



SUPLEMENTOS MINERALES, ¿SON REALMENTE NECESARIOS?

OBJETIVO Presentar la evidencia disponible de la suplementación oral de magnesio, zinc y selenio en la prevención y el tratamiento de problemas de salud. **MATERIAL Y MÉTODOS** Se realizó una búsqueda en TRIP database y PubMed (actualizada a 1 de agosto de 2018) y se revisaron los informes de la Agencia Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA). Se consultó Uptodate para obtener información de las interacciones. A continuación se presentan los resultados de estudios y revisiones sistemáticas recientes donde se ha evaluado la evidencia de la suplementación oral de estos minerales. **RESULTADOS Y CONCLUSIONES** La suplementación de magnesio ha mostrado producir reducciones en la presión arterial, sin embargo éstas son irrelevantes en la práctica clínica. El zinc asociado a otros antioxidantes, parece reducir el riesgo de progresión de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). La suplementación con selenio no aporta beneficios y una posible deficiencia puede prevenirse mediante un aporte adecuado en la dieta. **PALABRAS CLAVE** Magnesio, selenio, zinc, suplemento oral, dieta, suplemento mineral.

NATALIA ALZUETA ISTÚRIZ
CARMEN FONTELA BULNES
M^ª TERESA ACÍN GERICÓ

Farmacéuticas de Atención Primaria. Servicio de Gestión de la Prestación Farmacéutica. SNS-O

Índice

Introducción

Magnesio

Fuentes dietéticas y cantidades diarias recomendadas
Causas y consecuencias de la alteración de los niveles de magnesio en sangre
Indicaciones y evidencia científica
Embarazo
Interacciones con medicamentos
Contraindicaciones
Suplementos disponibles en el mercado

Zinc

Cantidades diarias recomendadas
Fuentes dietéticas
Causas y consecuencias de la ingesta inadecuada
Indicaciones y evidencia científica
Embarazo y lactancia
Interacciones con medicamentos
Contraindicaciones
Suplementos disponibles en el mercado

Selenio

Cantidades diarias recomendadas
Fuentes dietéticas
Causas y consecuencias de una ingesta inadecuada
Indicaciones y evidencia científica
Embarazo y lactancia
Interacciones con medicamentos
Contraindicaciones
Suplementos disponibles en el mercado

Introducción

Los minerales son compuestos necesarios para mantener la homeostasis. En función de los requerimientos diarios, los minerales se clasifican en tres grupos: macroelementos (sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo, magnesio), microelementos (hierro, zinc, cobre, manganeso, flúor) y oligoelementos (arsénico, boro, cromo, yodo, selenio, silicio, níquel, vanadio)¹.

La idea de que ciertas patologías podrían ser corregidas con un aporte adicional de estos componentes, junto con la idea superficial de mejorar el estado de salud o compensar un estilo de vida menos saludable, ha supuesto que el consumo de estos suplementos se haya incrementado en los últimos años aconsejados o no por un profesional sanitario².

Para esta revisión se seleccionaron el magnesio, el zinc y el selenio por ser componentes habituales de los suplementos orales disponibles en el mercado. Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en PubMed, TRIP database y UpToDate, actualizada a 1 de agosto de 2018 para analizar la evidencia disponible acerca del beneficio clínico de su suplementación oral.

Se trata de un tema difícil de abordar debido a que son pocas las veces en las que el paciente ingiere únicamente un oligoelemento. En general, éstos suelen ir asociados en distintas formulaciones de vitaminas y minerales en los que en ocasiones, es complicado conocer las cantidades exactas de cada componente.

En la tabla 1 presentamos las cantidades diarias recomendadas (CDR) para cada mineral según edad y sexo.

Magnesio

El magnesio es un elemento biológico esencial predominantemente localizado en hueso, músculo y tejidos blandos. Entre otras muchas funciones y reacciones enzimáticas participa, junto con el calcio, en la contracción muscular y en la coagulación⁶.

Su absorción tiene lugar en la parte distal del intestino delgado principalmente en forma ionizada y se ve potenciada por la fermentación de la fibra soluble. Es un componente importante de alimentos no procesados, pero la adopción de dietas occidentales ricas en azúcares, grasas animales, almidones refinados, carbohidratos y carnes ha contribuido a la disminución del aporte de magnesio en la dieta habitual. Según la EFSA⁴, la ingesta diaria recomendada de magnesio depende de la edad y el sexo, tal y como se recoge en la tabla 1.

Hay que tener en cuenta que el uso de fertilizantes, la baja rotación de los suelos de cultivo y la contaminación ambiental influyen en la acidificación del suelo traduciendo en una pérdida en el contenido de magnesio de los alimentos⁷.

Tabla 1. Cantidades diarias recomendadas (CDR) de magnesio, zinc y selenio según la EFSA (European Food Safety Authority)³⁻⁵.

Etapa de la vida	Magnesio CDR* (mg/día)	Zinc CDR* (mg/día)	Selenio CDR* (µg/día)
Niños 6 meses - < 1 año	80	2-2,4	20
Niños 1 - < 3 años	170	4,6-6,2	17,2-36,3
Niños 3 - < 10 años	230	5,5-9,3	20,6-45,9
Niños de 10 - < 18 años de edad	250-300	6,8-14,5	33,9-60,3
Adultos	Hombres: 350 Mujeres: 300	Hombres: 9,4-16,3 Mujeres: 7,5-12,7	Hombres: 60 Mujeres: 50

(*) CDR: Cantidad diaria recomendada.

Embarazo y lactancia: No hay evidencia de que las necesidades estén aumentadas en estas situaciones.

Fuentes dietéticas y cantidades diarias recomendadas

Las principales fuentes dietéticas de magnesio son: frutos secos, grano de cereal entero, alimentos integrales, carne, pescado, marisco, verduras, hortalizas, legumbres, frutas del bosque, plátano, café y cacao. El contenido en magnesio en agua embotellada también puede contribuir en la ingesta⁸.

Alimento	Cantidad Mg (mg/ración*)	% CDR**
Acelga	122	37
Arroz integral	100	31
Garbanzos	85	26
Almendras	77	24
Plátano	50	15
Pan integral	49	15
Pasta	42	13
Leche desnatada	40	12
Pescado	38	12
Chocolate negro	12	4

(*) Ración: 100 g de porción comestible.

(**) CDR tomada como referencia: 325 mg/día⁹.

Causas y consecuencias de la alteración de los niveles de magnesio en sangre

Los niveles normales de magnesio en sangre son (1,7-2,2 mg/dL) equivalente a (0,85-1,1 mmol/L).

Las principales causas del déficit de magnesio son las pérdidas gastrointestinales (diarrea, malabsorción, esteatorrea, bypass de intestino delgado, pancreatitis aguda, tratamiento con inhibidores de la bomba de protones e hipomagnesemia intestinal con hipocalcemia secundaria) y las pérdidas renales (tratamiento con diuréticos, antibióticos, inhibidores de calcineurina, cisplatino, anti-EGFR, aldosteronismo primario, diabetes mellitus descontrolada, alcoholismo, hipercalcemia, disfunción tubular adquirida o anomalías genéticas).

Las consecuencias del déficit de magnesio son hipocalcemia e hipopotasemia, con síntomas neurológicos o cardíacos si existe una marcada hipomagnesemia (<1,2 mg/dL o 0,5 mmol/L). La hipomagnesemia grave se presenta con tetania, signos de Chvostek y Trousseau positivos y convulsiones. No está clara la posible relación entre el déficit de magnesio y los siguientes trastornos: irritabilidad neuromuscular, calambres y temblores musculares, fasciculaciones, deterioro y debilidad muscular, síndrome de piernas inquietas o fibromialgia⁴.

