

11230

2 y 1

Universidad Nacional Autónoma de México

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES



Curso de Especialización en Nefrología

ACCION DE LA DI-YODO HIDROXIQUINOLEINA
SOBRE LAS CONCENTRACIONES PLASMATICAS DE ZINC
EN EL PACIENTE UREMICO.

Tesis de Post-grado

ESPECIALISTA EN NEFROLOGIA

DR. ROLANDO CLAURE VALLEJO

HOSPITAL GENERAL
CENTRO MEDICO NACIONAL
I. M. S. S.

MEXICO, D. F.

1982

[Handwritten signature]
Escribo

[Handwritten signature]

FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INTRODUCCION

El interés por algunos elementos minerales se remonta hace cien años con el descubrimiento de compuestos especiales conteniendo uno o varios metales, en organismos vivos. - Hasta entonces, no se había sospechado de su participación y significado biológico. Inicialmente no fue posible determinar las cantidades precisas de estos elementos presentes en los tejidos. Con los métodos analíticos disponibles entonces sólo se describían como presentes en "trazas" y así nació el término de elementos traza que ha permanecido hasta ahora. -- Los avances tecnológicos recientes en espectrofotometría de absorción atómica, análisis de activación neutrónica, fluorescencia de rayos x, etc. han mejorado la capacidad para medir las concentraciones de oligoelementos en líquidos y tejidos corporales. Técnicas sofisticadas permiten su determinación en cantidades de picogramos y nanogramos (1,2). Veintiseis de los 90 elementos, se conocen como esenciales para la vida animal (tabla 1). Estos, consisten en 11 elementos principales y 15 elementos aceptados como elementos traza (3).

TABLA I

ELEMENTOS ESENCIALES PARA LA VIDA ANIMAL

ELEMENTOS PRINCIPALES	ELEMENTOS TRAZA
Carbón	Hierro
Hidrógeno	Zinc
Oxígeno	Cobre
Nitrógeno	Manganeso
Azufre	Niquel
Calcio	Cobalto
Fósforo	Molibdono
Potasio	Selenio
Sodio	Cromo
Cloro	Yodo
Magnesio	Flúor
	Estaño
	Sílice
	Vanadio
	Arsénico

Estos elementos tienen en común la propiedad de estar presentes y funcionar en los tejidos en concentraciones bajas que, sin embargo, son características para cada uno. Su acción primaria la efectúa como catalizadores en los sistemas enzimáticos celulares y comprende desde un efecto iónico débil hasta asociaciones altamente específicas conocidas como metaloenzimas.

Los requerimientos mínimos del hombre y animales para los elementos traza son expresados comunmente en concentraciones de proporciones de dieta total, seca consumida diariamente. Los ingresos máximos que pueden ser tolerados se expresan similarmente. Se llega a la conclusión de estos requerimientos o tolerancias relacionando el crecimiento, estado de salud, fertilidad u otros criterios relevantes con las concentraciones dietéticas y con la biodisponibilidad de los elementos a partir de las diferentes formas químicas en que son ingeridos. La toxicidad potencialmente dependerá de los factores que puedan afectar su absorción y retención o excreción, como sucede cuando interactúan algunos de ellos.

ZINC

El zinc es uno de los elementos más estudiados. -- Raulin (4) descubrió su importancia en la nutrición del Aspergillus niger. Posteriormente hace más de 60 años se mostró su papel en la nutrición de las plantas; hace 40 años en el metabolismo de las ratas y en los 20 últimos años se ha demostrado su importancia en la nutrición humana.

Distribución: Las diferencias de contenido de zinc en los tejidos blandos de las diferentes especies animales -- son pequeñas. Los mamíferos recién nacidos tienen un contenido total corporal de zinc más bajo que los adultos. En los --

animales cubiertos con pelo y lana, la mayor proporción de -- zinc se encuentra en estos tejidos. El contenido corporal total en el hombre fue estimado en 1.4 a 2.3 gr. (5). A causa del gran peso del tejido óseo y muscular, cerca del 90% del zinc corporal total está presente allí. El 10% restante en el páncreas, hígado y sangre (6). La concentración más alta de zinc conocida en tejido viviente normal, se encuentra en la coroides del ojo. En el tejido muscular, el contenido de zinc más alto está situado en la fracción subcelular compuesta principalmente por miofibrillas y núcleo (3). En el hígado y otras células de mamíferos el zinc se encuentra en las fracciones mitocondriales y microsomales. De la pequeña proporción de zinc contenida en la sangre, el 80% está en los -- eritrocitos y el 20% en el plasma. Aproximadamente del 50 al 70% del zinc plasmático está unido débilmente a la albúmina -- y del 30 al 40% tiene una unión más fuerte con una alfa-2-macroglobulina; una proporción más pequeña está unida a amino-- ácidos libres, principalmente histidina y cisteína (7,8,9).

Requerimientos: Se han realizado pocos estudios en caminados a determinar el contenido de zinc en las dietas; -- uno de ellos estimó que en Estados Unidos de Norte América, -- el ingreso diario de zinc para un adulto es entre 5 y 15 mg -- (13); en otros países, los ingresos son menores que los recomendados. Los requerimientos diarios de zinc para los adul-- tos han sido recomendados en 15 mg., con un incremento espe-- cial para las mujeres durante el embarazo y la lactancia; sin embargo, después de cálculos efectuados a partir de su biodis-- ponibilidad y vías de excreción, se han indicado como requeri-- mientos mínimos de zinc 2.2 mg/día en adultos y 5.5 mg/día en mujeres que alimentan con su leche a los niños (6).

