Niveles plasmáticos de hierro, cinc y cobre durante la antipiresis

ALBERTO LIFSHITZ-GUINZBERG*,
JOSE LUIS GARCIA-VIGIL,
RAMON PANIAGUA-SIERRA,
SILVIA DIAZ-BENSSUSSEN y
GRACIELA MORENO-AGUILAR

Con el fin de investigar si la antipiresis provocada por la aspirina modifica los cambios en los niveles plasmáticos de metales que acompañan a la fiebre, se midieron los niveles de hierro, cobre y cinc en 31 pacientes con fiebre, durante dos periodos febriles (antes y después de inducir antipiresis con aspirina) y en dos periodos afebriles (uno espontáneo y otro provocado por aspirina). Comparados con voluntarios sanos, los pacientes tuvieron niveles más bajos de hierro (17.6 ± 1.6 umol/l vs. 23.3 ± 1.2 umol/l) (p 0.01) y más altos de cobre (30.9 ± 1.46 umol/l vs 19.7 ± 08 umol/l (p<0.01) y no sufrieron cambios durante la antipiresis o durante la defervescencia espontánea. Los niveles de cinc no fueron significativamente diferentes de los voluntarios sanos y tampoco mostraron diferencia significativa entre los cuatro periodos de estudio. Los cambios en los niveles plasmáticos de hierro y cobre que provoca la fiebre no se evitan con la aspirina a dosis antipiréticas en humanos.

Claves: Antipiresis, oligoelementos en plasma

Introducción

El significado de la fiebre en la enfermedad es aún un enigma. Mientras para algunos es sólo un molesto epifenómeno que puede ser libremente suprimido, para otros representa un proceso biológico de importancia fundamental.

La fiebre se produce por la acción sobre el hipotálamo de una molécula multifuncional, originalmente referida como pirógeno endógeno o de los leucocitos[1] y que, según recientemente se ha demostrado, es idéntica a la interleucina-1 (IL-1).[2,3] Los efectos biológicos de la IL-1 incluyen, además del pirogénico, un estímulo de la respuesta inmune celular, elevación en suero de las llamadas proteínas de fase aguda, aumento del catabolismo proteico muscular y un cambio agudo en los niveles plasmáticos de los metales divalentes: el hierro y el cinc disminuyen, en tanto que el cobre se eleva [4] Algunos de estos eventos se han relacionado con la supervivencia en condiciones experimentales[5,6]al grado que se les ha atribuido un carácter biológico, protector.

El tratamiento farmacológico de la fiebre no parece afectar la síntesis o la liberación de IL-1 por los macrófagos, sino solamente antagonizar algunos de sus efectos biológicos, probablemente aquellos mediados por prostaglandinas.[7] Por ejemplo, la administración de indometacina a dosis antipirética dismi-

Trabajo de ingreso del doctor Alberto Lifshitz-Guinzberg, presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 16 de julio de 1986.
*Académico numerario.

Todos los autores. Instituto Mexicano del Seguro Social

nuye el catabolismo proteico muscular.[8] El efecto de la antipiresis inducida por fármacos sobre algunas otras acciones de la IL-1 no ha sido completamente aclarado.

El propósito de este trabajo es investigar si la aspirina, a la dosis con que provoca antipiresis, evita los cambios agudos en los niveles plasmáticos de hierro, cobre y cinc que se asocian con la fiebre en seres humanos.

Material y métodos

Se estudiaron 31 pacientes consecutivos hospitalizados por fiebre, 23 hombres y 8 mujeres de 16 a 75 años de edad. En 16 pacientes la fiebre se debió a infección, en 8 a neoplasia maligna y en 3 a enfermedad inflamatoria no infecciosa y sin infección agregada (lupus eritematoso generalizado o poliarteritis nodosa). En los restantes cuatro casos no se había identificado la causa de la fiebre en el momento en que se analizaron los datos; sin embargo, se descartó razonablemente que fuera debida a enfermedades que no implican la presencia de la interleucina -1 circulante (hipertemia de origen central, poiquilotermia, hipertiroidismo, feocromocitoma, intoxicación por anticolinérgicos, golpe de calor o hipertermia maligna), puesto que es relativamente fácil sospecharlas. En 13 pacientes la fiebre tenía menos de un mes de duración, en 10 había durado de uno a dos meses y en 7 se trataba de una fiebre de más de dos meses de evolución.

