

S O P O R T E N U T R I C I O N A L

OLIGOELEMENTOS
EN LA RESPUESTA DE
FASE AGUDA

Juan Ignacio Padilla Cuadra*
Marieta Arias*
María Luisa Fallas*

SUMMARY

Trace elements are considered a very important part of any nutritional support. Many enzymes and proteins include these minerals in their structure. Some studies on acute phase reaction have shown evidence upon the role of the elements in the normal response of the organism to infection and trauma. We show here part of this evidence and the possible mechanism involved.

INTRODUCCION

Al iniciar un esquema de soporte nutricional se toma sumo cuidado en la indicación de macronutrientes vitaminas y electrolitos. A esta composición debe integrarse un grupo de elementos que por encontrarse normalmente en cantidades diminutas en el

organismo se denominan oligoelementos o elementos traza. Se ha demostrado que su deficiencia u exceso puede asociarse con trastornos sistémicos incluso letales (3). Se sabe que estos componentes constituyen parte primordial de complejos enzimáticos, proteínas estructurales e incluso participan en reacciones del sistema inmunológico (6). A este respecto, hemos decidido elaborar este artículo enfocándolo hacia el papel que ejercen algunos oligoelementos en la fase aguda, respuesta común en procesos inflamatorios e infecciosos.

BIOQUIMICA DE LOS OLIGOELEMENTOS

En términos generales debemos considerar a los oligoelementos en dos grupos. En uno incluimos aquellos que son indispensables para funcio-

nes fisiológicas y por ende denominados esenciales. Por otra parte, existen los no esenciales que no han demostrado ser totalmente necesarios. Los elementos traza suelen participar en la constitución de enzimas combinaciones con substratos y proteínas estructurales (6). Son provistos en proporciones adecuadas principalmente cuando la dieta se encuentra constituida por alimentos de origen animal. En la tabla 1, se describen algunas fuentes alimenticias y requerimientos diarios de ciertos oligoelementos. Cada uno de estos minerales cumple funciones específicas y para comprender su papel en la respuesta de fase aguda, describiremos brevemente su bioquímica.

1. *Cobre.* Una gran parte del conocimiento de las manifestaciones de la deficiencia de cobre en humanos se

* Comité de Nutrición Parenteral y Enteral (CNEP), Hospital R.A. Calderón Guardia

origina o del síndrome de Menke (17). Este padecimiento genético, ligado al cromosoma X, se caracteriza por una deficiente absorción y transporte del cobre. Como resultado, estos pacientes desarrollan alteraciones vasculares (principalmente en territorio cerebral), deterioro mental y muerte temprana. De manera similar, la deficiencia de cobre por malnutrición ha demostrado asociarse a alteraciones importantes tales como neutropenia, leucopenia y anemia microcítica hipocrómica (14). De lo anterior se hace evidente que el cobre intervine por lo menos en el metabolismo del tejido conectivo, funciones mentales superiores y hematopoyesis. En lo que se refiere al primer punto, se debe agregar que el cobre es componente del complejo enzimático lisil-oxidasa. De allí que su déficit se asocie a alteraciones del colágeno que explica las fracturas espontáneas, lesiones cardíacas y hasta rupturas vasculares que sufren estos pacientes (3).

2. *Cromo*. Estudios experimentales en ratas han demostrado que la alimentación con dieta pobre en cromo (levadura *Torula*) induce a los animales a desarrollar intolerancia a la infusión de glucosa (13). Es probable que esto implique en que participe en la función de la insulina. El cromo forma junto con el ácido nicotínico y el glutatión un complejo denominado "factor de tolerancia a la glucosa" (10). Además se ha demostrado que la administración de suplementos con este elemento aumenta los niveles de lipoproteínas de alta densidad.

3. *Manganeso*. Este elemento se sabe participa en la síntesis de mucopolisacáridos y además es parte de varias

enzimas (23). Modelos experimentales de deficiencia de manganeso han evidenciado la presencia de falla para el crecimiento, reproducción, alteraciones en el metabolismo de carbohidratos y hemostasia. Estudios han reportado una posible relación entre el manganeso y la maduración del sistema dopaminérgico en el cerebro (5).

