mo, el sulfato urinario es bajo y el sulfito urinario está presente. Las concentraciones séricas de ácido úrico son bajas, la xantina urinaria, la hipoxantina y la metionina plasmática aumentan. Sin embargo, estas observaciones no se han asociado con la ingesta de Mo en personas normales y sanas, y no pueden utilizarse como indicadores para estimar el requerimiento de Mo (Driskell y Wolinsky, 2005).

10. Diferencias entre sexos

Se han reportado recientemente altas concentraciones en plasma y orina en futbolistas varones en comparación con futbolistas femeninas (Toro-Román, et al., 2022). Este hecho podría facilitar la formación de ácido úrico, evitando el daño de ROS generados por XO en los procesos de isquemia-reperfusión generados durante el ejercicio físico de alta intensidad (Novotny y Peterson, 2018). En relación con lo anterior, las concentraciones de ácido úrico parecen ser más altas en hombres

activos (Huang et al., 2021) y atletas masculinos (Díaz Martínez et al., 2022). Además, las mujeres parecen ser menos susceptibles al estrés oxidativo, en particular las mujeres premenopáusicas, debido al papel antioxidante de los estrógenos (Kander et al., 2017).

Respecto a las concentraciones urinarias, los hombres tenían concentraciones más bajas de Mo en comparación con las mujeres (Lewis et al., 2016).

11. Posible interés en deportistas

Como se ha mencionado anteriormente, Mo es un elemento de transición que cambia fácilmente su estado de oxidación. Esta es la base de las molibdenzimas, que catalizan la hidroxilación de varios sustratos utilizando el oxígeno del agua. Las hidroxilasas de Mo pueden ser importantes en el metabolismo de fármacos y compuestos extraños que ingresan al cuerpo. Por lo tanto, el Mo bajo en la dieta podría ser perjudicial para la salud debido a la incapacidad de desintoxicar efectivamente algunos compuestos xenobióticos (Wolinsky y Driskell, 2005).

Por otro lado, estudios previos reportaron que Mo puede tener efectos miméticos de la insulina. Administrar altas cantidades de Mo (0.5 - 1.0 g / L en agua más 1.5 - 2.0 g / kg de dieta) previno la hiperglucemia, hiperinsulinemia e hipertensión inducidas por fructosa e impidió parcialmente el aumento de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos en ratas y moscas (Rovenko et al., 2014). Otro tratamientos en ratas con molibdato de sodio (100 mg / kg peso corporal por día) revirtió significativamente los cambios en las enzimas que metabolizan los carbohidratos y la glucemia en la sangre en ratas con diabetes inducida (Panneerselvam y Govindaswamy, 2002). Sin embargo, las dosis de Mo utilizadas en estos dos estudios fueron extremadamente altas.

El papel del Mo en la prevención de la diabetes y algunas otras enfermedades relacionadas con la edad también puede estar mediado por su participación en la utilización de Fe y Cu (Mendel, 2013), que se reconocen como factores de riesgo nutricional para el desarrollo de estas patologías (Brewer, 2009). Autores previos sugirieron que la interacción antagónica entre el Mo y Cu podría estar involucrada en el progreso de las complicaciones de la diabetes. Por lo tanto, el uso potencial del Mo como imitador de insulina requiere una investigación más profunda (Flores et al., 2011).

Se requieren estudios adicionales para esclarecer los mecanismos de acción del molibdato antes de considerar las posibilidades de una nueva clase de medicamentos basados en efectos metabólicos activados por el Mo o para el tratamiento de las complicaciones metabólicas de la diabetes.

En otro estudio, el tratamiento con molibdato, más allá de su conocido efecto reductor sobre la glucemia, evitó la reducción en la liberación vascular de los prostanoïdes vasodilatadores. Este podría ser uno de los mecanismos por los cuales el molibdato de sodio evita el aumento de la presión arterial causado por la sobrecarga de fructosa en ratas (Peredo et al., 2013).

12. Relación con la actividad física

Existe poca bibliografía referente a la relación entre Mo en deportistas. Entre los estudios existentes, podemos destacar los realizados por Maynar et al., (2018, 2019) los cuales observaron que los atletas muestran concentraciones séricas más altas de Mo que los sujetos sedentarios. Los autores indicaron que los mecanismos precisos que subyacen a estas respuestas inducidas por el ejercicio aún no están claros. Afirman, como se ha comentado anteriormente, que la enzima XO tiene un papel importante en la producción de ácido úrico en las situaciones de isquemia/reperfusión que ocurren durante la realización de ejercicio físico. La necesidad orgánica de producir esta enzima en atletas puede ser la razón de las concentraciones más altas de Mo, ya que sugieren que la enzima protege a las células contra los radicales libres producidos en las células musculares.

En otro estudio de Maynar, et al., (2018) donde lo analizaron por modalidad deportiva, observaron concentraciones más altas de Mo en deportistas anaeróbicos en comparación con deportistas aeróbicos. Los autores sugirieron que Mo participa en procesos de reducción de óxido como parte integral de varias enzimas como la XDH, que como se comentó anteriormente, cataliza la transformación de la hipoxantina a xantina y esta última en ácido úrico (Chan et al., 1998). Este proceso bioquímico aumenta en el metabolismo de los deportistas, especialmente entre los ejercicios anaeróbicos. Las concentraciones aumentadas de Mo facilitarían la formación de ácido úrico y disminuirían el daño causado por los aniones superóxido generados por la XO en los procesos de isquemia-reperfusión, situación inducida por actividades musculares de alta intensidad. Mas tarde, Maynar et al., (2020) observaron en eritrocitos menores concentraciones de Mo en deportistas (moderado y altamente entrenados) en comparación con el grupo control. Otro estudio donde investigaron el efecto del ejercicio aeróbico de resistencia de intensidad máxima en oligoelementos observó que los niveles de Mo en suero aumentaron significativamente justamente después del entrenamiento. Además, una hora después del entrenamiento, el nivel de Mo en suero no disminuyó significativamente (Otag et al., 2014).

Recientemente se han reportado mayores concentraciones de Mo en plasma y orina de deportistas masculinos en comparación con las deportistas femeninas (Toro-Román et al., 2022). Las altas concentraciones de Mo en plasma y orina podrían facilitar la formación de ácido úrico, evitando el daño de los radicales libres (aniones superóxido) generados por la XO en los procesos de isquemia-reperfusión generados durante el ejercicio físico de alta intensidad (Novotny y Peterson, 2018).

13. Referencias bibliográficas

Abumrad, N. N., Schneider, A. J., Steel, D., y Rogers, L. (1981). Amino acid intolerance during prolonged total parenteral nutrition reversed by molybdate therapy. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 34(11), 2551–2559.

Atwal, P. S., y Scaglia, F. (2016). Molybdenum cofactor deficiency. *Molecular Genetics and Metabolism*, 117(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/J.YMGME.2015.11.010>

Brewer, G. J. (2009). Risks of copper and iron toxicity during aging in humans. *Chemical Research in Toxicology*, 23(2), 319–326.

Brewer, G. J., Askari, F., Dick, R. B., Sitterly, J., Fink, J. K., Carlson, M., Kluin, K. J., y Lorincz, M. T. (2009). Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine. *Translational Research*, 154(2), 70–77.

Chan, S., Gerson, B., y Subramaniam, S. (1998). The role of copper, molybdenum, selenium, and zinc in nutrition and health. *Clinics in Laboratory Medicine*, 18(4), 673–685. [https://doi.org/10.1016/s0272-2712\(18\)30143-4](https://doi.org/10.1016/s0272-2712(18)30143-4)

Collier, R. W. (1985). Molybdenum in the Northeast Pacific Ocean. *Limnology and Oceanography*, 30(6), 1351–1354.

Collins, J. (2016). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press.

Coughlan, M. P. (1983). The role of molybdenum in human biology. *Journal of Inherited Metabolic Disease*, 6, 70–77.

Díaz Martínez, A. E., Alcaide Martín, M. J., y González-Gross, M. (2022). Basal Values of Biochemical and Hematological Parameters in Elite Athletes. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(5), 3059.

Molibdeno

Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis.

Europarc España. (2016). *Guía de buenas prácticas para el desarrollo de carreras por montaña en espacios naturales protegidos* (F. F. G. Bernáldez (ed.)). American Chemical Society. http://www.redeuroparc.org/system/files/shared/Publicaciones/EUROPAC_Manual12.pdf?utm_source=ep&utm_medium=body&utm_campaign=linktrack&utm_content=wysiwyg&

Flores, C. R., Puga, M. P., Wrobel, K., Sevilla, M. E. G., y Wrobel, K. (2011). Trace elements status in diabetes mellitus type 2: possible role of the interaction between molybdenum and copper in the progress of typical complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 91(3), 333–341.

Garattini, E., Fratelli, M., y Terao, M. (2009). The mammalian aldehyde oxidase gene family. *Human Genomics*, 4(2), 119–130. <https://doi.org/10.1186/1479-7364-4-2-119>

Goldberg, S., y Forster, H. (1998). Factors affecting Molybdenum adsorption by soils and minerals. *Soil Science*, 163(2), 109–114. <https://doi.org/10.1097/00010694-199802000-00004>.

Havemeyer, A., Lang, J., y Clement, B. (2011). The fourth mammalian molybdenum enzyme mARC: current state of research. *Drug Metabolism Reviews*, 43(4), 524–539. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.608682>

Hille, R. (2013). The molybdenum oxotransferases and related enzymes. *Dalton Transactions*, 42(9), 3029–3042.

Hille, R., Nishino, T., y Bittner, F. (2011). Molybdenum enzymes in higher organisms. *Coordination Chemistry Reviews*, 255(9–10), 1179–1205. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.11.034>

Huang, C.-H., Wang, C.-W., Chen, H.-C., Tu, H.-P., Chen, S.-C., Hung, C.-H., y Kuo, C.-H. (2021). Gender Difference in the Associations among Heavy Metals with Red Blood Cell Hemogram. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(1), 189.

Hunt, C. D., y Meacham, S. L. (2001). Aluminum, boron, calcium, copper, iron, magnesium, manganese, molybdenum, phosphorus, potassium, sodium, and zinc: Concentrations in common Western foods and estimated daily intakes by infants; toddlers; and male and female adolescents, adults and seniors. *Journal of the American Dietetic Association*, 101(9), 1058–1060.

Institute of Medicine. (2001). Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. In *National Academy of Medicine* (pp. 420–441). National Academies Press Washington, DC.

Johnson-Winters, K., Nordstrom, A. R., Davis, A. C., Tollin, G., y Enemark, J. H. (2010). Effects of large-scale amino acid substitution in the polypeptide tether connecting the heme and molybdenum domains on catalysis in human sulfite oxidase. *Metallomics*, 2(11), 766. <https://doi.org/10.1039/c0mt00021c>

Kander, M. C., Cui, Y., y Liu, Z. (2017). Gender difference in oxidative stress: a new look at the mechanisms for cardiovascular diseases. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, 21(5), 1024–1032.

Kelley, E. E., Khoo, N. K. H., Hundley, N. J., Malik, U. Z., Freeman, B. A., y Tarpey, M. M. (2010). Hydrogen peroxide is the major oxidant product of xanthine oxidase. *Free Radical Biology and Medicine*, 48(4), 493–498.

Leimkühler, S., Wuebbens, M. M., y Rajagopalan, K. V. (2011). The history of the discovery of the molybdenum cofactor and novel aspects of its biosynthesis in bacteria. *Coordination Chemistry Reviews*, 255(9–10), 1129–1144.

Lewis, R. C., Johns, L. E., y Meeker, J. D. (2016). Exploratory analysis of the potential relationship between urinary molybdenum and bone mineral density among adult men and women from NHANES 2007–2010. *Chemosphere*, 164, 677–682.

Maynar, M., Bartolomé, I., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2019). Influence of a 6-month physical training program on serum and urinary concentrations of trace metals in middle distance elite runners. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0322-7>

Maynar, M., Munoz, D., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J. J., Robles, M. C. C., Llerena, F., Muñoz, D., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J. J., Robles, M. C. C., y Llerena, F. (2018). Influence of an Acute Exercise Until Exhaustion on Serum and Urinary Concentrations of Molybdenum, Selenium, and Zinc in Athletes. *Biological Trace Element Research*, 186(2), 361–369. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1327-9>

Maynar, M., Grijota, F. J., Siquier-Coll, J., Bartolome, I., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2020). Erythrocyte concentrations of chromium, copper, manganese, molybdenum, selenium and zinc in subjects with different physical training levels. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 1–9.

Maynar, Marcos, Llerena, F., Grijota, F. J., Pérez-Quintero, M., Bartolomé, I., Alves, J., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2018). Serum concentration of cobalt, molybdenum and zinc in aerobic, anaerobic and aerobic-anaerobic sportsmen. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0233-z>

Mendel, R. R. (2013). Metabolism of molybdenum. In *Metallomics and the Cell* (pp. 503–528). Springer.

Mendel, R. R., y Kruse, T. (2012). Cell biology of molybdenum in plants and humans. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1823(9), 1568–1579.

Mills, C. F., y Bremner, I. (1980). Nutritional Aspects of Molybdenum in Animals. *Molybdenum and Molybdenum-Containing Enzymes*, 517–542. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-024398-6.50022-5>

Nielsen, F. H. (1999). Ultratrace minerals. *Modern Nutrition in Helath and Disease*, 284–303.

Novotny, J. A. (2011). Molybdenum nutriture in humans. *Journal of Evidence-Based Complementary y Alternative Medicine*, 16(3), 164–168.

Novotny, J. A., y Peterson, C. A. (2018). Molybdenum. *Advances in Nutrition*, 9(3), 272–273.

Novotny, J. A., y Turnlund, J. R. (2007). Molybdenum intake influences molybdenum kinetics in men. *The Journal of Nutrition*, 137(1), 37–42.

Otag, A., Hazar, M., Otag, I., Gürkan, A. C., y Okan, I. (2014). Responses of trace elements to aerobic maximal exercise in elite sportsmen. *Global Journal of Health Science*, 6(3), 90–96. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v6n3p90>

Panneerselvam, R. S., y Govindaswamy, S. (2002). Effect of sodium molybdate on carbohydrate metabolizing enzymes in alloxan-induced diabetic rats. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 13(1), 21–26.

Peredo, H. A., Andrade, V., Donoso, A. S., Lee, H. J., y Puyó, A. M. (2013). Sodium molybdate prevents hypertension and vascular prostanoid imbalance in fructose-overloaded rats. *Autonomic and Autacoid Pharmacology*, 33(3–4), 43–48.

Molibdeno

- Rovenko, B. M., Perkhulyn, N. V., Lushchak, V., Storey, J. M., Storey, K. B., y Lushchak, V. I. (2014). Molybdate partly mimics insulin-promoted metabolic effects in *Drosophila melanogaster*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology y Pharmacology*, 165, 76–82.
- Sardesai, V. M. (1993). Molybdenum: An Essential Trace Element. *Nutrition in Clinical Practice*, 8(6), 277–281. <https://doi.org/10.1177/0115426593008006277>
- Schwarz, G, y Belaidi, A. (2013). Molybdenum in Human Health and Disease. In *Metal ions in life sciences* (Vol. 13, pp. 415–450). https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_13
- Schwarz, G, Mendel, R., y Ribbe, M. (2009). Molybdenum cofactors, enzymes and pathways. *Nature*, 460(7257), 839.
- Schwarz, Guenter. (2016). Molybdenum cofactor and human disease. *Current Opinion in Chemical Biology*, 31, 179–187.
- Seldén, A. I., Berg, N. P., Söderbergh, A., y Bergström, B. E. O. (2005). Occupational molybdenum exposure and a gouty electrician. *Occupational Medicine*, 55(2), 145–148.
- Toro-Román, V., Robles-Gil, M. C., Muñoz, D., Bartolomé, I., Siquier-Coll, J., y Maynar-Mariño, M. (2022). Extracellular and Intracellular Concentrations of Molybdenum and Zinc in Soccer Players: Sex Differences. *Biology*, 11(12), 1710.
- Turnlund, J., Keyes, W., y Peiffer, G. (1995). Molybdenum absorption, excretion, and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(4), 790–796.
- Wadley, G. D., Nicolas, M. A., Hiam, D. S., y Mcconell, G. K. (2013). Xanthine oxidase inhibition attenuates skeletal muscle signaling following acute exercise but does not impair mitochondrial adaptations to endurance training. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 304, 853–862. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00568.2012>.-The
- Weast, R. C., Astle, M. J., y Beyer, W. H. (1988). *CRC handbook of chemistry and physics* (Vol. 69). CRC press Boca Raton, FL.
- Williams, R. J. P., y Da Silva, J. J. R. F. (2002). The involvement of molybdenum in life. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 292(2), 293–299.
- Wolinsky, I., y Driskell, J. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. CRC Press.

Capítulo 9.

Níquel

Prof. Dr. Francisco Javier Grijota Pérez

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Profesor en la facultad de Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura).

Prof. Dr. Ignacio Bartolomé Sánchez

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca). Profesor en la Facultad de Ciencias de la Salud (Universidad Isabel I de Burgos)

1. Utilización del elemento en la sociedad

El níquel (Ni) es un elemento con número atómico 28 situado en el grupo 10 de la tabla periódica. Es un metal de transición de color blanco con un ligerísimo tono amarillo, conductor de la electricidad y del calor, muy dúctil y maleable por lo que se puede laminar, pulir y forjar fácilmente, y presentando ferromagnetismo a temperatura ambiental (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

El Ni se ha utilizado ampliamente en el mundo industrial. Una gran proporción de Ni se encuentra presente en variedad de aleaciones metálicas para la industria aeronáutica y de enchapado. La mayor parte del Ni se utiliza en varias aleaciones que proporcionan resistencia a la oxidación y corrosión para el uso con ácidos y sales. El acero inoxidable usualmente contiene Ni en 8-10%, pudiendo llegar hasta el 30% (Driskell y Wolinsky, 2005).

2. Niveles medioambientales

Suelos de todo el mundo contienen Ni en un rango muy amplio, desde 0,2 a 450 mg Kg⁻¹. El rango común de los contenidos medios de Ni varía entre 19 y 22 mg Kg⁻¹, pero se han citado varios valores que oscilan entre 20 a 40 (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Las concentraciones de Ni en las aguas de los ríos del mundo varían de 0,15 a 10,39 µg L⁻¹, y el promedio es de 0,8 µg L⁻¹ (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

La concentración media de Ni en el aire de regiones remotas del mundo es de 60 ng m⁻³, y en regiones del mundo con mayor tasa de contaminación es de 90 ng m⁻³. Las concentraciones de Ni en el aire oscila bastante, de 0,9 a 120 ng m⁻³ en regiones rústicas y urbanas respectivamente (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

3. Fuentes de obtención

Entre las fuentes ricas en Ni se encuentran el chocolate, los frutos secos, las judías secas, los guisantes y los cereales. Las concentraciones de Ni son bajas en la carne, la leche y los productos lácteos. La ingesta diaria típica de Ni es de 70-260 µg (Nielsen, 1998).

4. Metabolismo

En general, se acepta que se absorbe menos del 10% del Ni ingerido con los alimentos por los seres humanos o los animales (Sigel y Sigel, 1988).

Cuando se ingiere Ni soluble en agua tras un ayuno nocturno, se absorbe hasta el 50% de la dosis, pero normalmente se aproxima al 20-25%. La absorción de Ni aumenta con la deficiencia de hierro, el embarazo y la lactancia (Sigel y Sigel, 1988). La homeostasis del Ni puede estar regulada parcialmente por la absorción desde el intestino.

Los mecanismos implicados en el transporte de Ni a través del intestino no se han establecido de forma concluyente, pero se cree que intervienen procesos tanto activos como pasivos. Se ha sugerido que parte del Ni se transporta a través de un sistema de transporte de hierro, y que el cobalto puede competir con estos elementos por el transporte (Tallkvist y Tjälve, 1998). El Ni se transporta en la sangre principalmente unido a la albúmina sérica. Pequeñas cantidades de Ni en el suero están asociadas a los aminoácidos histidina y ácido aspártico y a la α -2-macroglobulina (níqueloplasmina) (Tallkvist y Tjälve, 1998).

Las concentraciones medias de Ni en tejidos blandos humanos se estiman en $88 \mu\text{g Kg}^{-1}$. Sus concentraciones en los órganos varían mucho, con los valores medios más altos para el pulmón ($173 \mu\text{g Kg}^{-1}$) y más bajos para el páncreas ($34 \mu\text{g Kg}^{-1}$). En los fluidos humanos, las concentraciones medias de Ni son (en $\mu\text{g L}^{-1}$): sangre, 2,3; suero, 1,2; y orina, 0,9 (Reimann et al., 1998).

Aunque la excreción fecal de Ni (principalmente Ni no absorbido) es de 10 a 100 veces mayor que la excreción urinaria, la mayor parte de la pequeña fracción de Ni absorbido se excreta rápida y eficazmente a través del riñón en forma de complejos urinarios de bajo peso molecular. En seres humanos sanos, las concentraciones urinarias de Ni suelen oscilar entre 0,1 y $13,3 \mu\text{g/L}$ (Wolinsky y Driskell, 2005). El contenido de Ni en el sudor de los seres humanos es elevado (alrededor de $70 \mu\text{g/L}$), lo que apunta a una secreción activa de Ni por las glándulas sudoríparas (Omokhodion y Howard, 1994).

5. Funciones y mecanismos de acción

A pesar de su potencial de envenenamiento, el Ni juega un papel fundamental en los organismos vivos, revelando su naturaleza de doble cara tanto como elemento esencial como tóxico (Reilly, 2004). El Ni es un catalizador de importantes reacciones biológicas que está relacionada con su geometría de coordinación flexible, lo que hace de este metal un elemento muy versátil para muchas aplicaciones biológicas (Reilly, 2004). El Ni es un componente necesario en el sitio activo de varias metaloenzimas. Hasta el momento, se han identificado ocho enzimas microbianas que contienen Ni, que incluyen ureasa, hidrogenasa, CO deshidrogenasa, acetil-CoA sintasa, metil-CoM reductasa, Ni-superóxido dismutasa, acireductona dioxigenasa y glioxalasa I, mientras que algunas otras posibles enzimas de Ni están surgiendo enzimas dependientes (Przybyla et al., 1992).

El Ni se clasifica como un "elemento posiblemente esencial" para animales y humanos desde la década de 1970 (Zambelli y Ciurli, 2013). La deficiencia de Ni en humanos nunca se ha informado, ya que, en general, la ingesta humana de Ni supera con creces los requisitos, que se han estimado entre 5 y $50 \mu\text{g/día}$.

La amplia presencia de enzimas dependientes de Ni $2+$ en procariotas y eucariotas unicelulares plantea la posibilidad de que el Ni, que no es requerido por el propio cuerpo humano y animal, sea necesario para el desarrollo normal de la microflora intestinal, lo que afecta el metabolismo del huésped en una variedad de formas y es responsable de varias enfermedades metabólicas y cardiovasculares (Palmer et al., 2007).

La composición bacteriana está compuesta principalmente por Firmicutes y Bacteroidetes phyla e incluye Proteobacteria y Actinobacteria (Eckburg et al., 2005). Esta población entra en contacto con todos los nutrientes que se ingieren a través de la dieta, creando un equilibrio simbiótico con el huésped para la utilización de micronutrientes, incluidos los cofactores de iones metálicos. En particular, en el tracto intestinal humano, existen grandes poblaciones de células bacterianas con el potencial de unir y secuestrar metales que ingresan al cuerpo, como las del grupo *Lactobacillus* (Eckburg et al., 2005). Por lo tanto, se ha postulado que los microorganismos intestinales pueden desempeñar un papel en la protección del huésped de la potencial toxicidad de los iones metálicos ingeridos con la dieta, impidiendo su entrada al organismo desde el intestino, y este podría ser el caso también de los iones Ni $2+$ (Palmer et al., 2007).

6. Interacciones con otros nutrientes

6.1. Hierro

Se cree que la interacción entre el Ni y el Fe es un mecanismo común implicado en la toxicidad del Ni. La mayor parte de la interacción entre el Ni y el hierro se produce probablemente durante la absorción. Existen pruebas de que en la absorción del hierro intervienen mecanismos de transporte tanto activos como pasivos. El transporte activo de hierro a la superficie serosa es relativamente específico para el catión divalente, por lo que el ion férrico se absorbe por transporte pasivo. El transporte de Ni a través del epitelio de la mucosa aparentemente es un proceso impulsado por energía más que por simple difusión. Por ello, el Ni utiliza el sistema de transporte del hierro. Parece probable que la nutrición con hierro afecte a la absorción y las necesidades de Ni, y viceversa (Frieden, 2012).

Las pruebas de la interacción competitiva entre el Ni y el hierro durante la absorción incluyen los hallazgos de que la transferencia de Ni de la mucosa al lado seroso de los segmentos intestinales de ratas deficientes en hierro era elevada y que las ratas moderadamente anémicas deficientes en hierro absorbían aproximadamente 2,5 veces más Ni (Frieden, 2012).

7. Ingestas recomendadas

No se han establecido Ingestas Dietéticas Recomendadas ni Ingestas Adecuadas para el Ni (Russell et al., 2001). Los niveles máximos de ingesta tolerables establecidos para el Ni como sales solubles (mg/día) en los Estados Unidos y Canadá son para niños de 1 a 3 años (0,2), 4 a 8 años (0,3) y 9 a 13 años (0,6), y para adultos (1,0). Según los hallazgos en animales, una ingesta beneficiosa de níquel para los seres humanos sería $<100 \mu\text{g}/\text{día}$ y se ha sugerido que sea tan baja como $25\text{--}35 \mu\text{g}/\text{día}$. La mayoría de las personas logran esta ingesta porque las ingestas dietéticas diarias típicas de Ni son $>70 \mu\text{g}/\text{día}$. La Administración de Alimentos y Medicamentos no ha establecido los valores diarios de Ni que se utilizarán para fines de etiquetado de alimentos y suplementos dietéticos (Nielsen, 2021). Sin embargo, la ingesta dietética diaria típica de Ni es de 70 a $400 \mu\text{g}/\text{día}$ (Russell et al., 2001).