La hipermagnesemia es rara, salvo casos de insuficiencia renal en los que la ingesta oral masiva exceda la capa-

La regulación poco exigente facilita el uso generalizado de suplementos minerales permitiendo su adquisición sin la intervención de un profesional sanitario.

cidad excretora renal. Este hecho puede tener lugar por un uso abusivo de antiácidos o laxantes que contengan magnesio. Las manifestaciones gastrointestinales más frecuentes son diarrea, náuseas y dolor abdominal, a nivel muscular: una disminución de los reflejos tendinosos, debilidad, parálisis y letargia, y a nivel cardíaco: alargamiento del intervalo QT, hipotensión, asistolia y fallo respiratorio¹⁰.

Indicaciones y evidencia científica

Hipertensión y enfermedad cardiovascular

Diferentes estudios han mostrado que la suplementación con magnesio podría tener un papel regulador de la presión arterial. En un metaanálisis de 12 ensayos clínicos (N= 545) en los que se incluía a pacientes hipertensos, se concluyó que la administración de magnesio a dosis de 243-973 mg al día durante 8-26 semanas reducía de forma estadísticamente significativa la tensión diastólica en 2,2 mmHg (IC 95%: -3,4 a 0,9), sin embargo la reducción de la presión sistólica no alcanzó la significación estadística (1,3 mmHg, IC 95%: -4 a 1,5). En ninguno de los estudios se reportaron efectos adversos serios¹¹.

Otro metaanálisis de 22 estudios (N=1173) en pacientes hipertensos y normotensos (que incluía los 12 estudios anteriores) sí encontró una disminución promedio en la presión arterial tanto sistólica como diastólica, el tamaño del efecto fue de 0,32 (IC 95%: 0,27 a 0,44) y 0,36 (IC 95%: 0,23 a 0,41), correspondiendo a una reducción real de 3-4 mmHg y 2-3 mmHg respectivamente tras la suplementación con una dosis media diaria de 410 mg de magnesio durante una media de 11,3 semanas (duración de 3 a 24 semanas). No se han descrito la aparición de efectos adversos¹². Un tercer metaanálisis de 34 ensayos (N= 2028) que incluían pacientes hipertensos y normotensos (16 y 18 ensayos respectivamente) observó que la administración de 368 mg al día durante 12 semanas reducía 2,00 mmHg (IC 95%: 0,43 a 3,58) la presión sistólica y 1,78 mmHg (IC 95%: 0,73 a 2,82) la diastólica¹³. No se ha comunicado la aparición de efectos adversos.

El resultado de estos estudios muestra un efecto estadísticamente significativo pero clínicamente irrelevante. El NICE recomienda no administrarlo como método para reducir la presión arterial ya que estas reducciones son inferiores a 5 mmHg¹⁴.

Diabetes mellitus tipo 2

El magnesio participa en diferentes vías del metabolismo de la glucosa. La hipomagnesemia podría ser uno de los disparadores de la reacción de fase aguda y el síndrome inflamatorio leve, relacionándose con la resistencia a la insulina¹⁵.

Existe evidencia derivada de estudios epidemiológicos en los que una depleción de magnesio precede a alteraciones en el control de la glucosa. La diabetes conduce a un aumento de las pérdidas urinarias de magnesio y este déficit podría perjudicar la secreción y la acción de la insulina, empeorando el control de la enfermedad¹⁶.

En la misma dirección diferentes estudios de cohortes han encontrado una relación inversa significativa entre la ingesta (dietética) de magnesio y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2¹⁷. En un metaanálisis de 7 estudios (de alimentos solamente (n = 4) o de alimentos y suplementos combinados (n = 3)) con casi 300 000 pacientes y 11 000 casos de diabetes, todos menos un estudio encontraron una relación inversa entre la ingesta de magnesio y el riesgo de diabetes, en cuatro la asociación fue estadísticamente significativa. El RR por cada 100 mg/día de incremento en la administración de magnesio fue de 0,85 (IC del 95%: 0,79 a 0,92). Los resultados fueron similares para la ingesta de magnesio en la dieta (RR, 0,86; IC 95%: 0,77 a 0,95) y magnesio total (RR, 0,83; IC 95%: 0,77 a 0,89)¹⁸.

Otro metaanálisis publicado en 2011, en el que además de incluir estos 7 estudios incluía otros 6, también detectó una asociación inversa significativa entre la ingesta (dieta o suplementos) del magnesio y el riesgo de diabetes tipo 2 (RR 0,78; IC del 95%: 0,73 a 0,84). Esta relación inversa fue significativa en caso de sobrepeso (IMC ≥ 25 kg/m²) pero no en individuos de peso normal. En el análisis de dosis-respuesta, el RR de la diabetes tipo 2 por cada 100 mg / día de incremento en la ingesta de magnesio fue de 0,86 (IC del 95%: 0,82 a 0,89)¹⁹.

Estos estudios son insuficientes para recomendar su utilización en pacientes diabéticos tipo 2.

Osteoporosis

El magnesio está involucrado en la formación de hueso ya que influye en la actividad de osteoblastos y osteoclastos. Además afecta a la concentración de hormona paratiroidea y a la forma activa de la vitamina D, implicadas en la regulación de la homeostasis ósea.

Falta información para establecer la relación causal entre niveles bajos y la aparición de clínica.

Aunque el papel del magnesio está bien establecido en la estructura y fisiología del hueso, existen pocos datos que cuantifiquen esta relación y no hay razón para recomendar la suplementación²⁰.

Migraña

La deficiencia de magnesio está relacionada con factores predisponentes a dolores de cabeza: síntesis de óxido nítrico, la activación de receptores de serotonina, de receptores NMDA y otros receptores implicados en el desarrollo de migraña²¹.

La evidencia disponible sugiere que el 50% de pacientes durante un ataque de migraña tienen niveles bajos de magnesio en sangre y en tejidos²². Sin embargo la experiencia de uso de suplementos de magnesio en la prevención o reducción de síntomas de migraña es limitado. Los estudios disponibles son breves y con muestras pequeñas, el primero se realizó en un grupo de 20 pacientes para evaluar la eficacia de la suplementación oral frente a placebo en la profilaxis de la migraña menstrual encontrándose en los dos grupos una disminución estadísticamente significativa el segundo mes de tratamiento, por el contrario la disminución del dolor fue mayor en el grupo del magnesio ($p < 0,03$)²³. En otro ensayo doble ciego controlado con placebo llevado a cabo en 81 pacientes con migraña (con y sin aura) se encontró una reducción en la frecuencia de aparición de síntomas del 41,6% al administrar dosis de 600 mg al día vía oral²⁴.

En otro estudio de características similares para medir el efecto profiláctico en la reducción de la duración o la intensidad de la migraña con la suplementación oral de magnesio, se obtuvo una reducción superior en el grupo placebo que en el experimental (29,4% en el grupo placebo frente a 28,6% en el grupo experimental)²⁵.

La administración de magnesio intravenoso ha mostrado tener una ganancia del efecto analgésico del 36,7% frente a placebo (definido como la diferencia entre la tasa de respuesta al tratamiento menos la tasa de respuesta al placebo) en pacientes con migraña con aura (NNT 6) al cabo de una hora de su administración. La respuesta se consideró como pasar de un dolor moderado o severo a un dolor leve o ausencia de dolor. En los ataques agudos

de migraña con aura, los pacientes que recibieron sulfato de magnesio presentaron una mejoría estadísticamente significativa del dolor y los síntomas comparado con los controles²⁶. Sin embargo no es un tratamiento recomendado en las guías de práctica clínica por su escasa evidencia^{27,28}.