No se incluyeron pacientes con antecedentes de intolerancia o alergia a la aspirina, de úlcera péptica, enfermedad hepática crónica, desnutrición, los que estuvieron recibiendo otros fármacos en el momento de efectuar las mediciones, ni pacientes muy graves.

Se utilizó ácido acetil-salicílico como antipirético a la dosis de 900 mg por vía bucal. Se tomó una muestra de 10 ml de sangre venosa en tubos libres de hierro de cada paciente en cada uno de los siguientes periodos:

a). Un periodo con fiebre con temperatura bucal de por lo menos 38°C antes de administrar aspirina.

b). En las primeras 4 horas después de producir antipiresis con la aspirina, una vez constatado que la temperatura bucal era normal.

c). Otro periodo con fiebre después del periodo de antipiresis inducida.

d). Un periodo afebril espontáneo, ya fuera por cúración de la enfermedad o por remisión temporal de la fiebre.

Treinta y seis sujetos, 18 hombres y 18 mujeres, formaron el grupo testigo. Fueron voluntarios sanos, sin contraindicación para ingerir aspirina, en los que se tomaron muestras sanguíneas en tubos libres de hierro, inmediatamente antes y en las primeras 3 horas después de que se les administró aspirina, 900 mg por vía bucal.

En cada una de las muestras sanguíneas se determinaron los niveles plasmáticos de hierro, cinc y cobre en un espectrofotómetro de absorción atómica Perkin-Elmer, modelo 403.

Los resultados fueron sometidos a análisis de varianza cuando se pretendía comparar 3 ó más grupos, y a prueba t de Student para muestras relacionadas, o prueba t de Student para muestras independientes según el caso, cuando se trataba de comparar dos grupos.

Resultados

Los resultados de las mediciones de niveles plasmáticos de hierro, cobre y cinc en los cuatro periodos de los 31 pacientes y en los 2 periodos de los 36 testigos se muestran en el cuadro No. 1, expresados como la media $\pm$ error estándar de la media. Destacan los siguientes datos:

1.- La concentración de hierro en los pacientes fue significativamente menor ($p < 0.01$) que en los testigos, independientemente de que se midiera durante la fiebre o sin ella.

2.- La concentración de cobre en el plasma de los pacientes fue significativamente mayor que en los testigos, independientemente de que se midiera en un periodo de fiebre o en uno afebril.

3.- La concentración de cinc no fue diferente significativamente de la que tenían los testigos normales.

4.- La administración de aspirina no provocó cambios en los niveles plasmáticos de hierro, cobre o cinc en los individuos normales.

5.- No hubo diferencias significativas en los niveles de hierro, cobre o cinc en los pacientes con fiebre entre los distintos periodos de prueba; las concentraciones de los tres metales fueron similares en los dos periodos con fiebre y en los dos periodos sin fiebre (Fig. 1) (Cuadro 1).

6.- Cuando se analizaron los datos según el tiempo de evolución de la fiebre, se observó que el nivel de hierro en los pacientes fue más bajo en aquellos que tenían más de un mes de evolución, en los cuatro periodos en que fue medido. No obstante, la diferencia entre los testigos y los pacientes con menos de un mes de duración de la fiebre, no fue significativa; los niveles de hierro, entre los pacientes con fiebre de 1 a 2 meses y aquellos con más de 2 meses de evolución fueron similares, independientemente del periodo (febril o afebril) en que se midieron. No hubo influencia de la antipiresis o de la defervescencia, ya fuere inducida o espontánea, sobre los niveles de hierro, independientemente del tiempo de evolución de la fiebre. (Cuadro No. 2).