8. Deficiencia

Aunque existe debate sobre la esencialidad de Ni, se ha demostrado que cantidades nutricionales y supranutricionales de Ni tienen efectos beneficiosos sobre varios sistemas fisiológicos y bioquímicos aparentemente dañados en animales de experimentación privados de Ni en su dieta (Nielsen, 2021).

La deficiencia de Ni incluyen disminución de la producción y la motilidad de los espermatozoides, disminución de la fuerza y composición alterada de los huesos, aumento de los lípidos plasmáticos y disminución de la glucosa sérica, y disminución del estado y la utilización del hierro en ratas. Las cantidades nutricionales de Ni añadidas a una dieta sin Ni también aliviaron los sentidos especiales de visión, olfato y gusto deteriorados en ratas (Katko et al., 2008).

La importancia de este metal para animales y humanos ha sido comprobada evaluando el efecto de la deficiencia de Ni en animales. Las ratas criadas en ausencia o con poca abundancia de Ni presentan consecuencias muy graves, como disminución del crecimiento, niveles bajos de hemoglobina, recuentos de glóbulos rojos y actividad de varias enzimas hepáticas y renales, así como la presencia de urea, ATP y glucosa en suero, y también glucosa, glucógeno y triglicéridos en el hígado (Nielsen, 2021).

La deficiencia de Ni afecta la absorción de hierro del intestino y las concentraciones de varios metales, como Fe, Cu y Zn, también disminuyeron en el hígado de animales con deficiencia de Ni

(Nielsen, 2021). La deficiencia de Ni también da como resultado actividades específicas reducidas de muchas enzimas involucradas en el metabolismo de carbohidratos y aminoácidos.

9. Toxicidad

La toxicidad del Ni por vía oral es baja (Nielsen, 2021). Este hecho podría deberse a que la absorción intestinal con los alimentos es baja (<10%). La toxicidad potencialmente mortal del Ni a través de la ingesta oral es poco probable. En general, se necesitan ≥ 250 μg Ni/Kg de dieta para producir signos de toxicidad por Ni. Se ha encontrado que cantidades moderadas de Ni en la dieta exacerban las deficiencias de Fe y Cu en ratas (Nielsen, 2021).

10. Posible interés en deportistas

Los estudios sobre los efectos de Ni en humanos, y más concretamente en deportistas, son escasos. Existen pruebas de que el Ni dietético influye en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos en animales de experimentación (Wolinsky y Driskell, 2005). Algunos de los primeros estudios que sugieren que el Ni puede ser esencial mostraron que las ratas alimentadas con una dieta de 0,015 mg Ni/Kg, en comparación con las alimentadas con una dieta de 20 mg Ni/Kg, tenían actividades deprimidas de enzimas que degradan la glucosa en piruvato y enzimas que producen energía a través del ciclo del ácido cítrico; estas enzimas incluían la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa, isocitrato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa (Kirchgessner y Schnegg, 1980). Además, la glucosa, el glucógeno y los triglicéridos se redujeron en el hígado, y el ATP y la glucosa se redujeron en el suero de ratas alimentadas con una dieta baja en Ni.

Dado que las enzimas afectadas por la privación de Ni no son enzimas del Ni, no está claro el mecanismo a través del cual el Ni afecta al metabolismo de la glucosa y los lípidos. Sin embargo, dado que aparentemente el Ni puede afectar al metabolismo del hierro a través de mecanismos tanto fisiológicos como farmacológicos (Nielsen et al., 1984) y que el estado del hierro puede afectar al metabolismo energético, algunos de los cambios inducidos por la privación de Ni pueden haber sido causados por un estado o utilización deprimidos del hierro. Además, los efectos de la privación de Ni podrían haber sido causados en parte por un cambio en el metabolismo de la hormona tiroidea, ya que se ha demostrado que la privación de Ni disminuye las concentraciones de tiroxina, triyodotironina y tiroxina libre circulantes (Wolinsky y Driskell, 2005).

Por otro lado, existen pruebas de que el Ni tiene efectos beneficiosos sobre los huesos (Wolinsky y Driskell, 2005). Entre los primeros hallazgos que sugieren tal efecto se incluye que la privación de Ni aumenta la actividad de la fosfatasa alcalina hepática en ratas, disminuye el contenido de calcio y fósforo del fémur en ratas y disminuye la concentración de calcio en costillas, huesos carpianos y esqueleto en cerdos miniatura (Anke et al., 1974). Posteriormente, se descubrió que un alto contenido de Ni en la dieta (25 mg/Kg de dieta) mejoraba las variables de rotura ósea en pollos de engorde machos (Wolinsky y Driskell, 2005). El Ni aumentaba la energía de fractura por cizallamiento de la tibia y la fuerza de cizallamiento, la tensión y la energía de fractura del radio. Se observó que la privación de Ni disminuía las variables de rotura ósea: fuerza máxima y momento de inercia en ratas. No se han definido los mecanismos por los que el Ni afecta a la resistencia y composición óseas. Lo más probable es que la privación de Ni afecte a la matriz orgánica del hueso, ya que el Ni se incorporó principalmente en la fase orgánica de la calvaria de ratón *in vitro* (Wolinsky y Driskell, 2005).

11. Relación con la actividad física

Las investigaciones referentes a la influencia del ejercicio físico sobre las concentraciones de Ni son escasas. Se observaron incrementos en la excreción urinaria de Ni tras un partido de pádel (Bartolomé et al., 2016). Igualmente, en orina se reportaron incremento tras un periodo de entrenamiento en jugadores de fútbol americano, independientemente del nivel de exposición (Cauci et al., 2022). Por otro lado, no se observaron diferencias en las concentraciones séricas de Ni entre modalidades deportivas y un grupo control (Maynar et al., 2018).

12. Referencias bibliográficas

Anke, M., Grun, M., Dittrich, G., Groppel, B., y Hennig, A. (1974). Low nickel rations for growth and reproduction in pigs. En: Hoekstra, W.C., Suttle, J.W., Canther, H.E. and Mertz, W. (eds.), *Trace Element Metabolism in Animals-2*, (pp. 715-717). University Park Press.

Bartolomé, I., Córdoba, L., Crespo, C., Grijota, F., Maynar, M., y Muñoz, D. (2016). Effects of a paddle match on the urinary excretion of trace minerals in high-level players. *Science y Sports*, 31, 131-137. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2015.12.004>

Cauci, S., Tavano, M., Curcio, F., y Francescato, M. P. (2022). Biomonitoring of urinary metals in athletes according to particulate matter air pollution before and after exercise. *Environmental Science and Pollution Research*, 29(18), 26371-26384.

Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis.

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., Gill, S. R., Nelson, K. E., y Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, 308(5728), 1635-1638.

Frieden, E. (2012). *Biochemistry of the essential ultratrace elements* (Vol. 3). Springer Science y Business Media.

Kabata-Pendias, A., y Mukherjee, A. B. (2007). *Trace Elements from soil to human*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32714-1>

Katko, M., Kiss, I., Karpati, I., Kadar, A., Matyus, J., Csongradi, E., Posta, J., Paragh, G., Balla, J., y Kovacs, B. (2008). Relationship between serum nickel and homocysteine concentration in hemodialysis patients. *Biological Trace Element Research*, 124, 195-205.

Kirchgessner, M., y Schnegg, A. (1980). Biochemical and physiological effects of nickel deficiency. In *WHO*. Wiley.

Maynar, M., Llerena, F., Bartolomé, I., Alves, J., Robles, M.-C., Grijota, F.-J., y Muñoz, D. (2018). Seric concentrations of copper, chromium, manganese, nickel and selenium in aerobic, anaerobic and mixed professional sportsmen. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15, 8. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0212-4>

Nielsen, F. (2021). Nickel. *Advances in Nutrition*, 12(1), 281.

Nielsen, F. H. (1998). Ultratrace elements in nutrition: current knowledge and speculation. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 11(2-3), 251-274.

- Nielsen, F. H., Shuler, T. R., McLeod, T. G., y Zimmerman, T. J. (1984). Nickel influences iron metabolism through physiologic, pharmacologic and toxicologic mechanisms in the rat. *The Journal of Nutrition*, 114(7), 1280–1288.
- Omokhodion, F. O., y Howard, J. M. (1994). Trace elements in the sweat of acclimatized persons. *Clinica Chimica Acta*, 231(1), 23–28.
- Palmer, C., Bik, E. M., DiGiulio, D. B., Relman, D. A., y Brown, P. O. (2007). Development of the human infant intestinal microbiota. *PLoS Biology*, 5(7), e177.
- Przybyla, A. E., Robbins, J., Menon, N., y Peck Jr, H. D. (1992). Structure–function relationships among the nickel-containing hydrogenases. *FEMS Microbiology Reviews*, 8(2), 109–135.
- Reilly, C. (2004). *The Nutritional Trace Metals*. Blackwell Publishing Ltd.
- Reimann, C., de Caritat, P., Reimann, C., y de Caritat, P. (1998). Chemical Elements in the Environment. In *Factsheets for the Geochemist and Environmental Scientist*. Springer.
- Russell, R. M., Beard, J. L., Cousins, R. J., Dunn, J. T., Ferland, G., Hambidge, K. M., Lynch, S., Penland, J. G., Ross, A. C., y Stoecker, B. J. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc* (Institute of Medicine (US) (ed.)). National Academies Press (US). <https://doi.org/https://doi.org/10.17226/10026>
- Sigel, H., y Sigel, A. (1988). *Metal Ions in Biological Systems: Volume 23: Nickel and its Role in Biology* (Vol. 23). CRC Press.
- Tallkvist, J., y Tjälve, H. (1998). Transport of nickel across monolayers of human intestinal Caco-2 cells. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 151(1), 117–122.
- Wolinsky, I., y Driskell, J. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. CRC Press.
- Zambelli, B., y Ciurli, S. (2013). Nickel and human health. En Sigel A., Sigel, H., y Sigel R. (Eds.) *Interrelations between Essential Metal Ions and Human Diseases*, (Vol. 13, pp. 321–357). Springer. https://doi.org/10.1007/978-94-007-7500-8_10

Capítulo 10.

Selenio

Prof. Dr. Francisco Javier Alves Vas

Doctor en Ciencias del Deporte (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca).

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura).

1. Utilización del elemento en la sociedad

El selenio (Se) se puede encontrar en varias formas alotrópicas. El selenio amorfo existe en tres formas: la vítrea, negra, obtenida al enfriar rápidamente el Se líquido, funde a 180 °C y tiene una densidad de 4,28 g/cm³; la roja, coloidal, se obtiene en reacciones de reducción; el Se gris cristalino de estructura hexagonal, la forma más común, funde a 220,5 °C y tiene una densidad de 4,81 g/cm³; y la forma roja, de estructura monoclinica, funde a 221 °C y tiene una densidad de 4,39 g/cm³ (Reilly, 2004).

Se es un metaloide de la misma familia que el O y S. Está presente en la naturaleza y en los organismos en forma orgánica y/o inorgánica. Las principales formas orgánicas son la selenometionina y la selenocisteína. Las formas inorgánicas son selenito (SeO₃⁻²), seleniuro (Se²⁻), selenato (SeO₄⁻²) y el elemento Se (Mehdi et al., 2013). La mayoría de los tejidos de plantas y animales contienen trazas de Se ya que este mineral está muy extendido en la corteza terrestre, donde la concentración media es de 0,09 mg/Kg (Collins, 2016).

El Se es utilizado con diferentes aplicaciones, en la agricultura se emplea como aditivo en los alimentos de animales y como fertilizante artificial en suelos deficientes de Se. En la industria eléctrica y electrónica, Se es utilizado para la construcción de células fotoeléctricas e impresoras. Por último, en la industria farmacéutica, Se es utilizado en los champús anticaspa y como suplemento dietético (Reilly, 2004).

2. Niveles medioambientales

El contenido de Se de los productos obtenidos de animales refleja la cantidad del elemento consumido en su dieta, mientras que el contenido de Se de las plantas se ve afectado por el suelo donde se desarrollan. En suelos secos y alcalinos, el Se está presente en forma de selenatos, fácilmente solubles en agua y con una alta disponibilidad para su absorción por parte de las plantas (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Las aguas naturales suelen contener Se a un nivel <1 µg L⁻¹. Las concentraciones de Se en el agua de mar varían habitualmente entre 0,1 y 0,35 µg L⁻¹. La concentración media de Se en los océanos es de 0,2 µg L⁻¹ (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Por otro lado, las concentraciones de Se en la atmósfera son muy variables debido a fuentes diferenciadas: (i) evaporación desde el océano y la superficie del mar, (ii) erupción volcánica, y (iii) emisiones industriales. La concentración de Se en el aire sobre el Polo Sur es de 0,06 ng m⁻³ y el valor medio para el aire mundial de regiones remotas es de 0,2 ng m⁻³ (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

3. Fuentes de obtención

El contenido de Se de los cereales y hortalizas generalmente depende del contenido de Se en los suelos. Verduras como nabos, guisantes, judías, zanahorias, tomates, remolachas, patatas y pepinos contienen un máximo de 6 mg·g⁻¹ de Se (Mehdi et al., 2013). Las verduras como las cebollas y los espárragos pueden acumular hasta 17 µg/g. El ajo y las brassicáceas también pueden acumular Se de forma eficaz. Las frutas generalmente contienen solo cantidades bajas de Se, que rara vez superan los 10 µg/Kg. Las nueces de Brasil tienen altos niveles de proteína y son conocidas por sus concentraciones muy altas de Se (Navarro-Alarcon y Cabrera-Vique, 2008).

Del mismo modo, el contenido de Se de los alimentos de origen animal varía según la dieta de estos animales. El pollo, cerdo y cordero son las proteínas animales que presentan mayor cantidad de Se (Dumont et al., 2006).

4. Metabolismo

Solamente una fracción de Se es absorbido y transformado en una forma biológicamente disponible en el organismo (Cabañero et al., 2006). Las formas orgánicas de Se se absorben eficientemente en el intestino delgado a través de distintos mecanismos hasta completar entre un 70-90% en condiciones fisiológicas normales (Mehdi et al., 2013).

La eficiencia de la absorción intestinal de Se es mucho menor en los rumiantes que en las especies monogástricas. La absorción de SeO₃⁻² es del 80 % en aves y cerdos, mientras que en ovejas es solo del 29 %. Para la seleniometionina y selenato (SeO₄⁻²), la absorción es superior al 90 % en monogástricos. Estas diferencias parecen ser el resultado de la reducción de SeO₃⁻² y SeO₄⁻² en seleniuro Se⁻² que están menos disponibles en los rumiantes (Mehdi et al., 2013).

La absorción preintestinal de Se es insignificante. Por lo tanto, la absorción opera principalmente en el duodeno y el ciego. La absorción ocurre principalmente por transporte activo a través de una bomba de Na⁺. Los mecanismos de absorción intestinal del Se no son bien conocidos y parecen diferentes según la forma química del elemento (Mehdi et al., 2013).

Las formas orgánicas de Se (selenometionina y selenocisteína) siguen los mecanismos de absorción de aminoácidos. La selenometionina ingerida se absorbe en el intestino delgado mediante un mecanismo activo similar al utilizado para la metionina a través del sistema de transporte de aminoácidos neutros Na⁺ (Vendeland et al., 1994).

El SeO₃⁻² es captado por los eritrocitos y es reducido por el glutatión (GSH) y el glutatión reductasa. Después, es transportado en el plasma en forma de Se⁻² que se une selectivamente a la albúmina (Seale et al., 2018) y posteriormente se transporta al hígado. El Se es transportado por la sangre en forma de selenoproteína (Baltaci et al., 2016). El Se también se une a las globulinas α y β, que tienen una gran afinidad por Se, y a las LDL (lipoproteínas de baja densidad) y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad). Del 1 al 2 % de Se en el plasma está en la glutatión peroxidasa (GSH-Px) (Dubois y Belleville, 1988).

La cantidad total de Se en un organismo humano es aproximadamente entre 3 y 20 mg. En el organismo, la selenometionina constituye la reserva de Se y se almacena en los órganos y tejidos con una cantidad variable: 30 % en el hígado, 30 % en el músculo, 15 % en el riñón, 10 % en el plasma y 15 % en otros órganos (Mistry et al., 2012).

El porcentaje de eliminación de Se en la orina depende de la cantidad de Se ingerido, la forma química, la composición del alimento, el estado de Se y el porcentaje de filtración glomerular (Toro-Román, et al., 2022). La orina es la ruta dominante de excreción de Se en monogástricos. En rumiantes, la excreción urinaria de Se es generalmente baja. También, Se es excretado a través de las heces debido a una baja absorción intestinal (Yoneyama et al., 2008).

Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 1-140 µg/L, 3-60 µg/L (Heitland y Köster, 2006, 2021).

5. Funciones y mecanismos de acción

La importancia biológica esencial de Se está asociada con su presencia en proteínas y enzimas. Se han identificado varias enzimas dependientes de Se en las que el centro activo contiene Se en forma de fracción selenocisteína (Kieliszek et al., 2022).

Las selenoenzimas más conocidas son GSH-Px, la selenoproteína P y la tiroxina 5-desyodasa. GSH-Px y la selenoproteína P catalizan reacciones redox (Brigelius-Flohé y Flohé, 2017). Otras proteínas enzimáticas que están implicadas en funciones importantes de los organismos son la formiato deshidrogenasa, el ácido nicotínico hidroxilasa, la glicina reductasa y la tiolasa (Kieliszek, 2019).

GSH-Px es la primera selenoenzima identificada y consta de cuatro subunidades, cada una de las cuales contiene un átomo de Se en forma de selenocisteína. Este último es un agente antioxidante, perteneciente a los llamados captadores de ROS (Kieliszek et al., 2015). Esta enzima tiene un papel importante en la protección de los organismos contra la acción oxidativa de H₂O₂ y los peróxidos orgánicos. En presencia de glutatión, los peróxidos se reducen a compuestos de hidroxilo, es decir, alcohol o agua. A través de la eliminación de H₂O₂ del cuerpo, esta enzima protege los ácidos grasos, los glóbulos rojos y la hemoglobina contra la oxidación y protege los componentes celulares como las membranas celulares y el ácido desoxirribonucleico (ADN) de los efectos destructivos de la oxidación (Kieliszek et al., 2018). La actividad de GSH-Px es mayor en el hígado (65,6%), seguido de los eritrocitos (21,2%) y el músculo (6,1%) (Driskell y Wolinsky, 2005).

GSH-Px previene el llamado estrés oxidativo que conduce a diversas enfermedades (Kieliszek, 2019). Las propiedades antioxidantes tanto de la enzima como del Se y su efecto protector contra el ADN se utilizan en terapias contra el cáncer. El Se, al neutralizar el efecto negativo de las aflatoxinas, reduce su efecto cancerígeno y teratogénico e inhibe el crecimiento de células cancerosas (Cai et al., 2019). Potencialmente, los mecanismos anticancerígenos de la interacción de Se se relacionan con la introducción de cambios en el metabolismo de los carcinógenos, el cambio del mecanismo de interacción entre los carcinógenos y el ADN, el aumento de la cantidad de glutatión, la intensificación de los procesos de desintoxicación, la ralentización selectiva del metabolismo energético en las células tumorales, la modificación de la permeabilidad de las membranas celulares, y estimulando el sistema inmunológico del organismo (Hatfield et al., 2017).

La glutatión reductasa es otra enzima que contiene Se. Esta enzima cataliza el proceso de reducción de la forma oxidada del glutatión a una forma reducida, estando involucrada en la descomposición de peróxidos orgánicos e hidrógeno. La glutatión reductasa es responsable del mantenimiento del nivel adecuado de glutatión reducido para proteger las células de la acumulación de peróxido y su daño (Kieliszek, 2019).

De todos los órganos del cuerpo humano, el mayor contenido de Se por unidad de masa se encuentra en la glándula tiroidea. El Se influye sobre la síntesis, la activación y el metabolismo adecuados de las hormonas tiroideas. Es un componente de la tiroxina 5-desyodasa. Esta enzima es responsable de la catalización de la desyodación de la tiroxina a su forma activa conocida como 3,3,5-triyodotironina. La desyodación ocurre en los tejidos periféricos, particularmente en los riñones, el hígado y los músculos esqueléticos. Este proceso puede estar desregulado por la deficiencia de Se en el organismo. Esto indica el importante papel del Se en el metabolismo adecuado de las hormonas tiroideas. En el diagnóstico de enfermedades tiroideas se deben considerar los niveles de este elemento (Driskell y Wolinsky, 2005).

El Se es un micronutriente que es importante para la reproducción masculina y femenina (Kieliszek et al., 2022). El factor principal en el mantenimiento de la fertilidad masculina es el daño oxidativo de los espermatozoides, mientras que el Se protege a los espermatozoides de esta destrucción y, como resultado, actúa como un factor clave en el mantenimiento de la fertilidad masculina (Chen et al., 2013). La baja concentración de Se puede aumentar la susceptibilidad de los espermatozoides a los radicales libres, lo que puede alterar los procesos bioquímicos que tienen lugar en el acrosoma (Alabi et al., 2000).

Durante muchos años, ha aumentado el interés por el papel del Se en trastornos médicos y neurológicos. Además, se afirmó en algunos estudios con animales que los cambios en el nivel de compuestos que contienen Se afectan la actividad metabólica de los neurotransmisores (Castaño et al., 1997).

6. Interacciones con otros nutrientes

6.1. Azufre

El azufre disminuye la absorción de Se (Eroglu et al., 2012) a una concentración superior a 2,4 g/Kg. De manera similar, la concentración de Se hepático se reduce cuando el contenido de azufre de la dieta es superior a 2,15 a 4,0 g/Kg (Kieliszek et al., 2022).

6.2. Vitamina E

La vitamina E y el Se funcionan como antioxidantes sinérgicos. Muchos de los signos y síntomas de una doble deficiencia de estos dos nutrientes pueden prevenirse o mejorarse mediante la administración de suplementos de cualquiera de ellos (Yang et al., 1988).

La sinergia de Se con la vitamina E otorga los mejores resultados en la protección de los órganos contra los efectos destructivos de los radicales libres. La combinación de estos compuestos protege eficazmente las mitocondrias, el citocromo y las membranas microsómicas de la oxidación de los ácidos grasos, lo que determina el crecimiento y la fertilidad adecuados. La administración combinada de Se y vitamina E produce un efecto inmunoestimulador (Kieliszek, 2019).

6.3. Vitamina C

Se también actúa de forma sinérgica con la vitamina C como antioxidante. La tiorredoxina reductasa dependiente del Se ayuda a proteger la célula de los oxidantes y cataliza la regeneración del ácido ascórbico a partir del ácido dehidroascórbico (Robinson et al., 1985). Sin embargo, en lo que respecta a la absorción de Se, cuando se tomaba $\text{SeO}_3^{-2} \text{Na}$ por vía oral, una comida ligera tenía poco efecto sobre la absorción del Se. Sin embargo, 200 mL de zumo de naranja mejoraban ligeramente la absorción, pero la disponibilidad de SeO_3^{-2} se reducía casi a cero cuando se tomaba con 1 g de vitamina C (Robinson et al., 1985).

6.4. Yodo

Los efectos de la deficiencia de I pueden verse exacerbados por la deficiencia de Se debido al papel que desempeña Se en las deiodinasas de yodotironina que convierten la tiroxina en triyodotironina activa. La utilización sistémica del I se ve afectada en sujetos con deficiencia de Se (Driskell y Wolinsky, 2005).

6.5. Riboflavina

La riboflavina es necesaria para garantizar niveles adecuados de glutatión reducido para el ciclo de la GSH-Px. En los cerdos, un suplemento de riboflavina hizo que la actividad de la GSH-Px en

los riñones, los músculos, el corazón y el cerebro aumentara cuando los cerdos recibieron SeO_3^{2-} Na (Parsons et al., 1985).

7. Ingestas recomendadas

Los valores estimados resultantes para la ingesta de Se son 70 $\mu\text{g}/\text{día}$ para hombres y 60 $\mu\text{g}/\text{día}$ para mujeres (Kipp et al., 2015). En particular, estos valores de referencia se calculan para adultos de peso normal y varía en función de la etapa evolutiva. Los valores estimados resultantes para la ingesta de Se en niños son: 1 a 4 años 15 $\mu\text{g}/\text{día}$; de 4 a menores de 7 años 20 $\mu\text{g}/\text{día}$; de 7 a menores de 10 años 30 $\mu\text{g}/\text{día}$; de 10 a menores de 13 años 45 $\mu\text{g}/\text{día}$ y de 13 a menores de 15 años de edad 60 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Kipp et al., 2015). El nivel máximo tolerable para adultos se establece en 400 $\mu\text{g}/\text{día}$.

La ingesta excesiva de Se podría ser perjudicial. Sin embargo, cantidades inadecuadas podrían aumentar el estrés oxidativo inducido por el ejercicio físico (Heffernan, 2019). Previamente, se informó que los atletas requieren una mayor ingesta de Se para aumentar la funcionalidad y la actividad de los sistemas antioxidantes (Margaritis et al., 2005). Además, la respuesta adaptativa del sistema antioxidante endógeno al entrenamiento físico también depende de factores nutricionales (Margaritis et al., 2003).

Un estudio realizado en 553 atletas de élite observó deficiencias en la ingesta de Se (Wardenaar et al., 2017). Sin embargo, en otro estudio se informó que, de 304 atletas representantes de los equipos nacionales portugueses en 13 deportes (ciclismo, atletismo, triatlón, gimnasia, rugby, baloncesto, voleibol, judo, natación, béisbol, balonmano, boxeo y esgrima), solo el 1% no ingerían las cantidades recomendadas de Se (de Sousa et al., 2016).

8. Valoración corporal

El estado de Se puede evaluarse utilizando una variedad de métodos que incluyen la medición del Se en la sangre, el plasma, el suero, la orina, los glóbulos rojos, las plaquetas, el cabello y las uñas (Thomson, 2004). El estado también puede evaluarse utilizando una prueba funcional como GSH-Px de la sangre, el plasma o los glóbulos rojos.

