

Los oligoelementos en la práctica médica

SILVESTRE FRENK*

I. INTRODUCCION

Dos propósitos animan a la presentación de este simposio. Uno, discutir las aportaciones recientes a un área de explosivo progreso y expansión, que le permita a nuestra Corporación conducir esta información, debidamente elaborada, a la comunidad médica de México. Y otro, posiblemente de todavía mayor importancia: proponer recomendaciones concretas relativas a la actual y futura disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos, que de tenerlo a bien nuestra directiva, se prestaran a que la misma las hiciera propias, para después transmitir las a las autoridades de salud, en cabal cumplimiento del papel de todas las academias y en particular, de la Nacional de Medicina, como cuerpo consejero que es del Gobierno Federal.

Conocidos en castellano con las variadas denominaciones de minerales huella, micro u oligoelementos o, como se lo dicta su particular gusto al coordina-

dor del simposio, elementos ápice, por ser parte pequeñísima y porque pudieran ser vistos como vértice de lo que Federico Gómez denominaba "complejo nutricio", integran un grupo muy heterogéneo de nutrimentos esenciales, que en su mayoría desafían cualquier intento de establecer una taxonomía precisa.¹ Tienen como atributo común su alta reactividad química. De hecho, gran parte de los procesos químicos industriales, y de las reacciones que utilizan los laboratorios de patología clínicos, dependen de alguno de estos elementos como catalizador.

Gran parte de las enzimas que catalizan y controlan las reacciones bioquímicas de las principales vías metabólicas en los organismos superiores, tienen a alguno de estos elementos, muy particularmente el zinc, unidos en proporciones estequiométricas a las apoenzimas, y constituyen así las metaloenzimas;² otras muchas enzimas dependen, para su actividad, de asociaciones más o menos laxas con algunos de estos elementos. Por otra parte, varios de ellos se hallan asociados, tanto con las membranas celulares como con los ácidos desoxirribonucleico y ribonucleico, cuyas propiedades fisicoquímicas se alteran drásticamente si se les remueve. El papel secuencial de ciertos oligoelementos en algunos de los mecanismos de mayor trascendencia vital será discutido por el académico Píña Garza.

Presentado en sesión ordinaria de la Academia Nacional de Medicina, el 4 de marzo de 1987.

*Académico titular. Coordinador del área de Nutrición. Subjefatura de Investigación. Jefatura de Enseñanza e Investigación. Instituto Mexicano del Seguro Social.

Pero faltando, o dicho de modo más exacto, desconociéndose su existencia, mecanismos de regulación metabólica para otros de estos elementos, también pueden actuar como tóxicos potentes, como paradigma de lo cual presentará el académico Gordillo Paniagua el caso del aluminio, si bien este último no figura como nutrimento. Acerca de la expresión clínica de la carencia o anormal disponibilidad de los oligoelementos, merced a enfermedad hereditaria o adquirida disertará el académico Vega Franco, en tanto que su repercusión en la alimentación de máxima dependencia tecnológica, o sea la paradigística, será discutida por el académico Silva Cuevas.

REFERENCIAS

1. Golden MHN, Golden BE: *Potential importance in human nutrition with special reference to zinc and vanadium*. Brit Med Bull, 1981; 37: 31.
2. Prasad AS: *Trace elements and iron in human metabolism*. New York, Plenum Press, 1978.

II. SIGNIFICACION NUTRICIA DE ALGUNOS OLIGOELEMENTOS

SILVESTRE FRENK

Hasta ahora se han catalogado como nutrimentos, quince oligoelementos esenciales, así llamados porque las cantidades que de ellos se requieren son del orden de unos pocos miligramos por día. Por orden alfabético, no el de su trascendencia fisiológica son ellos: arsénico, cobalto, cobre, cromo, estaño, flúor, hierro, manganeso, molibdeno, níquel, selenio, silicio, vanadio, yodo y zinc. De ellos, arsénico, estaño, flúor, níquel, silicio y vanadio pertenecen a los llamados ultramicroelementos, ya que las necesidades nutricias de ellos pudieran ser cubiertas con aportes menores de 100 y a veces, de 50 nanogramos por gramo de dieta seca.¹

El papel de otros cinco ultraoligoelementos (boro, bromo, cadmio, plomo y litio) se halla aún en tela

de juicio.² Posiblemente no sean nutrimentos esenciales para el hombre; en cambio, algunos de ellos poseen actividad farmacológica o, en su caso tóxica, de gran importancia. De hecho, con los oligoelementos no siempre resulta fácil discernir claramente la actividad fisiológica de la farmacológica; caso este último el del flúor, que además de un dudoso papel en el crecimiento, participa en la estructura del esmalte dentario y de los huesos y posee, allí sí, un definido papel farmacológico.