Metabolismo: Los estudios sobre la absorción de -- zinc se han realizado en ratas y han mostrado que se absorbe-

principalmente en el duodeno, yeyuno e íleon, con absorción muy escasa en el estómago y colon. Los mecanismos para esta absorción y su control han sido descritos por Evans y col. (10). Ellos han mostrado un factor transportador de zinc, de bajo peso molecular que actúa en el lumen intestinal y que es secretado por el páncreas. El factor transportador de zinc regula su absorción, depositándose en sitios específicos de transporte sobre la membrana plasmática de la célula intestinal. El porcentaje de absorción varía dependiendo de su biodisponibilidad a partir de los alimentos y del estado nutricional de zinc. Cuando hay deficiencia de zinc, su absorción es más ávida (6). Esta biodisponibilidad del zinc ingerido varía entre el 10 y el 80% (11). Como el zinc y el cobre compiten el mismo sitio de absorción en la célula de la mucosa intestinal (12) se consideran antagonistas. El zinc es transportado al hígado a través del sistema porta en forma de complejos ya sea con albúminas o con transferrina.

El zinc juega un papel importante en el metabolismo del ácido nucleico y en la síntesis proteica. Ha sido identificado en más de 80 enzimas distribuidas ampliamente en todo el organismo y toma parte en muchos procesos fundamentales metabólicos.

La principal vía de excreción del zinc es a través de las heces. El zinc fecal consiste principalmente de zinc no absorbido, del presente en secreciones intestinales y el contenido en las células intestinales que son renovadas constantemente. En la orina, también se excretan cantidades de zinc consideradas pequeñas en relación con la ingesta diaria, no obstante, existen estados patológicos que cursan con hiperzincuria importantes (cirrosis alcohólica, hepatitis viral, síndrome nefrótico, sepsis, etc.). El sudor es otra vía de excreción que en algunas áreas geográficas adquiere importancia.

Síndromes carenciales: En 1.96 se sospechó por primera vez la deficiencia nutricional de zinc en el hombre (14). Los síndromes carenciales caracterizados por pobre crecimiento y retardo en la maduración sexual, fueron descritos en hombres adolescentes de Irán y Egipto (15). A pesar de la descripción de estos rasgos clínicos en el Medio Oriente y antes en la rara Acrodermatitis Enteropática (AE), no fue hasta que se presentaron estados de deficiencia aguda de zinc durante la alimentación parenteral, cuando este oligoelemento adquirió importancia clínica. La deficiencia de zinc tiene sus efectos principalmente sobre el crecimiento, desarrollo sexual, apetito, gusto y características de la piel y sus anexos.

El retardo en el crecimiento fue observado originalmente en ratas (16) y fue visto como un rasgo de la deficiencia de zinc en estudios subsecuentes de otras especies. Es probable que este retardo se deba a una disminución en la síntesis proteica que a su vez podría deberse a una anomalía en la síntesis o degradación del ácido ribonucleico. Se conoce también que existe una disminución en la actividad de la timidina kinasa y por tanto una disminución en la síntesis del DNA y en la división celular (3). La disminución del apetito podría ser también un factor importante por la reducción consecuente de los alimentos y en parte de la utilización disminuida de los mismos.

Las anomalías endócrinas en estos pacientes se parecen a las del hipopituitarismo idiopático (17). Además del retardo del crecimiento y el hipogonadismo que son los rasgos más sobresalientes, se encontraron disminución de la reserva hormonal adrenocorticotropa y una curva de tolerancia a la glucosa anormal (18). Posteriormente en Egipto se mostró la-

mejoría de estos trastornos después de la administración suplementaria de zinc.

Los trastornos del sentido del gusto fueron descritos por primera vez por Henkin y col. (19) y se estableció un papel fisiológico para el zinc como cofactor o constituyente de una enzima que gobierna el umbral del gusto.

Los trastornos en la piel y sus anexos se caracterizan por alopecia y alteraciones en la queratogénesis. Esto ha sido atribuido a la disminución severa en la incorporación de cisteína y otros aminoácidos a las proteínas de la piel, - incluyendo colágeno y a la actividad reducida de varias enzimas encontradas en la epidermis (20). El cuadro clínico de la AE, caracterizado por lesiones en la piel fundamentalmente responde a la administración oral de zinc.

En ratones deficientes de zinc, se ha demostrado -- atrofia del timo e interferencia con la función de las células T. En niños con deficiencia de zinc asociada a desnutrición, se ha encontrado una atrofia similar del timo. El suplemento de zinc causa una recuperación de la función del timo (21). El zinc estimula la inmunidad mediada por células y la función de los linfocitos; por lo tanto, es importante la prevención de infecciones en los estados carenciales de zinc.

Estados que cursan con deficiencia de zinc: Sinha y Gabrieli (23) han descrito varias condiciones patológicas - que cursan con niveles séricos de zinc disminuidos confirmando reportes previos. Algunas de estas enfermedades son: Cirrosis alcohólica y otros tipos de enfermedades hepáticas (24), estados de malabsorción intestinal, enfermedad de Crohn (25), estados de malignidad (26), pancreatitis crónica (27), uso de anticonceptivos (28), estados posquirúrgicos (29), tuberculo-

sis y otras infecciones pulmonares (30), infarto del miocardio (31), insuficiencia renal crónica (32), etc.

El pronóstico de los pacientes con Insuficiencia renal crónica (IRC) ha mejorado en forma importante desde el establecimiento de programas de diálisis y trasplante renal. - El incremento en su perspectiva de vida ha dado lugar a que se estudien detalladamente las complicaciones de que son portadores. Las más estudiadas son: el estado de nutrición (33), las alteraciones en el metabolismo del calcio y fósforo (34) - y en la última década, los trastornos metabólicos del zinc -- relacionándolos con las manifestaciones clínicas características de la IRC (32).