8.1. Plasma y suero

El Se plasmático o sérico refleja el estado a corto plazo. Se plasmático es el marcador más utilizado en la literatura, aunque generalmente no se considera un biomarcador ideal del estado del Se (Ashton et al., 2009). La sensibilidad del Se plasmático a las variaciones en el estado del Se no está clara (Neve, 1995). La interpretación de los resultados podría ser difícil en participantes con una respuesta inflamatoria sistémica (Duncan et al., 2012).

8.2. Sangre

La concentración de Se en sangre se considera generalmente una medida útil tanto del estado como de la ingesta de Se (Thomson, 2004). Se eritrocitario refleja el estado a más largo plazo, debido a la incorporación de Se durante la síntesis de estas células.

8.3. Orina

La excreción urinaria diaria está estrechamente relacionada con Se plasmático y la ingesta dietética en poblaciones con bajo nivel de Se (Griffiths y Thomson, 1974). Por lo tanto, puede utilizarse para evaluar el estado del Se reflejando la ingesta dietética reciente (Robinson et al., 1973).

8.4. Cabello y uñas

El cabello y las uñas de los pies se han utilizado para evaluar el estado de Se a largo plazo en estudios epidemiológicos, lo que ofrece la ventaja de un almacenamiento de muestras simple y de bajo costo. Su análisis requiere una limpieza cuidadosa, con especial preocupación por el cabello en cuanto a si los sujetos pueden haber usado champús anticaspa que contienen sulfuro de Se (Combs Jr, 2015).

8.5. Selenoproteínas

La medición de las selenoproteínas individuales proporciona información más precisa y útil que Se total por sí solo (Patching y Gardiner, 1999). Aun así, la determinación de la concentración de una sola selenoproteína puede ser insuficiente y engañosa. Las estrechas relaciones entre las actividades de la GPx plasmática y de la GPx eritrocitaria con las concentraciones totales de Se son útiles para la evaluación en personas con un estado relativamente bajo (Neve, 1991).

9. Deficiencia

La deficiencia prolongada de Se en el organismo humano conduce a enfermedades graves. La deficiencia de este elemento afecta negativamente el funcionamiento del sistema cardiovascular y puede ser una causa directa de infarto de miocardio (Shahid et al., 2018).

El déficit de Se es asociado con enfermedades como Keshan y Kashin-Beck. Estas enfermedades se identificaron por primera vez en mujeres en edad fértil y niños en el área de China, donde se encontró una cantidad muy baja de Se en el suelo y los cultivos. Durante la enfermedad de Keshan, se observa la degeneración del músculo cardíaco. En el caso de Kashin-Beck, se informa que la osteoartritis conduce a la degeneración del cartilago en las articulaciones de los brazos o las piernas (Kieliszek, 2019).

La deficiencia de Se en la dieta diaria puede afectar negativamente el funcionamiento del sistema nervioso (Steinbrenner y Sies, 2013). Entre las personas con deficiencia de Se, se observa el desarrollo de depresión o intensificación de la ansiedad o el Alzheimer (Pillai et al., 2014). También, este elemento se considera crucial en la reducción de la virulencia del virus de la inmunodeficiencia humana y en la disminución de la progresión del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (Lipinski, 2005).

Cubrir la demanda de Se reduce el riesgo de cáncer (Kieliszek, 2019). El Se, a través de la glutatión reductasa, peroxidasa y otras selenoproteínas, controla el funcionamiento de sustancias caracterizadas por su actividad antioxidante, desempeñando así un papel clave en la protección del organismo (Lammi y Qu, 2018).

Como se ha comentado anteriormente, el estatus de Se afecta el funcionamiento de la glándula tiroidea (Ventura et al., 2017). Los cambios en la función tiroidea resultantes de una cobertura insuficiente de la demanda de este elemento pueden provocar un empeoramiento del estado de ánimo, así como un deterioro del comportamiento y las funciones cognitivas (Kieliszek, 2019).

10. Toxicidad

El exceso de Se puede ser tóxico para el organismo. Rara vez se observa intoxicación aguda por Se. Tanto las formas orgánicas como las inorgánicas de Se pueden ejercer un efecto tóxico sobre el organismo (Nuttall, 2006). La toxicidad del Se está asociada con la inhibición competitiva entre el Se y el S. El Se puede sustituir al S en los aminoácidos (cisteína y metionina), mientras que los compuestos inorgánicos desplazan al S durante la síntesis de los ácidos mercaptúricos y durante la reacción de SeO_3^{2-} con los grupos tiol (Kieliszek, 2019). Como resultado, se observan enzimas y moléculas de proteína distorsionadas y disfuncionales que provocan la aparición de alteraciones

en el funcionamiento bioquímico de la célula (Kieliszek et al., 2015). Los síntomas del envenenamiento por Se causan pérdida de cabello y lesiones en la piel y las uñas (Kieliszek, 2019). Otros síntomas de intoxicación por Se son anemia, tos seca, fiebre e hipersalivación. El envenenamiento conduce a una mayor permeabilidad de los capilares y nefrosis (Aldosary et al., 2012).

11. Diferencias entre sexos

Un estudio analizó las concentraciones séricas de Se en más de 13000 sujetos franceses de diferentes rangos de edad y sexo, reportando que las mujeres presentaban concentraciones séricas de Se significativamente inferiores a las de los hombres (Arnaud et al., 2006). Además, en ambos sexos, la concentración sérica de Se aumentaba con el consumo de alcohol, carne y pescado, y disminuía con el tabaquismo. Por otro lado, en las mujeres premenopáusicas, la concentración sérica de Se fue mayor en las usuarias de píldoras anticonceptivas que en las no usuarias. Estos resultados concuerdan con los reportados por otros autores (Bizerea-Moga et al., 2021; Clark et al., 2007).

Las diferencias entre sexos en las concentraciones de Se han sido atribuidas a las diferencias en el peso corporal, el estado hormonal y los hábitos alimentarios (Alfthan y Neve, 1996). También, el estado hormonal puede explicar en parte las diferencias observadas entre el sexo y la edad. De hecho, las mujeres posmenopáusicas muestran concentraciones de Se en suero más elevadas que las mujeres premenopáusicas (Arnaud et al., 2006). Sin embargo, como informó Verlinden et al., (1983), las mujeres que tomaban anticonceptivos orales presentaban concentraciones de Se en suero más altas que otros grupos premenopáusicos. Esta observación concuerda con la fuerte relación positiva entre los estrógenos plasmáticos y las concentraciones de Se en plasma (Smith et al., 2000).

12. Posible interés en deportistas

El papel biológico principal del Se en el deportista radica en dos propiedades fundamentales: (i) la función antioxidante protectora del daño oxidativo; y (ii) inmunomodulación. Estas propiedades de Se pueden ser potencialmente aplicables para mejorar el rendimiento deportivo y la recuperación del entrenamiento entre individuos físicamente activos (Fernández-Lázaro et al., 2020). La mayor parte de la investigación dedicada a la influencia de Se durante el ejercicio físico se ha centrado en el papel del Se en la enzima antioxidante GSH-Px que, utilizando el GSH, convierte el H_2O_2 en agua y la glutatión reductasa (Margaritis et al., 2005).

Durante el ejercicio físico, el consumo de oxígeno aumenta entre 10 y 15 veces por encima de los valores de reposo y puede desencadenar una producción elevada de ROS. Bajo condiciones fisiológicas, los sistemas antioxidantes (sistemas enzimáticos y no enzimáticos) neutraliza los efectos nocivos de ROS (Powers y Hamilton, 1999). La familia de las selenoproteínas está codificada por 25 genes (Fernández-Lázaro et al., 2020), y dos de estos genes codifican la enzima GSH-Px y la enzima glutatión reductasa. Estas enzimas comprenden el ciclo redox del GSH, probablemente un sistema antioxidante fisiológico esencial (Nikolaidis y Jamurtas, 2009). El GSH sirve como sustrato de GSH-Px para evitar la degradación de las estructuras celulares, reduciendo la acción de los radicales libres y los peróxidos lipídicos. La glutatión reductasa permite mantener concentraciones de glutatión en la célula, no solo para ser utilizado por la GSH-Px en la eliminación de peróxidos sino también para detoxificar ROS.

En circunstancias de consumo elevado de oxígeno, como el ejercicio intenso, las ROS pueden exceder la capacidad antioxidante del cuerpo para neutralizarlas (Baltaci et al., 2016). Probablemente, el riesgo de daño celular causado por los radicales libres pueda verse atenuado por la acción de las enzimas antioxidantes del músculo esquelético. Los radicales libres pueden causar lesiones en las membranas celulares del músculo esquelético (Nikolaidis y Jamurtas, 2009).

En los tejidos que experimentan isquemia durante el ejercicio, la reperfusión y la reoxigenación contribuyen a una explosión de producción de ROS. Cuando los ácidos grasos poliinsaturados de la biomembrana se ven afectados por las ROS en condiciones aeróbicas, se produce una reacción en cadena peroxidativa que provoca un aumento de la excreción de etano y pentano en el aire espirado y un aumento de los niveles de malondialdehído (Driskell y Wolinsky, 2005).

En los atletas, diferentes factores etiológicos como la pérdida gastrointestinal, el aumento de la pérdida de Se a través del sudor y la orina, la malabsorción intestinal y la desnutrición pueden explicar el agotamiento del almacenamiento de Se, lo que puede conducir a deficiencias en Se (Fernández-Lázaro et al., 2020). Como resultado de estudios epidemiológicos, se concluyó que la deficiencia moderada de Se en la dieta diaria influye en el desarrollo de enfermedades resultantes de una inmunidad reducida (Kieliszek et al., 2022).

Se, a través de la glutatión reductasa y otras selenoproteínas, controla el funcionamiento de sustancias caracterizadas por su actividad antioxidante, desempeñando así un papel clave en la protección del organismo. La participación de Se en las rutas metabólicas asociadas con la protección de las células contra el estrés oxidativo provoca cambios en la actividad de las selenoproteínas. La expresión de selenoproteína está regulada por la concentración de este elemento (Lammi y Qu, 2018).

Informes de investigadores previos indicaron una relación entre el Se, la actividad antioxidante y el ejercicio. Ji et al., (1988) estudiaron el efecto de la deficiencia de Se en las enzimas oxidantes del hígado y el músculo esquelético en el ejercicio crónico y agudo y establecieron que la deficiencia de Se disminuía las concentraciones de GPx en el hígado y el músculo (Baltaci et al., 2016). También, es sabido que la deficiencia de Se provoca fatiga muscular en individuos que hacían ejercicio físico (Millias et al., 2006). Se observó que los niveles de selenoproteína que disminuían como resultado de la deficiencia de Se se correlacionaban con varias patologías musculares (Hornberger et al., 2003).

13. Relación con la actividad física

Son diversos los artículos que analizan la influencia del ejercicio físico en las concentraciones de Se.

Como se ha comentado anteriormente, el Se forma parte de la GSH-Px, una enzima fundamental en el sistema de defensa antioxidante celular, ya que descompone los hidroperóxidos lipídicos y el peróxido de hidrógeno en presencia de glutatión reducido. Este proceso ayuda a prevenir la peroxidación de los lípidos inducida por el ejercicio físico y compensar el grado de daño celular con mayor probabilidad en los tejidos activos (tales como los músculos) o tejidos susceptibles de una disminución de flujo sanguíneo que produzca una isquemia local (Baltaci et al., 2016b).

En el estudio de Mena et al., (1991) se observó un incremento en la actividad glutatión peroxidasa en los eritrocitos de ciclistas profesionales, guardando esta relación con el grado de entrenamiento. En este sentido, Maynar et al., (2018) encontraron concentraciones séricas significativamente más bajas en los atletas de resistencia respecto al grupo control. Igualmente, Maynar et al., (2019) reportaron menores concentraciones sérica de Se en atletas antes y después de un programa de entrenamiento de 6 meses en comparación con un grupo control. Igualmente, Toro-Román et al., (2022) reportaron menores concentraciones eritrocitarias y plaquetarias en futbolistas en comparación con un grupo control. Cuando se les sometía a una prueba de esfuerzo en los atletas hasta la extenuación produjo en éstos una disminución muy significativa en las concentraciones séricas, sin cambios significativos en la eliminación urinaria del elemento (Maynar et al., 2018). Una producción aumentada de GSH-Px y una síntesis importante de otras selenoproteínas podría ser una justificación razonable de los valores más bajos de Se entre los deportistas.

Akil et al., (2011) indicaron que el incremento en la producción de radicales libres y de lactato debido a un ejercicio agudo de natación en ratas puede ser disminuido con la suplementación de Se. Se ha evidenciado que deportistas sometidos a programas de entrenamiento muy intensos de forma continuada, principalmente en los atletas de resistencia, están sometidos a elevados niveles de estrés físico y psicológico que les ocasiona una supresión de la función inmune, siendo más susceptibles a padecer enfermedades leves infecciosas (Gleeson, 2006), por tanto, una suplementación con Se podría ser beneficioso para mejorar su sistema inmune.

El Se es necesario para el metabolismo normal de la testosterona y la morfología testicular normal, pudiendo estar implicadas las hormonas hipofisarias LH y FSH en la regulación de este elemento esencial, ello podría explicar la presencia de varias selenoproteínas en las gónadas masculinas, así, en animales hipofisectomizados el contenido de Se en los testículos atróficos era aproximadamente la tercera parte que en los animales controles (Behne et al., 1996; Behne et al., 2010).

La testosterona es una hormona esteroidea que tiene un efecto anabolizante sobre los tejidos, se ha evidenciado una disminución en sus concentraciones basales (entre un 20-40%) en deportistas de resistencia durante periodos de entrenamiento o competiciones (Hackney, 2008). Por tanto, la suplementación de Se podría estar recomendada en estos deportistas para atenuar el déficit de este elemento, que podría conllevar una mejora en la producción de testosterona para mantener unos niveles adecuados, y así poder disminuir el catabolismo muscular producido por el entrenamiento.

14. Referencias bibliográficas

Akil, M., Gurbuz, U., Bicer, M., Sivrikaya, A., Mogulkoc, R., y Baltaci, A. K. (2011). Effect of selenium supplementation on lipid peroxidation, antioxidant enzymes, and lactate levels in rats immediately after acute swimming exercise. *Biological Trace Element Research*, 142(3), 651–659. <https://doi.org/10.1007/s12011-010-8785-z>

Alabi, N. S., Beilstein, M. A., y Whanger, P. D. (2000). Chemical forms of selenium present in rat and ram spermatozoa. *Biological Trace Element Research*, 76(2), 161–173.

Aldosary, B. M., Sutter, M. E., Schwartz, M., y Morgan, B. W. (2012). Case series of selenium toxicity from a nutritional supplement. *Clinical Toxicology*, 50(1), 57–64.

Alfthan, G., y Neve, J. (1996). Reference values for serum selenium in various areas evaluated according to the TRACY protocol. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 10(2), 77–87.

Arnaud, J., Bertrais, S., Roussel, A. M., Arnault, N., Ruffieux, D., Favier, A., Berthelin, S., Estaquio, C., Galan, P., y Czernichow, S. (2006). Serum selenium determinants in French adults: the SU. VI. M. AX study. *British Journal of Nutrition*, 95(2), 313–320.

Ashton, K., Hooper, L., Harvey, L. J., Hurst, R., Casgrain, A., y Fairweather-Tait, S. J. (2009). *Methods of assessment of selenium status in humans: a systematic review*. *Am J Clin Nutr*, 89(6), 2025s–2039s. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27230F>

Baltaci, A., Mogulkoc, R., Akil, M., y Bicer, M. (2016a). Review - Selenium - Its metabolism and relation to exercise. *Pak J Pharm Sci*, 29(5), 1719–1725. <http://dx.doi.org/>

Baltaci, A., Mogulkoc, R., Akil, M., y Bicer, M. (2016b). Selenium - Its metabolism and relation to exercise. *Pak J Pharm Sci*, 29(5), 1719–1725.

Behne, D., Weiler, H., y Kyriakopoulos, A. (1996). Effects of selenium deficiency on testicular morphology and function in rats. *Reproduction*, 106(2), 291–297.

- Behne, Dietrich, Alber, D., y Kyriakopoulos, A. (2010). Long-term selenium supplementation of humans: Selenium status and relationships between selenium concentrations in skeletal muscle and indicator materials. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 24(2), 99–105. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2009.12.001>
- Bizerea-Moga, T. O., Pitulice, L., Bizerea-Spiridon, O., y Moga, T. V. (2021). Evaluation of serum selenium status by age and gender: A retrospective observational cohort study in western Romania. *Nutrients*, 13(5), 1497.
- Brigelius-Flohé, R., y Flohé, L. (2017). Selenium and redox signaling. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 617, 48–59.
- Cabañero, A. I., Madrid, Y., y Cámara, C. (2006). Selenium long-term administration and its effect on mercury toxicity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 54(12), 4461–4468.
- Cai, Z., Zhang, J., y Li, H. (2019). Selenium, aging and aging-related diseases. *Aging Clinical and Experimental Research*, 31(8), 1035–1047.
- Castaño, A., Ayala, A., Rodríguez-Gómez, J. A., Herrera, A. J., Cano, J., y Machado, A. (1997). Low selenium diet increases the dopamine turnover in prefrontal cortex of the rat. *Neurochemistry International*, 30(6), 549–555.
- Chen, Y., Prabhu, K., y Mastro, A. (2013). Is selenium a potential treatment for cancer metastasis? *Nutrients*, 5(4), 1149–1168.
- Clark, N., Teschke, K., Rideout, K., y Copes, R. (2007). Trace element levels in adults from the west coast of Canada and associations with age, gender, diet, activities, and levels of other trace elements. *Chemosphere*, 70(1), 155–164.
- Collins, J. (2016). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press.
- Combs Jr, F. (2015). Biomarkers of selenium status. *Nutrients*, 7(4), 2209–2236.
- Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis.
- Dubois, F., y Belleville, F. (1988). Selenium: physiologic role and value in human pathology. *Pathologie-Biologie*, 36(8), 1017–1025.
- Dumont, E., Vanhaecke, F., y Cornelis, R. (2006). Selenium speciation from food source to metabolites: a critical review. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 385(7), 1304–1323.
- Duncan, A., Talwar, D., McMillan, D. C., Stefanowicz, F., y O'Reilly, D. S. J. (2012). Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 95(1), 64–71.
- Eroglu, C., Unal, D., Cetin, A., Orhan, O., Sivgin, S., y Oztürk, A. (2012). Effect of serum selenium levels on radiotherapy-related toxicity in patients undergoing radiotherapy for head and neck cancer. *Anticancer Research*, 32(8), 3587–3590.
- Fernández-Lázaro, D., Fernandez-Lazaro, C. I., Mielgo-Ayuso, J., Navascués, L. J., Córdova Martínez, A., y Seco-Calvo, J. (2020). The Role of Selenium Mineral Trace Element in Exercise: Antioxidant Defense System, Muscle Performance, Hormone Response, and Athletic Performance. A Systematic Review. *Nutrients*, 12(6), 1790.

- Gleeson, M. (2006). Immune system adaptation in elite athletes. *Current Opinion in Clinical Nutrition y Metabolic Care*, 9(6), 659–665.
- Griffiths, N. M., y Thomson, C. D. (1974). Selenium in whole blood of New Zealand residents. *The New Zealand Medical Journal*, 80(523), 199–202.
- Hackney, A. C. (2008). Effects of endurance exercise on the reproductive system of men: the “exercise-hypogonadal male condition.” *Journal of Endocrinological Investigation*, 31(10), 932–938.
- Hatfield, D. L., Carlson, B. A., Tsuji, P. A., Tobe, R., y Gladyshev, V. N. (2017). Selenium and cancer. *In Molecular, genetic, and nutritional aspects of major and trace minerals* (pp. 463–473). Elsevier.
- Heffernan, S., Horner, K., De Vito, G., y Conway, G. E. (2019). The role of mineral and trace element supplementation in exercise and athletic performance: a systematic review. *Nutrients*, 11(3). <https://doi.org/10.3390/nu11030696>
- Heitland, P., y Köster, H. D. (2006). Biomonitoring of 37 trace elements in blood samples from inhabitants of northern Germany by ICP–MS. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 20(4), 253–262.
- Heitland, P., y Köster, H. D. (2021). Human Biomonitoring of 73 elements in blood, serum, erythrocytes and urine. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 64, 126706.
- Ji, L. L., Stratman, F. W., y Lardy, H. A. (1988). Antioxidant enzyme systems in rat liver and skeletal muscle: influences of selenium deficiency, chronic training, and acute exercise. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 263(1), 150–160.
- Kabata-Pendias, A., y Mukherjee, A. B. (2007). *Trace Elements from soil to human*.
- Kieliszek, M. (2019). Selenium–fascinating microelement, properties and sources in food. *Molecules*, 24(7), 1298.
- Kieliszek, M., Bano, I., y Zare, H. (2022). A comprehensive review on selenium and its effects on human health and distribution in Middle Eastern countries. *Biological Trace Element Research*, 200(3), 971–987.
- Kieliszek, M., Błażejczak, S., Gientka, I., y Bzducha-Wróbel, A. (2015). Accumulation and metabolism of selenium by yeast cells. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 99(13), 5373–5382.
- Kieliszek, M., Błażejczak, S., Piwowarek, K., y Brzezicka, K. (2018). Equilibrium modeling of selenium binding from aqueous solutions by *Candida utilis* ATCC 9950 yeasts. *Biotech*, 8(9), 1–13.
- Kipp, A. P., Strohm, D., Brigelius-Flohé, R., Schomburg, L., Bechthold, A. ea, Leschik-Bonnet, E., Hesecker, H., y (DGE, G. N. S. (2015). Revised reference values for selenium intake. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 32, 195–199.
- Lammi, M. J., y Qu, C. (2018). Selenium-related transcriptional regulation of gene expression. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(9), 2665.
- Lipinski, B. (2005). Rationale for the treatment of cancer with sodium selenite. *Medical Hypotheses*, 64(4), 806–810.
- Margaritis, I., Palazzetti, S., Rousseau, A. S., Richard, M. J., y Favier, A. (2003). Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise-induced antioxidant response. *J Am Coll Nutr*, 22(2), 147–156.

- Margaritis, I., Rousseau, A., Hininger, I., Palazzetti, S., Arnaud, J., y Roussel, A.-M. (2005). Increase in selenium requirements with physical activity loads in well-trained athletes is not linear. *BioFactors*, 23(1), 45–55. <https://doi.org/10.1002/biof.5520230106>
- Maynar, M., Bartolomé, I., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2019). Influence of a 6-month physical training program on serum and urinary concentrations of trace metals in middle distance elite runners. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0322-7>
- Maynar, M., Muñoz, D., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J., Robles, M. C., y Llerena, F. (2018). Influence of an Acute Exercise Until Exhaustion on Serum and Urinary Concentrations of Molybdenum, Selenium, and Zinc in Athletes. *Biological Trace Element Research*, 186(2), 361–369. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1327-9>
- Maynar, Marcos, Llerena, F., Bartolomé, I., Alves, J., Robles, M.-C., Grijota, F.-J., y Muñoz, D. (2018). Seric concentrations of copper, chromium, manganese, nickel and selenium in aerobic, anaerobic and mixed professional sportsmen. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 15, 8. <https://doi.org/10.1186/s12970-018-0212-4>
- Mehdi, Y., Hornick, J.-L., Istasse, L., y Dufrasne, I. (2013). Selenium in the environment, metabolism and involvement in body functions. *Molecules*, 18(3), 3292–3311.
- Mena, P., Maynar, M., Gutierrez, J. M., Maynar, J., Timon, J., y Campillo, J. E. (1991). Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *International Journal of Sports Medicine*, 12(06), 563–566.
- Milias, G. A., Nomikos, T., Fragopoulou, E., Athanasopoulos, S., y Antonopoulou, S. (2006). Effects of baseline serum levels of Se on markers of eccentric exercise-induced muscle injury. *Biofactors*, 26(3), 161–170.
- Mistry, H. D., Pipkin, F. B., Redman, C. W. G., y Poston, L. (2012). Selenium in reproductive health. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 206(1), 21–30.
- Navarro-Alarcon, M., y Cabrera-Vique, C. (2008). Selenium in food and the human body: a review. *Science of the Total Environment*, 400(1–3), 115–141.
- Neve, J. (1991). Methods in determination of selenium states. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, 5(1), 1–17.
- Neve, J. (1995). Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 9(2), 65–73.
- Nikolaidis, M. G., y Jamurtas, A. Z. (2009). Blood as a reactive species generator and redox status regulator during exercise. *Arch Biochem Biophys*, 490(2), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2009.08.015>
- Nuttall, K. L. (2006). Evaluating selenium poisoning. *Annals of Clinical y Laboratory Science*, 36(4), 409–420.
- Parsons, M. J., Ku, P. K., Ullrey, D. E., Stowe, H. D., Whetter, P. A., y Miller, E. R. (1985). Effects of riboflavin supplementation and selenium source on selenium metabolism in the young pig. *Journal of Animal Science*, 60(2), 451–461.