7.- El tiempo de evolución de la fiebre no influyó en los niveles plasmáticos de cobre y de cinc, ni en el

Cuadro 1

Niveles plasmáticos de hierro, cobre y zinc durante la antipiresis inducida por aspirina

	Pacientes (N = 31)				Testigos (N = 36)	
	Periodo				Periodo	
	a	b	c	d	A	B
Temperatura Bucal (°C) (x̄ Sx)	38.7±0.1	36.5±0.07	38.4±0.09	36.6±0.06	36.4±0.05	36.4±0.04
Hierro* (ug/dl) (x̄ S)	100.9±9.9 (17.6 1.6 umol/l)	131±11.5 (19.5 2 umol/l)	104±9.5 (18.2 1.6 umol/l)	106.3±12 (18.9 2.1 umol/l)	134.2±7.3 (23.3 1.2 umol/l)	145.7±8.9 (25.5 1.5 umol/l)
Cobre** (ug/dl) (X̄ Sx)	196.8±9.3 (30.9 1.46 umol/l)	202±9.5 (31.8 1.49 umol/l)	202.9±10.1 (31.9 1.59 umol/l)	208.1±9.7 (32.8 1.53 umol/l)	125.2±5.1 (19.7 0.8 umol/l)	131.7±4.5 (22 0.7 umol/l)
Cinc (ug.dl) (x̄ Sx)	90.1±4.1 (13.52 0.62 umol/l)	106.4±7.7 (16.1 1.16 umol/l)	104.3±6.7 (15.8 1.01 umol/l)	104.5±7.4 (15.98 1.12 umol/l)	91.22±3.2 (13.8 0.48 umol/l)	95.8±3.2 (14.5 0.48 umol/l)

a) Período febril previo antipiresis
b) Antipiresis con aspirina
c) Período febril posterior a antipiresis
d) Período afebril espontáneo

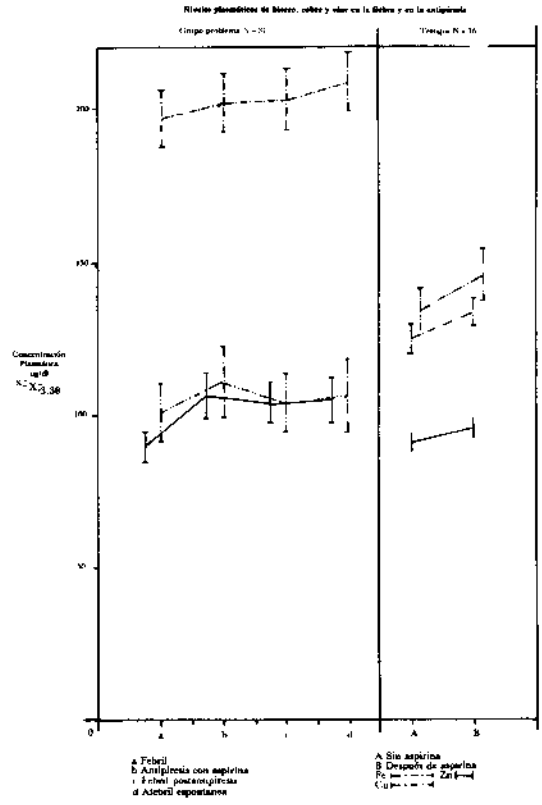
A) Antes de aspirina
B) Después de aspirina

* A vs. a $p < 0.01$
** A vs. a $p < 0.01$

comportamiento de estos metales en la antipiresis o la defervescencia espontánea.

8.- Cuando se analizaron los datos según la causa de la fiebre se observó que los niveles de hierro fueron más bajos que en los testigos tanto en los pacientes con fiebre por infección, por neoplasia maligna o por enfermedad inflamatoria. Algo similar ocurrió con el cobre que se encontró más alto que en los testigos, independientemente de la causa de la fiebre. No se encontró ningún subgrupo de pacientes de acuerdo con la etiología de la fiebre, que tuviera niveles de cinc significativamente diferentes de los de los sujetos testigo.

9.- La separación de los pacientes según el sexo aportó los siguientes datos: el comportamiento del cobre fue similar al que tuvo el grupo completo; es decir, tanto hombres como mujeres tuvieron niveles plasmáticos significativamente más altos que los controles, en los cuatro periodos experimentales, y no tuvieron diferencia significativa entre cada uno de los periodos. La concentración plasmática de cinc fue similar a la de los testigos, tanto en hombres como en mujeres, y sin diferencia significativa entre ellos, ni entre los dos periodos febriles y los dos periodos afebriles. Algo diferente ocurrió con la concentración plasmática de hierro; mientras que los hombres tuvieron niveles significativamente más bajos de hierro que los testigos ($p < 0.001$), en las mujeres los niveles de hierro no fueron diferentes estadísticamente de los de los testigos y sí fueron mayores que los de los