En trabajos previos se han establecido concentraciones plasmáticas de zinc bajas, en pacientes con IRC (32, 35, 36, 37, 38). Sin embargo, en otros, se han reportado valores normales (39) y altos (40). También se han determinado concentraciones de zinc en los eritrocitos de pacientes urémicos encontrándose valores normales (39) y altos (38,40). Otras determinaciones en leucocitos, cabello, parecen ser aún menos relevantes. Las observaciones realizadas en pacientes sometidos a hemodiálisis respecto a las variaciones de zinc en el plasma y eritrocitos, sugiere la presencia de otros factores ajenos a la diálisis aunque en otras ocasiones se haya encontrado una relación directa del procedimiento con niveles plasmáticos de zinc elevados como resultado de una contaminación a partir de los equipos o accesorios utilizados (41,42). --- Mahajan y col. (38) en los comentarios y conclusiones de sus trabajos atribuyen los cambios plasmáticos y eritrocíticos de zinc en el paciente urémico a fenómenos de adaptación o redistribución, ya que el aumento en la concentración de zinc en los eritrocitos se presentan con disminución en el plasma, en el cabello y con signos de deficiencia en varios órganos (39,

43,44). Se desconoce la razón por la que aumenta el zinc en el interior del eritrocito. Solamente una pequeña porción de zinc del eritrocito se equilibra libremente con el contenido plasmático. En presencia de concentraciones bajas de zinc en el plasma y leucocitos, los niveles altos en el eritrocito en la uremia, pueden representar un movimiento anormal del zinc-plasmático hacia estas células o una eritropoyesis inefectiva asociada con un promedio disminuido de división celular y maduración de normoblastos (36). La mayor parte del zinc existe allí como parte de la enzima anhidrasa carbónica. Dado -- que la hemodíalisis la renueva puede deducirse que su unión -- con las estructuras celulares es muy laxa y, por ello, es muy difícil afirmar que forme parte de metaloenzimas (45). Es -- posibles en cambio, que actúe a ese nivel como estabilizador de membranas (46,47) sustituyendo o ayudando a otros mecanismos protectores que se encuentran inhibidos en la IRC, como es el caso del glutatión (48). Otra posibilidad sería que el zinc estuviese involucrado en la bomba de sodio como un artificio para establecer su funcionamiento normal, ya que como -- se sabe, el zinc es un activador de dicho proceso enzimático (49). En el hombre, el hipogonadismo y atrofia testicular, -- retardo en el crecimiento, las lesiones dérmicas, retardo en la cicatrización, disminución en el apetito y disfunción en -- los sentidos del gusto y el olfato son las consecuencias supuestas de la deficiencia de zinc. Estas anomalías han -- sido observadas corrientemente en pacientes con IRC. Algunos de estos síntomas y signos en pacientes urémicos han sido modificados con la administración suplementaria de zinc (44,50). Las causas de la deficiencia de zinc en la IRC pueden ser -- atribuidas a: una disminución en la ingesta de nutrientes -- que contienen este oligoelemento, a su redistribución del -- plasma a otros sitios en el mismo organismo, a las pérdidas -- exageradas relacionadas con hiperzincuria comprobada en algunos pacientes que conservan aún volúmenes urinarios acepta--

bles con pérdida de proteínas importante, al uso de diuréticos en otros y a los niveles bajos del metabolito activo de la vitamina D. Sin embargo, no ha sido aclarada la responsabilidad de cada uno de estos factores. Blendis y col. (51) indican como uno de ellos a la baja ingesta de proteínas. -- Sandstrom y col. (52) observaron que un suplemento de zinc inorgánico añadido a la comida incrementó su absorción.

Para el paciente urémico no existe un acuerdo respecto a las cantidades de zinc que deben usarse como suplemento para mejorar su estado de deficiencia. Algunos trabajos, considerando la mejoría del cuadro clínico secundaria-- mente a la administración de zinc, han estimulado a buscar las dosis necesarias para conseguir esta mejoría sin producir efectos adversos.

Otros, han fracasado en mostrar efectos beneficios-- atribuibles al ácido ascórbico respecto a la mejoría en la absorción de zinc (53). Sin embargo, persiste el interés -- por encontrar las varias sustancias que modifican la biodisponibilidad del zinc principalmente aquellas que puedan originar un incremento.

Estudios in vitro han demostrado que la Diyodo-hidroxiquinoleína (I2HQ) puede actuar como ionóforo para el zinc. En ratas, sin embargo, la administración de I2HQ en etapas crónicas no parece alterar las concentraciones plasmáticas de zinc. La interpretación de aquellos es confusa ya que la I2HQ clínicamente revierte o por lo menos mejora algunos signos cutáneos debidos a la carencia de zinc. No -- existen estudios en humanos que clarifiquen el efecto de la I2HQ en el estado de zinc. Por esta razón y tratando de -- encontrar una manera simple de corregir el estado carencial-- de este elemento en los pacientes urémicos, se plantea, en -

este estudio, la posibilidad de una acción cooperativa de la I2OHQ en el transporte intestinal de zinc. La hipótesis manejada es: que la I2OHQ a través de la optimización en el transporte de zinc permite corregir la deficiencia en el paciente urémico en menor tiempo y con dosis menos elevadas.

MATERIAL Y METODOS

Se estudiaron 20 pacientes con IRC, todos, con una depuración de creatinina menor de 3 ml/min. En la tabla II y III se muestran algunas de las características clínicas y bioquímicas de los pacientes estudiados.

TABLA II
 CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS PACIENTES CON IRC

GRUPO	PACIENTE No.	EDAD AÑOS	SEXO	PESO Kg.	TALLA cms.	DIAGNOSTICO	D.Cr. ml/min	TIEMPO CON IR AÑOS	PROGRAMA (No. DIALISIS)
PLACEBO	4	24	H	72	175	GNC	2	7	DPI (3)
	6	42	M	40	142	GNC	1	1	DPI (9)
	18	21	M	45	156	GNC	1	2	HD (150)
	9	23	M	46	156	NTI	2	3	HD (139)
	13	20	M	50	155	GNC	1	2	HD (74)
Zinc	1	23	H	69	172	GNC	1	1	DPI (3)
	5	21	M	43	158	GNC	1	10	DPI (5)
	16	27	M	40	145	NTI	2	5	HD (197)
	10	26	M	51	155	GNC	2	6	HD (79)
	15	16	H	38	142	GNC	1	3	HD (70)
I ₂ OHQ	3	25	H	64	162	GNC	2	1	DPI (4)
	8	35	M	42	135	GNC	2	1	DPI (10)
	19	31	M	42	154	GNC	1	10	HD (116)
	12	19	M	48	153	GNC	1	2	HD (94)
	14	17	M	50	159	GNC	1	2	HD (38)
Zinc +	7	24	M	48	154	GNC	1	1	DPI (15)
	2	40	H	51	160	GNC	3	2	DPI (4)
	17	27	H	63	162	GNC	1	5	HD (299)
I ₂ OHQ	20	19	H	60	164	GNC	2	1	DPI (1)
	11	18	M	42	154	GNC	1	8	HD (63)