- Patching, S., y Gardiner, R. (1999). Recent developments in selenium metabolism and chemical speciation: a review. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 13(4), 193–214.
- Pillai, R., Uyehara-Lock, J. H., y Bellinger, F. P. (2014). Selenium and selenoprotein function in brain disorders. *IUBMB Life*, 66(4), 229–239.
- Powers, S. K., y Hamilton, K. (1999). Antioxidants and exercise. *Clinics in Sports Medicine*, 18(3), 525–536. [https://doi.org/10.1016/S0278-5919\(05\)70166-6](https://doi.org/10.1016/S0278-5919(05)70166-6)
- Reilly, C. (2004). *The Nutritional Trace Metals*. Blackwell Publishing Ltd.
- Robinson, M. F., Thomson, C. D., y Huemmer, P. K. (1985). Effect of a megadose of ascorbic acid, a meal and orange juice on the absorption of selenium as sodium selenite. *The New Zealand Medical Journal*, 98(784), 627–629.
- Robinson, M., McKenzie, J., Thompson, C., y Van Rij, A. (1973). Metabolic balance of zinc, copper, cadmium, iron, molybdenum and selenium in young New Zealand women. *British Journal of Nutrition*, 30(2), 195–205.
- Seale, L. A., Ogawa-Wong, A. N., y Berry, M. J. (2018). Sexual dimorphism in selenium metabolism and selenoproteins. *Free Radical Biology and Medicine*, 127, 198–205.
- Shahid, M., Niazi, N. K., Khalid, S., Murtaza, B., Bibi, I., y Rashid, M. I. (2018). A critical review of selenium biogeochemical behavior in soil-plant system with an inference to human health. *Environmental Pollution*, 234, 915–934.
- Smith, A., Chang, M., y Medeiros, L. (2000). Generational differences in selenium status of women. *Biological Trace Element Research*, 75(1), 157–165.
- Sousa, M., Fernandes, M. J., Carvalho, P., Soares, J., Moreira, P., y Teixeira, V. H. (2016). Nutritional supplements use in high-performance athletes is related with lower nutritional inadequacy from food. *Journal of Sport and Health Science*, 5(3), 368–374.
- Steinbrenner, H., y Sies, H. (2013). Selenium homeostasis and antioxidant selenoproteins in brain: implications for disorders in the central nervous system. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 536(2), 152–157.
- Thomson, C. (2004). Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review. *European Journal of Clinical Nutrition*, 58(3), 391–402.
- Toro-Román, V., Bartolomé, I., Siquier-Coll, J., Robles-Gil, M. C., Muñoz, D., y Maynar-Mariño, M. (2022). Analysis of Intracellular and Extracellular Selenium Concentrations: *Differences According to Training Level*. *Nutrients*, 14(9), 1857.
- Vendeland, S. C., Deagen, J. T., Butler, J. A., y Whanger, P. D. (1994). Uptake of selenite, selenomethionine and selenate by brush border membrane vesicles isolated from rat small intestine. *Biometals*, 7(4), 305–312.
- Ventura, M., Melo, M., y Carrilho, F. (2017). Selenium and thyroid disease: from pathophysiology to treatment. *International Journal of Endocrinology*, 2017, 1297658. <https://doi.org/10.1155/2017/1297658>
- Verlinden, M., Van Sprundel, M., Van der Auwera, J. C., y Eylenbosch, W. J. (1983). The selenium status of Belgian population groups: I. Healthy adults. *Biological Trace Element Research*, 5(2), 91–102.

Selenio

Wardenaar, F., Brinkmans, N., Ceelen, I., Van Rooij, B., Mensink, M., Witkamp, R., y De Vries, J. (2017). Micronutrient intakes in 553 Dutch elite and sub-elite athletes: prevalence of low and high intakes in users and non-users of nutritional supplements. *Nutrients*, 9(2), 142.

Yang, G., Ge, K., Chen, J., y Chen, X. (1988). Selenium-related endemic diseases and the daily selenium requirement of humans. *World Review of Nutrition and Dietetics* 55, 98-152. <https://doi.org/10.1159/000415560>

Yoneyama, S., Miura, K., Itai, K., Yoshita, K., Nakagawa, H., Shimmura, T., Okayama, A., Sakata, K., Saitoh, S., y Ueshima, H. (2008). Dietary intake and urinary excretion of selenium in the Japanese adult population: the INTERMAP Study Japan. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(10), 1187-1193.

Capítulo 11.

Yodo

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura).

Prof. Dr. Jesús Siquier Coll

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el Grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad de Loyola).

1. Utilización del elemento en la sociedad

El yodo (I) es un elemento químico perteneciente al grupo de los halógenos. Por ello, I es altamente reactivo y propenso a reacciones radicalarias. Debido a su alta electronegatividad, forma yoduros (I⁻) con la mayoría de los elementos (Küpper et al., 2011).

El descubrimiento de I fue de manera accidental durante la primera parte del siglo XIX por Bernard Courtois. El químico francés observó un vapor púrpura surgido de las cenizas de algas tratadas con ácido sulfúrico (Rosenfeld, 2000). En 1813, se leyó el primer artículo que presentaba el nuevo elemento químico. Poco después, JF Coindet, un médico Suizo, publicó que la administración de I fue capaz de disminuir el tamaño de los bocios de sus pacientes (Carpenter, 2005).

El uso de I está involucrado en varios aspectos de nuestra vida cotidiana. Además de su uso en la sal yodada, el I se encuentra en diversos productos y procesos industriales. Los átomos de I funcionan como absorbentes de rayos X debido a su alto peso atómico. Por ello, está presente en los medios de contraste de rayos X permitiendo la visualización de tejidos blandos. I también está presente en el nylon ya que las formas termoplásticas de este material se estabilizan con yoduro de cobre (Carpenter, 2005).

2. Fuentes de obtención

La concentración de I en los alimentos es muy variable. I se encuentra principalmente en los mariscos. Sin embargo, existe gran variabilidad de sus concentraciones entre los seres de agua dulce y salada. Los alimentos de origen marino acumulan gran cantidad de I debido a las elevadas concentraciones de I en el mar. Las algas marinas, como el nori, kombu y wakame, son una de las mejores fuentes alimenticias de I (Teas et al., 2004).

Los alimentos de origen terrestre, como la leche, proporcionan aproximadamente 40-60 µg de I por cada 200 ml, el yogur natural 32 µg por cada 100 g y el queso 36 µg por cada 100 g. Otros alimentos ricos en proteínas como el huevo proporciona aproximadamente 20 µg de I, mientras que las carnes proporcionan aproximadamente 15-40 µg por cada 100 g (Teas et al., 2004).

Otras fuentes adicionales de I son los panes y productos de granos ya que contienen yodatos (IO⁻³), aditivos alimentarios que mejoran el enlace cruzado del gluten. Una porción de 100 g de pan blanco enriquecido contiene aproximadamente 73 µg de I (Gropper y Smith, 2012). El I se puede agregar a la sal en forma de yoduro de potasio o sal yodada suministrando aproximadamente 70 µg de I.

Los cambios en las prácticas agrícolas e industriales pueden estar contribuyendo a la disminución del contenido de I (Woodside y Mullan, 2021). El uso reducido de alimentos suplementados con I para el ganado puede estar contribuyendo a un menor contenido de I en la leche, la carne y los huevos (Hatch-McChesney y Lieberman, 2022). Debido al déficit de I de los alimentos, en diversos casos, es necesario la suplementación con I en deportistas (Maughan et al., 2018).

3. Niveles medioambientales

El I está presente en la corteza superior de la tierra. La glaciación, las inundaciones y la lixiviación en el suelo durante la Edad de Hielo ocasionaron una distribución geográfica del I. Como resultado de estas fuerzas naturales, la acumulación de I se encuentra principalmente en las áreas costeras (Leung et al., 2012). En aguas oceánicas oxigenadas, el I existe principalmente como IO₃⁻ y I⁻ (Elderfield y Truesdale, 1980).

La mayor parte del I en la Tierra se encuentra en los océanos. Los iones I⁻ en el agua de mar se oxidan para formar I que es volátil, se evapora a la atmósfera y regresa al suelo en forma de lluvia completando el ciclo, siendo incompleto en algunas áreas, originando deficiencias del mineral en suelo y aguas subterráneas. Los suelos deficientes en I son comunes en las regiones interiores y montañosas (Gropper y Smith, 2012). El contenido de I de los alimentos depende del contenido de I del suelo en el que se cultiva. Cuanto más expuesta está la superficie del suelo, más I se ha eliminado por la erosión (Institute of Medicine, 2001).

4. Metabolismo

El cuerpo humano contiene alrededor de 10-20 mg de I. Aproximadamente, el 70-80% se concentra en la glándula tiroides, obteniéndose principalmente a través de la dieta. El I se ingiere en una variedad de formas, que incluyen I⁻, I molecular (I₂) y IO₃⁻, que se reducen a I⁻ en el intestino antes de la absorción.

I⁻ se absorbe en el intestino delgado y en el estómago. Mas del >90% de I es absorbido (Hatch-McChesney y Lieberman, 2022). La absorción se realiza gracias a una proteína de transporte activo, situada en las superficies de los enterocitos, llamadas transportadores de yodo (NIS). Una vez en la circulación, la glándula tiroides y el riñón absorben rápidamente el I⁻ (Doggui y El Atia, 2015). Después del transporte activo a la tiroides, I⁻ se almacena en la proteína tiroglobulina antes de convertirse en triyodotironina (T3) y tiroxina (T4). Las hormonas T3 y T4 ingresan a la circulación unidas a proteínas transportadoras y luego a los tejidos diana; sin embargo, T3 es la principal forma fisiológicamente activa (Hatch-McChesney y Lieberman, 2022). Durante la lactancia, las glándulas mamarias concentran el I y lo secretan en la leche para el recién nacido. Otros tejidos absorben pequeñas cantidades de I, incluidas las glándulas salivales y la mucosa gástrica, todo ello debido a su relación con el sistema inmunológico (Callejas et al., 2016).

El NIS también se encuentra en la membrana basal en las células foliculares de la tiroides, siendo responsable de la acumulación de I⁻. La actividad de NIS es de tres a cuatro veces mayor en la tiroides que en otros tejidos del cuerpo, lo que provoca acumulación en la glándula y retención del I⁻ sanguíneo (Collins, 2016).

Si hay un suministro adecuado o elevado de I en la dieta, la tiroides absorbe menos del 10% del I⁻. Cuando el I⁻ en la dieta es menos abundante, la relación de I⁻ absorbida por la tiroides aumenta hasta aproximadamente el 80%.

La hormona estimulante de la tiroides (TSH) y el I⁻ plasmático regulan la expresión de NIS en las células tiroideas, lo que determina la captación de I⁻ por parte de la glándula tiroides. En el hipotiroidismo hay un aumento de la secreción de TSH, generando una regulación positiva de la expresión de NIS. Durante el estado hipertiroideo, la secreción de TSH disminuye y no estimula la expresión de NIS. Por lo tanto, las altas concentraciones de I⁻ en plasma disminuyen directamente la expresión de NIS (Zimmermann, 2006).

Dentro de la tiroides, el I⁻ se desplaza a través de la pendrina, una proteína transportadora de I⁻/cloruro. La enzima tiroperoxidasa (TPO) distribuye el I⁻ para unirlo a la tirosina en la tiroglobulina originando monoiodotirosina (MIT) o diiodotirosina (DIT). Las hormonas tiroideas se

forman a partir de la combinación de las anteriores. La T4 se forma a partir de la combinación de dos moléculas DIT, mientras que la T3 se forma a partir de una molécula DIT y una MIT (Wolinsky y Driskell, 2005).

El proceso de reutilización del I- intratiroideo y extratiroideo se produce después de la absorción. Este proceso está regulado por el incremento o disminución según el nivel de I en la dieta. La deiodinasa es la principal enzima de reutilización de I. Hay tres tipos diferentes de deiodinasas. El tipo I está presente en el hígado, el riñón y la tiroides. El tipo II se encuentra en el cerebro humano, la hipófisis anterior y la tiroides, permitiendo la producción local de T3 en estos tejidos. El tipo III se expresa en el cerebro humano, la placenta y los tejidos fetales, ayudando a regular los niveles de T3 intracelular, ya que inactiva T3 más eficazmente que T4 (Callejas et al., 2016).

En humanos, el I es eliminado principalmente a través de los riñones, mediante la orina, representando el 90% de la eliminación. El sudor y la leche materna son otros de los medios por donde se excreta en menor proporción (Cavaliere, 1997). El sudor generalmente no se ha considerado una vía importante para la pérdida de I sin embargo, las pérdidas pueden ser importantes en climas cálidos y durante la realización de ejercicio vigoroso (Mao et al., 2001). La sudoración provoca pérdidas significativas de minerales y electrolitos. Aunque la necesidad de reemplazar los electrolitos perdidos está definida, se ha prestado poca atención a las pérdidas de I en el sudor. El intestino grueso es otra vía de excreción de I sin embargo, la ruta fecal contribuye solo alrededor del 1% de la eliminación de I corporal total (Hays, 1993).

La excreción de I depende principalmente de la filtración glomerular (Bricker y Hlad, 1955). La NIS se encuentra también en el sistema tubular renal. La eliminación de I renal permanece constante, incluso si hay una ingesta variable de I. La excreción de I en el riñón también varía con el estado de la tiroides, siendo más bajo en el hipotiroidismo y aumentado en el hipertiroidismo, ocasionado por cambios en la filtración glomerular (Ristić-Medić et al., 2013).

5. Funciones y mecanismos de acción

En cuanto al papel del I en la fisiología humana, destaca ser componente esencial de las hormonas producidas por la glándula tiroides. Las hormonas tiroideas tienen múltiples efectos sobre el metabolismo, participando en la lipólisis, contracción muscular, crecimiento y desarrollo de los sistemas (Collins, 2016).

5.1. Síntesis de hormonas tiroideas

El I funciona como una parte integral de las hormonas tiroideas T4 y T3. Este tipo de hormonas son necesarias para el crecimiento y el desarrollo normal de tejidos. La regulación de la síntesis, liberación y acción de la hormona tiroidea es un proceso complejo que involucra la tiroides, la pituitaria, el cerebro y los tejidos periféricos.

La hormona liberadora de tirotrópina (TRH), secretada por el hipotálamo, actúa sobre la glándula pituitaria para estimular la TSH. El hipotálamo regula las concentraciones plasmáticas de las hormonas tiroideas mediante el control de la liberación de la TSH a través de un mecanismo de retroalimentación relacionado con el nivel de T4 en la sangre. Si disminuye la T4 en la sangre, aumenta la secreción de TSH optimizando las actividades de la tiroides y la salida de T4 a la circulación. Este control es esencial ya que un exceso o un déficit en la hormona sería perjudicial para una correcta función. Si el nivel de hormona T4 circulante no se mantiene debido a una deficiencia grave de I, la TSH se mantendría elevada. Si la secreción de las hormonas tiroideas es inadecuada la tasa metabólica basal se reduce, así como el nivel general de actividad del individuo afectando al crecimiento y desarrollo normal (Wolinsky y Driskell, 2005).

Además de contribuir a la síntesis de hormonas tiroideas, el I presenta diferentes funciones como las que aparecen a continuación.

5.2. Antioxidantes

El I inorgánico actúa como un antioxidante, neutralizando el peróxido de hidrógeno, impidiendo así la formación de un radical hidroxilo (Kupper et al., 2008). Las cantidades de I disminuyen el daño causado por los radicales libres de oxígeno y aumentan el estado total de antioxidantes en suero (Soriquer et al., 2011). Se ha observado que los suplementos de I disminuyen la peroxidación lipídica en los tejidos mamarios normales y tumorales de ratas (García-Solís et al., 2005). Aunque los mecanismos específicos implicados no se han analizado en profundidad, parece ser que el I podría estar actuando directamente como un donador de electrones (Smyth, 2003).

5.3. Antiinflamatorio

El I presenta efectos antiinflamatorios conocidos. Se reportó que el I inhibe la expresión del factor de necrosis tumoral α en monocitos / macrófagos humanos (Moore et al., 1997). Estas acciones concuerdan con los informes que describen los efectos antiinflamatorios de las algas marinas, ya que suprimen los niveles de mensajeros proinflamatorios como la prostaglandina-E2 y las citoquinas proinflamatorias (Pangestuti y Kim, 2011).

5.4. Síntesis de adipocitocinas

El tejido adiposo está involucrado en diferentes procesos metabólicos. Los adipocitos secretan moléculas bioactivas, llamadas adipocitocinas, que incluyen hormonas, citoquinas y proteínas importante para nuestro organismo. Estudios previos sugieren que el I podría influir en la biosíntesis de estas adipocitocinas, pero existe poca información sobre esta posible relación (Herter-Aeberli et al., 2015).

6. Interacciones con otros nutrientes

Aunque el I claramente juega un papel único en la salud humana, como la mayoría de los nutrientes, también es posible que ocurran interacciones con otros nutrientes que afecten la absorción, el metabolismo y la función del mismo (Rohner et al., 2014) como los siguientes:

6.1. Selenio

El Se es esencial en el metabolismo de la hormona tiroidea ya que desempeña un papel importante en las deiodinasas. Las deiodinasas contienen Se y regulan la síntesis y degradación de T3. Además, las seleno-peroxidasas y la tiorredoxina reductasa protegen la glándula tiroides del peróxido de hidrógeno producido durante la síntesis de hormonas tiroideas. Por lo tanto, la deficiencia de Se puede exacerbar el hipotiroidismo debido a la deficiencia de I (Arthur et al., 1999). La deficiencia de este mineral puede estar implicada en la etiología del cretinismo mixedematoso (Salisbury, 2003).

6.2. Hierro

El Fe reduce la actividad de la TPO en la tiroides, generando una producción deficiente de hormona tiroidea. En personas con bocio, la anemia afecta negativamente la eficacia de las intervenciones para prevenir la deficiencia de I. Se ha observado que la suplementación con Fe mejora la eficacia de la sal yodada (Zimmermann, 2006). La anemia durante el embarazo puede dar lugar a concentraciones de TSH más altas y de T4 más bajas (Zimmermann, Burgi, y Hurrell, 2007).

6.3. Vitamina A

La deficiencia de vitamina A genera un incremento de la TSH y del bocio. Este proceso ocurre debido a la disminución de la eliminación del gen de la TSH la cual esta mediada por la vitamina A (Zimmermann, 2007).

7. Ingesta y toxicidad

El equilibrio de I se puede alcanzar con ingestas de más de 100 µg/día. A partir de esta cantidad, se establece un margen de seguridad para determinar una ingesta dietética recomendada, que para la mayoría de los países es de 150 µg/día (Collins, 2016). La cantidad mínima de I para prevenir el bocio se estima en 50–75 µg/día (Hublin y Richards, 2009).

Las ingestas de I varían dependiendo del estado y de periodo evolutivo. En bebés menores de un año las ingestas oscilan entre 110–130 µg/día. Tras el primer año, el consumo de ingesta recomendada asciende hasta los 150 µg/día (Institute of Medicine, 2001). Las necesidades de I son elevadas durante el embarazo y la lactancia debido a las mayores cantidades de producción materna de T4 requeridas para el feto y transferencia de I al feto (Zimmermann, 2009). La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda una ingesta de I de 250 µg/día para mujeres embarazadas.

En la actualidad, no hay recomendaciones para la ingesta de I en deportistas. Sin embargo, los informes de altas pérdidas de sudor durante actividades extenuantes indican que durante un periodo de 10 semanas un atleta podría perder aproximadamente 5 mg adicionales de I, agotando gravemente las reservas (Smyth y Duntas, 2005).

En cuanto a la toxicidad se ha establecido un nivel de ingesta máxima tolerable de I de 1,1 mg / día (Institute of Medicine, 2001). En 1948, Wolff y Chaikoff observaron una reducción en la síntesis de hormonas tiroideas en ratas expuestas a altas cantidades de I-, denominándolo efecto Wolff Chaikoff. Dicho efecto es un fenómeno de autorregulación que inhibe la oxidación de I en la glándula tiroidea, la formación de las hormonas tiroideas en el interior del folículo del tiroides, y la liberación de las hormonas tiroideas en el torrente sanguíneo (Zimmermann y Boelaert, 2015).

Los efectos del alto consumo de I sobre la función tiroidea son variables y dependen del estado de la glándula tiroidea. La disfunción tiroidea puede ser transitoria o permanente originada por una peor regulación del transporte de I. Los efectos adversos incluyen hipotiroidismo y aumento de TSH, bocio y mayor incidencia de enfermedad tiroidea autoinmune (Institute of Medicine, 2001). Algunos signos de toxicidad aguda por I- incluyen ardor en la boca, garganta y estómago; náusea; vómitos diarrea; y fiebre (Institute of Medicine, 2001).

8. Deficiencias

En 1983, Hetzel acuñó el término trastornos por deficiencia de I refiriéndose a los efectos adversos de la deficiencia de I en el crecimiento y desarrollo de las poblaciones humanas (Collins, 2016). La deficiencia de I afecta al 35–45% de la población mundial (Hatch-McChesney y Lieberman, 2022). Cuando la ingesta de I es insuficiente y las reservas de I en la glándula tiroidea se agotan se produce una disminución en la producción de las hormonas tiroideas. La disminución de los niveles de T4 en la sangre desencadena la secreción de TSH en un esfuerzo por aumentar la captación de I disponible, lo que genera una hiperplasia de la tiroidea. Esta adaptación fisiológica debida a la deficiencia de I se denomina bocio, generando una hiperplasia e hipertrofia tiroidea (Collins, 2016). La relación entre la ingesta de I y el riesgo de bocio muestra una curva en forma de U, con un mayor riesgo en las ingestas deficientes y excesivas (Zimmermann y Boelaert, 2015). La deficiencia de I es la causa más común de bocio y se estima que afecta a 2200 millones de personas en todo el mundo (Hatch-McChesney y Lieberman, 2022).

La deficiencia de I puede influir en el crecimiento a través de sus efectos en el eje de la tiroidea. Se han sugerido mecanismos para el impacto de la deficiencia de I en el crecimiento y se pueden asociar con una disminución en las concentraciones del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) y de la proteína de unión a IGF (IGFBP3) (Rohner et al., 2014).

Las mujeres en edad reproductiva son un subgrupo de la población estadounidense en el que la prevalencia de la deficiencia de I está aumentando (Niwattisaiwong et al., 2017). Durante el desarrollo fetal, la deficiencia de I da lugar a efectos adversos graves. Las hormonas tiroideas desempeñan un papel importante en los procesos de crecimiento y desarrollo en la mayoría de los órganos, especialmente del cerebro. La deficiencia de I materno durante el embarazo tiene el potencial de causar hipotiroidismo materno y fetal asociados con aborto espontáneo, prematuridad, muerte fetal y anomalías congénitas (Yarrington y Pearce, 2011).

El retraso mental es el resultado de un suministro insuficiente de hormonas tiroideas al cerebro en desarrollo. Se requieren cantidades normales de hormona tiroidea para la migración de las células neurales y la mielinización del sistema nervioso central del cerebro fetal (Zimmermann, 2009). Además, la deficiencia de I puede afectar al rendimiento mental de los escolares (Choudhry y Nasrullah, 2018).

9. Evaluación corporal

El estado de I es evaluado mediante los siguientes compartimentos/parámetros:

9.1. Orina

Es el método más utilizado para evaluar el estado de I. Debido a las considerables variaciones diarias en la excreción de I- urinario, es recomendable realizar diversos análisis. En poblaciones con una nutrición adecuada, la concentración de I urinario se correlaciona con la proporción yodo/creatinina. Sin embargo, puede no ser adecuada ya que la excreción de creatinina aumenta con la edad y el entrenamiento (Remer y Manz, 1994).

9.2. Hormonas tiroideas

Las concentraciones séricas de T4 o de TSH proporciona una medida indirecta del estado nutricional del I (Hetzl et al., 1990).

9.3. Tamaño de la tiroides y bocio

La prevalencia del bocio refleja el historial de nutrición de I, pero no refleja adecuadamente su estado actual. La evaluación del bocio se realiza mediante inspección, palpación o ecografía (Niwattisaiwong et al., 2017).

9.4. Tiroglobulina sérica

La tiroglobulina es un marcador no específico de la actividad tiroidea y tradicionalmente se ha utilizado como herramienta de seguimiento en pacientes con cáncer de tiroides (Eastman, 2012). Un estudio clínico demostró el potencial de la tiroglobulina como marcador del estado de I en adultos (Ma et al., 2016). La tiroglobulina varía inversamente según la ingesta de I en todas las edades y es muy sensible al estado de I.

10. Posible interés en deportistas

Existe poca literatura que evalúe los efectos del ejercicio sobre el metabolismo del I. El estudio de Spector, Mitchell, y Hamilton, (1945) fue uno de los primeros en mostrar cómo los ambientes cálidos y húmedos causan una mayor pérdida de I a través del sudor. Se demostró que perdían 2.3 veces más I a través del sudor durante un período de 8 horas a 38.3 grados a 69% de humedad que a 28.9 grados a 50% de humedad demostrando que las personas expuestas a ambientes cálidos y húmedos, incluso sin ejercicio, pueden perder una mayor cantidad de sudor, lo que resulta una mayor pérdida de I que las expuestas a temperaturas más bajas y menos húmedas (Spector et al., 1945).

Otro estudio posterior determinó que, durante dos horas de ejercicio, los atletas estaban perdiendo hasta aproximadamente cuatro litros de sudor. Sobre la base de una concentración promedio de I en el sudor de 37 µg/L, se perdieron hasta 150 µg de I por sesión (Suzuki y Tamura, 1985). Un estudio similar comparó a 13 futbolistas con 100 estudiantes sedentarios. Se encontró I bajo en orina en el 38.5% de los jugadores de fútbol y solo en el 2% de los estudiantes sedentarios. Los síntomas de bocio estaba presente en el 46% de los jugadores de fútbol, pero solo en el 1% de los estudiantes sedentarios (Mao et al., 2001).

El ejercicio intenso puede generar deficiencias de I. Brabant et al. (2005) observaron que el déficit de I inducido por el ejercicio se asoció con niveles más bajos de hormonas tiroideas. Se ha demostrado un efecto estimulante tanto en la TSH como en la hormona paratiroidea después del ejercicio intenso, pero cualquier consecuencia metabólica derivada de estos cambios sigue sin estar claro. En el caso de un atleta que sigue un programa de ejercicio frecuente, la pérdida continua de I en el sudor generará un estado de deficiencia de I con la posibilidad de una hipofunción tiroidea (Vanderpump y Tunbridge, 2002).

El trabajo de Zarzecznyzar et al. (1996), observó los efectos del déficit de hormona tiroidea y el tratamiento con T3 sobre el rendimiento, las concentraciones en sangre y el umbral de lactato en ratas entrenadas y no entrenadas. Demostraron que tanto la deficiencia, como el exceso de T3, redujeron el rendimiento máximo del ejercicio.