4. *Selenio*. La evidencia sobre las funciones del selenio se hicieron ver en estudios en ratas en lo que se demostró que numerosas alteraciones se resolvían mediante suplementos de este mineral. Dichas alteraciones incluyen déficit del crecimiento, necrosis hepática degeneración miocárdica, distrofia muscular, atrofia pancreática y hemorragia pulmonar (18). Existe una entidad bien definida denominada enfermedad de Keshan que se caracteriza por una cardiomiopatía dilatada relacionada a deficiencia de selenio. Desde el punto de vista patológico se caracteriza por necrosis de miocitos y reemplazo por fibrosis (11). Actualmente se conoce que el selenio es constituyente de la peroxidasa de glutatión, metaloenzima que participa en el manejo de radicales de oxígeno (21). Por tanto, es probable

que las manifestaciones que derivar de su deficiencia son el resultado de un deterioro de los mecanismos antioxidantes. Hawker y otros demostraron que en pacientes agudamente enfermos, un 68 % mostraban niveles subnormales de selenio (9). Los autores proponen que este fenómeno se debe no sólo a pérdida sino también a redistribución del mineral.

5. *Zinc*. Este elemento es parte de múltiples enzimas. Entre ellas podemos mencionar: el alcohol deshidrogenasa, DNA polimerasa y la piruvato carboxilasa (4). Entre las alteraciones relacionadas con su déficit se describen enanismo hipogonadal, anomalías fetales (en animales) cicatrización deficiente y trastornos del gusto y del olfato (3) (16). Evidencia de lo anterior ha aflorado a partir de observaciones en poblaciones donde la ingesta es pobre en este mineral (Irán y Egipto). Además el suplemento de zinc ha demostrado mejorar el proceso de cicatrización, y su deficiencia se le asocia a disminución de la fuerza tensil de la herida quirúrgica en animales de experimentación. Finalmente se ha demostrado hipogeusia, disgeusia, hiposmia y disosmia en pa-

TABLA N°1
FUENTES Y REQUERIMIENTOS DIARIOS
DE ALGUNOS OLIGOELEMENTOS

ELEMENTO	FUENTE ALIMENTICIA	RACION DIARIA
Cobre	Hígado, mariscos, nueces	1.5 a 3 miligramos
Cromo	Aceite de maíz, cereales de grano entero, carne	0.05 a 0.2 miligramos
Manganeso	Nueces, frutas, remolacha	2.5 a 5.0 miligramos
Selenio	Granos, cebolla, carne	Hombres: 70 microgramos Mujeres: 55 microgramos
Zinc	Mariscos, leche, trigo	Hombres: 15 miligramos Mujeres: 12 miligramos

TABLA N°2
ALGUNOS REACTANTES DE FASE AGUDA

TIPO	REACTANTE
Inhibidores Protéicos	Alfa-1-antitripsina Alfa-1-quimotripsina
Proteínas fijadoras de metales	Haptoglobina Ceruloplasmina Manganeso superóxido dismutasa
Proteínas de la coagulación	Fibrinógeno Factor de von Willebrand
Reactantes Mayores	Amiloide sérico A Proteína - C reactiva Componente amiloide sérico P

ciente deficientes de zinc. En un interesante estudio, Duchateau y colaboradores demostraron que el suplemento oral de zinc mejora la respuesta inmune en pacientes ancianos. Esto se hizo evidente por cambios en el número de linfocitos T circulantes, reacciones de hipersensibilidad cutánea y respuesta de inmunoglobulinas a la vacuna a (7).