GNC = Glomerulonefritis crónica.
 NTI = Nefropatía tubulointersticial.
 DCr = Depuración de creatinina.
 DPI = Diálisis peritoneal intermitente.
 HD = Hemodíalisis

TABLA III
 CARACTERISTICAS BROQUIMICAS DE LOS PACIENTES CON IRC

GRUPO	PACIENTE No.	HOMOGLOBINA gm/dl	HEMATOCRITO %	UREA mg/dl	CREATININA mg/dl	PROTEINAS TOTALES gm/dl	ALBUMINA gm/dl
Placebo	4	10	29	210	14	6.2	3.9
	6	8	25	162	16	5.8	2.9
	18	7	22	321	16	7.2	4.6
	9	7	23	119	12	7.8	3.3
	13	6	21	118	9	6.0	3.2
Zinc	1	7	25	288	20	6.5	3.9
	5	8	26	188	17	6.2	3.7
	16	8	26	149	10	6.8	3.9
	10	8	25	166	10	7.8	4.4
	15	7	21	176	13	6.3	3.8
I ₂ OHQ	3	7	23	258	17	6.8	3.7
	8	7	24	282	13	6.5	3.8
	19	6	21	142	10	6.3	3.4
	12	9	29	193	15	7.0	4.4
	14	8	25	118	13	7.3	4.4
Zinc +	7	8	25	188	16	6.0	2.8
	2	8	27	178	14	5.8	2.6
I ₂ OHQ	17	7	24	273	15	8.5	4.7
	20	8	26	194	10	7.6	4.3
	11	7	24	168	10	7.6	3.8

En los pacientes con Diálisis Peritoneal Intermiteⁿte se utilizaron soluciones standar (Dianal 137, Travenol) y en los pacientes con hemodiálisis se utilizaron dializadores de fibra hueca capilar (Travenol) o de placa con flujo paralelo (Gambro), ambos de cuprofan. Todos los pacientes recibían un aporte dietético diario de 35 calorías por Kg. de peso, -- conteniendo 0.5 a 1 gr. de proteínas por Kg. de peso y de 0.5 a 2 gr. de cloruro de sodio. Ninguno de ellos recibía tratamiento que tuviese acción conocida con el metabolismo de zinc.

El diseño experimental correspondió a un análisis de varianza replicado de 2 vías en un arreglo factorial 2x2 (54) Los tratamientos fueron: zinc y I20HQ, de esta forma se constituyeron 4 bloques con 5 pacientes (repeticiones) cada uno - de acuerdo al arreglo siguiente:

NO Zinc NO I20HQ	Zinc
I20HQ	Zinc I20HQ

El análisis estadístico se realizó de acuerdo a técnicas standar (55).

El grupo placebo recibió 250 mg. de glucosa anhidra cada día. El grupo zinc recibió 100 mg. de zinc elemental en forma de sulfato de zinc, dividido en dos dosis al día y por vía oral.

El grupo I20HQ recibió 2 tabletas de 40 mg. diaria-

mente. El grupo zinc-I20HQ recibió las mismas dosis que los grupos zinc y I20HQ por separado y con la misma frecuencia. Se estudió un grupo extra de 8 sujetos sanos que sirvieron como control. Se tomaron muestras basales y al final de la primera y segunda semana de los tratamientos respectivos. La muestra consistió en 5 ml. de sangre venosa heparinizada (1.000 Us. por cada litro de sangre). Las tomas se efectuaron, en ayunas, entre las 8 y las 10 hrs., con más de 24 hrs. de diferencia del último procedimiento dialítico. El plasma se separó por centrifugación y se mantuvo a -20°C hasta que se realizaron las mediciones. En el proceso de las muestras se evitó la contaminación utilizando solamente material de plástico o de vidrio tratado con ácido nítrico. Toda muestra con sospecha de hemólisis fue descartada. Se prefirió el plasma y no el suero para evitar la contaminación por plaquetas.

Las mediciones de zinc se realizaron por espectrofotometría de absorción atómica (Perkin-Elmer 2380). Las características de trabajo fueron las siguientes: λ 214 nm., apertura 0.7 nm., utilizando como fuente lumínica una lámpara de cátodo hueco y en una flama de aire acetileno.

Los reactivos usados fueron: agua desionizada, ácido tricloro acético (ATC) al 25%. La curva de calibración se efectuó con soluciones de concentración conocida de zinc de 50, 100, 150 y 200 $\mu\text{g}/\text{dl}$.

Las muestras de plasma fueron tratadas con ATC al 25%, 1:1 (v:v) para precipitar proteínas. La lectura se hizo en el sobrenadante y cada una de ellas representa el promedio de 10, con una variación de $\pm 1.5 \mu\text{g}/\text{dl}$. respecto del valor teórico esperado.

RESULTADOS

La distribución de los pacientes fue uniforme tanto en edad, estado nutricional, como en las condiciones bioquímicas de la uremia (tabla IV), por lo tanto, estos datos confieren validez al estudio.

En la tabla V se muestran los valores plasmáticos de zinc al inicio del estudio y al cabo de la primera y segunda semanas. En las muestras de zinc basal hubo uniformidad ya que el análisis de varianza no mostró diferencia significativa entre los grupos placebo, grupo zinc, grupo I20HQ y grupo combinado (zinc+I20HQ). Todos los grupos mostraron diferencia significativa con los valores del grupo control (tabla VI).