Se debe prestar atención a la reposición de los niveles de I urinario en los atletas cuyos entrenamientos genera una sudoración excesiva. Se recomienda incluir la prueba de I en el control o evaluación de salud de estos individuos para identificar y corregir la deficiencia de I antes de que comprometa el rendimiento deportivo y la salud general (Smyth y Duntas, 2005).

Otro estudio investigó los efectos del ejercicio sobre los niveles séricos de hormonas tiroideas en sujetos humanos indicando un pequeño aumento en la TSH circulante (Simsch et al., 2002). Este cambio en las hormonas tiroideas podría ser indicativo de una leve alteración tiroidea durante el entrenamiento físico y pueden estar asociados con cambios en el metabolismo basal que ocurren con el entrenamiento físico, así como con posibles aumentos en las catecolaminas asociadas con el estrés del ejercicio.

Las hormonas tiroideas pueden desempeñar un papel importante en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos. Se observó que la T4 aumenta la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo y, por lo tanto, podría ser necesaria para la liberación normal de ácidos grasos durante el ejercicio (Driskell y Wolinsky, 2005). Kudelska et al. (1996) observaron la tasa de metabolismo del glucógeno en diferentes músculos de ratas tratadas con T3. Los autores previos concluyeron que la T3 afecta notablemente al metabolismo del glucógeno inducido por el ejercicio, lo que sugiere el posible papel de las hormonas tiroideas en el metabolismo del glucógeno.

11. Relación con la actividad física

Como se mencionó anteriormente, las hormonas tiroideas desempeñan un papel clave en la tasa metabólica basal, la termogénesis, así como en la regulación del metabolismo corporal. Por lo tanto, una desregulación de las hormonas tiroideas podría influir en el control del peso. En el estudio longitudinal de Bjergved et al., (2014) observaron una asociación significativa entre el cambio en las concentraciones séricas de TSH y el cambio de peso en ambos sexos (Bjergved et al., 2014). El peso aumentó en 0,3 kg por cada incremento de unidad en la TSH sérica. En otro estudio, la TSH también se relacionó positivamente con los niveles de colesterol total, los triglicéridos y la presión arterial sistólica y diastólica (Roef et al., 2014). Un estudio de caso observó una disminución gradual del peso y niveles de colesterol total cuando se administraba los requisitos recomendados de I en una mujer con hipotiroidismo, hipercolesterolemia y obesidad durante un mes (López et al., 2018). Por otro lado, Bansal et al. (2015), observaron que 3 meses de ejercicio físico de una hora diaria produjo una disminución significativa de TSH y del peso, mientras que la T3 y T4 aumentaron, generando un estado óptimo de la función tiroide. Atendiendo a lo anterior,

el ejercicio físico podría mejorar la función tiroidea a través de una mejor perfusión de la glándula. Incluso el ejercicio físico poco intenso podría estimular la secreción de la glándula tiroidea y aumenta la sensibilidad de los tejidos a las hormonas tiroideas (Bansal et al., 2015).

12. Referencias bibliográficas

Arthur, J. R., Beckett, G. J., y Mitchell, J. H. (1999). The interactions between selenium and iodine deficiencies in man and animals. *Nutrition Research Reviews*, 12(1), 55–73.

Bansal, A., Kaushik, A., Singh, C. M., Sharma, V., y Singh, H. (2015). The effect of regular physical exercise on the thyroid function of treated hypothyroid patients: An interventional study at a tertiary care center in Bastar region of India. *Archives of Medicine and Health Sciences*, 3(2), 244.

Bjergved, L., Jørgensen, T., Perrild, H., Laurberg, P., Krejbjerg, A., Ovesen, L., Rasmussen, L. B., y Knudsen, N. (2014). Thyroid function and body weight: a community-based longitudinal study. *PLoS One*, 9(4), e93515.

Brabant, G., Schwieger, S., Knoeller, R., y Tegtbur, U. (2005). Hypothalamic-pituitary-thyroid Axis in Moderate and Intense Exercise. *Hormone and Metabolic Research*, 37(9), 559–562. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870427>

Bricker, N., y Hlad, C. (1955). Observations on the mechanism of the renal clearance of I. *The Journal of Clinical Investigation*, 34(7), 1057–1072. <https://doi.org/10.1172/JCI103155>

Callejas, L., Mallesara, S., y Orlander, P. R. (2016). Iodine Intake and Healthy Aging. In *Molecular Basis of Nutrition and Aging* (pp. 583–597). Elsevier.

Carpenter, K. J. (2005). David Marine and the problem of goiter. *The Journal of Nutrition*, 135(4), 675–680.

Cavalieri, R. (1997). Iodine Metabolism and Thyroid Physiology: Current Concepts. *Thyroid*, 7(2), 177–181. <https://doi.org/10.1089/thy.1997.7.177>

Choudhry, H., y Nasrullah, M. (2018). Iodine consumption and cognitive performance: Confirmation of adequate consumption. *Food Science y Nutrition*, 6(6), 1341–1351. <https://doi.org/10.1002/fsn3.694>

Collins, J. (2016). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press.

Doggui, R., y El Atia, J. (2015). Iodine deficiency: Physiological, clinical and epidemiological features, and pre-analytical considerations. *Annales d'Endocrinologie*, 76(1), 59–66. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2014.12.002>

Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis.

Eastman, C. J. (2012). Screening for thyroid disease and iodine deficiency. *Pathology*, 44(2), 153–159.

Elderfield, H., y Truesdale, V. W. (1980). On the biophilic nature of iodine in seawater. *Earth and Planetary Science Letters*, 50(1), 105–114. [https://doi.org/10.1016/0012-821X\(80\)90122-3](https://doi.org/10.1016/0012-821X(80)90122-3)

García-Solís, P., Alfaro, Y., Anguiano, B., Delgado, G., Guzman, R. C., Nandi, S., Díaz-Muñoz, M., Vázquez-Martínez, O., y Aceves, C. (2005). Inhibition of N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinogenesis by molecular iodine (I₂) but not by iodide (I⁻) treatment: evidence that I₂ prevents cancer promotion. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 236(1–2), 49–57.

Gropper, S., y Smith, J. (2012). *Advanced nutrition and human metabolism*. Cengage Learning.

Hatch-McChesney, A., y Lieberman, H. R. (2022). Iodine and iodine deficiency: a comprehensive review of a re-emerging issue. *Nutrients*, 14(17), 3474.

Hays, M. (1993). Colonic Excretion of Iodide in Normal Human Subjects. *Thyroid*, 3(1), 31–35. <https://doi.org/10.1089/thy.1993.3.31>

Herter-Aeberli, I., Cherkaoui, M., El Ansari, N., Rohner, R., Stinca, S., Chabaa, L., von Eckardstein, A., Aboussad, A., y Zimmermann, M. B. (2015). Iodine Supplementation Decreases Hypercholesterolemia in Iodine-Deficient, Overweight Women: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Nutrition*, 145(9), 2067–2075. <https://doi.org/10.3945/jn.115.213439>

Hetzel, B. S., Potter, B. J., y Dulberg, E. M. (1990). The iodine deficiency disorders: nature, pathogenesis and epidemiology. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 62, 59–119.

Hublin, J.-J., y Richards, M. P. (Michael P. (2009). *The evolution of hominin diets: integrating approaches to the study of palaeolithic subsistence*. Springer.

Institute of Medicine. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: A Report of the Panel on Micronutrients*. National Academy Press.

Kudelska, G., Górski, J., Swiętecka, J., y Górka, M. (1996). Effect of exercise on glycogen metabolism in muscles of triiodothyronine-treated rats. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 72(5–6), 496–501.

Kupper, F. C., Carpenter, L. J., McFiggans, G. B., Palmer, C. J., Waite, T. J., Boneberg, E. M., Woitsch, S., Weiller, M., Abela, R., Grolimund, D., Potin, D., Butler, A., Luther, G., Kroneck, P., Meyer-Klauck, W., y Feiters, M. (2008). Iodide accumulation provides kelp with an inorganic antioxidant impacting atmospheric chemistry. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 6954–6958.

Küpper, F. C., Feiters, M. C., Olofsson, B., Kaiho, T., Yanagida, S., Zimmermann, M. B., Carpenter, L. J., Luther, G. W., Lu, Z., Jonsson, M., y Kloo, L. (2011). Commemorating Two Centuries of Iodine Research: An Interdisciplinary Overview of Current Research. *Angewandte Chemie International Edition*, 50(49), 11598–11620. <https://doi.org/10.1002/anie.201100028>

Leung, A. M., Braverman, L. E., y Pearce, E. N. (2012). History of U.S. iodine fortification and supplementation. *Nutrients*, 4(11), 1740–1746. <https://doi.org/10.3390/nu4111740>

Lopez, Y., Franco, C., Cepeda, A., y Vázquez, B. (2018). Constant iodine intake through the diet could improve hypothyroidism treatment: a case report. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 74(1), 189–193.

Ma, Z. F., Venn, B. J., Manning, P. J., Cameron, C. M., y Skeaff, S. A. (2016). Iodine supplementation of mildly iodine-deficient adults lowers thyroglobulin: a randomized controlled trial. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism*, 101(4), 1737–1744.

- Mao, I., Chen, M.-L., y Ko, Y.-C. (2001). Electrolyte Loss in Sweat and Iodine Deficiency in a Hot Environment. *Archives of Environmental Health: An International Journal*, 56(3), 271–277. <https://doi.org/10.1080/00039890109604453>
- Maughan, R. J., Burke, L. M., Dvorak, J., Larson-Meyer, D. E., Peeling, P., Phillips, S. M., Rawson, E. S., Walsh, N. P., Garthe, I., Geyer, H., Meeusen, R., van Loon, L. J. C., Shirreffs, S. M., Spriet, L. L., Stuart, M., Vernec, A., Currell, K., Ali, V. M., Budgett, R. G., ... Engebretsen, L. (2018). IOC consensus statement: dietary supplements and the high-performance athlete. *British Journal of Sports Medicine*, 52(7), 439–455. <https://doi.org/10.1136/bjsports-2018-099027>
- Moore, K., Thomas, A., y Harding, K. G. (1997). Iodine released from the wound dressing Iodosorb modulates the secretion of cytokines by human macrophages responding to bacterial lipopolysaccharide. *The International Journal of Biochemistry y Cell Biology*, 29(1), 163–171.
- Niwattisaiwong, S., Burman, K. D., y Li-Ng, M. (2017). Iodine deficiency: Clinical implications. *Cleve Clin J Med*, 84(3), 236–244.
- Pangestuti, R., y Kim, S.-K. (2011). Neuroprotective effects of marine algae. *Marine Drugs*, 9(5), 803–818. <https://doi.org/10.3390/md9050803>
- Remer, T., y Manz, F. (1994). The inadequacy of the urinary iodine-creatinine ratio for the assessment of iodine status during infancy, childhood and adolescence. *Journal of Trace Elements and Electrolytes in Health and Disease*, 8(3–4), 217–219.
- Ristić-Medić, D., Novaković, R., Glibetić, M., y Gurinović, M. (2013). EURRECA—Estimating Iodine Requirements for Deriving Dietary Reference Values. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 53(10), 1051–1063. <https://doi.org/10.1080/10408398.2012.742859>
- Roef, G. L., Rietzschel, E. R., Van Daele, C. M., Taes, Y. E., De Buyzere, M. L., Gillebert, T. C., y Kaufman, J.-M. (2014). Triiodothyronine and free thyroxine levels are differentially associated with metabolic profile and adiposity-related cardiovascular risk markers in euthyroid middle-aged subjects. *Thyroid*, 24(2), 223–231.
- Rohner, F., Zimmermann, M., Jooste, P., Pandav, C., Caldwell, K., Raghavan, R., y Raiten, D. J. (2014). Biomarkers of nutrition for development—iodine review. *The Journal of Nutrition*, 144(8), 1322–1342.
- Rosenfeld, L. (2000). *Discovery and early uses of iodine*. *Journal of Chemical Education*, 77(8), 984.
- Salisbury, S. (2003). Cretinism: The past, present and future of diagnosis and cure. *Paediatrics y Child Health*, 8(2), 105.
- Simsch, C., Lormes, W., Petersen, K. G., Baur, S., Liu, Y., Hackney, A. C., Lehmann, M., y Steinacker, J. M. (2002). Training intensity influences leptin and thyroid hormones in highly trained rowers. *International Journal of Sports Medicine*, 23(06), 422–427.
- Smyth, P. P. A. (2003). Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease. *Biofactors*, 19(3-4), 121–130.
- Smyth, P. P., y Duntas, L. H. (2005). Iodine Uptake and Loss - Can Frequent Strenuous Exercise Induce Iodine Deficiency? *Hormone and Metabolic Research*, 37(9), 555–558. <https://doi.org/10.1055/s-2005-870423>

Soriguer, F., Gutiérrez-Repiso, C., Rubio-Martin, E., Linares, F., Cardona, I., López-Ojeda, J., Pacheco, M., González-Romero, S., Garriga, M. J., y Velasco, I. (2011). Iodine intakes of 100–300 μ g/d do not modify thyroid function and have modest anti-inflammatory effects. *British Journal of Nutrition*, 105(12), 1783–1790.

Spector, H., Mitchell, H. H., y Hamilton, T. S. (1945). The effect of environmental temperature and potassium iodide supplementation on the excretion of iodine by normal human subjects. *The Journal of Biological Chemistry*, 161, 137–143.

Suzuki, M., y Tamura, T. (1985). Iodine intake of Japanese male university students: urinary iodine excretion of sedentary and physically active students and sweat iodine excretion during exercise. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 31(4), 409–415.

Teas, J., Pino, S., Critchley, A., y Braverman, L. E. (2004). Variability of Iodine Content in Common Commercially Available Edible Seaweeds. *Thyroid*, 14(10), 836–841.

Vanderpump, M. P. J., y Tunbridge, W. M. G. (2002). Epidemiology and Prevention of Clinical and Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid*, 12(10), 839–847. <https://doi.org/10.1089/105072502761016458>

Wolinsky, I., y Driskell, J. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. CRC Press.

Woodside, J. V, y Mullan, K. R. (2021). Iodine status in UK—an accidental public health triumph gone sour. *Clinical Endocrinology*, 94(4), 692–699.

Yarrington, C., y Pearce, E. N. (2011). Iodine and pregnancy. *Journal of Thyroid Research*, 2011, 934104. <https://doi.org/10.4061/2011/934104>

Zarzewny, R., Pilis, W., Langfort, J., Kaciuba-Uściłko, H., y Nazar, K. (1996). Influence of thyroid hormones on exercise tolerance and lactate threshold in rats. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 47(3), 503–513.

Zimmermann, M. (2007). Interactions of Vitamin A and Iodine Deficiencies: Effects on the Pituitary–Thyroid Axis. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 77(3), 236–240. <https://doi.org/10.1024/0300-9831.77.3.236>

Zimmermann, M. B. (2006). The Influence of Iron Status on Iodine Utilization and Thyroid Function. *Annual Review of Nutrition*, 26(1), 367–389. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111236>

Zimmermann, M. B. (2009). Iodine deficiency. *Endocrine Reviews*, 30(4), 376–408.

Zimmermann, M. B., y Boelaert, K. (2015). Iodine deficiency and thyroid disorders. *The Lancet Diabetes y Endocrinology*, 3(4), 286–295. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70225-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70225-6)

Zimmermann, M. B., Burgi, H., y Hurrell, R. F. (2007). Iron Deficiency Predicts Poor Maternal Thyroid Status during Pregnancy. *The Journal of Clinical Endocrinology y Metabolism*, 92(9), 3436–3440. <https://doi.org/10.1210/jc.2007-1082>

Capítulo 12.

Vanadio

Prof. Dr. Jesús Siquier Coll

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad de Loyola).

Prof. Dr. Ignacio Bartolomé Sánchez

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad Pontificia de Salamanca). Profesor en la Facultad de Ciencias de la Salud (Universidad Isabel I de Burgos)

1. Utilización del elemento en la sociedad

El Vanadio (V), del latín *Vanadium*, es un elemento químico con número atómico 23, masa atómica 50,942 y símbolo V. Es un metal del grupo de los elementos de transición, de color blanco plateado y brillante, muy duro, que nunca se halla en estado puro, sino combinado en varios minerales, carbones y petróleos (Byrne y Kosta, 1978).

Tradicionalmente, el V en estado metálico ha sido utilizado, junto con otros metales, como un aditivo al hierro para formar diversos aceros inoxidables y es un componente de algunas aleaciones superconductoras. El óxido de V es un catalizador potente y versátil que se usa ampliamente en diversos procesos (Rehder, 2015).

Diversos compuestos de V metálicos se usan actualmente para una amplia variedad de propósitos. Una gran proporción de este metal (alrededor del 85% del metal extraído) se utiliza como agente en la industria del acero, principalmente para aleaciones resistentes al calor y de alta resistencia, especialmente para herramientas de alta velocidad en vibración (motores, muelles). Es un componente de aleaciones en la fabricación de motores de aviones a reacción (Rehder, 2015).

Pequeñas cantidades de V desempeñan un papel importante como catalizadores en la producción de algunos productos químicos, vidrio, cerámica y también en industrias electrónicas (Rehder, 2015).

2. Niveles medioambientales

Con una superficie de 0,014% de la corteza terrestre, es el quinto metal de transición más abundante. Se puede encontrar en depósitos con minerales de otros metales. Concentraciones relativamente altas se encuentran en ciertos yacimientos de petróleo y carbón, y consecuentemente, presentan un riesgo significativo de contaminación cuando tales depósitos son explotados (Rehder, 2015).

También se encuentra a concentraciones bastante altas en algunas aguas dulces. En aguas del océano las concentraciones son alrededor de 30 nmol/L, un valor que varía considerablemente, dependiendo de la región (Rehder, 2015). Las concentraciones en el agua marina se encuentran en un rango de 1 a 3 µg/L, con valores máximos de 7 µg/L y de hasta 200 µg/kg de peso seco en sedimentos costeros (Miraman, 2010). En el agua dulce, sus concentraciones están por debajo de 10 µg/L, con un promedio de 4.3 µg/L. Cantidades altas, que van de 49.2 a 70 µg/L, se han encontrado en ríos cercanos a minas y mantos acuíferos ubicados cerca de zonas industriales (Cui et al., 2015).

3. Fuentes de obtención

Las concentraciones de V en los alimentos ingeridos por el ser humano se encuentran en los estados de oxidación $+3$ y $+4$. Así pues, en alimentos como grasas, frutas y vegetales el peso es de 1 a 10 $\mu\text{g}/\text{Kg}$; en granos, alimentos de mar y carnes de 5 a 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$; en eneldo o pimienta negra las cantidades varían entre 431 y 987 $\mu\text{g}/\text{Kg}$, respectivamente (French y Jones, 1993). Autores previos estimaron que la ingesta promedio diaria de V es de 13-15 $\mu\text{g}/\text{día}$, pudiendo alcanzar valores de 60 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Rodríguez-Mercado et al., 2010).

4. Metabolismo

Para la población humana, los alimentos representan la mayor fuente de ingestión del V, seguida de la vía aérea. Una vez que ha sido absorbido, puede encontrarse en distintos estados de oxidación $+3$, $+4$, $+5$. El V^{+5} es reducido a V^{+4} por el glutatión de los eritrocitos o por el ácido ascórbico, las catecolaminas y otras sustancias reductoras del plasma (Rehder, 2003).

El V es transportado por la albúmina y preferentemente por la transferrina. Las condiciones de pH neutro propician el dominio de V^{+5} en plasma. Se tiene bien establecido que el V^{+5} entra a la célula por mecanismos de transporte aniónico, principalmente por los canales de fosfato. En el interior de la célula, el V^{+5} puede ser nuevamente reducido a V^{+4} por el glutatión y otros sustratos donde permanece unido (Rodríguez-Mercado et al., 2010).

Los estudios de farmacocinética en glóbulos rojos describen la entrada de V al interior de la célula en dos etapas regidas por mecanismos diferentes. En la primera etapa, la membrana celular es atravesada por V^{+5} por medio del sistema de intercambio aniónico. Sin embargo, en la segunda etapa el cruce involucra el producto reducido, V^{+4} y un mecanismo de paso semejante al de los cationes divalentes, siendo más lenta la entrada al interior de eritrocito. De hecho, se ha descrito que el V ingerido es transformado por el estómago a su forma catiónica antes de empezar a ser absorbido en el duodeno (Barceloux y Barceloux, 1999; Treviño et al., 2019).

Las vísceras donde es acumulado el V son el hígado (61-67 $\mu\text{g}/\text{Kg}$), riñón (25-28 $\mu\text{g}/\text{Kg}$), hueso (26-40 $\mu\text{g}/\text{Kg}$), mientras que en pulmones y testículos se concentra en menor cantidad. También se ha detectado en corazón, tiroides, cerebro, músculo esquelético, médula ósea y tejido graso. Los órganos en donde es dificultosa la eliminación del metal y permanece con relativa facilidad son huesos, músculos y pulmón (French y Jones, 1993).

El V^{+4} actúa con moléculas orgánicas, entre ellas proteínas, nucleótidos, azúcares y péptidos. En la célula, el V tiene preferencia por los grupos fosfato, carboxilo y amino de las biomoléculas. Se calcula que el 61 % del total de V^{+4} se une a los fosfatos, el 29% a las proteínas, el 1 % queda libre y el resto a radicales sulfhidrilo y vitaminas, entre otras moléculas (Nechay, 1984).

La excreción se realiza a través de las heces a excepción del V absorbido que es eliminado mayoritariamente por la orina. Una porción relativamente importante es eliminada por vía biliar. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 1,4-10,2 $\mu\text{g}/\text{L}$ (Heitland y Köster, 2006)

En trabajadores expuestos, el V absorbido es rápidamente desechado por los riñones o a través de la bilis y excretado en la orina o en las heces. La cinética de eliminación por la orina sigue un comportamiento bifásico, en las 20 primeras horas se excreta la mayor cantidad y de 40 a 50 días otra gran parte (Rodríguez-Mercado et al., 2010).

5. Funciones y mecanismos de acción

Las investigaciones realizadas en animales sugirieron que el V interviene en diversas reacciones enzimáticas en el organismo, en el metabolismo de los hidratos de carbono, proteínas y los lípidos. Algunos autores sugieren que el V ejerce un efecto similar a la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y las proteínas, e induce a un efecto anabolizante sobre los músculos mediante la inhibición del catabolismo proteico, aunque la deficiencia de V no se ha detectado en seres humanos. No obstante, si el V tiene un efecto similar al de la insulina, su deficiencia podría afectar al metabolismo de la glucosa (Toro-Román et al., 2021).

Sin embargo, no existen evidencias claras que impliquen al V como un elemento traza esencial para el hombre. Aunque algunos estudios han señalado que la ingesta baja en V puede asociarse con enfermedad cardiovascular, no es suficiente para apoyar el papel nutricional esencial del V en la salud humana. Mientras que las propiedades farmacológicas del V han despertado un gran interés, el conocimiento de los procesos metabólicos básicos que regulan al V permanece incompleto. La determinación última de la esencialidad en el hombre dependerá del conocimiento del papel bioquímico fundamental del V (French y Jones, 1993).

El V puede formar ATP, catecolaminas, acetato, hemoglobina y transferrina, moléculas biológicas importantes (Nechay, 1984). Este metal puede conducir a la normalización del nivel de glucosa en sangre a través de: (a) mejorar el transporte de glucosa a adipocitos y células musculares, (b) estimulación de la oxidación de glucosa, (c) inhibición de la gluconeogénesis, (d) estimulación de la síntesis de glucógeno, y (e) aumento de la sensibilidad a la insulina. Los efectos mencionados anteriormente junto con los efectos miméticos de insulina de los compuestos V crean oportunidades para el uso de este elemento en el tratamiento de la diabetes (Treviño y Díaz, 2020).

V también puede disminuir el nivel de colesterol en la sangre. Se ha sugerido que su efecto hipocolesterolemico es ejercido por inhibición de una de las enzimas que participan en la vía de biosíntesis del colesterol: escualeno sintetasa (Treviño et al., 2019).

El V también están involucradas en muchos mecanismos moleculares impulsados por el sistema inmune que regulan e influyen en las respuestas inmunes. Poseen características estructurales que justifican su reactividad química a nivel biológico, por lo que los convierten en candidatos viables como metadrogas para la enfermedad del sistema inmune. También se ha resaltado un efecto neuroprotector de V (que puede estar asociado con la fosforilación de la proteína quinasa B) (Driskell y Wolinsky, 2005; Vincent y Neggers, 2013).

Además, en los modelos de obesidad, se ha demostrado que V puede disminuir el apetito al disminuir el neuropéptido Y en el hipotálamo probablemente a través de las vías de señalización posreceptor-intracelular de la insulina, lo que, a su vez, puede sugerir su posible uso como agente terapéutico en la obesidad. También se han informado efectos antihipertensivos de V (Treviño et al., 2019).

6. Interacciones con otros nutrientes

6.1. Magnesio

Tanto V como Mg afectan el metabolismo de carbohidratos y lípidos y participan en el transporte de glucosa en músculos esqueléticos, hígado y tejido adiposo.

Hay pocos artículos en la literatura sobre los efectos de las posibles interacciones entre estos dos elementos estudiados en un modelo animal (principalmente en ratas). El estudio llevado a cabo por Sánchez et al., (2011) mostraron que el tratamiento con V suministrado a las ratas de control redujo la absorción, la retención y el nivel de Mg en el suero. A su vez, la deficiencia de Mg elevó la retención de V y el nivel de este metal en el suero, el hígado, el riñón y el fémur.

7. Ingesta recomendada

Su requerimiento para los humanos no ha sido confirmado, pero debido a sus múltiples mecanismos de acción y los datos basados en animales se ha estimado que, en el caso de ser necesario, la ingesta aproximada sería de 10-15 $\mu\text{g}/\text{día}$ (Reilly, 2004; Rodríguez-Mercado et al., 2010).