Cuadro 2
Niveles plasmáticos de hierro, durante la fiebre y durante la antipirexia según el tiempo de evolución de la fiebre

		Menos de un mes (n = 13)				Uno a dos meses (n = 10)				Más de tres meses (n = 7)				Testigos (n = 36)	
		a	b	c	d	a'	b'	c'	d'	a''	b''	c''	d''	A	B
Temperatura Bucal (°C) (x ± Sx)		38.9 ±0.2	36.7 ±0.1	38.4 ±0.1	36.7 ±0.1	38.5 ±0.2	36.6 ±0.1	38.5 ±0.2	36.5 ±0.1	38.5 ±0.2	36.6 ±0.2	38.3 ±0.2	36.6 ±0.1	36.4 ±0.05	±0.04
Concentración plasmática de Hierro	ug/dl	115.8 ±16.8	115.5 ±18.9	108.6 ±17.5	102.7 ±23.1	* 78.8 ±11.2	85.9 ±13.3	95 ±20	75.8 ±11.5	** 84.2 ±6.7	95.7 ±18.9	88.3 ±11.8	133 ±23.4	134.2 ±7.3	145.7 ±8.8
	umol/l	20.68 ±3	20.63 ±3.38	19.39 ±3.13	18.34 ±4.13	14.07 ±2	15.34 ±2.38	16.96 ±3.57	13.54 ±2.05	15.04 ±3.38	17.09 ±2.11	15.77 ±2.11	23.75 ±4.18	23.9 ±1.2	25.5 ±1.5

* $p \leq 0.001$ en relación A A
** $p \leq 0.01$ en relación A B

hombres. Nuevamente no se observaron diferencias en los niveles de hierro plasmático entre los cuatro periodos de prueba, tanto en hombres como en mujeres. (Cuadro 3)

Discusión

Los cambios en los niveles sanguíneos de algunos nutrimentos durante las infecciones y su asociación con cierto efecto protector en animales, han originado el concepto de "inmunidad nutricional". En particular, ha habido intentos de correlacionar unos bajos niveles de hierro en el plasma con una mejor resistencia del huésped a la infección.[10-14] Algunos estudios "in vitro" han demostrado que el crecimiento bacteriano se incrementa conforme las concentraciones de hierro en el medio de cultivos aumentan.[11-15] En humanos, Murray y col.[16] informaron una menor frecuencia de infecciones en individuos con hipoferremia y una evolución adversa de ciertas infecciones al corregir la hipoferremia.

La hipoferremia es un evento concomitante con la fiebre que puede contribuir inespecíficamente a la defensa contra la infección, y habría de ser tomada en

Cuadro 3
Niveles plasmáticos de hierro, durante la fiebre y la antipirexia según el sexo de los pacientes

		Hombres (n = 23)				Mujeres (n = 8)				Testigos (n = 36)	
		a	b	c	d	a'	b'	c'	d'	A	B
Temperatura Bucal (°C)		38.7 ± 0.1	36.7 ± 0.1	38.5 ± 0.1	36.7 ± 0.07	38.5 ± 0.2	36.6 ± 0.15	38.3 ± 0.2	36.3 ± 0.1	36.4 ± 0.05	36.4 ± 0.04
Concentración de Hierro	ug/dl	84.9 ± 7	94.3 ± 9.9	93.5 ± 10.2	100.5 ± 12.9	124.5 ± 21.7	129.9 ± 22.2	119.3 ± 20.6	96.2 ± 13.7	134.2 ± 7.26	145.7 ± 8.9
	umol/l	15.16 ± 1.25	16.84 ± 1.77	16.7 ± 1.82	17.95 ± 2.3	22.23 ± 3.88	23.2 ± 3.96	21.3 ± 3.68	17.18 ± 2.45	23.9 ± 1.2	25.5 ± 1.5