En la primera semana hubo un incremento significativo en el grupo de pacientes que recibían tratamiento con Zinc. En el grupo tratado solamente con I20HQ, los valores no se modificaron y, en cambio, sí se observó un incremento aditivo en el grupo tratado con la combinación (figura 1)

En la segunda semana, el grupo placebo no mostró ninguna diferencia. El grupo tratado con I20HQ no mostró diferencia ni con sus valores iniciales ni con los valores del grupo placebo en la segunda semana. El grupo tratado con zinc mostró un incremento importante sobre sus valores basales o iniciales y también respecto a los valores del grupo placebo en la segunda semana. En el grupo tratado con la combinación zinc+I20HQ, los valores observados al final de la segunda semana fueron mayores que los iniciales, pero disminuyeron en relación a los niveles de la primera semana. Los valores finales estuvieron en el rango normal y en promedio son superiores a los observados cuando se trató a los pacientes solamente con zinc (tabla VI), sin embargo, esto mostró una -

amplia dispersión y le restó valor en el análisis estadístico con las pruebas realizadas inicialmente, no obstante, cuando se analizaron a través de estadística no paramétrica como el análisis de Mann-Witney, que anula el efecto indeseable de la heteroscedasticidad, la diferencia fue manifiesta (55).

TABLA IV

DISTRIBUCION POR EDAD Y CARACTERISTICAS BIOQUIMICAS
-VALORES RESUMIDOS-

GRUPO	EDAD AÑOS	PROTEINAS TOTALES gm/dl	ALBUNINA mg/dl	UREA mg/dl	CREATININA mg/dl	HEMOGLOBINA gm/dl
Placebo	26 ± 9.1	6.6 ± 0.9	3.6 ± 0.7	194 ± 78	13.5 ± 2.7	7.5 ± 1.7
Zinc	22.6 ± 4.4	6.7 ± 0.6	3.9 ± 0.3	193 ± 55	14.2 ± 4.6	7.5 ± 0.6
I ₂ OKQ	25.6 ± 8.8	7.1 ± 1.2	3.6 ± 0.9	200 ± 42	13.0 ± 2.7	7.8 ± 0.7
Zinc + I ₂ OKQ	25.4 ± 7.7	6.8 ± 0.4	3.9 ± 0.4	199 ± 71	13.7 ± 2.8	7.7 ± 1.2

TABLA V
CONCENTRACIONES PASMATICAS DE ZINC A LO LARGO DEL ESTUDIO

GRUPO	PACIENTE NO.	ZINC BASAL ug/dl	ZINC 1a. SEMANA ug/dl	ZINC 2a. SEMANA ug/dl
PLACEDO	4	67	59	56
	6	46	62	39
	18	61	60	59
	9	48	60	56
	13	72	64	70
ZINC	1	56	67	63
	5	48	57	58
	16	57	68	81
	10	53	73	88
	15	54	67	83
I ₂ OHO	3	61	59	49
	8	67	54	47
	19	62	60	60
	12	56	63	59
	14	56	61	69
ZINC	7	59	78	62
	2	65	80	62
+	17	51	76	61
	20	86	128	116
I ₂ OHO	11	55	107	123

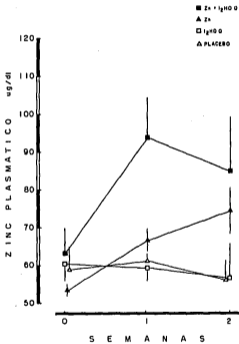
TABLA VI

ZINC PLASMÁTICO - VALORES RESUMIDOS
EFFECTO DE LOS DIVERSOS TRATAMIENTOS

GRUPO	ZINC BASAL ug/dl	ZINC 1 ^a SEMANA ug/dl	ZINC 2 ^a SEMANA ug/dl
Control	80.4 ± 14.6		
Placebo	58.8 ± 5.1	61.0 ± 2.0 (0.9)	56.0 ± 11.1 (5)
Zinc	53.6 ± 1.6	66.4 ± 5.8 (2.6)*	74.6 ± 13.2 (5.9)* ⁺
I ₂ OHO	60.4 ± 2.1	59.4 ± 3.4 (1.5)	56.8 ± 9.0 (4)
Zinc + I ₂ OHO	61.2 ± 6.2	93.8 ± 22.9 (10.2)* ⁺	84.8 ± 31.8 (14.2)* ⁺

* p < 0.05 Comparado con sus valores basales.

⁺ p < 0.05 Comparado con los valores del grupo placebo.



DISCUSION

Los criterios para diagnosticar la deficiencia de zinc en humanos parecen no estar bien establecidos y con más frecuencia se ha recurrido a utilizar algunos parámetros bioquímicos que han conducido en ocasiones a una falta de acuerdo común que es producto de la ausencia de metodología comparativa entre los diferentes estudios. La mayoría de éstos, encaminados a determinar el estado de zinc en pacientes urémicos, han mostrado niveles plasmáticos bajos (32,35,36,37,38). La controversia aún existente parece, en parte, debida a los diferentes tejidos estudiados y a variaciones en la metodología empleada. Se ha propuesto un fenómeno de adaptación o redistribución de zinc entre algunos de sus compartimientos para explicar las diferencias en sus concentraciones.

El paciente urémico cursa con un cuadro clínico comparable al observado en los estados de deficiencia de zinc. Algunos de los síntomas y signos evolucionan a la mejoría con la administración suplementaria de zinc (44,50); otros autores (56) no han observado mejoría significativa. Ante la evidencia de alguna mejoría y tomando en cuenta que muchos de los trastornos de la uremia son atribuibles a la deficiencia de zinc, merecen buscarse formas para modificar el estado deficiente. Antoniou (50) y Zetin (56) han intentado la administración de zinc a través de los baños de diálisis, además de la forma oral (50). Actualmente no se han definido dosis terapéuticas y los parámetros de control en su administración podrían ser los niveles plasmáticos y/o las manifestaciones de toxicidad. Sin embargo, habrá que tener en cuenta que los niveles plasmáticos podrían no ser el reflejo de su absorción.