El contenido de V en los alimentos es en promedio de 30 μgKg^{-1} , la ingesta diaria a través de alimentos y bebidas es de 10 μg a 2 mg, de los cuales solo una pequeña proporción se reabsorbe. La ingesta oral de V aumenta un poco en deportistas y culturistas que recurren a preparaciones que contienen V.

8. Valoración corporal

La reserva corporal de un ser humano promedio (70 Kg de masa corporal) asciende a casi 1 mg V, la concentración promedio en plasma sanguíneo a 45 nM. No hay demasiada información sobre las concentraciones corporales de V. En sangre total, se han reportado concentraciones (en ppm) entre 0,0046-1,5 en sangre total; en eritrocitos entre 0,01-0,065 y en suero/plasma 0,001-0,42 (Byrne y Kosta, 1978).

9. Deficiencia

En animales, como las cabras, su déficit disminuye la producción de leche, disminuye la vida útil, aumenta el rango de probabilidad de aborto espontáneo. En ratas, la deficiencia de V daña altera el metabolismo de la hormona tiroidea y la morfología ósea. En humanos se especula que la baja ingesta de este mineral puede afectar a la función de la hormona tiroidea. Existen factores que pueden indicar su deficiencia, tales como estresores de tiroides o metabolismo del yodo (Morris, 1998).

10. Toxicidad

En la naturaleza, el V no se encuentra en forma pura, por sus propiedades intrínsecas es propenso a reaccionar con otros elementos. Sin embargo, su liberación en la atmósfera es principalmente ocasionada por la actividad humana, por lo que es considerado un contaminante ambiental.

La toxicidad del V en trabajadores laboralmente expuestos está bien documentada (Cui et al., 2015; Gruzewska et al., 2014; Woodin et al., 2000). Los óxidos de V presentes en las partículas de menos de 10 μm de diámetro de las cenizas y polvos, producto de la quema de combustible fósil, están asociados con efectos adversos a la salud. La exposición crónica por inhalación en ambientes laborales induce cambios en los órganos respiratorios y la aparición de bronquitis, rinitis, laringitis y faringitis, en algunos casos produce cambios en el ritmo cardíaco y la aparición de un color verdoso en la lengua de trabajadores fumadores. También se han reportado alteraciones bioquímicas en sangre como la disminución de grupos sulfhidrilo y cambios en la concentración de la albúmina y del colesterol.

La exposición aguda (de 0,2 a 1 mg/m^3) a polvos de V, indujo síntomas como tos, irritación en nariz y mucosa oral, mientras que una fuerte exposición aguda causó irritación sensorial, fiebre, conjuntivitis, aumento del movimiento intestinal, dermatitis, vómito, diarrea, problemas respiratorios, temblores y daño renal. En estudios de los efectos de diversos metales dispersos en el aire urbano sobre la población, se encontraron ligeras correlaciones entre los niveles de V y la mortalidad producida por ciertos cánceres, neumonía y bronconeumonía. De la misma manera, se notó correlación entre los niveles de V en partículas aéreas y la incidencia de enfermedades cardiovasculares.

11. Posible interés en deportistas

Las acciones del V similares a las de la insulina han sido bien analizadas (Driskell y Wolinsky, 2005). Según estas revisiones, el efecto antidiabético del V se comunicó por primera vez hace más de 100 años, pero su potencial como agente mimético de la insulina activo por vía oral se vio estimulado por informes que comenzaron en 1985. Desde entonces, los estudios con modelos animales de diabetes de tipo 1 demostraron que el tratamiento crónico con sales de V reducía la concentración plasmática de glucosa, aumentaba la utilización periférica de glucosa y normalizaba la producción hepática de glucosa, pero no tenía ningún efecto sobre la concentración plasmática de insulina.

La insulina tiene un efecto anabólico sobre el músculo esquelético y otros tejidos, ya que favorece la absorción de aminoácidos y la síntesis de proteínas, al tiempo que retrasa su degradación. Por lo tanto, los informes sobre la eficacia del V en algunos modelos animales de diabetes de tipo 1 y 2 fueron rápidamente extrapolados por los vendedores de suplementos como prueba de que el V tiene efectos anabólicos y, por lo tanto, puede utilizarse para aumentar el desarrollo muscular, la fuerza y el rendimiento. Este pensamiento persiste en la actualidad, aunque se ha demostrado que no todos los efectos de la insulina son imitados por el V. Las excepciones incluyen que el V no afecta a la captación de aminoácidos ni a la síntesis de proteínas (Marzban y McNeill, 2003). Además, la promoción de los suplementos de V ignora el hallazgo de que el V no tiene un marcado efecto similar a la insulina en animales y humanos sanos.

Uno de los primeros signos de privación de V en pollos fue el efecto adverso sobre el desarrollo óseo. Estos cambios en el hueso sugieren que el V puede tener una función que afecte al metabolismo del hueso o del tejido conjuntivo. Esta sugerencia se ve respaldada por el descubrimiento de que el V estimula la mineralización de huesos y dientes y la reparación de huesos (Nemsadze, 1977). El ortovanadato estimula la proliferación de células óseas y la síntesis de colágeno *in vitro* (Driskell y Wolinsky, 2005). Asimismo, el ortovanadato aumentó los niveles de fosfotirosina e inhibió la producción de colagenasa por los condrocitos *in vitro*. Estudios recientes sugieren que el mecanismo a través del cual el V afecta al metabolismo óseo es a través de la modificación de las reacciones de fosforilación/desfosforilación que afectan a la acción del factor de crecimiento. Igualmente, la suplementación con V revierte muchos de los síntomas de la osteoporosis causada por altas dosis de glucocorticoides en ratas adultas (French y Jones, 1993). Los osteoblastos son reprimidos mitogénicamente por altas dosis de glucocorticoides y esto se correlaciona con una menor activación de la quinasa regulada por señal extracelular (ERK) en respuesta a los factores de crecimiento.

Autores como Seale et al., (2006) creen que los efectos sobre la sensibilización a la insulina se ejercen a través de la estimulación de la adiponectina de los adipocitos. Se ha observado también que el V reduce la concentración plasmática de fosfolípidos y algo similar sucede con los triglicéridos plasmáticos. Es interesante observar que los adipocitos son más ricos en V que otras células, por lo que es posible que el tejido adiposo sirva de reservorio corporal del elemento traza (Seale et al., 2006; Toro-Román et al., 2021).

12. Relación con la actividad física

Entre los reducidos estudios que existen en deportistas sobre las concentraciones de V, Maynar et al., (2019) no reportaron diferencias entre deportistas y grupo control al inicio y tras un programa de entrenamiento aeróbico de 6 meses. En el cabello, Zaitseva et al., (Zaitseva et al., 2015) reportaron menores concentraciones de V en personas físicamente activas, además de una relación inversa entre las concentraciones de V y los niveles de actividad física. Recientemente, Toro-Román et al., (2021) reportaron que el entrenamiento físico regular incrementa los valores séricos de V. Particularmente, las modalidades deportivas aeróbicas podrían incrementar los niveles séricos de V en mayor medida que otras modalidades deportivas.

El entrenamiento físico continuado, más aún en modalidades deportivas desarrolladas en el exterior, conlleva a un aumento en la ingesta de agua y en la inhalación de aire, lo que podría derivar a un ingreso de diferentes oligoelementos al organismo (Muñoz et al., 2020). Es sabido que la ingesta de agua y la inhalación de aire son vías que permiten la entrada de V en el organismo (Treviño et al., 2019). Una de las causas de las altas concentraciones de V en deportistas podría ser las elevadas ingestas de agua e inhalación de V como consecuencia de los entrenamientos físicos.

Las concentraciones elevadas de V en deportistas podrían estar en relación también con su comentada similitud en la acción con la insulina. Las concentraciones elevadas de V podrían mejorar el transporte de glucosa a las células musculares, estimular la oxidación de glucosa, la síntesis de glucógeno y aumentar la sensibilidad a la insulina, procesos determinantes para el metabolismo energético de los deportistas (Goc, 2006). Alves et al., (2020) informaron de una relación inversa entre V e insulina en deportistas indicando que esta relación podría deberse a un correcto funcionamiento de esta hormona.

Por otro lado, es sabido que los adipocitos son células que sirven como reservorio de V (Seale et al., 2006; Tinkov et al., 2015). Durante el entrenamiento físico, y en mayor medida durante entrenamiento aeróbico, se produce un incremento de la lipólisis del tejido adiposo (Stich et al., 2000). Durante el proceso de lipólisis de los adipocitos, V saldría al espacio extracelular e incrementaría las concentraciones en suero/plasma. Más estudios son necesarios para confirmar y explicar los resultados obtenidos.

13. Referencias bibliográficas

Alves, J., Barrientos, G., Toro, V., Grijota, F. J., Muñoz, D., y Maynar, M. (2020). Correlations between Basal Trace Minerals and Hormones in Middle and Long-Distance High-Level Male Runners. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(24), 9473.

Barceloux, D. G., y Barceloux, D. (1999). Vanadium. *Journal of Toxicology: Clinical Toxicology*, 37(2), 265–278.

Byrne, A. R., y Kosta, L. (1978). Vanadium in foods and in human body fluids and tissues. *Science of the Total Environment*, 10(1), 17–30.

Cui, W., Guo, H., y Cui, H. (2015). Vanadium toxicity in the thymic development. *Oncotarget*, 6(30), 28661.

Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis.

French, R. J., y Jones, P. J. (1993). Role of vanadium in nutrition: metabolism, essentiality and dietary considerations. *Life Sciences*, 52(4), 339–346. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(93\)90146-T](https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90146-T)

Goc, A. (2006). Biological activity of vanadium compounds. *Central European Journal of Biology*, 1(3), 314–332. <https://doi.org/10.2478/s11535-006-0029-z>

Gruzevska, K., Michno, A., Pawelczyk, T., y Bielarczyk, H. (2014). Essentiality and toxicity of vanadium supplements in health and pathology. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 65(5), 603–611.

Heitland, P., y Köster, H. D. (2006). Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clinica Chimica Acta*, 365(1–2), 310–318.

- Marzban, L., y McNeill, J. H. (2003). Insulin-like actions of vanadium: Potential as a therapeutic agent. *The Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 16(4), 253–267.
- Maynar, M., Bartolomé, I., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2019). Influence of a 6-month physical training program on serum and urinary concentrations of trace metals in middle distance elite runners. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0322-7>
- Morris, D. (1998). Handbook of nutritionally essential mineral elements. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 98(4), 482.
- Muñoz, D., Grijota, F. J., Bartolomé, I., Siquier-Coll, J., Toro-Román, V., y Maynar, M. (2020). Serum and urinary concentrations of arsenic, beryllium, cadmium and lead after an aerobic training period of six months in aerobic athletes and sedentary people. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 1–10.
- Nechay, B. R. (1984). Mechanisms of action of vanadium. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 24(1), 501–524.
- Nemsadze, O. D. (1977). Effect of the trace element vanadium on reparative regeneration of bone tissue in the mandible. *Stomatologija*, 56(6), 1–5.
- Rehder, D. (2003). Biological and medicinal aspects of vanadium. *Inorganic Chemistry Communications*, 6(5), 604–617.
- Rehder, D. (2015). The role of vanadium in biology. *Metallomics*, 7(5), 730–742.
- Reilly, C. (2004). *The Nutritional Trace Metals* (C. Reilly (ed.)). Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1002/9780470774786>
- Rodríguez-Mercado, J. J., Álvarez-Barrera, L., y Altamirano-Lozano, M. A. (2010). Chromosomal damage induced by vanadium oxides in human peripheral lymphocytes. *Drug and Chemical Toxicology*, 33(1), 97–102.
- Sánchez, C., Torres, M., Bermúdez-Peña, M. C., Aranda, P., Montes-Bayón, M., Sanz-Medel, A., y Llopis, J. (2011). Bioavailability, tissue distribution and hypoglycaemic effect of vanadium in magnesium-deficient rats. *Magnes. Res*, 24(4), 196–208.
- Seale, A. P., de Jesus, L. A., Park, M.-C., y Kim, Y.-S. (2006). Vanadium and insulin increase adiponectin production in 3T3-L1 adipocytes. *Pharmacological Research*, 54(1), 30–38. <https://doi.org/10.1016/J.PHRS.2006.01.013>
- Stich, V., De Glisezinski, I., Berlan, M., Bulow, J., Galitzky, J., Harant, I., Suljkovicova, H., Lafontan, M., Riviere, D., y Crampes, F. (2000). Adipose tissue lipolysis is increased during a repeated bout of aerobic exercise. *Journal of Applied Physiology*, 88(4), 1277–1283.
- Tinkov, A. A., Popova, E. V., Polyakova, V. S., Kwan, O. V., Skalny, A. V., y Nikonorov, A. A. (2015). Adipose tissue chromium and vanadium disbalance in high-fat fed Wistar rats. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 29, 176–181.
- Toro-Román, V., Bartolomé, I., Siquier-Coll, J., Alves, J., Grijota, F. J., Muñoz, D., y Maynar-Mariño, M. (2021). Serum vanadium concentrations in different sports modalities. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 68, 126808.

Vanadio

Treviño, S., y Díaz, A. (2020). Vanadium and insulin: Partners in metabolic regulation. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 208, 111094.

Treviño, S., Díaz, A., Sánchez-Lara, E., Sanchez-Gaytan, B. L., Perez-Aguilar, J. M., y González-Vergara, E. (2019). Vanadium in Biological Action: Chemical, Pharmacological Aspects, and Metabolic Implications in Diabetes Mellitus. *Biological Trace Element Research*, 188(1), 68–98. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1540-6>

Vincent, J. B., y Neggens, Y. (2013). Roles of chromium (III), vanadium, and zinc in sports nutrition. *In Nutrition and Enhanced Sports Performance* (pp. 447–454). Elsevier.

Woodin, M. A., Liu, Y., Neuberg, D., Hauser, R., Smith, T. J., y Christiani, D. C. (2000). Acute respiratory symptoms in workers exposed to vanadium-rich fuel-oil ash. *American Journal of Industrial Medicine*, 37(4), 353–363.

Zaitseva, I. P., Skalny, A. A., Tinkov, A. A., Berezkina, E. S., Grabeklis, A. R., y Skalny, A. V. (2015). The influence of physical activity on hair toxic and essential trace element content in male and female students. *Biol Trace Elem Res*, 163(1–2), 58–66.

Capítulo 13.

Zinc

Prof. Dr. Jesús Siquier Coll

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Profesor en el Grado de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte (Universidad de Loyola).

Dr. Víctor Toro Román

Doctor en Biomarcadores de Salud y Estados Patológicos (Universidad de Extremadura). Personal Científico Investigador (Universidad de Extremadura)

1. Utilización del elemento en la sociedad

El Zinc (Zn) es el segundo elemento mineral traza esencial más abundante en el cuerpo humano después del Fe. La esencialidad del Zn se estableció en 1869 para las plantas, en 1934 para los animales de experimentación y en 1961 para los seres humanos (Hernández-Camacho et al., 2020). Desde el descubrimiento de la deficiencia de Zn como un problema de salud humana en 1961 el interés en los aspectos bioquímicos y clínicos de la nutrición con Zn ha aumentado notablemente (Hernández-Camacho et al., 2020).

El Zn se utiliza en muchas industrias, principalmente como protección contra la corrosión en componentes de acero y otros metales. Es un componente importante de diversas aleaciones y se utiliza ampliamente como catalizador en diferentes producciones químicas (por ejemplo, caucho, pigmentos, plástico, lubricantes y pesticidas). Debido a sus propiedades versátiles, se ha documentado su uso en distintos sectores como baterías, equipos de automoción, tuberías y aparatos domésticos. Diferentes compuestos de Zn tienen aplicaciones dentales y médicas (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

2. Niveles medioambientales

El Zn está distribuido de forma irregular en los suelos y su concentración oscila entre 10 y 300 mg Kg⁻¹, con una media de unos 50 mg Kg⁻¹. Los mayores contenidos de Zn se observan en suelos calcáreos y suelos orgánicos. Se sabe que las prácticas agrícolas aumentan el contenido de Zn de los suelos superficiales (Kabata-Pendias y Szeke, 2015).

Las concentraciones medias de Zn en el océano y las aguas marinas se estiman dentro del rango de 0,5-5,0 µg / L. El contenido medio mundial de Zn de las aguas de los ríos se calcula para 0.6 µg / L, y su flujo fluvial para 23 kt / año. En las aguas de los ríos, sus cantidades pueden ser bastante elevadas y oscilar entre <5 a 40 µg / L. Las aguas terrestres a menudo están contaminadas por aguas residuales domésticas, en las cuales las concentraciones de Zn oscilan entre 0.1 y 1.0 mg / L, pero pueden elevarse hasta 35 mg / L en el Reino Unido y hasta 50 en Francia (Kabata-Pendias y Szeke, 2015).

En general, los niveles de Zn en el aire son bajos y bastante constantes. Las concentraciones medias de Zn en el aire mundial se estiman en 7 y 900 ng m⁻³ para lugares remotos y contaminados, respectivamente (Kabata-Pendias y Szeke, 2015). La concentración de Zn en el aire rural varía entre 10-200 ng m⁻³ mientras que en el aire urbano puede alcanzar los 16 000 ng m⁻³ (Kabata-Pendias y Szeke, 2015).

3. Fuentes de obtención

El contenido de Zn es un factor determinante de la adecuación de diversos alimentos como fuentes de Zn (Driskell y Wolinsky, 2016). Los productos de origen animal (carne, pescado y aves de corral) tienen la mayor concentración de Zn y constituyen la principal fuente de Zn en la dieta (Driskell y Wolinsky, 2016).

Zinc

El pescado tiene una menor concentración de Zn que la mayoría de las carnes de animales. La leche y los productos lácteos son fuentes importantes de Zn, sobre todo para los lactantes y los niños, y aportan el 19% de la ingesta diaria. Es importante destacar que el tejido adiposo o la grasa de los productos animales y lácteos tiene un contenido de Zn insignificante. En consecuencia, el contenido de Zn es alto en el queso y bajo en la mantequilla y la nata (Driskell y Wolinsky, 2016).

Por otro lado, se han registrado grandes diferencias en el contenido de Zn en cereales, dependiendo del tipo y el lugar de producción. Se ha comprobado que el contenido de Zn del trigo oscila entre 15-102 mg/Kg, dependiendo de la variedad, y entre 219-61 mg/Kg para la misma variedad de trigo cultivada en diferentes lugares y años (Davis et al., 1984). Sin embargo, los alimentos de este grupo son ricos en fitatos, lo que justifica que la biodisponibilidad del Zn desde los vegetales y los granos de cereales esté reducida, porque los fitatos inhiben su absorción (Turnlund et al., 1984).

4. Metabolismo

Zn se absorbe en el intestino delgado mediante un mecanismo mediado por un transportador (Roohani et al., 2013). En condiciones fisiológicas normales, los procesos de transporte de absorción no están saturados. La fracción de Zn absorbida es difícil de determinar porque el Zn también se secreta en el intestino. Zn administrado en soluciones acuosas a sujetos en ayunas se absorbe de manera eficiente (60-70 %), mientras que la absorción de dietas sólidas es menos eficiente y varía según el contenido de Zn y la composición de la dieta (Roohani et al., 2013). En general, se acepta un 33% como la absorción promedio de Zn en humanos (Turnlund et al., 1984). La absorción de Zn depende de su concentración en los alimentos y aumenta con el incremento de Zn en la dieta hasta una tasa máxima. El estado de Zn puede influir en la absorción (Krebs, 2000).

El Zn se libera de los alimentos en forma de iones libres durante la digestión. Estos iones liberados pueden luego unirse a ligandos secretados de forma endógena antes de su transporte a los enterocitos en el duodeno y el yeyuno (Roohani et al., 2013). Los gradientes de iones se generan mediante dos mecanismos principales: (1) una bomba primaria, que utiliza la energía de la hidrólisis de ATP o (2) un mecanismo activo secundario que usa un gradiente de iones, como Na^+ , para generar gradientes de Zn^{+2} (Sekler et al., 2007).

Las proteínas de transporte específicas pueden facilitar el paso del Zn a través de la membrana celular hacia la circulación portal. Con altas ingestas, Zn también se absorbe a través de una ruta paracelular pasiva. El sistema portal transporta Zn absorbido directamente al hígado y luego lo libera a la circulación sistémica para su entrega a otros tejidos (Wastney et al., 1986). Otro transportador potencialmente involucrado en la absorción de Zn y otros metales es el transportador de cationes divalentes 1, un polipéptido transmembrana que se encuentra en el duodeno en las criptas y las vellosidades inferiores y puede estar disponible para la absorción de varios iones metálicos (McMahon y Cousins, 1998).

La distribución de Zn absorbido a los tejidos extrahepáticos se produce principalmente en el plasma, que contiene aproximadamente 3 mg de Zn o aproximadamente 0,1% del Zn total del cuerpo. El Zn se reparte entre $\alpha 2$ -macroglobulina (40%), albúmina (57%) y aminoácidos (3%) en plasma. El Zn se une libremente a la albúmina y a los aminoácidos. Estas fracciones son responsables del transporte de Zn desde el hígado a los tejidos. El Zn unido a aminoácidos constituye la fracción ultrafiltrable que se filtra en los riñones y se excreta en la orina. Debido a que la cantidad total de Zn presente en el tejido es mucho mayor que el Zn en el plasma, los cambios relativamente pequeños en el contenido de Zn en el tejido, como en el hígado, pueden tener efectos sorprendentes en la concentración de Zn en plasma (Driskell y Wolinsky, 2005).

El contenido corporal total de Zn está parcialmente controlado por la regulación de la eficiencia de la absorción intestinal de Zn. Numerosos estudios en animales y humanos han reportado una relación inversa entre el consumo y la absorción de Zn. Por lo tanto, la regulación de la absorción de Zn por la célula de la mucosa proporciona un control general del Zn total del cuerpo (Driskell y Wolinsky, 2005).

El contenido de Zn en mamíferos varía entre 13 y 200 mg/Kg. Las concentraciones mayores se encuentran en los riñones e hígado, encontrándose en la piel en menores cantidades. En humanos, la concentración en los tejidos está en un rango de 10-0,57 mg/kg, en pulmones e hígado. La referencia de la concentración total de Zn en humanos es de 33 mg/Kg. En la próstata se alcanza la mayor concentración de zinc en el organismo (alrededor de 130 mg/Kg), y su nivel se incrementa con la edad, simultáneamente al descenso que experimenta en testículos (Kabata-Pendias y Szteke, 2015). La concentración de Zn en los músculos varía con su color y con su actividad funcional. En el músculo rojo estriado la mayor parte está situada en la fracción subcelular compuesta por miofibrillas y núcleos (Smith et al., 1985). Su contenido en músculos es de 50 mg/Kg y de 70-100 mg/Kg en huesos.

La concentración de este elemento en plasma, en basal, varía de 8,23 a 21,89 $\mu\text{mol/L}$. Los cambios en este compartimiento después del ejercicio varían desde -3,0 hasta +11,93 $\mu\text{mol/L}$ (A Chu et al., 2018). En los eritrocitos, una gran parte de Zn se encuentra en la anhidrasa carbónica junto con una pequeña fracción asociada con otras enzimas (Lukaski, 2005).

La mayor parte del Zn se excreta por las heces y proviene del no absorbido por la dieta junto con una pequeña cantidad de origen endógeno excretada en el intestino delgado, siendo la orina una ruta minoritaria. La excreción urinaria en hombres es de alrededor 0,63 mg/día o 4,6 2,6 mmol/día, con ejercicio varía 0,4-0,7 mg/día (Krebs, 2000).

Se pueden perder cantidades significativas de Zn por el sudor, especialmente en los ambientes calurosos. Tang et al., (2016) reportaron mayores niveles de excreción de sudor a mayor temperatura ambiental en trabajadores en turnos de 8h, siendo la pérdida a 30-35°C de alrededor de 248,61 $\mu\text{g/mL}$. Aruoma et al., (1988) reportaron cantidades de 7,3 \pm 8,8 $\mu\text{mol/L}$ en espalda. Un estudio indicó que hay una fluctuación cíclica de las concentraciones de Cu y Zn en plasma durante el ciclo menstrual, en mujeres eumenorréicas sanas.

5. Funciones y mecanismos de acción

El Zn desempeña tres funciones biológicas principales en el organismo: función catalítica, función estructural y función reguladora (Chasapis et al., 2012).

5.1. Función catalítica

El Zn es esencial y está directamente involucrado en la catálisis de las enzimas que controlan diversos procesos celulares, incluida la síntesis de ADN, el crecimiento normal, el desarrollo del cerebro, la respuesta conductual, la reproducción, el desarrollo fetal, la estabilidad de la membrana, la formación de huesos y la cicatrización de heridas (Chasapis et al., 2012).

5.2. Función estructural

Debido a sus propiedades fisicoquímicas, Zn desempeña funciones estructurales y funcionales en varias proteínas involucradas en la replicación y transcripción inversa del ADN, siendo fundamental para la función de varias metaloproteínas (Tapiero et al., 2003). Los iones de Zn son hidrófilos y no atraviesan las membranas celulares por difusión pasiva. Se ha descrito que el transporte tiene componentes tanto saturables como no saturables, dependiendo de las concentraciones de Zn presentes. Los iones de Zn existen en la expresión de la información genética, en el almacenamiento, la síntesis y la acción de las hormonas peptídicas y en el mantenimiento de la estructura de la cromatina y las biomembranas (Tapiero y Tew, 2003).

5.3. Función reguladora

El Zn regula tanto la actividad enzimática como la estabilidad de las proteínas como activador o como ión inhibidor (Mocchegiani et al., 2000). También se ha observado que el Zn modula los procesos de transducción de señales celulares e incluso funciona como un modulador de la neurotransmisión sináptica en el caso de las neuronas que contienen Zn (Chasapis et al., 2012)

Zinc

En relación con las anteriores funciones biológicas, el Zn presenta un papel crucial en el organismo. Entre ellos se pueden destacar:

5.4. Zn y proliferación

El Zn juega un papel esencial en la proliferación celular en diferentes tejidos y tipos de células (Corniola et al., 2008). La regulación de la proliferación celular por Zn puede ocurrir a diferentes niveles, incluido el requerimiento de Zn para la actividad de las enzimas involucradas en la síntesis de ADN y la modulación de las señales reguladoras directa o indirectamente, a través de sus efectos sobre la regulación hormonal de la división celular. El eje hipofisario de la hormona de crecimiento responde al estado de Zn (MacDonald, 2000).