cuenta cuando se cuestiona la indicación del tratamiento sintomático de la fiebre.[17] Esta disminución aguda en los niveles plasmáticos de hierro parece ser una consecuencia de la acción de la IL-1,[4] pero mientras que la fiebre es mediada por prostaglandinas, el efecto sobre el hierro parece no serlo, a juzgar por el hecho de que la aspirina no evitó los cambios en los niveles de hierro aun cuando provocó una disminución de la temperatura hasta niveles normales. También es posible que la dosis de aspirina sea suficiente para disminuir la temperatura elevada e insuficiente para evitar la disminución del hierro, pero a dosis antipiréticas eficaces no afecta aparentemente la concentración de hierro en el plasma. Esto contradice un poco la información de Bailey y col.[18] quienes inyectaron prostaglandina E_1 en ratas por vía intraventricular y observaron disminución de los niveles plasmáticos de hierro. En cambio, Merriman y col.[19] no encontraron un efecto significativo de la inyección intracerebral o intravenosa de prostaglandina E_1 sobre los niveles plasmáticos de hierro. Estos autores demuestran también, en animales de experimentación, que la administración intravenosa de aspirina no bloqueaba el efecto hipoferremiante de la IL-1 (entonces identificada como LEM, mediador endógeno de los leucocitos) aunque pudieron no haber utilizado dosis antipirética, pues no informaron sobre mediciones de la temperatura. En reptiles[20-21] y en mamíferos neonatos[22] ha sido posible disociar los efectos de la inyección de inductores de IL-1 sobre la respuesta termogénica de los que se manifiestan sobre los metales plasmáticos. Tocco y col.[22] en ratas y en conejos a los que administraron endotoxina como inductor de IL-1 e indometacina como inhibidor de la ciclooxigenasa, concluyeron que las prostaglandinas probablemente no están involucradas en la hipoferremia o en la hipocincemia que ocurren después de la administración de endotoxina, y que esta respuesta puede ser disociada de la respuesta febril.

Un mecanismo del rápido secuestro del hierro ha sido propuesto por Van Snick y col.:[23] la lactoferrina capta preferencialmente hierro, y el complejo lactoferrina-hierro se deposita en el sistema retículo endotelial. Esta lactoferrina puede proceder de los gránulos de los neutrófilos que se liberan por acción de la IL-1.[24]

Nuestro estudio confirmó también que en los humanos, y al parecer independientemente de la causa de la fiebre (siempre y cuando sea mediada por IL-1), el cobre plasmático se eleva. Sobre esto, también se ha especulado que forma parte de una respuesta protectora: los animales de experimentación en los que se induce una deficiencia de cobre tienen una disminución en el número de células productoras de anticuerpos[25] y un aumento en la mortalidad por *Salmonella*.[26] Algunas enzimas necesarias para la resistencia contra la infección bacteriana, como la superóxido dismutasa y la citocromo C oxidasa, son dependientes de cobre.[4] Por otro lado, el cobre parece tener propiedades antiinflamatorias,[27-28] ha sido capaz de limitar el daño inflamatorio articular en animales de experimentación[29] y se le ha atribuido un papel en la patogénesis en la artritis reumatoide humana.[30-33] El mecanismo del incremento del cobre plasmático durante la fiebre parece ser la síntesis hepática acelerada de ceruloplasmina.[4] El cinc, por su parte, es un nutrimento esencial para el crecimiento bacteriano.[34]

Se puede decir, en resumen, que los cambios agudos en los niveles plasmáticos de hierro, cinc y cobre que ocurren durante la fiebre pueden contribuir a la defensa contra la infección bacteriana y pudieran participar en la patogénesis de otros eventos que caracterizan a la respuesta de fase aguda. Este trabajo demuestra que, en humanos, la antipiresis por fármacos, tal como se suele utilizar en la práctica clínica, no modifica significativamente estos cambios en los niveles plasmáticos de estos metales, y se puede especular que no afecta la contribución que estos cambios pudieran tener en la supervivencia ante agentes agresores.

No obstante, hubo dos hechos importantes que llamaron la atención y que son de difícil explicación: el comportamiento del cinc en nuestros casos, y la diferencia que se apreció en el comportamiento del hierro entre los hombres y las mujeres.