Es importante revisar los factores probablemente --

responsables de la deficiencia de zinc en la IRC para considerar las posibilidades de corrección o eliminación. En etapas tempranas de la IRC, la albuminuria y el uso de diuréticos --- (57,58) podrían ser los de consideración. Posteriormente, la disminución del metabolito activo de la vitamina D que ha sido considerado como de gran influencia en la regulación de la absorción intestinal de cationes divalentes. La disminución del ácido ascórbico en estos pacientes podría ser un factor, pues esta sustancia también tiene efecto sobre la absorción de ciertos minerales divalentes. Los ingresos adicionales y elevados de calcio cuyo efecto resultante es una interferencia en la absorción intestinal mediado por el ácido fólico. La dieta, en especial del paciente en nuestro medio, con un contenido de calcio y fitatos (tortillas). Además, el pobre aporte dietético en ácidos grasos polinsaturados, la poca disponibilidad de vitaminas hidrosolubles y en general la baja ingesta de proteínas. Tomando en cuenta estas consideraciones, se amplían las posibilidades de manejo del paciente con deficiencia de zinc, pero algunos intentos racionales como la administración de ácido ascórbico (53) y el uso de 1.25 dihidroxicolecalciferol (59) no han mostrado resultados alentadores.

En la Acrodermatitis enteropática, trastorno genético caracterizado por deficiencia de zinc (60) el uso de 120HQ mejora notablemente las lesiones dórnicas que caracterizan el cuadro y que son consideradas como secundarias al estado deficiente en zinc. Los estudios se encaminaron a establecer los mecanismos a través de los que la 120HQ y otros derivados halogénicos ejercían su acción. Los mecanismos propuestos como posibles para explicar las propiedades quelantes de las dihalo-8-hidroxiquinoleínas son: quelar un polipéptido intestinal anormal que probablemente transporta intraluminalmente al zinc previniendo su absorción y/o formando con el zinc un com

plejo neutral el cual facilita su absorción en la mucosa intestinal. Estudios in vitro (61) muestran que la I2OHQ mejora la absorción de zinc formando complejos liposolubles que capacitan al catión para atravesar la doble membrana de lípidos, de esta manera, se comportaría como un ionóforo pH dependiente.

Utilizando la teoría de ionóforo, Bettger y col (62) han llevado a cabo estudios en ratas, hechas deficientes en zinc a través de dietas especiales, administrándoles I2OHQ y efectuando un control sobre las lesiones dérmicas aparecidas como producto de la deficiencia de zinc, además de determinaciones de concentraciones de zinc en plasma, hígado y piel. La conclusión fue que la I2OHQ alivia las lesiones dérmicas sin alterar el estado de zinc. Se sugiere que la I2OHQ parece influir directamente sobre las propiedades de la membrana compensando las anomalías que ocurren en ella durante la deficiencia de zinc. No se han efectuado estudios sobre la administración de I2OHQ en estados deficientes de zinc relacionados con IRC. Tomando en cuenta el efecto de ionóforo -- que se le ha atribuido, se consideró a la I2OHQ como una perspectiva de manejo en el paciente urémico.

En el presente estudio, la mayor elevación del zinc plasmático observada cuando se administró la combinación -- zinc+I2OHQ que cuando se administró solamente zinc, parece -- confirmar que efectivamente la I2OHQ potencia la acción del oligoelemento, pero estos datos no hablan inequívocamente de una mejor absorción puesto que ésta no se midió; por otro lado podría esperarse algún efecto de la I2OHQ sobre la redistribución del zinc en el organismo. La ausencia de datos paralelos con la administración de I2OHQ en forma aislada nos permite razonablemente desechar esta posibilidad. La administración de I2OHQ no parece ser efectiva en un tratamiento lar

go, esto, en parte explica o está de acuerdo con los estudios efectuados hasta ahora en ratas (62). El efecto agudo ha sido claramente confirmado por otros autores en experimentos de incorporación de zinc en los liposomas (61). En el estudio, es obvia la mayor elevación de zinc al final de la primera semana que al final de la segunda semana. Cabe, sin embargo, otra explicación y es que al elevarse primariamente el zinc plasmático, éste sea captado en mayor medida por los tejidos depletados y de esta forma producir artificialmente un menor ascenso en la poza plasmática. Examinando nuevamente las concentraciones de zinc en hígado y pelo durante la administración crónica de I20HQ a animales, la primera posibilidad mencionada, es decir, que la I20HQ solo actúe en forma aguda parece la explicación más adecuada. De cualquier forma, la administración de I20HQ no es muy recomendable durante periodos largos; debe recordarse que en estos pacientes, la pobre eliminación de yodo ha sido sugerida como una causa favorecedora del hipotiroidismo bioquímico de la IRC. En los sujetos estudiados esta posibilidad no fue limitante puesto que todos estaban en algún programa de diálisis la cual logra depurar adecuadamente el yodo administrado y considerado como excesivo - en algún modo, pero sí debe tomarse en cuenta si llega a administrarse a pacientes con tratamiento médico solamente. La administración conjunta de zinc y I20HQ parece estar justificada plenamente en aquellos pacientes que muestran signos importantes de carencia de zinc, corroborada por medición plasmática y en los que sea, por lo tanto, necesaria una normalización rápida. El esquema sería la administración conjunta - durante 2 a 3 semanas continuadas con la administración simple de zinc.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en el presente trabajo permiten las siguientes conclusiones:

1. Los pacientes con IRC tienen concentraciones plasmáticas de zinc bajas.
2. La administración oral de sulfato de zinc en el paciente urémico incrementó progresivamente las concentraciones plasmáticas de zinc durante las dos semanas de tratamiento hasta alcanzar valores estadísticamente significativos, respecto al grupo placebo, al final de la segunda semana.
3. La administración de I20HQ solamente, no incrementa los valores plasmáticos de zinc en el paciente urémico.
4. La administración conjunta de zinc y I20HQ por vía oral elevó las concentraciones plasmáticas de zinc a valores también estadísticamente significativos respecto al grupo placebo y en promedio son superiores a los observados cuando se trató a los pacientes urémicos solamente con zinc.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Kawagushi H. and Auld D.S. Microanalytic system for determination of picogram quantities of metals in metallo-enzymes as illustrated with zinc containing enzymes. - Clin. Chem. 21: 591, 1.975.
- 2.- Kawagushi H. and Valle B.L. Microwave excitation emission spectrometry: determination of picogram quantities of -- meals in metalloenzymes. Anal. Chem 47: 1029, 1.975.
- 3.- Underwod E.J. Trace elements in Human and Animal Nutrition 4th. ed. New York Academia Press. Inc. Publishers - 1.977.
- 4.- Raulin J. Etudes cliniques sur la vegetation. Ann. Sci.- Natl. Botan. Biol. Vegetale 11:93,1.869 citado por Underwod EJ. Trace elements in Human and Nutrition 4th. ed. - New York Academia Press Inc Publishers 1.977.
- 5.- Widdowson E.M., Mc Cauce R.A. and Spray Clin Sci 10:113, 1.951 citado por Underwod EJ. Trace elements in Human -- and Nutrition 4th. ed. New York Academia Press Inc Publishers 1.977.
- 6.- Tasman-Jones C. Zinc deficiency states. Adv. Int. Med. - 26:97, 1.980.
- 7.- Prasad A.S. and Oberleas D. Binding of zinc to aminoacids and serum proteins in vitro. J. Lab Clin Med 76:416, - 1.970.

- 8.- Giroux E.L. and Henkin R.I. Competition for zinc among serum albumin and aminoacids. *Biochem Biophys Acta* - - 273:64, 1.972.
- 9.- Paris A.P. and Valle B.L. Isolation of zinc alfa 2 macroglobulin from human serum. *Biochemistry* 9:2421, - - 1.970.
- 10.- Evans C.W. Grace C.I. and Votara H.J. A proposed mechanism for zinc absorption in the rat. *Am J. Physiol* - - 228:501,1.975.
- 11.- Halsted J.A., Smith J.D. and Irwing M.J. A conspectus of research on zinc requirements of man. *J. Nutr* - - 104:345,1.974.
- 12.- Evans G.W., Hahn C.U. Copper and zinc binding components in rat intestine. *Adv. Exp. Med. Biol.* 48:285, -- 1.974.
- 13.- Sandstead H.H. Zinc nutrition in the United States. *Am J Clin Nutr* 26:1251,1.973.
- 14.- Prasad A.S., Halsted J.A., Nadin M. Syndrome of iron deficiency anemia, hepatoesplenomegaly, hypogonadism, dwarfism and geophagia. *Am J Med* 31:532,1.961.
- 15.- Prasad A.S., Schulert A.R., Miale A. Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anaemia, hepatoesplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J Lab - Clin Med.* 61:537:1.963.

- 16.- Todd W.R., Elvehjem C.A. and Hart E.B. Am J Physiol - 107:146,1.934 citado por Underwood E.J. Trace elements in Human and Animal Nutrition 4th. ed. New York Academia - Press. Inc. Publishers, 1.977.
- 17.- Sandstead H.H., Prasad A.S. et. al. Human zinc deficiency, endocrine manifestations and response to treatment. Am J Clin Nutr. 20:422,1.967.
- 18.- Prasad A.S., Oberleas D. Zinc: Human nutrition and metabolic effects. Am Int Med. 73:631,1.970.
- 19.- Henkin R.I., Schechter P.J., Hoyer R. et al. Idiopathic hypogeusia with dysgeusia, hyposmia and dysosmia. A new syndrome JAMA 217, July 26,1.971.
- 20.- Im M.S., Hau J.M. and Hoopes J.E. Enzyme activities in the epidermis of zinc deficient rats. J. Nutr. 105:1331, 1.975.
- 21.- Golden M.H.N., Jackson A.A. and Golden B.E. Effect of zinc on thymus of recently malnourished children. Lancet 2:1057,1.977.
- 22.- Pekarek R.S., Jacob R.A., Barcoma D.F. et al. Effect of acquired zinc deficiency on the cellular immune response. Am J Clin Nutr. 33:612,1.977.
- 23.- Sinha S.N., Gabrieli E.R. Serum copper and zinc levels in various pathologic conditions. A.J.C.P. 54:570,1.970.
- 24.- Valle B.L., Wacker W.E.C., Bartholomay A.F., Robin E.D. Zinc metabolism in hepatic dysfunction II. N Engl J Med. 257:1055,1.975.

- 25.- McClain C.J. Zinc deficiency: a complication of Crohn's disease. *Gastroenterology* 72:1099,1.977.
- 26.- Inutsuka S. and Arahi S. Plasma copper and zinc levels - in patients with malignant tumors of digestive organs.- *Cancer* 42:626,1.975.
- 27.- Torkes P., Storms L. and Duncan D. Zinc deficiency in - chronic pancreatitis. *Clin. Rev.* 26:762 A.1.978.
- 28.- Hers F.M., King J.C. and Margen S. Zinc excretion in - young women of low zinc intake and oral contraceptives- agents. *J Nutr.* 107:1610,1.977.
- 29.- Hallbröök T. and Hedelin H. Zinc metabolism and surgi-- cal trauma. *Br J Surg.* 64:271,1.977.
- 30.- Halsted J.A. and Smith J.C. Plasma zinc in health and - disease. *Lancet* feb 14:322,1.970.
- 31.- Wacker W.E. et al. *N Engl J Med* 255:449,1.956 citado -- por Halsted JA. Plasma zinc in health and disease. *Lan- cet* feb 14:322,1.970.
- 32.- Condon C.J. and Freeman R.M. Zinc metabolism in renal - failure. *Ann Int Med* 75:531,1.970.
- 33.- Metcoff J. Regulation of cell metabolism in uremia. *Topicos selectos de Nefrología.* Ed. F. Mota, Nueva Editor- ial Interamericana S.A. de C.V. México, 1.976.
- 34.- Brautber N., Kleeman C.R. Disordered divalent ion meta-- bolism in kidney disease: coments on pathogenesis and -- treatment. *Adv. Nephrol* 1.8:179,1.979.