Aunque una deficiencia de magnesio pudiera estar relacionada con padecer migraña, la evidencia de la suplementación oral es limitada en este momento.

Depresión

A nivel neuronal, el magnesio es un antagonista del calcio y bloquea los canales de NMDA ejerciendo un papel neuroprotector e impidiendo la muerte celular. Estudios en animales han apuntado un posible efecto antidepresivo y ansiolítico²⁹.

Actualmente, los estudios existentes no han establecido una relación concluyente entre los niveles séricos de magnesio y los síntomas depresivos: unos estudios encontraron una correlación positiva³⁰, otros una correlación negativa³¹ y otros ninguna³². Se realizó un estudio prospectivo en casi 13 000 estudiantes universitarios españoles sin depresión, para determinar la relación entre la ingesta de magnesio y la aparición de la misma. Los resultados sugirieron que una mayor ingesta no se relacionaba con un menor riesgo de padecerla³³.

Embarazo

En una revisión Cochrane se incluyeron 10 ensayos con un total de 9090 participantes, que habían sido aleatorizados a recibir magnesio oral o placebo/no intervención. Las dosis del suplemento, composición, y duración del tratamiento fueron muy variadas en los diferentes estudios. No se encontró un efecto estadísticamente significativo en la mortalidad perinatal, ni en la pre-eclampsia ni en parto prematuro. La evidencia disponible es insuficiente para establecer una recomendación acerca de la suplementación diaria en el embarazo^{34,35}.

Interacciones con medicamentos

Bisfosfonatos

Los suplementos de magnesio disminuyen la absorción de los bisfosfonatos orales por lo que se recomienda separar la toma entre 30 minutos y 2 horas³⁶.

Antibióticos

La administración oral concomitante de algunos antibióticos como tetraciclinas o quinolonas con sales de magnesio da lugar a la formación de complejos insolubles en el tracto gastrointestinal, impidiendo su absorción. Se recomienda espaciar la administración para minimizar esta interacción administrando el suplemento de magnesio al menos 2 horas antes o 4-6 horas después³⁶.

En ningún caso se ha observado un beneficio claro de la suplementación con minerales para prevenir enfermedades.

Inhibidores de la integrasa

La absorción de los inhibidores de la integrasa (raltegravir, dolutegravir, elvitegravir) puede reducirse debido a la formación de un complejo de unión a iones polivalentes, recomendándose distanciar la toma, administrando el magnesio mínimo 6 horas antes ó 2 horas después³⁷.

Diuréticos

El tratamiento crónico con diuréticos de asa y tiazídicos puede aumentar la excreción urinaria de magnesio, sin embargo los diuréticos ahorradores de potasio reducen ésta excreción³⁸.

Micofenolato

La administración concomitante reduce la concentración de micofenolato, por lo que se recomienda distanciar la administración de ambos³⁶.

Eltrombopag

La administración conjunta puede reducir las concentraciones séricas de eltrombopag, se recomienda administrar 2 horas antes o 4 horas después de la administración oral de magnesio³⁶.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a o alergia conocida a alguno de los componentes de las presentaciones comercializadas, insuficiencia renal grave por riesgo de hipermagnese-mia, bloqueo cardíaco, cardiopatía isquémica, arritmias, coma diabético, miastenia grave, diarrea crónica, colitis ulcerosa, ileostomía, síntomas de apendicitis³⁹.

Suplementos disponibles en el mercado

En el mercado existen diferentes formulaciones conteniendo magnesio:

Presentación comercial	Magnesio (mg)
Actimag® solución	87 mg/g
Elevit® comprimidos recubiertos con película	100 mg/comprimido
Hidropolivit "A" mineral® comprimidos masticables	6 mg/comprimido
Magnesioboi® 48,62 mg comprimidos	48,62 mg/comprimido
Magnesium Pyre® 64 mg comprimidos	64 mg/comprimido
Magnogene® 53 mg comprimidos recubiertos	53 mg/comprimido

* Datos extraídos de BOTPLUS^{®40}

Zinc

El zinc es un oligoelemento esencial necesario para múltiples actividades metabólicas y fisiológicas como el crecimiento, los mecanismos inmunes, la función reproductiva y el desarrollo neurológico^{41,42}. Su ingesta está estrechamente relacionada con la ingesta de proteínas. Durante la digestión, se libera zinc de la dieta y se absorbe principalmente en el duodeno y el yeyuno, y en menor medida en el íleon y el intestino grueso⁴³. Las enzimas pancreáticas son necesarias para la liberación de zinc de la dieta, por lo que su absorción puede verse afectada en la enfermedad pancreática.

La absorción de zinc depende de las cantidades ingeridas de la dieta y de la presencia de sustancias que interfieren con su absorción (fibra, fitatos, calcio, hierro o cobre)⁴⁴ y está regulada por una proteína que se une al cobre y a otros cationes divalentes⁴⁵. Esta proteína es más afín al cobre que al zinc, lo que supone que en los pacientes con enfermedad de Wilson, la ingesta regular de zinc bloqueará la absorción de cobre en el intestino⁴⁶.

El zinc se transporta unido a la albúmina, es absorbido por los tejidos periféricos y por el hígado, donde puede almacenarse, y su principal ruta de excreción es a través de las heces, mientras que sólo un 2% se excreta a través de la orina⁴¹.

Cantidades diarias recomendadas

Según la EFSA⁵, la ingesta diaria recomendada de zinc depende de la edad y el sexo, tal y como se recoge en la tabla 1.

Fuentes dietéticas

Las principales fuentes dietéticas de zinc son: carnes rojas, carnes de ave, ostras y otros mariscos, frutos secos, cereales integrales y lácteos⁵:

Alimento	Cantidad Zn (mg/ración*)	% CDR**
Ostras	74	493
Carne de vacuno	7	47
Cangrejo	6,5	43
Cereales	3,8	25
Langosta	3,4	23
Carne de cerdo	2,9	19
Carne de pollo	2,4	16
Anacardos	1,6	11
Queso	1,2	8
Leche (1 vaso)	1	7

(*) Ración: 100 g de porción comestible.

(**) CDR tomada como referencia: 15 mg/día⁴⁶.

Causas y consecuencias de la ingesta inadecuada

Se estima que el 45% de los adultos en Estados Unidos podría tener ingestas inadecuadas de zinc (48). El déficit de zinc (concentraciones plasmáticas inferiores a 50 mg/100 mL) puede estar causado por una ingesta insuficiente, problemas de absorción intestinal, pérdidas corporales elevadas u otras enfermedades y es frecuente en las siguientes situaciones⁴⁸:

- Vegetarianismo: la ausencia de carne y el alto contenido en fitatos que interfieren en la absorción del zinc, hacen necesario que el aporte de zinc sea un 50% superior al del resto de la población⁴⁹.
- Alcoholismo: Las bebidas alcohólicas reducen la cantidad de zinc que absorbe el cuerpo e incrementan la pérdida de zinc en la orina. Además, las personas alcohólicas consumen poca cantidad y poca variedad de alimentos por lo que es probable que no obtengan la cantidad de zinc necesaria⁵⁰.
- Patologías digestivas (colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn) o pacientes sometidos a cirugía gastrointestinal. En estos pacientes la cantidad de zinc absorbida puede verse reducida, aumentando la excreción fecal de zinc⁵¹.
- Diarrea severa o crónica de cualquier etiología⁵².
- Cirrosis hepática o enfermedad de Wilson⁴⁶.