Fase aguda:

papel de los oligoelementos

La respuesta inflamatoria de fase aguda esta constituida por una serie de cambios fisiológicos que se inician inmediatamente después de una infección o trauma. Actualmente se conoce que una buena parte de los mediadores de dicha respuesta son las citoquinas incluyendo la interleuquina-1, interleuquina-6, factor de necrosis tumoral y otros (1). Esta respuesta suele incluir fiebre, cambios de la microvasculatura y metabólicos. Estos últimos incluyen una marcada variación el procesamiento normal de nutrientes y sobre todo en la biosíntesis protéica (19). En el caso de los carbo-

hidratos, cabe resaltar que esta respuesta de fase guda se caracteriza por una resistencia al efecto insulínico (producto de las hormonas contrareguladoras) que explica la hiperglicemia asociada a pacientes en estado crítico (20) (22). Sin embargo, y en el contexto de la participación de los oligoelementos, se propone que durante el estrés hay pérdidas de cromo, lo cual podría cooperar con las alteraciones mencionadas (8) (10). Aunque estudios con suplementos con cromo no han demostrado mejorar el metabolismo de glucosa en pacientes traumatizados, en pacientes intolerantes a glucosa se ha evidenciado un efecto máximo en 1 a 6 meses (6). En cuanto a el papel del cobre durante este período de respuesta aguda debe recalarse, tal como se mencionó anteriormente, su deficiencia se relaciona con neutropenia. No obstante, se ha demostrado que esta es relativa debido a que estos pacientes suelen demostrar una respuesta adecuada a la infección (6). Es importante agregar al respecto, que a diferencia del hierro y el zinc que disminuyen durante

procesos infecciosos, el cobre aumenta lo mismo que su proteína transportadora, ceruloplasmina, haciéndose incluir en el grupo de reactantes de fase aguda (19) (2) Tabla 2. El papel que juega este comportamiento en el control de la infección queda aún por determinar. Es bien conocido el papel de los radicales libres de oxígeno en la respuesta de fase aguda (1). Estas sustancias extremadamente reactivas son probablemente uno de los comunes denominadores en la lesión tisular. Así, incluso se han involucrado en la generación de la falla orgánica múltiple y la lesión por reperfusión. Interesantemente, estudios recientes han demostrado que algunos oligoelementos participan en el control de dichos agentes oxidantes. Por ejemplo, el selenio es parte de la enzima peroxidasa de glutatión que es un complejo indispensable en el control de la lesión por radicales libres. Por otra parte se sabe que el zinc es cofactor de algunas otras enzimas antioxidantes. Además de este papel, se sabe que el zinc es un cofactor para la enzima glutamina sintetasa. Es innegable el papel de esta amina en la respuesta ante estados hipercatabólicos y en respuesta a alteraciones inflamatorias. Otro mineral involucrado a este control de oxidantes endógenos es el manganeso que el componente de la enzima mitocondrial superóxido dismutasa (21). Algo de anotar es que este elemento a diferencia de los demás es principalmente de fuente vegetal (6). Un rasgo adicional digno de mencionar es que la interleuquina-1, disminuye los niveles plasmáticos de zinc y captación de zinc por algunos órganos implicados en la respuesta inmune (como el timo

y la médula ósea). Esto hace suponer en cierta forma que el suplemento con este mineral podría influir en el funcionamiento linfocitario. A esto debemos agregar que se ha demostrado que el zinc es necesario para la síntesis y unión a membranas de algunas citoquinas e interferón (6).

CONCLUSION

Hay en la actualidad suficiente evidencia de que estos elementos trazas, no sólo son importantes en el desarrollo y crecimiento normal sino también en los procesos de respuesta a lesiones. Hasta que punto la manipulación en las cantidad de oligoelementos pueda utilizarse como un mecanismo de controlar esta respuesta de fase aguda queda por aclararse. Sin embargo, es obvio que al momento es indiscutible la necesidad de complementar cualquier soporte nutricional con aquellos elementos considerados como esenciales. Es importante agregar que ha renacido recientemente la inquietud de cuál es la proporción indicada de cada uno estos elementos. Esto en vista de la posibilidad de que no sólo sea perjudicial su déficit sino también su exceso (3). Además, otro tópico relacionado y que merece posteriores revisiones es el hecho de que se ha demostrado interacción entre diferentes oligoelementos con macronutrientes y vitaminas que puede comprometer la dis-

ponibilidad de lo mismo y por tanto afectar sus funciones (12) (15).