5.5. Zinc y apoptosis

Al Zn se le han atribuido funciones en el metabolismo y la interacción de las células malignas, particularmente en la apoptosis en diferentes tejidos y tipos de células (Chasapis et al., 2012). La apoptosis es un mecanismo importante de muerte celular programada implicado en varios eventos biológicos durante el desarrollo, la remodelación o la involución de los tejidos.

La apoptosis es morfológicamente distinta de la muerte celular debida a la descomposición y/o necrosis lisosomal (Kumar et al., 2003). La apoptosis es inducida por varios estímulos extracelulares o intracelulares con un papel importante para el Zn (Seve et al., 2002). La desregulación de la apoptosis es fundamental para los mecanismos patogénicos en muchas enfermedades, como los trastornos neurodegenerativos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, las enfermedades autoinmunes y el cáncer. El aumento de la apoptosis in vivo puede ocurrir como consecuencia directa o indirecta de una disminución en las concentraciones de Zn intracelular. Por lo tanto, el Zn celular se describe como un inhibidor de la apoptosis, mientras que su agotamiento induce la muerte en muchas líneas celulares (Seve et al., 2002). Las bajas concentraciones de Zn celular pueden desencadenar la apoptosis en numerosos tipos de células, incluidos fibroblastos, hepatocitos, precursores de células T, glioma y células testiculares.

5.6. Zinc y el sistema inmunológico

El Zn se considera crucial para las respuestas inmunitarias. Influye e interactúa específicamente con los componentes del sistema inmunológico (Wellinghausen y Rink, 1998). El Zn es relevante para la inmunocompetencia, porque se une a enzimas, proteínas y péptidos con diferente afinidad de unión. El Zn se transporta a las células unido a proteínas, predominantemente albúmina, a 2-macroglobulina y transferrina, pero solo los iones Zn libres parecen ser biológicamente activos (Vallee y Falchuk, 1993). La función de la macroglobulina α_2 está regulada por el propio Zn. Zn altera la estructura de la macroglobulina α_2 y mejora su interacción con las citocinas y las proteasas, lo que influye indirectamente en la función inmunitaria. El deterioro de la función inmunológica se ha atribuido a la deficiencia de Zn y puede ser la causa más común de estados de inmunodeficiencia secundaria en humanos (Tapiero y Tew, 2003).

5.7. Zinc y estrés oxidativo

En todos los sistemas vivos, las células requieren niveles adecuados de defensas antioxidantes para evitar el efecto nocivo de una producción excesiva de ROS y prevenir el daño a las células inmunitarias. Durante los procesos inflamatorios, la activación de los fagocitos es capaz de promover el ensamblaje de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, que cataliza la producción de altas cantidades del radical superóxido. En estas circunstancias particulares, se reconoce que los neutrófilos y los macrófagos producen radicales libres superóxido y H_2O_2 , que son esenciales para la defensa contra microbios fagocitados o invasores (Chasapis et al., 2012).

En relación con las anteriores funciones biológicas, el Zn presenta un papel crucial en el organismo. Entre ellos se pueden destacar:

5.4. Zn y proliferación

El Zn juega un papel esencial en la proliferación celular en diferentes tejidos y tipos de células (Corniola et al., 2008). La regulación de la proliferación celular por Zn puede ocurrir a diferentes niveles, incluido el requerimiento de Zn para la actividad de las enzimas involucradas en la síntesis de ADN y la modulación de las señales reguladoras directa o indirectamente, a través de sus efectos sobre la regulación hormonal de la división celular. El eje hipofisario de la hormona de crecimiento responde al estado de Zn (MacDonald, 2000).

5.5. Zinc y apoptosis

Al Zn se le han atribuido funciones en el metabolismo y la interacción de las células malignas, particularmente en la apoptosis en diferentes tejidos y tipos de células (Chasapis et al., 2012). La apoptosis es un mecanismo importante de muerte celular programada implicado en varios eventos biológicos durante el desarrollo, la remodelación o la involución de los tejidos.

La apoptosis es morfológicamente distinta de la muerte celular debida a la descomposición y/o necrosis lisosomal (Kumar et al., 2003). La apoptosis es inducida por varios estímulos extracelulares o intracelulares con un papel importante para el Zn (Seve et al., 2002). La desregulación de la apoptosis es fundamental para los mecanismos patogénicos en muchas enfermedades, como los trastornos neurodegenerativos, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida, las enfermedades autoinmunes y el cáncer. El aumento de la apoptosis in vivo puede ocurrir como consecuencia directa o indirecta de una disminución en las concentraciones de Zn intracelular. Por lo tanto, el Zn celular se describe como un inhibidor de la apoptosis, mientras que su agotamiento induce la muerte en muchas líneas celulares (Seve et al., 2002). Las bajas concentraciones de Zn celular pueden desencadenar la apoptosis en numerosos tipos de células, incluidos fibroblastos, hepatocitos, precursores de células T, glioma y células testiculares.

5.6. Zinc y el sistema inmunológico

El Zn se considera crucial para las respuestas inmunitarias. Influye e interactúa específicamente con los componentes del sistema inmunológico (Wellinghausen y Rink, 1998). El Zn es relevante para la inmunocompetencia, porque se une a enzimas, proteínas y péptidos con diferente afinidad de unión. El Zn se transporta a las células unido a proteínas, predominantemente albúmina, a 2-macroglobulina y transferrina, pero solo los iones Zn libres parecen ser biológicamente activos (Vallee y Falchuk, 1993). La función de la macroglobulina α_2 está regulada por el propio Zn. Zn altera la estructura de la macroglobulina α_2 y mejora su interacción con las citocinas y las proteasas, lo que influye indirectamente en la función inmunitaria. El deterioro de la función inmunológica se ha atribuido a la deficiencia de Zn y puede ser la causa más común de estados de inmunodeficiencia secundaria en humanos (Tapiero y Tew, 2003).

5.7. Zinc y estrés oxidativo

En todos los sistemas vivos, las células requieren niveles adecuados de defensas antioxidantes para evitar el efecto nocivo de una producción excesiva de ROS y prevenir el daño a las células inmunitarias. Durante los procesos inflamatorios, la activación de los fagocitos es capaz de promover el ensamblaje de la nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidasa, que cataliza la producción de altas cantidades del radical superóxido. En estas circunstancias particulares, se reconoce que los neutrófilos y los macrófagos producen radicales libres superóxido y H_2O_2 , que son esenciales para la defensa contra microbios fagocitados o invasores (Chasapis et al., 2012).

El Zn protege a la célula del daño por oxidación de los radicales libres. Esto puede deberse a varios factores: actuando como estabilizador de la estructura de la membrana celular, actuando como componente esencial de SOD, actuando como agente protector de los tioles, y en la prevención de la interacción entre grupos químicos con el Fe para formar radicales libres, además de actuar como inhibidor de la NADPH oxidasa (Tapiero y Tew, 2003).

5.8. Zinc y envejecimiento

Durante el envejecimiento, la condición similar al estrés es persistente y provoca un secuestro de Zn intracelular con la subsiguiente baja biodisponibilidad de iones de Zn para la eficiencia inmunológica y para la actividad de enzimas y proteínas dependientes de Zn. Por lo tanto, la baja biodisponibilidad del ión Zn constituyen factores de riesgo para las recaídas de la infección en los ancianos, ya que el organismo viejo se convierte en un 'bajo respondedor' a los estímulos nocivos externos con la aparición de enfermedades degenerativas relacionadas con la edad (Chasapis et al., 2012).

La ingesta de Zn se considera necesario en el envejecimiento, ya que la mejora de las funciones inmunitarias y los sistemas de respuesta al estrés se produce en los ancianos después de la suplementación con Zn (Chasapis et al., 2012). En aquellos casos en los que el Zn se considere necesario, su papel se duplica (Mocchegiani et al., 2000).

6. Interacciones con otros nutrientes

6.1. Hierro

La ingesta diaria de Fe en niveles como los que se encuentran en algunos suplementos podría disminuir la absorción de Zn (O'Brien et al., 2000). Esta relación es motivo de preocupación en el manejo de la suplementación con Fe durante el embarazo y la lactancia (Fung et al., 1997). La afinidad comparable de los transportadores por el Zn sugiere que, durante la ingesta baja de Fe, la absorción de Zn puede estimularse. La actividad de otros transportadores de metales divalentes también puede afectar la absorción de Zn (Russell et al., 2001).

6.2. Calcio

La importancia del Ca en la dieta y la masa del elemento que debe consumirse diariamente para mantener la máxima densidad ósea sugiere que se debe prestar especial atención a su potencial efecto inhibitorio sobre la absorción de Zn.

Los experimentos de nutrición con animales han demostrado de manera concluyente que el exceso de Ca en la dieta produce una disminución en la absorción de Zn, lo que conduce a una condición de la piel llamada paraqueratosis. Los experimentos en humanos han sido equívocos, con fosfato de calcio (1,360 mg/día de calcio) disminuyendo la absorción de Zn (Wood y Zheng, 1997) y Ca como el complejo citrato-malato (1,000 mg/día de calcio) sin efecto estadísticamente significativo sobre absorción de Zn. Sin embargo, actualmente, los datos sugieren que el consumo de una dieta rica en Ca no tiene un efecto importante en la absorción de Zn en un nivel de ingesta adecuado del nutriente (Russell et al., 2001).

6.3. Cobre

Varios enfoques experimentales con animales no han revelado una influencia uniforme del Cu en la absorción intestinal de Zn (Russell et al., 2001). Más bien, la evidencia de una interacción se deriva del efecto terapéutico del Zn en la reducción de la absorción de Cu en pacientes con enfermedad de Wilson. Esta acción incluye la inducción de metalotioneína intestinal por el Zn y la posterior unión del exceso de Cu por esta metaloproteína, lo que puede limitar la absorción transcelular de Cu. La relación puede tener relevancia en situaciones en las que los suplementos de Zn se consumen con una ingesta dietética marginal de Cu (Nishito y Kambe, 2018).

6.4. Folato

La biodisponibilidad del folato aumenta cuando el folato de poliglutamato es hidrolizado por la enzima dependiente de Zn, poliglutamato hidrolasa, a monoglutamato. Esto sugiere una posible interacción. Algunos estudios han demostrado una relación entre el folato y el Zn (Milne et al., 1984), con una ingesta baja de Zn que reduce la absorción/estado del folato.

6.5. Ácido fítico

Las plantas contienen ácido fítico como forma de almacenamiento de P. En consecuencia, los alimentos de origen vegetal, en particular los cereales y las legumbres, tienen un contenido significativo de ácido fítico (Russell et al., 2001).

Se ha demostrado que la unión de Zn al fitato es un factor que contribuye a la deficiencia de Zn (Prasad, 2017). El efecto general del fitato es reducir la absorción de Zn en el tracto gastrointestinal a través de la formación de complejos y la precipitación. Estos efectos químicos parecen potenciarse por la unión simultánea de Ca (Prasad, 2017).

7. Ingestas recomendadas

Los requerimientos nutricionales de Zn varían con la edad, la actividad funcional, la composición de la dieta, temperatura ambiente o las condiciones climáticas (las pérdidas por sudoración pueden ser importantes) (McClung, 2019).

Los valores dietéticos de referencia para la ingesta de Zn (en mg/día) establecidos por la organización mundial de la salud son los siguientes: 5,5-7,5 para los niños (1-10 años), 12-13 para los niños (11-18 años), 9,5 para el hombre adulto y 6,5 para la mujer adulta (Institute of Medicine, 2001).

Las ingestas de Zn suelen ser adecuadas generalmente en deportistas, pero la participación del Zn en el metabolismo energético y el incremento de las pérdidas de Zn durante el esfuerzo físico indican la necesidad de una ingesta adecuada de Zn en la dieta para aquellos que son físicamente activos (Chu y Samman, 2014).

Un metaanálisis publicado en 2018 reportó que los atletas consumieron una mayor ingesta de Zn en la dieta en comparación con una población de control (2,57 mg/día) (Chu et al., 2018). En el metaanálisis anterior también se informó que la ingestas dietéticas medias de Zn de todos los grupos de atletas estaban por encima de la ingesta recomendada de Zn de 8 mg/día para las mujeres y 14 mg/día para los hombres (Chu et al., 2018).

Wardenaar et al., (2017) reportaron en 553 atletas de élites alemanes que el 100% de los participantes ingerían Zn por encima de lo recomendado (6 µg). Otros autores reportaron en nadadores ingestas medias de 15 mg de Zn (De Carvalho et al., 2012), siendo superior también a lo recomendado. La ingesta dietética de Zn (mg/día) en triatletas fue 16,7 en atletas con bajo porcentaje graso y 12,0 en triatletas con un % graso elevado (Bazzarre et al., 1989). Por otro lado, la ingesta en mujeres entrenada fue ligeramente superior a las ingestas de mujeres no entrenadas (10,3 mg vs 10,0 mg) (Deuster et al., 1989). Por último, se ha reportado que grupos con diferentes niveles de ejercicio reportaron una ingesta media de (17,7 mg/día), superior a una población sedentaria (14,1 mg/día) (Fogelholm et al., 1991).

8. Valoración corporal

Las pruebas de laboratorio para evaluar el estado del Zn pueden clasificarse en dos grupos: las que implican el análisis del Zn en un tejido o fluido corporal y las que evalúan una función dependiente del Zn. Entre las pruebas funcionales se incluyen las mediciones de la actividad de las enzimas que contienen Zn (Bogden y Klevay, 2000). La evidencia de una deficiencia moderada o leve de Zn es difícil de demostrar debido a la falta de un indicador sensible y específico de la nutrición humana de Zn (Solomons, 1979).

8.1. Plasma y suero

La concentración de Zn en plasma y suero son los biomarcadores más utilizados para determinar el estado del Zn. Las concentraciones plasmáticas de Zn normalmente responden a la suplementación

Zinc

con Zn, especialmente en sujetos con un nivel inicial bajo o moderadamente bajo (Wieringa et al., 2015).

Sin embargo, las concentraciones plasmáticas de Zn se ven afectadas por muchos otros factores, como la inflamación, el ayuno o la alimentación, el embarazo, el uso de anticonceptivos orales y el ritmo diario (Wieringa et al., 2015).

8.2. Orina

En circunstancias normales, el Zn excretado con la orina representa alrededor del 15% de las pérdidas diarias. Sin embargo, cuando se consume una dieta baja en Zn, la cantidad de Zn excretado a través de la orina se reduce en un 96% (King et al., 2001). Por lo tanto, las concentraciones de Zn en la orina podrían ser un indicador valioso del estado del Zn.

Sin embargo, actualmente no hay suficientes datos sobre el Zn urinario (a menudo expresado en relación con la creatinina urinaria) para hacer recomendaciones sólidas sobre la validez y utilidad como indicador del estado del Zn (Wieringa et al., 2015).

8.3. Eritrocitos

Revisiones previas observaron que ningún estudio individual sugirieron una respuesta de este biomarcador a los cambios en la ingesta de Zn (Lowe et al., 2009). La concentración de Zn en los glóbulos rojos es relativamente insensible a la deficiencia leve o moderada del mismo (Solomons, 1979).

8.4. Metalotioneína

Se ha demostrado que varias enzimas dependientes de Zn se ven afectadas por la ingesta o el estado de Zn. La metalotioneína es una proteína de almacenamiento de metales que está presente en el suero en una concentración baja. La concentración circulante de metalotioneína parece correlacionarse con la ingesta de Zn (Roohani et al., 2013).

Sin embargo, la metalotioneína puede verse afectada por otros factores, como infecciones y estrés, aunque esto no ha sido confirmado por estudios directos. Debido a estas limitaciones y la dificultad relativa de realizar estos ensayos fuera del laboratorio de investigación, actualmente es poco probable que sean útiles para evaluar el estado del Zn a nivel de la población (Lowe et al., 2009).

8.5. Cabello

Se han documentado concentraciones bajas de Zn en el pelo de personas con deficiencia de Zn, en lactantes y niños estadounidenses con deficiencia de Zn y en afecciones asociadas a la deficiencia de Zn, como la anemia falciforme, la acrodermatitis enteropática y la enfermedad celíaca (Bogden y Klevay, 2000).

La contaminación ambiental también puede provocar concentraciones aparentemente elevadas de Zn en el cabello. Las correlaciones entre el Zn capilar y el Zn sanguíneo o tisular suelen ser escasas. Por lo tanto, el Zn capilar parece ser una medida fiable del estado de su estado nutricional (Bogden y Klevay, 2000).

8.6. Enzimas que contienen zinc

Varias enzimas dependientes del Zn, como la fosfatasa alcalina, la anhidrasa carbónica, la nucleósido fosforilasa y la ribonucleasa, son indicadores útiles del estado de Zn (Bogden y Klevay, 2000).

Se ha observado una disminución de la actividad de la fosfatasa alcalina en el suero o en los neutrófilos en varios casos de deficiencia de Zn en humanos. Sin embargo, al igual que ocurre con el Zn sérico, las actividades de la fosfatasa alcalina son inespecíficas y se ven afectadas por afecciones no relacionadas con el estado del Zn (Bogden y Klevay, 2000).

En pacientes con anemia falciforme cuya nutrición de Zn estaba alterada, las actividades de la anhidrasa carbónica y la nucleósido fosforilasa estaban relacionadas con el estado del Zn y respondían a la administración de suplementos de Zn (Prasad, 1985).

9. Deficiencia

La deficiencia de Zn puede ser común en deportistas. Los altos niveles de ejercicio físico, el estrés y los hábitos dietéticos pueden estar involucrados en un complejo de factores que crea una absorción de Zn subóptima. Si no se corrige, esta carencia puede permanecer por mucho tiempo, reduciendo el rendimiento deportivo (Micheletti et al., 2001).

Los niveles de Zn se mantienen en el músculo esquelético incluso si la ingesta de Zn es baja. Sin embargo, un estado deficiente de Zn tiene un impacto negativo en la función muscular. Es importante mencionar que el desarrollo de la composición del tipo de fibra muscular depende parcialmente de la entrada de las neuronas motoras durante el desarrollo prenatal y posnatal y el Zn puede afectar este proceso. De hecho, las neuronas motoras diferenciadas de las células madre inducidas por humanos con bajo niveles de Zn exhiben una función sináptica alterada (Hernández-Camacho et al., 2020).

La deficiencia de Zn reduce la actividad de algunas metaloenzimas. Las metaloenzimas podrían verse afectada en algunos tejidos pero no en otros (Maret, 2013). La disminución de la actividad de las metaloenzimas de Zn podría deberse a la ausencia de cantidades apropiadas de Zn para usar como cofactor, o simplemente a que se reduce la concentración de estas proteínas, ya sea por una reducción en la expresión de sus genes o por un aumento de su tasa de degradación (Grider et al., 2007). Por lo tanto, incluso si los niveles de Zn se mantienen principalmente en el músculo en condiciones de deficiencia de Zn en la dieta, la función muscular se ve afectada en cierta medida debido a la disminución de la actividad de proteínas específicas de Zn (Hernández-Camacho et al., 2020).

En general, la ingesta insuficiente de un nutriente induce inicialmente una movilización de las reservas corporales o funcionales. A medida que la depleción persiste, las concentraciones de nutrientes en los tejidos disminuyen, lo que provoca el deterioro de una o más funciones metabólicas dependientes de los nutrientes (Golden, 1989).

Cuando se disminuye el Zn en la dieta, la respuesta inicial es una reducción del crecimiento y una disminución de las pérdidas endógenas de Zn como medio para conservar el Zn tisular. Si la deficiencia dietética es leve, la homeostasis puede restablecerse tras ajustar el crecimiento y la excreción de Zn, sin que se produzcan más alteraciones funcionales o bioquímicas. Sin embargo, cuando el Zn en la dieta está severamente restringido, el cuerpo no puede restaurar la homeostasis ajustando las pérdidas endógenas y el crecimiento, por lo que se desarrolla rápidamente un deterioro generalizado de la función de los órganos y tejidos (Collins, 2016).

Debido a la multitud de funciones bioquímicas básicas del Zn en las células del cuerpo humano, existe una amplia gama de signos fisiológicos de deficiencia de este EM. Estos signos varían según la gravedad de la afección. Los sistemas que se ven afectados clínicamente por estados de deficiencia de Zn incluyen los sistemas epidérmico, gastrointestinal, nervioso central, inmunitario, esquelético y reproductivo (Hambidge y Walravens, 1982). A continuación, se detallan algunas consecuencias de la deficiencia de Zn en la dieta.

9.1. Relación entre la deficiencia de zinc y la edad

Los cambios degenerativos asociados con el envejecimiento pueden deberse en parte a la deficiencia de Zn, incluida la disminución de la inmunocompetencia, el retraso en la cicatrización de heridas y ciertos cambios neurológicos y psicológicos (Whittaker, 1998).

En general, las manifestaciones clínicas de la deficiencia de Zn varían con la edad. En la primera infancia, la diarrea es un síntoma prominente. La deficiencia de Zn también provoca deterioro de la función cognitiva, problemas de comportamiento, deterioro de la memoria, problemas de aprendizaje y atrofia neuronal (Brown et al., 2004).

Los problemas de la piel se vuelven más frecuentes a medida que el niño crece. La alopecia, el retraso del crecimiento y las infecciones recurrentes son comunes en los niños en edad escolar. Las úlceras cutáneas crónicas que no cicatrizan y también las infecciones recurrentes son comunes entre los ancianos. Estos efectos se observaron en ensayos clínicos controlados que mostraron una respuesta positiva a los suplementos de Zn (Brown et al., 2004).

9.2. Estrés oxidativo

La deficiencia de Zn, después de una reducción prolongada de la ingesta o pérdidas excesivas no compensadas, se asocia con mayores niveles de daño oxidativo, incluido un aumento de la oxidación de lípidos, proteínas y ADN (Prasad, 2009). La privación a largo plazo de Zn hace que un organismo sea más susceptible al daño inducido por el estrés oxidativo.

La deficiencia de Zn aumenta los niveles de peroxidación lipídica en las membranas mitocondriales y microsomales, así como la fragilidad osmótica de las membranas de los eritrocitos. Sin embargo, la presencia de Zn impide la peroxidación lipídica. Por lo tanto, el Zn juega un papel importante en la protección de la célula contra el estrés oxidativo (Vallee y Falchuk, 1993).

9.3. Causas de la deficiencia de zinc

Las causas generales de la deficiencia de Zn incluyen ingesta inadecuada, aumento de los requisitos, malabsorción, aumento de las pérdidas y utilización deficiente (Abbaspour et al., 2014). La ingesta dietética inadecuada de Zn absorbible es la causa principal de la deficiencia de Zn en la mayoría de las situaciones (Lonnerdal, 2000).

La malabsorción de Zn puede ocurrir en una serie de situaciones, por ejemplo, la acrodermatitis enteropática. Los síndromes de malabsorción y las enfermedades inflamatorias del intestino, que resultan en una mala absorción y pérdida de Zn, pueden conducir a una deficiencia secundaria de Zn, particularmente en presencia de dietas marginales (Abbaspour et al., 2014). La utilización de Zn se ve afectada en presencia de infección, ya que la disminución de la circulación de Zn reduce su biodisponibilidad en los tejidos.

10. Toxicidad

La toxicidad por Zn es rara debido a la regulación homeostática de las concentraciones corporales de Zn en la absorción (intestino delgado) y excreción endógena (tracto intestinal y riñones) de Zn (Maret y Sandstead, 2006).

Las altas concentraciones de Zn en las bebidas, hasta 2500 mg/L con una dosis estimada de 325-650 mg, se han relacionado con la intoxicación de individuos, causando náuseas, calambres abdominales, vómitos, tenesmo y diarrea con o sin sangrado (Maret y Sandstead, 2006). La toxicidad aguda por el consumo de bebidas o alimentos contaminados es inusual. El exceso de Zn durante la embriogénesis puede ser teratogénico o letal (Maret y Sandstead, 2006).

11. Diferencias entre sexos

En cuanto a las concentraciones de Zn, autores previos mostraron mayores concentraciones de Zn plasmáticos en hombres, siendo mayor igualmente tras un test en tapiz rodante (Bordin et al., 1993). También se ha observado que, en condiciones de hipertermia y normotermia, los hombres tuvieron pérdidas de Zn significativamente mayores por sudor en comparación con las mujeres (Tipton et al., 1993). Del mismo modo, las concentraciones séricas de Zn fueron superiores en hombres en una población japonesa (Wai et al., 2020), así como en una población noruega (Rahil-Khazen et al., 2000).

Las diferencias en las concentraciones de Zn entre sexos podría deberse a diferentes factores (Toro-Román et al., 2022). En primer lugar, a la diferencia de masa muscular entre sexos, ya que como se mencionó anteriormente, la mayor parte del Zn se encuentra en el músculo esquelético (Hernández-Camacho et al., 2020). En segundo lugar, específicamente en deportistas, al daño muscular producido durante el entrenamiento deportivo ya que genera una mayor liberación de Zn del músculo al plasma (Lukaski et al., 1984), y un aumento en la excreción urinaria de Zn (Cuthbertson et al., 1972).

12. Posible interés en deportistas

Los primeros informes directos de un vínculo entre el Zn y el rendimiento físico provinieron de estudios en animales. Los primeros autores informaron que proporcionar suplementos de Zn a ratas resultó en un tiempo más largo para la fatiga muscular en las ratas suplementadas con Zn (Richardson y Drake, 1979). Posteriormente, se realizaron ensayos en humanos y observaron que la suplementación con Zn dio como resultado una mayor fuerza y resistencia muscular (Krotkiewski et al., 1982).