El déficit de zinc se ha relacionado con la disminución del ritmo de crecimiento de los bebés y niños, el retraso en el desarrollo sexual en los adolescentes y la impotencia en los hombres. También parece causar pérdida del cabello, diarrea, lesiones en los ojos y la piel y pérdida de apetito⁴¹.

El nivel máximo tolerable de ingesta de zinc es de 25 mg/día⁵³. Algunos de los signos del consumo excesivo de zinc son: náuseas, vómitos, dolor abdominal, pérdida del apetito, cólicos, diarreas y dolores de cabeza y trastornos en la absorción del cobre⁵⁴.

Indicaciones y evidencia científica

A continuación se presentan algunas de las indicaciones para las que, en ocasiones, se recomienda el uso de suplementos de zinc y su evidencia científica.

Resfriado común

El zinc puede inhibir la replicación del rinovirus y parece que tiene actividad contra otros virus respiratorios como el virus respiratorio sincitial⁵⁵. Su eficacia en la reducción de la duración o de la gravedad de los síntomas del resfriado es controvertida y conlleva una alta incidencia de efectos adversos.

En una revisión sistemática de 17 ensayos clínicos en los que participaron 2121 pacientes, el zinc redujo la duración de los síntomas (diferencia de medias -1,65 días, IC 95%: -2,5 a -0,8). En el análisis de subgrupos, el zinc redujo la duración de los síntomas en adultos (diferencia de medias -2,63 días, IC 95%: -3,69 a -1,58), pero no en niños (diferencia media -0,26 días, IC 95%: -0,78 a 0,25). Los efectos adversos, incluido el mal sabor (RR 1,65, IC 95%: 1,27 a 2,16) y las náuseas (RR 1,64; IC 95%: 1,19 a 2,27) fueron frecuentes⁵⁶.

El efecto del zinc parece que también difiere entre formulaciones; según un metanálisis⁵⁷ en el que se comparaban varias formulaciones, el acetato de zinc fue más efectivo que el gluconato de zinc o el sulfato de zinc. Dosis superiores a 75 mg de acetato de zinc fueron más efectivas que dosis bajas, observándose una reducción del 42% en la duración de los resfriados (IC del 95%: 35% a 48%). Sin embargo, en otro metanálisis de 7 ensayos aleatorizados con 575 participantes, se comparaba la eficacia de los comprimidos de acetato de zinc con los de gluconato de zinc sin encontrar diferencias entre ambos en la duración del resfriado⁵⁸. Por todo ello, el balance beneficio-riesgo es cuestionable.

Úlceras por presión

Una revisión Cochrane no mostró evidencia de que el zinc oral aumente la curación de las úlceras arteriales o venosas en las piernas. En esta revisión se incluyeron seis ensayos, de los que cuatro consideraron pacientes con úlceras venosas, otro con úlceras arteriales y otro con úlceras de etiología mixta. La agrupación de estos ensayos indicó que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para la curación de úlceras (RR 1,22; IC 95%: 0,88 a 1,68)⁵⁹.

Tinnitus

El zinc participa en la fisiología coclear y en las sinapsis del sistema auditivo por lo que en los últimos años se ha sugerido que puede ser efectivo en el tinnitus. Sin embargo, una revisión Cochrane en la que se incluían tres ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparaba la suplementación de zinc versus placebo concluye que no se encontró evidencia del beneficio del uso de suplementos orales de zinc en tinnitus⁶⁰.

Diarrea

Los estudios indican que los suplementos dietéticos de zinc ayudan a reducir los síntomas y la duración de la diarrea en niños en países subdesarrollados, muchos de los cuales tienen deficiencias de zinc o desnutrición⁶¹. La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda que los niños con diarrea, en este escenario, ingieran suplementos de zinc durante un período entre 10 y 14 días (20 mg por día, o 10 mg/día para los menores de 6 meses)⁶².

Depresión

Existen varias hipótesis sobre la relación entre la deficiencia de zinc y la depresión. La evidencia sugiere beneficios potenciales de la administración de suplementos de zinc como una intervención independiente o como un complemento de la terapia con medicamentos antidepressivos convencionales. Sin embargo, existen limitaciones metodológicas en los estudios existentes debido a su heterogeneidad y no se pudo calcular la estimación combinada global del efecto del zinc, por lo que serían necesarios más estudios para confirmar este supuesto⁶³.

Degeneración macular asociada con la edad (DMAE)

El zinc podría evitar que la DMAE en su fase inicial progrese a fases más avanzadas. En un metanálisis⁶⁴, los suplementos multivitamínicos antioxidantes redujeron la probabilidad de progresión a la DMAE tardía (OR 0,83; IC 95%: 0,70 a 0,98; tres estudios; evidencia de calidad moderada). En esta revisión sistemática se incluyeron los estudios AREDS⁶⁵ y AREDS2⁶⁶. En el estudio AREDS, de 5 años de duración, se encontró un beneficio estadísticamente significativo (OR 0,72; IC 95%: 0,58 a 0,90) de los antioxidantes (vitamina C, E y betacaroteno) más suplementos de zinc en la progresión de la DMAE temprana. Las dosis empleadas fueron muy superiores a las CDRs establecidas para estos elementos. De esta forma, la dosis diaria de vitamina C fue de 500 mg (5 veces lo aportado en una dieta equilibrada), la de vitamina E de 400 UI (13 veces la CDR), la de betacaroteno fue de 15 mg y la de zinc de 80 mg (6 veces la CDR). El empleo de betacarotenos en pacientes fumadores puede incrementar el riesgo de padecer cáncer de pulmón⁶⁷ por lo que en fumadores activos o ex-fumadores recientes se podría plantear sustituir el betacaroteno por otros

carotenoides. No se notificaron efectos adversos significativos asociados a dichas combinaciones y las pruebas analíticas (perfil lipídico y hematocrito) se mantuvieron constantes durante los cinco años de seguimiento. El estudio AREDS2, de 4,7 años de duración, encontró que la sustitución de betacaroteno por luteína y zeaxantina y el uso de una menor dosis de zinc (25 mg) no afectaron al tratamiento. No se notificaron efectos adversos significativos asociados a estos tratamientos, ni afectaron a la mortalidad [HR del brazo luteína/zeaxantina versus no luteína/zeaxantina fue 0,92 (IC 95%: 0,70 a 1,21)].

Aunque parece que existe cierto beneficio, se requieren estudios adicionales para poder recomendar este tipo de suplementos orales a los pacientes con DMAE. Todavía se desconocen aspectos importantes como las dosis más eficaces o la duración óptima.

Embarazo y lactancia

Se ha sugerido que niveles bajos de zinc en suero pueden asociarse con resultados subóptimos del embarazo tales como parto prolongado, hemorragia postparto atónica, hipertensión inducida por el embarazo, parto prematuro y embarazos a término, aunque muchas de estas asociaciones aún no se han establecido. En una revisión sistemática de 21 ensayos aleatorizados de suplementos de zinc frente a placebo o no tratamiento únicamente se observó que la administración de suplementos de zinc reducía en una pequeña proporción el parto prematuro (RR 0,86; IC 95%: 0,76 a 0,97; 16 ensayos con 7637 mujeres) la mayoría de los datos provenían de países en vías de desarrollo⁶⁸.