Curiosamente, no puede decirse que el conocimiento acerca de los demás oligoelementos esenciales haya llegado al dominio público, que forme parte del "ambiente nutricional", como lo serían las calorías y las proteínas. Ciertamente, varios de ellos son de manejo común para especialistas médicos: no podría concebirse que un hematólogo ignore las estrechas relaciones que prevalecen entre hierro, cobre y vitamina B-12, el único regulador en que participa el cobalto; que el endocrinólogo deje de pensar en el papel (también único) del yodo en la síntesis de las hormonas tiroideas, si bien posiblemente sí haya olvidado que los islotes de Langerhans son ricos en zinc; que el reumatólogo deje de tomar en cuenta la interacción entre molibdeno y cobre para la constitución de los enlaces de la colágena o la elastina; o en su caso, que un gastroenterólogo ignore que la acrodermatitis enteropática es un padecimiento genético caracterizado por deficiente absorción de zinc en el intestino delgado. Pero al margen de lo anterior, como fenómeno general, pareciera que en México la visibilidad y penetración conceptual de la importancia de los oligoelementos, entre médicos y legos por igual, es considerablemente menos notoria y precisa. Tanto mayor el riesgo de que, como viene sucediendo en otras naciones, al amparo de un espurio "naturismo" los oligoelementos se tornen en motivo de las costosas chifladuras conocidas en lengua inglesa como *fads*, que lleguen a representar serios riesgos para la salud, por virtud, entre otros factores, de ciertas propiedades fisicoquímicas de estos nutrimentos.

Ciertamente, la concentración de estos nutrimentos en los alimentos depende, en buena medida, del "medio geoquímico", particularmente de la composición de las tierras de cultivo, no de procesos de biosíntesis como ocurre con las vitaminas. En este sentido, la situación extrema es la de la insuficiente concentración de yodo, selenio, y flúor en suelos y aguas, y las resultantes endemias de enfermedades carenciales específicas: bocio endémico, cardiomiopatía endémica y caries dental. Con la particularidad de que con la ingestión excesiva de estos elementos, como la que puede ocurrir con la suplementación específica indiscriminada, se corre el riesgo de originar intoxicación, ya que la absorción intestinal de los aniones pequeños es virtualmente completa y no se halla sujeta a regulación endógena.³

Como contraste, la economía de los elementos catiónicos sí es motivo de procesos homeostáticos: la de los alcalinos (sodio, potasio, litio) a nivel de su excreción, predominantemente la urinaria; y en su absorción en el intestino delgado, los metales alcalino-térreos y los elementos "de transición", con la excepción del molibdeno, que por su estado preferencial de alta oxidación suele actuar como anión. Ha de tenerse en cuenta que elementos de configuración electrónica semejante, comparten mecanismos de transporte, por lo que el exceso de unos elementos inhibiría la absorción de otros. Así ocurre con zinc y cobre, hierro y zinc, hierro y manganeso, cobre y molibdeno, selenio y plata, e incluso zinc y ácido fólico, cuando sus relaciones mutuas difieren de las "normales",³⁻⁵ como es también el caso de muchas vitaminas. Muchos oligoelementos son capaces de interactuar y aun de reaccionar entre sí, de tal modo que la actividad de uno de ellos depende de la presencia de otros.

Además, resulta irrelevante hablar de requerimientos alimentarios mínimos o aportes inocuos máximos, y formular recomendaciones para la ingestión de los cationes, si no queda claro que éstos deben encontrarse en una forma absorbible, lo cual involucra el estado químico de los elementos catiónicos en el intestino, factor que prevalece sobre los controles homeostáticos. La biodisponibilidad, entendiendo por tal la proporción de un nutrimento que es absorbida y utilizada en el organismo,⁶ depende tanto de la forma química del elemento como de las innumerables interacciones en el tubo digestivo, tanto con otros componentes de los alimentos, como con productos de excreción endógena. En general, con la citada excepción de los elementos alcalinos, la absorción intestinal de los cationes es bastante mala y en el mejor de los casos, no suele rebasar 50 por ciento de lo ingerido. Como consecuencia de todo lo anterior, para fines terapéuticos resulta que los elementos catiónicos se absorben casi siempre mejor cuando se les provee por separado que si se ingieren como parte de un alimento.³

En todo caso, las necesidades nutricias de los oligoelementos dependen del *status* metabólico y de la velocidad de aposición de masa corporal magra y por lo tanto, de las tasas de crecimiento lineal, de la edad, del sexo, de la naturaleza global de la dieta, que a su vez repercute en la biodisponibilidad de cada elemento.