Se ha demostrado que el Zn desempeña un papel importante en la miogénesis in vitro (Hernández-Camacho et al., 2020). En el músculo esquelético de ratones se demostró que la adición de Zn en el medio de crecimiento promovió la proliferación y activación de mioblastos (Mnatsakanyan et al., 2018), así como la diferenciación y maduración de miofibras (Mnatsakanyan et al., 2018). Esto conlleva a plantear la interesante posibilidad de que la liberación de Zn del músculo tras el daño muscular in vivo podría contribuir a la activación y proliferación de células satélite musculares para reparar el daño (Ohashi et al., 2015).

Es sabido que el ejercicio físico activa diferentes vías metabólicas que modulan los niveles de muchos metabolitos y minerales, incluido el Zn (Hernández-Camacho et al., 2020). El ejercicio físico agudo, tanto de fuerza muscular como de resistencia aeróbica genera cambios en las concentraciones de Zn (King et al., 2001; Maynar et al., 2019; Toro-Román, et al., 2022). Estos cambios también se han observado durante el periodo de recuperación, por lo que podría estar relacionado con los procesos de reparación muscular que intervienen durante esta fase (Chu et al., 2016).

La realización de actividad física extenuante, como se ha indicado anteriormente, aumenta la demanda de oxígeno entre 10 y 15 veces en comparación con las condiciones de reposo. El elevado consumo de oxígeno mitocondrial resultante y el flujo de transporte de electrones producen un estrés oxidativo que conduce a la generación de radicales libres y como consecuencia de lo anterior a una posible peroxidación de lípidos. Los radicales libres son mediadores de la inflamación y el daño muscular (Micheletti et al., 2001). El Zn tiene un papel importante en las defensas celulares antioxidantes, siendo un elemento estructural de la enzima SOD (Micheletti et al., 2001).

El Zn proporciona estabilidad estructural y actividades enzimáticas de las metaloenzimas, como la lactato deshidrogenasa, la superóxido dismutasa y la anhidrasa carbónica (Chu et al., 2016). Mención especial merece la anhidrasa carbónica, uno de los enzimas más abundantes del organismo, es esencial para el mantenimiento del equilibrio ácido-base de los líquidos corporales.

Zinc

Esta enzima contiene en su estructura iones Zn cada molécula de la enzima aloja un ion Zn, que se encuentra formando un quelato en el centro activo (Ohno et al., 1983).

Las propiedades antioxidantes del Zn se han relacionado con su papel como componente integral de SOD, como estabilizador de las membranas celulares, como protector de los grupos tiol de las proteínas contra la oxidación y como competidor del Cu y Fe para unirse a los ligandos de oxígeno reduciendo el potencial de producción de radicales hidroxilos a partir de los fosfolípidos de membrana. En particular, el entrenamiento parece aumentar la abundancia de ARNm de SOD en tejidos aeróbicos como el hígado, el corazón y la porción profunda del músculo vasto lateral (Gore et al., 1998).

En general, los atletas hipozincémicos tienen un índice de rigidez de eritrocitos más alto, siendo más susceptibles a lesiones en el lecho circulatorio capilar provocando posibles hemólisis (Ohno et al., 1990). Además, la producción de potencia durante el rendimiento es más baja y tienen un mayor aumento de lactato sanguíneo durante el ejercicio, presentando un umbral anaeróbico más bajo (Lukaski et al., 1996).

En las hormonas, el Zn puede desempeñar un papel importante en la modulación de los niveles séricos de testosterona en hombres (Prasad et al., 1996). La evidencia científica muestra que el Zn desempeña un papel clave en el metabolismo de las hormonas tiroideas, específicamente al regular la actividad de las enzimas deiodinasas, la hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y la síntesis de la hormona estimulante de la tiroides (TSH), así como al modular las estructuras de los factores de transcripción esenciales involucrados en la síntesis de hormonas tiroideas (Hernández-Camacho et al., 2020).

13. Relación con la actividad física

Se puede asumir que pueden producirse desplazamientos funcionales de Zn entre los tejidos durante el ejercicio. Así, existe un flujo de redistribución de Zn de doble dirección entre el plasma/suero y los eritrocitos, y posiblemente de otras células, durante el ejercicio que va a depender del tipo de ejercicio físico, el estado de entrenamiento, duración del ejercicio y temperatura ambiental (Chu y Samman, 2014). Los cambios están influidos por la intensidad del ejercicio y el entrenamiento, siendo mayores en estudios donde las pruebas son máximas (Chu et al., 2016).

En estudios transversales, parece no haber diferencias significativas en los niveles de Zn en plasma entre los atletas y la población en general (Córdova y Navas, 1998). Sin embargo, un estudio reciente reveló la importancia de corregir los datos por hemoconcentración. De esta manera, cuando los niveles séricos no eran corregidos no se observaron cambios séricos en los niveles de Zn tras ejercicio ni en controles ni en atletas, pero una vez realizada la corrección para la hemoconcentración se hallaron diferencias significativas en el grupo de atletas (Maynar et al., 2018).

Los deportes de alto impacto que resultan en un mayor nivel de daño muscular pueden conducir a mayores cantidades de Zn liberado de las células musculares (Chu y Samman, 2014). Los atletas en disciplinas aeróbicas, como los triatletas o los corredores de larga distancia, son más propensos a mostrar signos de redistribución de Zn del plasma a los eritrocitos en comparación con sus contrapartes con entrenamiento anaeróbico (Koury et al., 2004). Además, la eritrocito-SOD parece estar regulada positivamente como resultado de la adaptación al ejercicio.

Las correlaciones entre la actividad eritrocítica de Zn y SOD en atletas de élite enfatizan aún más el requerimiento de Zn en el desarrollo de la adaptación antioxidante en los eritrocitos (Chu y Samman, 2014).

En relación con los parámetros intracelulares, Maynar et al., (2020) hallaron deficiencias de Zn en eritrocitos al comparar con deportistas de diferentes niveles. Así, las evaluaciones extracelulares podrían no dar una información veraz sobre las concentraciones de este elemento.

Recientemente, un estudio ha arrojado luz sobre este tópico, realizando un estudio multicompartmental sobre la influencia del ejercicio físico en las concentraciones extracelulares (suero, plasma y orina) e intracelulares (eritrocitos y plaquetas) (Toro-Román et al., 2022). Este estudio mostró concentraciones plasmáticas de Zn más elevadas y niveles eritrocitarios más bajos en atletas que realizaban entrenamiento físico regular. En base a los resultados obtenidos, la evaluación de los minerales traza no debería limitarse únicamente a los compartimentos extracelulares, debido a las limitaciones de la concentración de Zn en plasma/suero como marcador del estado de Zn en humanos.

La relación entre el estado de Zn y la concentración sérica de Zn puede verse afectada por la inflamación, las hormonas y la edad (Chu et al., 2017). Los participantes sometidos a entrenamiento físico regular mostraron concentraciones elevadas de Zn en plasma y reducidas en eritrocitos a pesar de una ingesta similar a la del GC. El daño muscular, causado por el entrenamiento físico, podría provocar un aumento del Zn plasmático liberado por las células musculares. Los resultados obtenidos en eritrocitos podrían deberse a posibles déficits nutricionales causados en meses anteriores o a la hemólisis producida por el entrenamiento físico, que también podría aumentar las concentraciones plasmáticas de Zn (Toro-Román et al., 2022). Concerniente al sudor, parece ser que los incrementos de Zn en sudor se producen, al igual que en orina, por daño muscular (Cordova y Navas, 1998). Además, otros autores reportaron que la excreción de Zn disminuye con el tiempo de ejercicio (DeRuisseau et al., 2002; Tipton et al., 1993). Se ha sugerido que la exposición a temperaturas extremas por sí misma puede resultar en una estimulación de la respuesta de fase aguda con cambios posteriores en el metabolismo del Zn (Ohno et al., 1990). Por otro lado, un estudio llevado a cabo en invierno (25^o) y en verano (35^oC) no mostró cambios significativos en la entre las dos condiciones térmicas en sudor (Hoshi et al., 2002). En la misma línea, una investigación reciente no reveló cambios significativos ni en suero, ni en orina, ni en eritrocitos tras el ejercicio agudo en condiciones normotérmicas (22^oC) e hipertérmicas (42^oC) (Siquier-Coll et al., 2019).

14. Referencias bibliográficas

Abbaspour, N., Hurrell, R., y Kelishadi, R. (2014). Review on iron and its importance for human health. *Journal of Research in Medical Sciences*, 19(2), 164.

Aruoma, O. I., Reilly, T., MacLaren, D., y Halliwell, B. (1988). Iron, copper and zinc concentrations in human sweat and plasma; the effect of exercise. *Clin Chim Acta*, 177(1), 81–87.

Bazzarre, T. L., Marquart, L. F., Wu, S. M. L., y Izurieta, M. I. (1989). Zinc status among low-fat and moderate-fat male triathletes and controls. *Journal of Trace Elements in Experimental Medicine*, 2(4), 277–283.

Bogden, J. D., y Klevay, L. M. (2000). *Clinical nutrition of the essential trace elements and minerals: the guide for health professionals*. Springer.

Bordin, D., Sartorelli, L., Bonanni, G., Mastrogiamaco, I., y Scalco, E. (1993). High intensity physical exercise induced effects on plasma levels of copper and zinc. *Biological Trace Element Research*, 36(2), 129–134. <https://doi.org/10.1007/BF02783171>

Brown, K., Rivera, J., Bhutta, Z., Gibson, R., y King, J. (2004). International Zinc Nutrition Consultative Group (IZINCG) technical document: assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull*, 99–203.

Chasapis, C. T., Loutsidou, A. C., Spiliopoulou, C. A., y Stefanidou, M. E. (2012). Zinc and human health: an update. *Archives of Toxicology*, 86(4), 521–534

Chu, A, Holdaway, C., Varma, T., Petocz, P., y Samman, S. (2018). Lower Serum Zinc Concentration Despite Higher Dietary Zinc Intake in Athletes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sports Med*, 48(2), 327–336. <https://doi.org/10.1007/s40279-017-0818-8>.

Zinc

- Chu, A, Petocz, P., y Samman, S. (2016). Immediate Effects of Aerobic Exercise on Plasma/Serum Zinc Levels: A Meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*, 48(4), 726–733. <https://doi.org/10.1249/mss.0000000000000805>
- Chu, A, Petocz, P., y Samman, S. (2017). Plasma/serum zinc status during aerobic exercise recovery: a systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*, 47(1), 127–134.
- Chu, A, y Samman, S. (2014). Zinc homeostasis in exercise: implications for physical performance. *Vitam Miner*, 3(3), 40–42.
- Chu, Anna, Petocz, P., y Samman, S. (2016). Immediate Effects of Aerobic Exercise on Plasma/Serum Zinc Levels: A Meta-analysis. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 48(4), 726–733. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000000805>
- Collins, J. (2016). *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals*. Academic Press.
- Cordova, A., y Navas, F. J. (1998). Effect of training on zinc metabolism: changes in serum and sweat zinc concentrations in sportsmen. *Ann Nutr Metab*, 42(5), 274–282. <https://doi.org/10.1159/000012744>
- Corniola, R. S., Tassabehji, N. M., Hare, J., Sharma, G., y Levenson, C. W. (2008). Zinc deficiency impairs neuronal precursor cell proliferation and induces apoptosis via p53-mediated mechanisms. *Brain Research*, 1237, 52–61.
- Cuthbertson, D. P., Fell, G. S., Smith, C. M., y Tilstone, W. J. (1972). Metabolism after injury. 1: effects of severity, nutrition, and environmental temperature on protein potassium, zinc, and creatine. *British Journal of Surgery*, 59(12), 925–931.
- Davis, K. R., Peters, L. J., Cain, R. F., LeTourneau, D., y McGinnis, J. (1984). Evaluation of the nutrient composition of wheat. III. *Minerals*. *Cereal foods world*, 29(4), 246–248-
- De Carvalho, F. G., Rosa Vivian, F. T., Miguel Suen, V. M., Freitas, E. C., Padovan, G. J., y Marchini, J. S. (2012). Evidence of zinc deficiency in competitive swimmers. *Nutrition*, 28(11–12), 1127–1131. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2012.02.012>
- DeRuisseau, K. C., Chevront, S. N., Haymes, E. M., y Sharp, R. G. (2002). Sweat iron and zinc losses during prolonged exercise. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 12(4), 428–437.
- Deuster, P. A., Day, B. A., Singh, A., Douglass, L., y Moser-Veillon, P. B. (1989). Zinc status of highly trained women runners and untrained women. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 49(6), 1295–1301.
- Driskell, J., y Wolinsky, I. (2005). *Sports nutrition: vitamins and trace elements*. Taylor y Francis.
- Driskell, J., y Wolinsky, I. (2016). *Nutritional assessment of athletes*. CRC press.
- Fogelholm, M., Laakso, J., Lehto, J., y Ruukonen, I. (1991). Dietary intake and indicators of magnesium and zinc status in male athletes. *Nutrition Research*, 11(10), 1111–1118.
- Fung, E. B., Ritchie, L. D., Woodhouse, L. R., Roehl, R., y King, J. C. (1997). Zinc absorption in women during pregnancy and lactation: a longitudinal study. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 66(1), 80–88.
- Golden, M. H. N. (1989). The diagnosis of zinc deficiency. In *Zinc in human biology* (pp. 323–333). Springer.

- Gore, M., Fiebig, R., Hollander, J., Leeuwenburgh, C., Ohno, H., y Ji, L. L. (1998). Endurance training alters antioxidant enzyme gene expression in rat skeletal muscle. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 76(12), 1139–1145.
- Granell, J. (2014). Zinc and copper changes in serum and urine after aerobic endurance and muscular strength exercise. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 54(2), 232–237.
- Grider, A., Mouat, M. F., y Scrimgeour, A. G. (2007). Consumption of a moderately Zn-deficient and Zn-supplemented diet affects soluble protein expression in rat soleus muscle. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(11), 753–759.
- Hambidge, M., y Walravens, P. (1982). Disorders of mineral metabolism. In *Clinics in Gastroenterology* (Vol. 11, Issue 1, pp. 87–117). Elsevier.
- Hernández-Camacho, J. D., Vicente-García, C., Parsons, D. S., y Navas-Enamorado, I. (2020). Zinc at the crossroads of exercise and proteostasis. *Redox Biology*, 101529.
- Hoshi, A., Watanabe, H., Chiba, M., Inaba, Y., Kobayashi, M., Kimura, N., y Ito, T. (2002). Seasonal variation of trace element loss to sweat during exercise in males. *Environmental Health and Preventive Medicine*, 7, 60–63.
- Institute of Medicine. (2001). *Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc: A Report of the Panel on Micronutrients*. National Academy Press.
- Kabata-Pendias, A., y Mukherjee, A. B. (2007). *Trace Elements from soil to human*. Springer. <https://doi.org/10.1007/978-3-540-32714-1>
- Kabata-Pendias, A., y Szeke, B. (2015). *Trace elements in abiotic and biotic environments*. CRC Press.
- Kaya, M. (2008). Comparison of urine and blood zinc levels of futsal players before and after the match. *Asian Journal of Chemistry*, 20(4), 3203–3208.
- King, J., Shames, D., Lowe, N., Woodhouse, L., Sutherland, B., Abrams, S., Turnlund, J., y Jackson, M. (2001). Effect of acute zinc depletion on zinc homeostasis and plasma zinc kinetics in men. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 74(1), 116–124.
- Koury, J., de Olilveria Jr., A. V., Portella, E. S., de Olilveria, C. F., Lopes, G. C., y Donangelo, C. M. (2004). Zinc and copper biochemical indices of antioxidant status in elite athletes of different modalities. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, 14(3), 358–372.
- Krebs, N. F. (2000). Overview of zinc absorption and excretion in the human gastrointestinal tract. *The Journal of Nutrition*, 130(5), 1374S–1377S.
- Krotkiewski, M., Gudmundsson, M., Backström, P., y Mandroukas, K. (1982). Zinc and muscle strength and endurance. *Acta Physiologica Scandinavica*, 116(3), 309–311.
- Kumar, V., Cotran, R., y Robbins, S. L. (2003). Cell injury, adaptation, and death. In Saunders (Ed.), *Robbins basic pathology* (7th ed.). Elsevier.
- Lonnerdal, B. (2000). Dietary factors influencing zinc absorption. *The Journal of Nutrition*, 130(5), 1378S–1383S.
- Lowe, N., Fekete, K., y Decsi, T. (2009). Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 89(6), 2040S–2051S.

Zinc

- Lukaski, H. (2005). Low dietary zinc decreases erythrocyte carbonic anhydrase activities and impairs cardiorespiratory function in men during exercise. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 81(5), 1045–1051.
- Lukaski, H., Bolonchuk, W., Klevay, L., Milne, D., y Sandstead, H. (1984). Changes in plasma zinc content after exercise in men fed a low-zinc diet. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 247(1), E88–E93.
- Lukaski, H., Siders, W., Hoverson, B., y Gallagher, S. (1996). Iron, copper, magnesium and zinc status as predictors of swimming performance. *International Journal of Sports Medicine*, 17(07), 535–540.
- MacDonald, R. S. (2000). The role of zinc in growth and cell proliferation. *The Journal of Nutrition*, 130(5), 1500S–1508S.
- Maret, W. (2013). Zinc biochemistry: from a single zinc enzyme to a key element of life. *Advances in Nutrition*, 4(1), 82–91.
- Maret, W., y Sandstead, H. H. (2006). Zinc requirements and the risks and benefits of zinc supplementation. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 20(1), 3–18.
- Maynar, M., Bartolomé, I., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2019). Influence of a 6-month physical training program on serum and urinary concentrations of trace metals in middle distance elite runners. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 16(1), 53. <https://doi.org/10.1186/s12970-019-0322-7>
- Maynar, M., Grijota, F. J., Siquier-Coll, J., Bartolome, I., Robles, M. C., y Muñoz, D. (2020). Erythrocyte concentrations of chromium, copper, manganese, molybdenum, selenium and zinc in subjects with different physical training levels. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 17(1), 1–9.
- Maynar, M., Muñoz, D., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J. J., Robles, M. C. C., Llerena, F., Muñoz, D., Alves, J., Barrientos, G., Grijota, F. J. J., Robles, M. C. C., y Llerena, F. (2018). Influence of an Acute Exercise Until Exhaustion on Serum and Urinary Concentrations of Molybdenum, Selenium, and Zinc in Athletes. *Biological Trace Element Research*, 186(2), 361–369. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1327-9>
- McClung, J. P. (2019). Iron, Zinc, and Physical Performance. *Biological Trace Element Research*, 188(1), 135–139. <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1479-7>
- McMahon, R. J., y Cousins, R. J. (1998). Regulation of the zinc transporter ZnT-1 by dietary zinc. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(9), 4841–4846.
- Micheletti, A., Rossi, R., y Rufini, S. (2001). Zinc status in athletes. *Sports Medicine*, 31(8), 577–582.
- Milne, D., Canfield, W., Mahalko, J., y Sandstead, H. (1984). Effect of oral folic acid supplements on zinc, copper, and iron absorption and excretion. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 39(4), 535–539.
- Mnatsakanyan, H., Rico, P., y Salmerón-Sánchez, M. (2018). Zinc uptake promotes myoblast differentiation via Zip7 transporter and activation of Akt signalling transduction pathway. *Scientific Reports*, 8(1), 1–14.
- Mocchegiani, E., Muzzioli, M., y Giacconi, R. (2000). Zinc, metallothioneins, immune responses, survival and aging. *Biogerontology*, 1(2), 133–143.
- Nishito, Y., y Kambe, T. (2018). Absorption mechanisms of iron, copper, and zinc: an overview. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, 64(1), 1–7.

- O'Brien, K. O., Zavaleta, N., Caulfield, L. E., Wen, J., y Abrams, S. A. (2000). Prenatal iron supplements impair zinc absorption in pregnant Peruvian women. *The Journal of Nutrition*, 130(9), 2251–2255.
- Ohashi, K., Nagata, Y., Wada, E., Zammit, P. S., Shiozuka, M., y Matsuda, R. (2015). Zinc promotes proliferation and activation of myogenic cells via the PI3K/Akt and ERK signaling cascade. *Experimental Cell Research*, 333(2), 228–237.
- Ohno, H., Hirata, F., Terayama, K., Kawarabayashi, T., Doi, R., Kondo, T., y Taniguchi, N. (1983). Effect of short physical exercise on the levels of zinc and carbonic anhydrase isoenzyme activities in human erythrocytes. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology*, 51(2), 257–268.
- Ohno, H., Sato, Y., Ishikawa, M., Yahata, T., Gasa, S., Doi, R., Yamamura, K., y Taniguchi, N. (1990). Training effects on blood zinc levels in humans. *The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness*, 30(3), 247–253.
- Prasad, A. (1985). Laboratory diagnosis of zinc deficiency. *Journal of the American College of Nutrition*, 4(6), 591–598.
- Prasad, A. (2009). Zinc: role in immunity, oxidative stress and chronic inflammation. *Current Opinion in Clinical Nutrition y Metabolic Care*, 12(6), 646–652.
- Prasad, A. S. (2017). Discovery of Zinc for Human Health and Biomarkers of Zinc Deficiency. In *Molecular, Genetic, and Nutritional Aspects of Major and Trace Minerals* (pp. 241–260). Elsevier.
- Rahil-Khazen, R., Bolann, B. J., y Ulvik, R. J. (2000). Trace element reference values in serum determined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 38(8), 765–772. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2000.109>
- Richardson, J., y Drake, P. (1979). The effects of zinc on fatigue of striated muscle. *J Sports Med Phys Fitness*, 19(2), 133–134.
- Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., y Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Science*, 18(2), 144.
- Russell, R. M., Beard, J. L., Cousins, R. J., Dunn, J. T., Ferland, G., Hambidge, K. M., Lynch, S., Penland, J. G., Ross, A. C., y Stoecker, B. J. (2001). *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc* (Institute of Medicine (US) (ed.)). National Academies Press (US). <https://doi.org/https://doi.org/10.17226/10026>
- Sekler, I., Sensi, S. L., Hershinkel, M., y Silverman, W. F. (2007). Mechanism and regulation of cellular zinc transport. *Molecular Medicine*, 13(7), 337–343.
- Seve, M., Chimienti, F., y Favier, A. (2002). Role of intracellular zinc in programmed cell death. *Pathologie-Biologie*, 50(3), 212–221.
- Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Perez-Quintero, M., Grijota, F. J., Arroyo, J., Muñoz, D., y Maynar-Mariño, M. (2019). Serum, erythrocyte and urinary concentrations of iron, copper, selenium and zinc do not change during an incremental test to exhaustion in either normothermic or hyperthermic conditions. *Journal of Thermal Biology*, 102425. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jtherbio.2019.102425>
- Smith, J. C., Holbrook, J. T., y Danford, D. E. (1985). Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum. *Journal of the American College of Nutrition*, 4(6), 627–638.

Zinc

- Solomons, N. W. (1979). On the assessment of zinc and copper nutriture in man. *American Journal of Clinical Nutrition (USA)*, 32, 856–871.
- Tang, S., Yu, X., y Wu, C. (2016). Comparison of the levels of five heavy metals in human urine and sweat after strenuous exercise by ICP-MS. *Journal of Applied Mathematics and Physics*, 4(2), 183–188.
- Tapiero, H., y Tew, K. (2003). Trace elements in human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomedicine y Pharmacotherapy*, 57(9), 399–411.
- Tapiero, H., Townsend, D., y Tew, K. D. (2003). Trace elements in human physiology and pathology. Copper. *Biomedicine y Pharmacotherapy*, 57(9), 386–398.
- Tipton, K., Green, N. R., Haymes, E. M., y Waller, M. (1993). Zinc loss in sweat of athletes exercising in hot and neutral temperatures. *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 3(3), 261–271.
- Toro-Román, V., Robles-Gil, M. C., Muñoz, D., Bartolomé, I., Siquier-Coll, J., y Maynar-Mariño, M. (2022). Extracellular and Intracellular Concentrations of Molybdenum and Zinc in Soccer Players: Sex Differences. *Biology*, 11(12), 1710.
- Toro-Román, V., Siquier-Coll, J., Bartolomé, I., Grijota, F. J., Muñoz, D., y Maynar-Mariño, M. (2022). Influence of physical training on intracellular and extracellular zinc concentrations. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 19(1), 110–125.
- Turnlund, J., King, J., Keyes, W., Gong, B., y Michel, M. (1984). A stable isotope study of zinc absorption in young men: effects of phytate and α -cellulose. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 40(5), 1071–1077.
- Vallee, B. L., y Falchuk, K. H. (1993). The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Reviews*, 73(1), 79–118.
- Wai, K. M., Sawada, K., Kumagai, M., Itai, K., Tokuda, I., Murashita, K., Nakaji, S., y Ihara, K. (2020). Relationship between selected trace elements and hematological parameters among Japanese community dwellers. *Nutrients*, 12(6), 1615.
- Wardenaar, F., Brinkmans, N., Ceelen, I., Van Rooij, B., Mensink, M., Witkamp, R., y De Vries, J. (2017). Micronutrient intakes in 553 Dutch elite and sub-elite athletes: prevalence of low and high intakes in users and non-users of nutritional supplements. *Nutrients*, 9(2), 142.
- Wastney, M. E., Aamodt, R. L., Rumble, W. F., y Henkin, R. I. (1986). Kinetic analysis of zinc metabolism and its regulation in normal humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 251(2), R398–R408.
- Wellinghausen, N., y Rink, L. (1998). The significance of zinc for leukocyte biology. *Journal of Leukocyte Biology*, 64(5), 571–577.
- Whittaker, P. (1998). Iron and zinc interactions in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 68(2), 442S–446S.
- Wieringa, F. T., Dijkhuizen, M. A., Fiorentino, M., Laillou, A., y Berger, J. (2015). Determination of zinc status in humans: which indicator should we use? *Nutrients*, 7(5), 3252–3263.
- Wood, R. J., y Zheng, J. J. (1997). High dietary calcium intakes reduce zinc absorption and balance in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 65(6), 1803–1809.

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