En cuanto a la lactancia, en otra revisión Cochrane⁶⁹ se concluye que los tamaños muestrales de los trabajos publicados son pequeños y ninguno de ellos mostraba datos sobre resultados primarios de interés en dicha revisión: morbilidad materna (enfermedad febril, infección del tracto respiratorio, diarrea), efectos adversos de micronutrientes dentro de los tres días de recibir el suplemento, mortalidad infantil (definida como la muerte de un niño antes de cumplir el primer año de vida).

Por tanto, no hay evidencia de que la administración de suplementos de zinc durante el embarazo y la lactancia produzca beneficios importantes.

Interacciones con medicamentos

Los suplementos dietéticos de zinc pueden interactuar con algunos medicamentos como quinolonas^{70,71} o tetraciclinas^{72,73} ya que se forma un complejo insoluble entre el antibiótico y el ión zinc, y la absorción de ambos puede verse disminuida. Por ello, se recomienda evitar dichas asociaciones y, si no es posible, se aconseja administrar el antibiótico 2 horas antes o 4-6 horas después del suplemento de zinc.

Los suplementos de zinc o preparados multivitamínicos que lo contengan se deben tomar espaciados en tiempo de la administración de dolutegravir (mínimo 2 horas después o 6 horas antes) ya que pueden interferir en la absorción del antirretroviral, disminuyendo sus concentraciones séricas^{37,74}.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de las formulaciones disponibles.

Suplementos disponibles en el mercado

Los suplementos dietéticos de zinc disponibles en el mercado son los siguientes: gluconato de zinc, acetato de zinc, sulfato de zinc y óxido de zinc.

Presentación comercial	Zinc (mg)
Elevit[®], 30 comprimidos recubiertos con película	7,5 mg/comprimido
Hidropolivit "a" mineral[®] 30 comprimidos masticables	1 mg/comprimido
Oftan mácula[®] 90 cápsulas	7,5 mg/cápsula
Sulfato de zinc nm[®] 250 mg 90 cápsulas	15 mg/cápsula
Wilzin[®] 25 mg 250 cápsulas	25 mg/cápsula
Wilzin[®] 50 mg 250 cápsulas	50 mg/cápsula
Zinc arkovital[®] 50 cápsulas	3,8 mg/cápsula

* Datos extraídos de BOTPLUS^{®40}

Además, forma parte de muchos suplementos multivitamínicos.

Selenio

El selenio es un oligoelemento necesario pero no esencial nutricionalmente. Se encuentra en el organismo en forma de selenoproteínas y presenta actividad antioxidante⁷⁵.

Cantidades diarias recomendadas

Según indica la EFSA³, la cuantificación del selenio en los alimentos es compleja por la variación en su contenido, por lo que las tablas de composición nutricional son a menudo inexactas, lo que da lugar a estimaciones imprecisas de la ingesta de selenio. Los valores de referencia se muestran en la tabla 1.

Fuentes dietéticas

Los principales grupos de alimentos que contribuyen a la ingesta de selenio son cereales, pescado, carne y lácteos³.

Alimento	Cantidad Se (µg/ración)	%CDR*
Nueces de Brasil (6-8 nueces)	544	777
Atún	92	131
Sardina en lata	45	64
Jamón asado	42	60
Camarones enlatados	40	57
Filete de ternera	33	47
Pavo	31	44
Pollo	22	31
Requesón	20	29
Arroz	19	27

(*) Ración: 100 g de porción comestible.

(**) CDR tomada como referencia: 70 µg/día (adultos y niños mayores de 4 años)⁷⁶

Causas y consecuencias de una ingesta inadecuada

Partiendo del hecho de que la deficiencia del selenio es infrecuente y que raramente puede causar enfermedad, se ha observado una ingesta media baja de selenio en las siguientes situaciones: veganismo, regiones con suelos pobres en selenio, hemodiálisis a largo plazo, VIH o episodios de diarrea y malabsorción⁷⁶.

En el caso de infección por VIH, se ha observado que la concentración de selenio en suero disminuye con la progresión de la enfermedad⁷⁷.

Las características más frecuentes de la toxicidad por selenio (selenosis) son la fragilidad y la pérdida de cabello y uñas. Otros signos son alteraciones gastrointestinales, erupción cutánea y olor a ajo, fatiga, irritabilidad y anomalías del sistema nervioso. Pocos estudios cuantifican la toxicidad por selenio. Uno de ellos, llevado a cabo en China, en una muestra de 380 personas, mostró que los efectos tóxicos se produjeron con mayor frecuencia en personas con una concentración en sangre superior a 100 µg/dL (12,7 µmol/L), lo que corresponde a una ingesta de selenio superior a 850 µg/día⁷⁸.

El estudio CODING encontró una asociación inversamente significativa entre el selenio ingerido en la dieta y la obesidad, independiente de la edad, ingesta calórica total, actividad física, tabaquismo, alcohol, medicación y menopausia⁷⁹.

El hecho de que los minerales intervengan en la fisiología del organismo, ha servido como argumento para que se les atribuyan propiedades curativas sin una base científica.

Indicaciones y evidencia científica

Cáncer

El selenio podría desempeñar un papel en la prevención del cáncer por sus propiedades antioxidantes, en la reparación del ADN, y en los sistemas endocrino e inmunológico⁸⁰⁻⁸².

Aunque en algunos estudios observacionales y epidemiológicos se ha encontrado una asociación inversa entre la ingesta dietética de selenio y el riesgo de algunos tipos de cáncer: cáncer colorrectal, prostático, pulmonar, de vejiga, de piel, esofágico y gástrico, no se ha encontrado ninguna con cáncer de mama. No obstante, los resultados presentan limitaciones y deben interpretarse con precaución⁸³.

Los resultados de los ensayos controlados aleatorizados de suplementos de selenio para la prevención del cáncer son contradictorios y deben confirmarse en ensayos clínicos aleatorizados diseñados de forma más adecuada⁸⁴.

Enfermedad cardiovascular

Pocos estudios aleatorizados han abordado la eficacia cardiovascular de la administración de suplementos de selenio, y sus hallazgos aún no son concluyentes. Una revisión de 25 estudios observacionales y 6 ensayos aleatorizados indicó que el aumento del 50% en las concentraciones de selenio (≥ 80 µg de selenio/L) se asoció con una reducción del 24% en el riesgo de enfermedad coronaria. El riesgo relativo agrupado asociado con un aumento del 50% en las concentraciones de selenio fue de 0.76 (IC95% 0,62 a 0,93)⁸⁵.

Sin embargo, otros estudios observacionales no encontraron una asociación estadísticamente significativa entre las concentraciones de selenio y el riesgo de enfermedad cardíaca o muerte cardíaca. En otros casos concluyeron que concentraciones más altas de selenio se asocian con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular⁸⁶⁻⁸⁸.

Por tanto, la evidencia hasta la fecha no respalda el uso de suplementos de selenio para prevenir la enfermedad cardíaca⁸⁹ y son necesarios más ensayos clínicos para comprender mejor la contribución del selenio en la salud cardiovascular⁹⁰.

Deterioro cognitivo

Bajos niveles de selenio (<0,96 µmol/L) se han asociado a un mayor riesgo de deterioro cognitivo (91) pero no hay evidencia que el selenio solo o formando parte de multivitamínicos prevenga el deterioro cognitivo relacionado con la edad^{92,93}.