Nuestros pacientes con fiebre no tuvieron diferencia significativa en los niveles de cinc en relación con los controles, lo cual contradice lo informado en la literatura. Es difícil atribuirlo a un defecto en la técnica de cuantificación del cinc plasmático, pues se hubiera manifestado tanto en los pacientes como en los testigos. Ciertamente los cambios que se informan en los niveles de cinc durante la fiebre no son tan marcados como suelen ser los del hierro[35] y tal vez la técnica no fue capaz de discriminar cambios leves. Llama la atención que los niveles de cinc que tuvieron los testigos controles son más bajos que los que se suelen informar como referencia[36] (120 $\pm$ 20 ug/dl ó 18 $\pm$ 3 umoles/l). Esto permite especular sobre si nuestra población es relativamente deficiente en cinc y qué tanto este hecho puede limitar la respuesta a la IL-1. Se sabe que los animales deficientes en cinc tienen una disminución en la síntesis hepática de algunas proteínas[37] y la hipocincemia aguda de la fiebre parece estar relacionada con el estímulo de la síntesis hepática de proteínas de fase aguda.

Las mujeres, en contra de lo esperado, tuvieron niveles de hierro durante la fiebre y durante la antipiresis, significativamente más altos que en los hombres y muy parecidos a los de los testigos sin fiebre. Aunque las mujeres tienden a tener más frecuentemente anemia hipoferrémica que los hombres, no se suelen distinguir niveles normales diferentes para uno y otro sexo. El nivel normal de hierro no es diferente en la

mujer del nivel normal en el hombre y todos los valores aquí informados caen dentro de los límites normales. No obstante, parece ser que en la mujer el hierro del plasma no desciende significativamente durante la fiebre mientras que en el hombre sí lo hace. Esto podría explicarse porque la mujer está periódicamente expuesta a niveles bajos de estimulantes de la síntesis de IL-1 como es la progesterona, al grado que en la segunda fase del ciclo menstrual tiene una leve elevación térmica, y que esto podría de alguna manera hacerla más resistente a los cambios agudos. Por otro lado, se sabe que la administración de estrógenos es capaz de elevar los niveles de hierro en el suero.[38]

Independientemente de que los niveles de cinc no fueron más bajos en los pacientes febriles que en los testigos y los de hierro no fueron más bajos en las mujeres febriles que en los testigos, ni la antipiresis inducida por aspirina ni la defervescencia espontánea modificaron estos niveles.

El hecho de que los pacientes con fiebre de menos de un mes de evolución no tuvieran hipoferremia relativa y que no ocurrieran cambios en los niveles plasmáticos de los tres metales durante la defervescencia espontánea, sugiere que este efecto de la IL-1 no es agudo, aunque la literatura al respecto menciona lo contrario en animales de experimentación.[12,15,20-22] En tal caso, no cabría esperar que la administración de una sola dosis antipirética de aspirina originara alguna consecuencia y debería estudiarse el efecto de la antipiresis prolongada sobre los metales plasmáticos.

Se puede concluir que la aspirina, a dosis antipirética, no modifica en forma aguda los cambios en los niveles plasmáticos de hierro y cobre producidos por la fiebre en seres humanos.