Ante situación tan compleja, tan difícil de visualizar en su totalidad, esta disertación necesariamente ha de limitarse al análisis de casos, tomando como paradigmas al zinc y al cobre. Máxime que estos elementos forman parte del mayor número de las metaloenzimas conocidas, como el selenio lo hace de una glutatión peroxidasa, esencial para la disposición metabólica de ciertos radicales libres oxidativos.⁷ (Ver siguiente capítulo de este simposio).

Zinc

Con la excepción del hierro y del yodo, es el zinc el oligoelemento acerca de cuyo metabolismo en seres humanos más se conoce, gracias a su relativamente elevada concentración en los tejidos y la sangre y a la actual disponibilidad de instrumentos analíticos apropiados.

A diferencia con lo que ocurre en el caso del hierro, no parecen existir almacenes funcionales de zinc, lo que explica la rapidez con que aparecen los signos de carencia y la prontitud con que ocurre la respuesta a la suplementación con zinc.^{8,9} En contraste, la actividad de muchas zincoenzimas en tejidos y en la sangre no disminuye, particularmente la de las vitales como la anhidrasa carbónica. Otras, como la fosfatasa alcalina, que incidentalmente depende de magnesio como de zinc, si se reducen; la rápida restitución de la actividad normal de esta enzima en el suero sanguíneo mediante administración de sales de zinc, pudiera constituir un buen índice diagnóstico de una carencia de este elemento.¹⁰

En cambio, la concentración de zinc en el suero no lo es tanto. Aun cuando la ingestión del elemento sea adecuada, la zinquemia puede disminuir por el solo efecto de infecciones, y en general, del estrés.¹¹ Pero además, exhibe variaciones circadianas, paralelas a las del calcio iónico,¹² lo que obliga a observar patrones muy rígidos en cuanto al horario de colección de muestras.

Ya que una concentración dada de zinc en el suero sanguíneo no necesariamente es reflejo del contenido orgánico, se ha recurrido a análisis del cabello. En la actualidad, solamente se le concede valor, como índice de sospecha diagnóstica, cuando coincide con otros signos clínicos de carencia de zinc.¹³ Son muy numerosas las variables que influyen en la concentración, tanto de zinc como de cobre, en el cabello. Así, en mujeres embarazadas se ha observado correlación positiva con el nivel económico, en tanto que con la ingestión energética y con el tabaquismo la correlación es negativa.¹⁴

El contenido total de zinc en un organismo adulto es de 1 a 2 gramos, o sea aproximadamente la mitad del de hierro. El elemento se concentra en el hígado, donde se incorpora a las proteínas transportadoras, los músculos (60%), el esqueleto (20%), la piel (15%) y el aparato genital masculino. Circula en el plasma unido a albúmina (60%) y a una alfa-2-macroglobulina; su concentración en el suero o el plasma sanguíneo varía entre 12 y 18 $\mu\text{mol/L}$ (60-100 $\mu\text{g/dl}$), lo que corresponde a la centésima parte del contenido corporal total, dentro de dichos márgenes. Durante los primeros tres a cinco años de la vida, la zinquemia normal es similar a la de los adultos; asciende gradualmente hasta la adolescencia, en que alcanza su máximo, que se mantiene hasta mediados de los treinta años, para después

descender a los valores propios de la niñez.¹⁵ Esta tendencia, que es más pronunciado en los varones y que se atribuye a acción predominante de las hormonas androgénicas, expresa la participación del zinc en la masa corporal magra.

La concentración de zinc en la leche materna como también los de cobre, hierro y varios macroelementos, y por tanto, la cantidad total ingerida, varían durante el curso de la lactancia.¹⁵⁻¹⁷ Inicialmente, la concentración promedio es de 3 mg/L; declina rápidamente, de modo que al tercer mes de lactancia, las concentraciones de zinc son usualmente menores de 1.5 mg/L y la ingestión diaria, de 0.2 mg/kg/día, misma que en lactantes al pecho materno permite un crecimiento satisfactorio. Además, la concentración del zinc en el plasma de estos niños es mayor que la que se alcanza en los que consumen leche de vaca, a pesar de que esta contiene 3.5 mg/L, lo que habla de un fenómeno de biodisponibilidad.