Enfermedad tiroidea

La concentración de selenio es más alta en la glándula tiroides que en cualquier otro órgano del cuerpo, y al igual que el yodo, tiene funciones importantes en la síntesis y el metabolismo de la hormona tiroidea. Los resultados de los estudios para determinar si los suplementos de selenio pueden ayudar a prevenir o tratar la enfermedad tiroidea, el desarrollo de hipotiroxinemia en el embarazo y la disfunción tiroidea postparto no son concluyentes⁹⁴⁻⁹⁶.

Embarazo y lactancia

Debido a la disparidad en las recomendaciones de las guías nutricionales europeas, no es posible establecer un consenso ni concluir que se necesite un aporte de selenio diferente en el embarazo y lactancia³.

Interacciones con medicamentos

Cisplatino. Algunos estudios han apuntado que la administración de suplementos de selenio puede reducir la toxicidad del cisplatino⁹⁷, pero los autores de una revisión

Cochrane concluyen que la evidencia de que los suplementos de selenio mejoran los efectos secundarios de la quimioterapia es insuficiente⁹⁸.

Algunas interacciones que podrían requerir un cambio de tratamiento son: dolutegravir, indicado en combinación en VIH⁹⁹ y eltrombopag, indicado en el tratamiento de distintas formas de anemia¹⁰⁰. La administración oral de suplementos multivitamínicos, que incluyan cationes polivalentes como selenio, por su acción quelante, puede disminuir la concentración sérica de estos fármacos y, por tanto también reducir su eficacia¹⁰¹.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de las formulaciones disponibles.

Suplementos disponibles en el mercado

El selenio está presente en suplementos minerales multivitamínicos, fórmulas antioxidantes y en otros suplementos dietéticos en forma de L-selenometionina, o junto con levadura de cerveza en forma de levadura primaria con alto contenido en selenio.

Presentación comercial*	Selenio (mcg)
Selenio Arkopharma® 50 cápsulas	35 mcg/cápsula
Selenio Select® 30 cápsulas	105 mcg/cápsula
Selenio NM® 90 cápsulas	50 mcg/cápsula

* Datos extraídos de BOTPLUS^{®40}

Conclusiones

En la bibliografía disponible hasta la fecha, no existe una clara evidencia acerca del beneficio de la suplementación oral de magnesio, zinc y selenio en personas que presentan un adecuado estado nutricional:

El magnesio únicamente ha mostrado un efecto estadísticamente significativo en la reducción de la presión arterial pero clínicamente es irrelevante.

En la fase inicial de la DMAE, una combinación de vitaminas y minerales que incluye zinc, reduce el riesgo de progresión a fases más avanzadas.

No está clara cual es la aportación individual de cada componente. Aunque este efecto beneficioso ha sido demostrado en varios trabajos, serían necesarios más estudios para determinar las dosis y duración de la suplementación con zinc.

No hay datos suficientes que sugieran que la suplementación de selenio pueda aportar beneficios en la población general o en población de riesgo. Su deficiencia por sí misma rara vez causa enfermedad y puede evitarse mediante su aporte con una dieta adecuada.

Bibliografía

1. Sassan Pazirande MD. Overview of dietary trace minerals. Post TW, ed. UpToDate . Waltham, MA: Uptodate Inc.
2. OCU: OCU advierte de la generalización del consumo de suplementos alimenticios innecesarios [Internet] (Actualizado 23 de enero de 2018) (Consultado 20 de julio de 2018).
3. EFSA NDA Panel. 2014. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for selenium. EFSA J. 2014;12(10):3846.
4. EFSA NDA Panel. 2015. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for magnesium. EFSA J. 2015;13(7):4186.
5. EFSA NDA Panel. 2014. Scientific Opinion on Dietary Reference Values for zinc. EFSA J. 2014;12(10):3844.
6. Carbajal Azcona Á. Manual de Nutrición y Dietética. 2013;1-367.
7. Cakmak I, Yazici AM. Magnesium: A Forgotten Element in. Crop Production. Better Crops 2010;94(2):23-25.
8. NIH National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements: Magnesium.
9. OCU: Suplementos alimenticios ¿para qué? [Internet] (Actualizado 23 de enero de 2018) (Consultado 20 de julio de 2018)
10. Rodríguez Portillo M. Trastornos del calcio, el fósforo y el magnesio. Nefrol al día. 2011;25:201-219. doi: 10.3265/Nefrologia.2010.pub1.ed35.chapter1836.
11. Dickinson HO, Nicolson D, Campbell F, Cook J V, Beyer FR, Ford GA, et al. Magnesium supplementation for the management of primary hypertension in adults. Cochrane Database Syst Rev 2006; 3. CD004640. DOI: 10.1002/14651858.CD004640.pub2.
12. Kass L, Weekes J, Carpenter L. Effect of magnesium supplementation on blood pressure: A meta-analysis. Eur. J. Clin. Nutr. 2012;66:411-418.
13. Zhang X, Li Y, Del Gobbo LC, Rosanoff A, Wang J, Zhang W, et al. Effects of Magnesium Supplementation on Blood Pressure: A Meta-Analysis of Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trials. Hypertens. 2016;68(2):324-333.
14. National Clinical Guideline Centre. Hypertension: the Clinical Management of Primary Hypertension in Adults. London: National Clinical Guideline Centre (UK), 2011 Aug (updated 2016 November): CG127.
15. Kim DJ, Xun P, Liu K, Loria C, Yokota K, Jacobs DR, et al. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. Diabetes Care. 2010;33(12):2604-2610.
16. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. Modern nutrition in health and disease: Eleventh edition. Wolters Kluwer Health Adis (ESP), 2012. 1616 p.
17. Kao WH, Folsom a R, Nieto FJ, Mo JP, Watson RL, Brancati FL. Serum and dietary magnesium and the risk for type 2 diabetes mellitus: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Arch Intern Med. 1999;159(18):2151-2159.
18. Larsson SC, Wolk A. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: a meta-analysis. J Intern Med. 2007 Aug;262(2): 208-14.
19. Dong JY, Xun P, He K, Qin LQ. Magnesium intake and risk of type 2 diabetes: meta-analysis of prospective cohort studies. Diabetes Care. 2011 Sep;34(9):2116-22. doi: 10.2337/dc11-0518.
20. Mutlu M, Argun M, Kilic E, Saraymen R, Yazar S. Magnesium, Zinc and Copper Status in Osteoporotic, Osteopenic and Normal Post-menopausal Women. J Int Med Res. 2007;35(5):692-5.
21. Teigen L, Boes CJ. An evidence-based review of oral magnesium supplementation in the preventive treatment of migraine. Cephalalgia. 2015;35(10):912-22.
22. Mauskop A, Varughese J. Why all migraine patients should be treated with magnesium. J Neural Transm. 2012; 119(5):575-9.
23. Facchinetti F, Sances G, Borella P, Genazzani AR, Nappi G. Magnesium Prophylaxis of Menstrual Migraine: Effects on Intracellular Magnesium. Headache J Head Face Pain. 1991;31(5):298-301.
24. Peikert A, Wilimzig C, Köhne-Volland R. Prophylaxis of migraine with oral magnesium: Results from a prospective, multi-center, placebo-controlled and double-blind randomized study. Cephalalgia. 1996;16(4):257-263.
25. Pfaffenrath V, Wessely P, Meyer C, Isler HR, Evers S, Grottemeyer KH, et al. Magnesium in the prophylaxis of migraine-a double-blind placebo-controlled study. Cephalalgia. 1996;16(6):436-40.
26. Bigal ME, Bordini CA, Tepper SJ, Speciali JG. Intravenous magnesium sulphate in the acute treatment of migraine without aura and migraine with aura. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. Cephalalgia. 2002;22(5):345-353.
27. Choi H et Parmar N. The use of intravenous magnesium sulphate for acute migraine: meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Emerg Med. 2014; 21(1):2-9
28. Migraine - treatment of acute attack in adults. In Dyna-Med Plus [database online]. EBSCO Information Services.
29. Derom M-L, Sayón-Orea C, Martínez-Ortega JM, Martínez-González MA. Magnesium and depression: a systematic review. Nutr Neurosci. 2013; 16:191-206.
30. Widmer J, Henrotte JG, Raffin Y, Bovier P, Hilleret H, Gaillard JM. Relationship between erythrocyte magnesium, plasma electrolytes and cortisol, and intensity of symptoms in major depressed patients. J Affect Disord. 1995;34(3):201-209.
31. Barragan-Rodríguez L, Rodríguez-Morán M, Guerrero-Romero F. Depressive Symptoms and Hypomagnesemia in Older Diabetic Subjects. Arch Med Res. 2007;38(7):752-756
32. Camardese G, De Risio L, Pizi G, Mattioli B, Buccelletti F, Serrani R, et al. Plasma magnesium levels and treatment outcome in depressed patients. Nutr Neurosci. 2012;15(2): 78-84.
33. Derom M-L, Martínez-González M a, Sayón-Orea MDC, Bes-Rastrollo M, Beunza JJ, Sánchez-Villegas A. Magnesium intake is not related to depression risk in Spanish university graduates. J Nutr. 2012;142(6):1053-1059.
34. Makrides M, Crosby DD, Bain E, Crowther CA. Magnesium supplementation in pregnancy. Cochrane database Syst Rev. 2014; 4. CD000937. doi: 10.1002/14651858.CD000937.pub2.
35. Crowther CA, Brown J, McKinlay CJD, Middleton P. Magnesium sulphate for preventing preterm birth in threatened preterm labour. Cochrane Database of Syst Rev. 2014; 8. CD001060. DOI: 10.1002/14651858.CD001060.pub2.