REFERENCIAS

1. DINARELLO, C.A. y WOLFF, S.M.: *Molecular basis of fever in humans.* Am. J. Med. 1982; *72*:799.
2. GILLIS, S.: *Interleukin biochemistry and biology. Summary and introduction.* Fed. Proc. 1983; *42*:2635.
3. LACHMAN, L.B.: *Human interleukin-1: purification and properties.* Fed. Proc. 1983; *42*:2639.
4. DINARELLO, C.A.: *Interleukin-1.* Rev. Infect. Dis. 1984; *6*:51.
5. BENNETT, I.L. NICASTRI A.: *Fever as a mechanism of resistance.* Bact. Rev. 1960; *24*:16.
6. KLUGER, M.J. y RINGLER, D.H, y ANVER. M.R.: *Fever and survival.* Science. 1975; *188*:166-8.
7. BRUNE, K.: *Prostaglandins and the mode of action of antipyretic analgesic drugs.* Am. J. Med. 1983; (Supl. 2, Nov. 14): 19.
8. BARACOS, V.; RODEMANN, N.P.; DINARELLO, C.A, y GOLDBERG, A.L.: *Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocytic pyrogen (interleukin-1).* N. Engl. J. Med. 1983; *308*:553.
9. STITT, J.T.: *Fever versus hyperthermia.* Fed. Prod. 1979; *38*:39.
10. RODBARD, D.: *The role of regional body temperature in the pathogenesis of disease.* N. Engl. J. Med. 1981; *305*:804.
11. KLUGER, M.J. y ROTHEMBURG, B.A.: *Fever and reduced iron: Their interaction as a host defense response to bacterial infection.* Science. 1979; *203*:374.
12. KLUGER, M.J. y ROTHEMBURG, B.S.: *Molecular basis of fever in humans.* Am. J. Med. 1982; *72*:799.
13. WEINBERG, ED.: *Iron and infection.* Microbial. Rev. 1978; *42*:45.
14. WEINBERG, ED.: *Iron and susceptibility to infectious disease Science. 1974; 184*:952.
15. GARIBALDI, J,A.: *Influence of temperature on the biosynthesis of iron transport compounds by salmonella typhimurium.* J. bacteriol, 1972; *110:* 262.
16. MURRAY MJ, MURRAY AB, MURRAY MB, MURRAY CJ.: *The adverse effect of iron repletion on the course of certain infections.* Brit. Med. J. 1978; *2*:111.
17. LIFSHITZ A, PEREZ-MUÑOZ HA, GARCIA-VIGIL JL.: *Consideraciones sobre la antipiresis.* Rev. Med. IMSS (Mex) 1985;. *23*:353.
18. BAILEY PT, POWANDA MC, HAVER EC, ABELES FB.: *Induced metabolic sequelae of intracerebroventricular administered prostaglandin el and sodium arachidonate in the rat.* Clin. Res. 1977; *25*:267A.
19. MERRIMAN CR, UPCHURCH HF, KAMPSCHNIDT R.F.: *Prostaglandin El, aspirin and the action of leuckocytic endogenous mediator.* J. Pharmacol. Exp. Ther. 1974; *188*:516.
20. GRIEGER TA, KLUGER MJ.: *Fever and survival: The role of serum iron.* J. Physiol. Lond. 1978; *279*:187-96.
21. HACKER MR, ROTHENBURG BA, KLUGER MJ: *Plasma iron, copper and zinc in lizard Dispsosaurus dorsalis: Effects of bacterial injection.* Am. J. Physiol. 1981; *240*:R272.
22. TOCCO RJ, KAHN LL, KLUGER MJ, VANDER AJ: *Relationship of trace metals to fever during infection: are prostaglandins involved?* Am. J. Physiol. 1983; *244*:R368.
23. VAN SNICK JL, MASSON PL, HEREMANS: *The involvement of lactoferrin in the hiposidermia of acute inflamation.* J. Exp. Med. 1974; *140*:1068.
24. KLEMPNER MS, DINARELLO CA. GALLIN JI: *Human leukocytic pyrogen induces release of specific granule contents from human neutrophils.* J. Clin. Invest. 1978; *61*:1330.
25. PROHASKA JR, LUGASEWYCS DA: *Copper deficiency supresses the immune response of mice.* Science. 1981; *213*:559.
26. NEWBERNE PH, HUNT CE, YOUNG VR: *The role of diet and the reticuloendotelial sistem in the response of rats to Salmonella typhimurium infecctions.* Br. J. Exp. Pathol. 1968; *49*:448.
27. WEST GB: *A reappraisal of the anti-inflamatory activity of copper.* Inter. Arch. Allergy. Appl. Immun. 1981 *64*:236.
28. WEST GB: *Some anti-inflamatory activities of copper complexes of amino-acides.* Inter. Archs. Allergy. Appl. Immun. 1981; *66*:110.
29. JACKA T, BERNARD CCA, SINGER, G.: *Cooper salicylate as an anti-inflammatory. and analgesic agent in Agent in arthritic rats.* Life. Sci. 1983; *32*:1023.
30. LORBER A, CUTLER LS, CHANG, CH.: *Serum copper levels in rheumatoid arthritis relationship of elevated copper to protein alterations.* Arthritis Rheum. 1968; *11*:65.
31. STERNLIEB I, SANDSON JI, MORELL AG, KOROTKIN E, SCHEINBERG IH.: *Nonceruloplasmin copper in rheumatoid arthritis.* Arthritis Rheum. 1969; *12*:458.
32. BAJPAYEE DP.: *Significance of plasma copper and caeruloplasmin concentrations in rheumatoid arthritis.* Ann. Rheum. Dis 1975; *34*:162.
33. MC MURRAY W, MARTIN VM, SCUDDER P, STOCKS J, WHITE AG, DORMANDY TL.: *Urinary copper excretion in rheumatoid arthritis.* Ann. Rheum. Dis. 1975; *34*:340.
34. SUGARMAN B.: *Zinc and infection.* Rev. Infect. Dis. 1983; *5*:137.
35 BEISEL WR: *Oligoelementos en procesos infecciosos.* Clínicas Médicas de Norte América. 1976; *60*:831.
36. PETERSDORF RG, ADAMS RD, BRAUNWALD E, ISSELBACHER KJ, MARTIN JB, WILSON JD.:

Harrison' Principios de Medicina interna. 6a. Ed. (de la 10a. en Inglés). Apéndice A-2. McGraw-Hill. México, 1986.
37. SMITH JE, BROWN ED, SMITH JR. JC.: *The effect of zinc deficiency on the metabolism of retinol-binding protein in the rat*. J. Lab. Clin. Med. 1974; *84*:692.
38. HENKIN RI.: *Oligometales en endocrinología*. Clínicas Médicas de Norteamérica 1976; *60*:779.

Comentario oficial

JUAN F. CRUZ-KROHN*

Deseo manifestar mi agradecimiento a la Academia por la distinción que se me ha hecho al pedirme comentar este interesante trabajo del Dr. Alberto Lifshitz y en nombre de nuestra corporación expresarle una cordial bienvenida.

Es particularmente satisfactorio advertir que en la ocupada existencia de un laborioso médico internista, hay lugar para fomentar la curiosidad científica y plantear la posibilidad de avanzar en la definición de un mecanismo fisiopatológico como es la fiebre, cuya frecuente ocurrencia impide recordar que sólo muy recientemente se han precisado algunos de los elementos que concurren en la elevación térmica que aparece como consecuencia de muy diversos estímulos.

En efecto, está suficientemente demostrado que el centro de regulación de la temperatura corporal se ubica en la región preóptica del hipotálamo y se acepta que probablemente la interleucina I es el pirógeno endógeno principal, aunque no el único. Este compuesto, originario de los leucocitos, es uno de los eslabones fundamentales del sistema inmunológico y su participación como estímulo efector para producir fiebre parece ahora natural y evidente, pero no debe olvidarse que el mecanismo de acción del ácido acetilsalicílico, el antipirético más antiguo y eficaz, es de muy reciente descripción, por lo que adquiere mayor relevancia la hipótesis de trabajo que orientó al Dr. Lifshitz a plantear la posibilidad de investigar las modificaciones que podrían comprobarse en los niveles de hierro, cobre y cinc en sujetos con enfermedades febriles de etiología diversa y duración variable.

El diseño experimental y la metodología son inobjetables. Los autores del trabajo, con bien fundada precisión, concluyen que hubo elevación en los niveles de cobre séricos y que, en contraste encontraron reducción en la concentración de hierro, en tanto que no identificaron cambios en los niveles de cinc entre el grupo de pacientes con o sin fiebre y el grupo testigo de normales.

De su análisis se desprende que efectivamente las alteraciones en los niveles anormales en los metales plasmáticos señalados son fenómenos concomitantes a la fiebre, lo que significa que la acompañan, y no se modifican por la administración del antipirético, hecho que desde luego, traduce mecanismos distintos en su etiología, procesos que son independientes de la acción de interleucina I sobre prostaglandinas y de inhibición en la producción de éstas por fármacos como el ácido acetil salicílico o la indometacina. Los cambios observados en estos metales son inherentes a los padecimientos y no varían con la fiebre o la antipiresis.

Parece que en la actualidad no hay forma de explicar claramente las causas que dan origen a las alteraciones en la concentración de algunos metales séricos. Sin embargo, hemos comprobado que estos fenómenos pertenecen a un campo de investigación controversial, que ahora se enriquece al deslindar las alteraciones que pueden producirse y que seguramente conducirá a la formulación de nuevas hipótesis de investigación y al progreso de la ciencia médica que conquista con el talento, originalidad y determinación de sus hombres, los múltiples secretos de la vida.

La tarea no puede considerarse sencilla ya que algunos de estos metales, particularmente el cobre y el cinc, actúan como catalizadores de un enorme número de acciones enzimáticas de naturaleza metabólica, que tienen lugar tanto en las membranas como en el citoplasma y en el núcleo de las células.

*Académico numerario.