El porcentaje de absorción de zinc de la leche materna necesario para cubrir las necesidades metabólicas aumenta con la duración de la lactancia; la gradual reducción en la concentración de zinc en la leche materna proveería un mecanismo para conservar el zinc corporal materno, sin que por eso se menoscaben las necesidades del lactante. Por cierto que esta situación óptima prevalece solamente si la condición nutricia global de la madre es adecuada para cubrir las demandas de una lactancia prolongada.

La absorción de zinc de diferentes tipos de leche o lactoides es muy variable (cuadro I). Por lo demás, el zinc en la leche de madres de niños prematuros es mayor que en madres de niños a término, de modo que compensa el reducido contenido de zinc en el organismo de los prematuros. El zinc absorbido de la leche materna está justo por encima de los requerimientos mínimos, por lo que siempre existe la posibilidad de una deficiencia marginal en niños alimentados con fórmula.¹⁸

La mayor biodisponibilidad de zinc de la leche materna se debe a la presencia de enlazadores de bajo peso molecular que favorecen la absorción del metal.¹⁹ Para la mayor parte de los investigadores, dicho enlazador es el citrato, pero también hay quien involucra al ácido 2-picolínico.²⁰ Existen datos en favor de que la caseína inhibe la absorción de zinc y puesto que el contenido de aquella en la leche de vaca es aproximadamente diez veces mayor que en la leche humana, pudiera ser ésta una de las razones de la diferente biodisponibilidad del zinc y otros minerales contenidos en la leche de vaca, rica también en grupos fosfoserina, capaces de secuestrar zinc, además de hierro.

Este último, cuando está en una relación de 3:1, como suele ocurrir en la leche de vaca, con respecto a zinc, reduce la absorción de éste.²¹ Esta es precisa-

Cuadro I

La absorción intestinal del zinc de la leche materna, de la leche vacuna y de fórmulas industrializadas diversas

F u e n t e	Por ciento de absorción
Leche humana	41 ± 2
Leche de vaca	28 ± 4
Leches modificadas:	
caseína: lactalbúmina = 80:20	22 ± 2
caseína: lactalbúmina = 40:60	31 ± 2
Mezcla cereal: leche = 75:25	22 ± 3
Fórmula de soya	14 ± 1

Tomando de Lönnerdal, B.¹⁵

mente la relación que se encuentra en las fórmulas lácteas industrializadas, en tanto que la misma razón en la leche humana es de 1:5. Por lo que toca a la soya, la baja biodisponibilidad de zinc ha sido atribuida al elevado contenido de fitatos en esta leguminosa, aunque pudieran estar en juego interacciones múltiples con otros componentes de la fórmula y las secreciones intestinales.

Ya que el contenido de zinc, por una parte, y su biodisponibilidad, por otra, son tan variables, la determinación de sus necesidades resulta, por fuerza, difícil de establecer, y las recomendaciones correspondientes, producto de acuerdos y convenciones. Así, el Food and Nutrition Board estadounidense juzga como segura una ingestión diaria de 3 mg hasta la edad de seis meses; de 5 mg desde ésta hasta la de un año; de 10 mg hasta los 10 años; y de 15 mg para adolescentes y adultos.²² Es decir, el adulto requiere la misma cantidad de zinc que de hierro, o sea 15 mg al día. Ya que los alimentos naturales de mayor concentración y también mayor biodisponibilidad de zinc, son los de origen animal y muy en particular, ciertos mariscos, es de suponer que las situaciones de ingestión insuficiente y de carencia de zinc sean cuando menos tan frecuentes, tanto en niños como en adultos, como los de hierro.¹⁵

Ya se señalaba que las necesidades nutricias de zinc se ven determinadas por la tasa de aposición de masa corporal magra. Como ocurre con tantos otros procesos metabólicos, sirve aquí como paradigma la desnutrición proteínico-energética grave. Así, en el marasmo infantil primario, la zinquemia suele ser normal, a pesar de que la dieta no provea

más de 0.1 mg de zinc por kilogramo peso corporal. Pero cuando se proporciona una dieta de elevado contenido energético, así aporte ésta hasta un miligramo de zinc por día, se observa una dramática caída de la zinquemia cuando se reanuda el crecimiento.²³