36. Magnesium salts. In: [Lexi-Comp Online TM, Lexi-Drugs Online TM. Hudson \(OH\): Lexi.Comp, Inc.; Acceso via UptoDate 2 Ene 2018.](#)
37. [University of Liverpool. HIV Drug Interactions Website. HIV Drug Interactions. .](#)
38. Sarafidis PA, Georgianos PI, Lasaridis AN. Diuretics in clinical practice. Part II: electrolyte and acid-base disorders complicating diuretic therapy. *Expert Opin Drug Saf.* 2010;9(2):259–273.
39. [Magnogene® AEMPS. Ficha técnica.](#)
40. [Base de Datos de medicamentos del Consejo General de Farmacéuticos \(Bot PLUS 2.0\).](#)
41. Rubio C, González Weller D, Martín-Izquierdo RE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: Oligoelemento esencial. *Nutr Hosp.* 2007;22:101–107.
42. Salgueiro MJ, Zubillaga M, Lysionek A, Sarabia MI, Caro R, De Paoli T, et al. Zinc as an essential micronutrient: A review. *Nutr Res.* 2000;20:737–55.
43. Lee HH, Prasad AS, Brewer GJ, Owyang C. Zinc absorption in human small intestine. *Am J Physiol.* 1989;256(1 Pt 1):G87–91.
44. Cousins RJ. Absorption, transport, and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev.* 1985;65:238–309.
45. [Bremner I, Beattie JH. Metallothionein and the Trace Minerals. Annu Rev Nutr. 1990;10\(1\):63–83.](#)
46. Yuzbasiyan-Gurkan V, Nostrant T, Cousins RJ, Brewer GJ. GA. Treatment of Wilson's disease with zinc: X. Intestinal metallothionein induction. *J Lab Clin Med.* 1992;120(3):380–6.
47. [NIH National Institutes of Health. Office of Dietary Supplements: Zinc.](#)
48. Briefel RR, Bialostosky K, Kennedy-Stephenson J, McDowell MA, Ervin RB, Wright JD. Zinc intake of the U.S. population: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *J Nutr.* 2000 May;130(5S Suppl):1367S–73S.
49. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):633–639.
50. Menzano E, Carlen PL. Zinc Deficiency and Corticosteroids in the Pathogenesis of Alcoholic Brain Dysfunction—A Review. *Alcohol Clin Exp Res.* 1994;18(4):895–901.
51. Hwang C, Ross V, Mahadevan U. Micronutrient deficiencies in inflammatory bowel disease: From A to zinc. *Inflamm. Bowel Dis.* 2012;18:1961–1981.
52. Fischer Walker CL, Black RE. Zinc for the treatment of diarrhoea: Effect on diarrhoea morbidity, mortality and incidence of future episodes. *Int J Epidemiol.* 2010;39(SUPPL. 1):63–69.
53. Stefanidou M, Maravelias C, Dona A, Spiliopoulou C. Zinc: A multipurpose trace element. *Arch Toxicol.* 2006;80:1–9.
54. Prasad AS, Rabbani P, Brewer GJ, Schoemaker EB. Hypocupremia Induced by Zinc Therapy in Adults. *J Am Med Assoc.* 1978;240(20):2166–2168.
55. Suara RO, Crowe JE, Jr. Effect of zinc salts on respiratory syncytial virus replication. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(3):783–790. Available from:
56. [Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. CMAJ. 2012;184\(10\):E551–561.](#)
57. Hemilä H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J.* 2011;5:51–8.
58. [Hemilä H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. JRSM Open. 2017;8\(5\):205427041769429.](#)
59. Wilkinson EAJ. Oral zinc for arterial and venous leg ulcers. *Cochrane database Syst Rev.* 2014; 9. CD001273. DOI: 10.1002/14651858.CD001273.pub3
60. Person OC, Puga ME, da Silva EM, Torloni MR. Zinc supplementation for tinnitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11. CD009832. DOI: 10.1002/14651858.CD009832.pub2.
61. Lazzarini M, Wanzira H. Oral zinc for treating diarrhoea in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 12. CD005436. DOI: 10.1002/14651858.CD005436.pub5.
62. [WHO. Implementing the new recommendations of the clinical management of diarrhoea. Geneva: World Health Organization; 2006.](#)
63. Lai J, Moxey A, Nowak G, Vashum K, Bailey K, McEvoy M. The efficacy of zinc supplementation in depression: Systematic review of randomised controlled trials. *J Affect Disord.* 2012;136(1–2):e31–e39.
64. Evans JR, Lawrenson JG. Antioxidant vitamin and mineral supplements for slowing the progression of age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 7. CD000254. DOI: 10.1002/14651858.CD000254.pub4.
65. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1417–36.
66. Eye TA, Study D. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA.* 2013;309(19):2005–15.
67. The Alpha-Tocopherol, Beta Carotene Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med.* 1994;330(15):1029–1035.
68. Ota E, Mori R, Middleton P, Tobe-Gai R, Mahomed K, Miyazaki C, et al. Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 2. CD000230. DOI:10.1002/14651858.CD000230.pub5.
69. Abe SK, Balogun OO, Ota E, Takahashi K, Mori R. Supplementation with multiple micronutrients for breastfeeding women for improving outcomes for the mother and baby. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 2. CD010647. DOI: 10.1002/14651858.CD010647.pub2.
70. Polk RE, Healy DP, Sahai J, Drwal L, Racht E. Effect of ferrous sulfate and multivitamins with zinc on absorption of ciprofloxacin in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(11):1841–4.
71. Campbell N, Kara M, Hasinoff B, Haddara W, McKay D. Norfloxacin interaction with antacids and minerals. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;33(1):115–6.