- 35.- Zunkley H., Bertram P., Lison A. et al. Aluminium, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal -- insufficiency. Clin Nephrol. 12:181,1979.
- 36.- Mahajan S.K., Prasad A.S., Rabbani P. et al. Zinc metabolism in uremia. J Lab Clin Med 94:(93),1.979.
- 37.- Vreman H.J., Venter C., Leegwater J. et al. Taste, - - smell and zinc metabolism in patients with chronic renal failure. Nephron 26:163,1.980.
- 38.- Paniagua-Sierra J.R., Pérez López A., Díaz-Bensussen S. y col. Zinc and copper concentrations in plasma and - - erythrocytes on patients with chronic renal failure. -- Arch Invest Med (Mex) 12:69,1.981.
- 39.- Mansouri K., Halsted J.A. and Gombos E.A. Zinc, copper, magnesium and calcium in dialyzed and non dialyzed uremic patients. Arch Int Med. 125:88,1.970.
- 40.- Rose G.A. and Willden E.G. Whole blood, red cell, and - plasma total and ultrafilterable zinc levels in normal-subjects and in patients with chronic renal failure with and without hemodialysis. Br J Urol 44:281,1.972.
- 41.- Gallery E.D., Blomfield J. and Dixon C.R. Acute zinc -- toxicity in hemodialysis. Br Med J. 4:331,1.972.
- 42.- Bogden J.D. Oleske J.M., Weiner B. et al. Elevated plasma zinc concentrations in renal dialysis patients. Am J-Clin Nutr. 33:1088,1.980.
- 43.- Antoniou L.D., Shalhoub R.S. Zinc in the treatment of - impotence in chronic renal failure. Dial Transplan. - - 7:912,1.978.

- 44.- O'Nion J.B., Atkin-Thor E., Rothert S. et al. Effect of zinc supplementation on red blood cell zinc, serum zinc, taste acuity and dietary intake in zinc deficient dialy sis patients. *Dial Transplant* 7:1208,1.978.
- 45.- Prasad A.S., Oberleas D., Wolf P., Horowitz J.D. Stu--- dies on zinc deficiency. Changes in trace elements and- enzyme activities in tissues of zinc deficient rats. *J- Clin Invest.* 46:549,1.967.
- 46.- Chvapil M., Peng Y.M., Aronson A.L. et al. Effect of - zinc on lipid peroxidation and metal content of some -- tissues of rats. *J Nutr.* 104:434,1.974.
- 47.- Chvapil M. Ryan J.N., Zukorshi C.F. The effect of zinc- and other metals on the stability of lysosomes. *Proc. - Soc Exp Biol Med.* 140:642,1.972.
- 48.- Theil G.B., Brodine C.E. Doolan P.D. Red cell glutathio ne content and stability in renal insufficiency. *J Lab- Clin Med.* 58:736,1.961.
- 49.- Michael J., Hilton P.J. Jones N.F. Zinc and the sodium- pump in uremia. *Am J Clin Nutr.* 31:1945,1.978.
- 50.- Antoniou L.D., Shalhoub R.U., Sudhaka T., Smith Jr. J.- C. Reversal of uremic impotence by zinc. *Lancet* p:895,- oct 9,1.977.
- 51.- Blendis L.M., Ampil M., Wilson D.R. et al. The importan ce of dietary proteins in the zinc deficiency of ure- - mia. *Am J Clin Nutr.* 34:2658,1.981.

- 52.- Sandström B., Arvidson B., Cederbländ A., Björn-Rasmu -
ssen E. Zinc absorption from composite meals I. The sig
nificance of wheat extraction rate, zinc, calcium and -
protein content in meals based on bread. Am J Clin Nutr.
33:739,1.980.
- 53.- Solomons N.W., Jacob R.A., Pineda O and Viteri F.E. - -
Studies on the bioavailability of zinc in man III - -
Effects of ascorbic acid on zinc absorption. Am J Clin-
Nutr: 32:2495,1.979.
- 54.- Cochran W.G. y Cox G.M. Diseños experimentales. Edito-
rial Trillas pag. 279, 1.965. Mex.
- 55.- Goldstein A. Biostatistics and introductory text. The -
Mc Millan Company New Yoirk pag. 64,1.967.
- 56.- Zetin M. and Stone RA. Effect of zinc in chronic hemo-
dialysis. Clin Nephrol 13:20,1.980.
- 57.- Wester PO. Urinary zinc excretion during treatment with
different diuretics. Act Med Scand. 208:209,1.980'
- 58.- Wester PO Tissue zinc at autopsy-relation to medication
with diuretics. Act Med Scand. 208:269,1.980.
- 59.- Kallerich S, Christiansen C., Christensen MS. and Naes-
toft J. Zinc metabolism in patients with chronic renal-
failure during treatment with 1.25 dihydroxycholecalci-
ferol a controlled trial. Clin Nephrol. 15:23,1.981.
- 60.- Moynahan EJ. Acrodermatitis enteropathica a lethal inhe
rited human zinc deficiency disorder. Lancet 2:398,- -
1.974.

- 61.- Agget PJ, Delves HT., Harries JT. The possible role of Diodoquin as a zinc ionophore in the treatment of acrodermatitis enteropathica. *Bioch Biophys Res Commun.* - - 87:513,1.979.
- 62.- Bettger WJ and O'Dell BL. Diodoquin therapy of zinc deficiency in rats. *Am J Clin Nutr.* 33:2223,1.980.