Como ha quedado señalado, no siempre se refleja la carencia de zinc en una caída tan notoria de su concentración en el suero sanguíneo; ni tampoco, como se indica en otro trabajo de este simposio, es común encontrar signos clínicos característicos, ya que la disminución de las tasas normales de crecimiento o ciertas anomalías de orden inmunológico son inespecíficas. Pero con lo antes dicho, no debe ser difícil plantear el diagnóstico de ingestión deficiente de zinc, que cuando no puede ser manejada mediante corrección de la dieta, obliga a la administración de suplementos de este oligoelemento. Además existe ya un número creciente de indicaciones de índole farmacológica para la administración de zinc, como son por ejemplo, los diversos estados de hipoandrogenismo que acompañan a la insuficiencia renal crónica o la diabetes mellitus tipo I.^{24,25}

Lamentable y extrañamente, hasta la fecha se carece en México de preparaciones farmacéuticas que se presten para una suplementación racional de la dieta o un tratamiento médico correcto de carencias de éste o los demás oligoelementos. Si bien, a decir verdad, las variadas interacciones y antagonismos entre ellos obligarían a poseer más conocimientos y a ejercer más cautela en su prescripción que en el caso de la administración de hierro.

Cobre

Al igual que como ocurre con el zinc, no siempre es fácil detectar la carencia de cobre. Tanto los signos hematológicos como los óseos, que se describen en otro trabajo de este simposio, son de naturaleza inespecífica. Resulta pues necesario definir los casos y las poblaciones en riesgo de desarrollar deficiencia de este oligoelemento.¹⁵ Además de genopatías que se describirán, la prematuridad²⁶ y la desnutrición avanzada,²⁷ así como la alimentación parenteral, constituyen situaciones de elevado riesgo.

Como el zinc, aunque en menor número de ellas que éste, forma el cobre parte de enzimas involucradas en procesos metabólicos clave. Algunas de ellas se prestan para el diagnóstico de carencias, así sean marginales, de este oligoelemento.

La ceruloplasmina, una metaloenzima dependiente del cobre, es a la vez la principal proteína transportadora de este metal en la sangre. La concentración de esta enzima, una molécula de la cual contiene seis átomos de cobre, y que funciona como ferroxidasa, catalizando la oxidación de hierro

ferroso a férrico, es usualmente paralela a la del cobre. Durante el embarazo, las concentraciones de cobre y ceruloplasmina son altas, en tanto que en la sangre del cordón son bajas, aparentemente por incapacidad del hígado fetal para incorporar el cobre a la apoceruloplasmina. A la edad de cinco a seis meses, la cupremia asciende rápidamente, si bien menos en niños prematuros, para alcanzar valores cercanos a los del adulto, a saber, alrededor de 19 $\mu\text{mol/L}$ (120 $\mu\text{g/d}$).²⁸ Desciende después durante la niñez para aumentar a partir de la adolescencia, pero considerablemente más en las niñas. Como consecuencia, a la inversa de lo que ocurre con el zinc, y probablemente como índice de acción estrogénica, la concentración plasmática de cobre es mayor en las mujeres adultas que en los varones. Las implicaciones de lo anterior como posible factor patogénico en la osteoporosis postmenopáusicas, están por determinarse. Ha de recordarse al respecto que la cuproenzima lisil oxidasa, posee una función clave en la formación de los enlaces cruzados de la colágena.

Además de la concentración de cobre y ceruloplasmina en el plasma, se utiliza como indicador la actividad de la cupro-zinc superóxido dismutasa, que contiene cerca de 60 por ciento del cobre eritrocítico,²⁹ (ver siguiente trabajo de este simposio) o la concentración plasmática de neurohormonas relacionadas con la actividad de otras enzimas cuprodependientes, como la dopamina-beta-hidroxilasa.³⁰

La concentración de cobre en la leche materna es de 0.4 a 0.6 mg/L al principio de la lactación, particularmente en la de madres de niños prematuros, pero desciende gradualmente hasta llegar a la mitad de los niveles anteriores en la leche humana madura. Se halla unida principalmente a albúmina y citrato, en tanto que en la leche de vaca, el cobre al igual que el zinc, se encuentra enlazado con la caseína.¹⁵ La concentración de cobre en la leche es independiente de la ingestión de cobre y de la cupremia en la madre, y parece ser regulada individualmente.²⁸ El que la cupremia ascienda en los lactantes, en presencia de gradual reducción de la ingestión de cobre, hasta llegar a 10 - 25 por ciento de las ingestiones recomendadas,²² se atribuye a que poseen cuantiosos almacenes de cobre, del cual el hígado de un recién nacido contiene seis veces más que un adulto.³¹

Si bien para los adultos la ingestión segura conveniente de cobre ha sido fijada en 2 a 3 mg/día, resulta frecuente que sea sólo de una tercera parte,³² particularmente en individuos que prefieren consumir alimentos industrializados en vez de frescos. Ello obedece en parte a que, para prevenir la oxidación, el cobre es removido durante el procesamiento industrial. Por otra parte, se libera suficiente de las tuberías de cobre para agua, particularmente cuan-

do esta es ligeramente ácida, como para compensar eventuales déficits dietarios.