72. Penttilä O, Hurme H, Neuvonen PJ. Effect of zinc sulphate on the absorption of tetracycline and doxycycline in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975;9(2-3):131-4.
73. Brion M, Lambs L, Berthon G. Metal ion-tetracycline interactions in biological fluids. Part 5. Formation of zinc complexes with tetracycline and some of its derivatives and assessment of their biological significance. *Agents Actions.* 1985;17(2):229-42.
74. Zinc salts. In: Lexi-Comp Online TM, Lexi-Drugs Online TM. Hudson (OH): Lexi.Comp, Inc.; Acceso via UptoDate 2 Ene 2018
75. Ross AC, Caballero B, Cousins RJ, Tucker KL, Ziegler TR. *Modern nutrition in health and disease: Eleventh edition.* 2012.
76. NIH National Institutes of Health. [Office of Dietary Supplements: Selenium.](#)
77. Stone CA, Kawai K, Kupka R, Fawzi WW. Role of selenium in HIV infection. *Nutr Rev.* 2010;68(11):671-81.
78. Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. *Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids.* National Academy Press, Washington, DC, 2000.
79. Wang Y, Gao X, Pedram P, Shahidi M, Du J, Yi Y, et al. Significant beneficial association of high dietary selenium intake with reduced body fat in the CODING study. *Nutrients.* 2016;8(1).
80. Rayman MP. Selenium and human health. *Lancet.* 2012;379: 1256-68.
81. Allen N, Appleby P. [Plasma selenium concentration and prostate cancer risk: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition \(EPIC\).](#) *Clin Nutr.* 2008;(6):1-3.
82. Combs GF, Gray WP. *Chemopreventive Agents: Selenium.* *Pharmacol Ther.* 1998 Sep;79(3):179-92.
83. Dennert G, Zwahlen M, Brinkman M, Vinceti M, Zeeegers MPA, Horneber M. Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 5. CD005195. DOI: 10.1002/14651858.CD005195.pub2.
84. Bjelakovic G, Nikolova D, Simonetti RG, Gluud C. Systematic review: primary and secondary prevention of gastrointestinal cancers with antioxidant supplements. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28(6):689-703.
85. Flores-Mateo G, Navas-Acien A, Pastor-Barriuso R, Guallar E. [Selenium and coronary heart disease: a meta-analysis.](#) *Am J Clin Nutr.* 2006;84(4):762-73.
86. Xun P, Liu K, Morris JS, Daviglius ML, He K. Longitudinal association between toenail selenium levels and measures of subclinical atherosclerosis: The CARDIA trace element study. *Atherosclerosis.* 2010;210(2):662-667.
87. Bleys J, Navas-Acien A, Guallar E. Serum selenium levels and all-cause, cancer, and cardiovascular mortality among US adults. *Arch Intern Med.* 2008;168(4):404-410.
88. Bleys J, Navas-Acien A, Laclaustra M, Pastor-Barriuso R, Menke A, Ordovas J, et al. Serum selenium and peripheral arterial disease: Results from the national health and nutrition examination survey, 2003-2004. *Am J Epidemiol.* 2009;169(8):996-1003.
89. Rees K, Hartley L, Day C, Flowers N, Clarke A, Stranges S. Selenium supplementation for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 1. CD009671. DOI: 10.1002/14651858.CD009671.pub2.
90. Leighton D, Goua M, Dolan E, Burgess K, Bermano G. The role of selenium supplementation in cardiovascular disease prevention: an in vitro study to identify the molecular mechanism(s). *Proc Nutr Soc.* 2015;74.
91. Berr C, Balansard B, Arnaud J, Roussel AM, Alperovitch A. Cognitive decline is associated with systemic oxidative stress: the EVA study. *Etude du Vieillissement Artériel. J Am Geriatr Soc.* 2000;48(10):1285-91.
92. Emmanuelle Kesse-Guyot, Léopold Fezeu, Claude Jean-del, Monique Ferry, Valentina Andreeva, Hélène Amieva, Serge Hercberg, Pilar Galan; [French adults' cognitive performance after daily supplementation with antioxidant vitamins and minerals at nutritional doses: a post hoc analysis of the Supplementation in Vitamins and Mineral Antioxidants \(SU.VI.MAX\) trial.](#) *The American Journal of Clinical Nutrition, Volume 94, Issue 3, 1 September 2011, Pages 892-899.*
93. Kane RL, Butler M, Fink HA, et al. [Interventions to Prevent Age-Related Cognitive Decline, Mild Cognitive Impairment, and Clinical Alzheimer's-Type Dementia \[Internet\].](#) Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2017 Mar. (Comparative Effectiveness Reviews, No. 188.)
94. Derumeaux H, Valeix P, Castetbon K, Bensimon M, Boutron-Ruault MC, Arnaud J, et al. Association of selenium with thyroid volume and echostucture in 35- to 60-year-old French adults. *Eur J Endocrinol.* 2003;148(3):309-15.
95. Rasmussen LB, Schomburg L, Köhrle J, Pedersen IB, Hollenbach B, Hög A, et al. Selenium status, thyroid volume, and multiple nodule formation in an area with mild iodine deficiency. *Eur J Endocrinol.* 2011;164(4):585-90.
96. Reid SM, Middleton P, Cossich MC, Crowther CA. Interventions for clinical and subclinical hypothyroidism in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 7. CD007752. DOI: 10.1002/14651858.CD007752.pub2.
97. Hu YJ, Chen Y, Zhang YQ, Zhou MZ, Song XM, Zhang BZ, et al. The protective role of selenium on the toxicity of cisplatin-contained chemotherapy regimen in cancer patients. *Biol Trace Elem Res.* 1997;56(3):331-41.
98. Dennert G, Horneber M. Selenium for alleviating the side effects of chemotherapy, radiotherapy and surgery in cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006; 3. CD005037. DOI:10.1002/14651858.CD005037.pub2.
99. Taha H, Das A, Das S. Clinical effectiveness of dolutegravir in the treatment of HIV/AIDS. *Infect Drug Resist.* 2015;8:339-352.
100. [Eltrombopag \(Revolade®\).](#) AEMPS: Ficha técnica.
101. Selenium salts. In: Lexi-Comp Online TM, Lexi-Drugs Online TM. Hudson (OH): Lexi.Comp, Inc.; Acceso via UptoDate 2 Ene 2018.



**Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea**

ISSN

1138-1043

DEPÓSITO LEGAL

NA-1263/1997

INFORMACIÓN Y SUSCRIPCIONES

Servicio Navarro de Salud / Osasunbidea
Plaza de la Paz, s/n
31002 Pamplona
T 848429047
F 848429010

E-mail

farmacia.atprimaria@cfnavarra.es

Web

www.bit.navarra.es

COMITÉ EDITORIAL

PRESIDENTE

Antonio López Andrés

VOCALES

Cristina Agudo Pascual

M^a José Ariz Arnedo

Miguel Ángel Imízcoz Zubicaray

Víctor Napal Lecumberri

Idoia Gaminde Inda

M^a Mar Malón Musgo

Rodolfo Montoya Barquet

Luis Carlos Saiz Fernández

Juan Erviti López

Iván Méndez López

Gabriela Elizondo Rivas

EDITOR

Javier Garjón Parra