RESUMEN

Los elementos traza u oligoelementos son considerados una parte importante de cualquier soporte nutricional. Numerosas enzimas y proteínas incluyen a estos minerales en su estructura. Algunos estudios sobre la respuesta de fase aguda han mostrado evidencia sobre el rol de estos elementos en la respuesta normal del organismo a la infección y al trauma. Mostramos en este artículo dicha evidencia y los posibles 2 mecanismos involucrados.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Baumann H, Gaudie J. The acute phase response. *Immunol Today* 1994; 15: 74 - 80
- 2) Beisel W. Trace Elements in Infectious Processes. *Med Clin of NA* 1976; 60: 831-849
- 3) Burch R, Sullivan J. Diagnosis of Zinc, Copper and Manganese Abnormalities in Man. *Med Clin of NA* 1976; 60: 655 - 660
- 4) Burch R, Sullivan J. Clinical and Nutritional Aspects of Zinc Deficiency and Excess. *Med Clin of NA* 1976; 60: 675 - 686
- 5) Cotzias G, Miller S, Papavasiliou P, y Tang L. Interactions between Manganese and Brain Dopamine. *Med Clin of NA* 1976; 60: 729 - 738.
- 6) Czajka-Narins D. Minerales en Krause. *Nutrición y Dietoterapia*. Editado por Kathleen Mahan. Interamericana-McGraw-Hill 1995; 109 -141
- 7) Duchateau J., Delepesse G, Vrijens R, y Collet H. *Beneficial Effects of Oral Zinc Supplementation on the Immune Response of*

- Old People. *Am J Med* 1981; 70: 1001-1004
- 8) Freund H, Atamian S, Fischer J. Chromium Deficiency During Total Parenteral Nutrition. *JAMA* 1979; 241N 496 - 498
- 9) Hawker F, Stewart P, Snitch P. Effects of acute illness on Care Med 1990; 18: 442 - 446
- 10) Herr D. Trace Elements. en *Nutrition in Critical Care*. Editado por Gary Zaloga. Mosby 1994; 261- 276
- 11) Johnson R, Baker S, Fallon J, Ruskin J, et al. An Occidental Case of Cardiomyopathy and Selenium Deficiency. *N Engl J Med* 1981; 304: 1210 -1212
- 12) Lonnerdal B. Vitamina-Mineral Interactions. Editado por C:E: Bodwell Marcel Dekker, Inc 1988; 164 -186
- 13) Mertz W. Chromium and Its Relation to Carbohydrate Metabolism. *Med Clin of NA* 1976; 60: 739 - 744
- 14) O Dell B. Biochemistry of Copper. *Med Clin of NA* 1976; 60: 687 - 704
- 15) Reiser S. Interactions Between Utilizable Dietary Carbohydrates and Minerals en *Nutrient Interactions*. Editado por C:E: Bodwell. Marcel Dekker, inc 1988; 229-252
- 16) Riordan J. Biochemistry of Zinc. *Med Clin of NA* 1976; 60: 661-674
- 17) Scheinberg I.H. The Effects of Heredity and Environment on Copper Metabolism. *Med Clin of NA* 1976; 60: 70-712.
- 18) Schwarz K. Essentiality and Metabolic Functions of Selenium. *Med Clin of NA* 1976; 60: 745 - 758
- 19) Steel D, Whitehead A. The Major Acute Phase Reactants: C-reactive protein, Serum Amyloid P component and Serum Amyloid A Protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81 - 88
- 20) Sternberg E. The Stress Response and the Regulation of Inflammatory Disease. *Ann Intern Med* 1992; 117 : 854-866
- 21) Stogner S, Payne D.K. Oxygen Toxicity. *Ann Pharmacother* 1992; 26:1554-1562
- 22) Udelsman R, Holbrook N. Endocrine and Molecular Responses to Surgical Stress. *Curr Prob Surg* 1994; 31: 655 - 719
- 23) Utter M. The Biochemistry of Manganese. *Med Clin of NA* 1976; 60: 713 - 728