Se acepta que en adultos, una ingestión de menos de 0.4 mg de cobre/1 000 kcal implica un riesgo significativo de carencia. Pero además, en el *status* nutricional de cobre influye la composición de la dieta. Al lado de la posible competencia por mecanismos de absorción intestinal entre varios oligoelementos, interviene la composición de los carbohidratos de la dieta; en particular, el consumo de fructosa da lugar a reducción de la actividad de la superóxido dismutasa eritrocítica, la cual es corregida mediante suplementación con cobre.²⁹ Aún se desconoce si la patología cardíaca, en particular la cardiopatía isquémica que ocurre ocasionalmente en sujetos sometidos a dietas deficientes en cobre,³³ obedece a excesiva peroxidación en los tejidos cardíacos, a causa de insuficiente actividad de la superóxido dismutasa.

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud: *Los oligoelementos en la nutrición humana*. Informe de un Comité de Expertos de la OMS. Serie de Informes Técnicos N° 532. Ginebra, OMS, 1973.
2. Nielsen FH: *Ultratrace elements in nutrition*. *Ann Rev Nutr*, 1984; 4: 21.
3. Mertz W: *Metabolism and metabolic effects of trace elements*. En: Chandra RJ, ed: *Trace elements in nutrition of children*. New York, Raven Press, 1985. p 41.
4. Anónimo: *Interaction of iron, copper and zinc*. *Nutr Rev*, 1987; 45: 167.
5. Gishan FK, Said HM, Wilson PC, Murrell JE, Greene HL: *Intestinal transport of zinc and folic acid: a mutual inhibitory effect*. *Am J Clin Nutr*, 1986; 43: 258.
6. O'Dell BL: *Bioavailability of and interactions among trace elements*. En *Op. cit.* p. 41.
7. Cohen HJ, Chovanec ME, Mistretta D, Baker SS: *Selenium repletion and glutathione peroxidase - differential effects on plasma and red blood cell enzyme activity*. *Am J Clin Nutr*, 1985; 41: 735.
8. Neldner KH, Hambidge KM: *Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica*. *N Engl J Med*, 1975; 292: 879.
9. Golden MHN, Golden BE, Bennett FI: *Relationship of trace element deficiencies to malnutrition*. En *Op. cit.* en³. p 185.
10. Weismann K, Høyer H: *Serum alkaline phosphatase and serum zinc levels in the diagnosis and exclusion of zinc deficiency in man*. *Am J Clin Nutr*, 1985; 41: 1214.
11. Smith JC, Holbrook JT, Danford DE: *Analysis and evaluation of zinc and copper in human plasma and serum*. *J Am Coll Nutr*, 1985; 4: 627.
12. Markowitz ME, Rosen JF, Mizruchi M: *Circadian variations in serum zinc (Zn) concentrations: correlation with blood ionized calcium, serum total calcium and phosphate in humans*. *Am J Clin Nutr*, 1985; 41: 689.
13. Hambidge KM: *Hair analyses: worthless for vitamins, limited for minerals*. *Am J Clin Nutr*, 1982; 36: 943.
14. Kohrs MB, Choh KH, Nordstrom JW: *Dietary and clinical factors related to concentrations of zinc and copper in hair from healthy pregnant women*. *Nutr Res*, 1986; 6: 889.
15. Lönnerdal B: *Trace element nutrition in infancy, childhood and adolescence*. En: Kretchmer N, ed: *Frontiers in clinical nutrition*. Rockville, Aspen Systems Corporation, 1985. p 193.
16. Krebs NF, Hambridge KM: *Zinc requirements and zinc intakes of breast-fed infants*. *Am J Clin Nutr*, 1986; 43: 288.
17. Butte NF, Garza C, O'Brian Smith E, Wills C, Nichols BL: *Macro and trace mineral intakes of exclusively breast-fed infants*. *Am J Clin Nutr*, 1987; 45: 42.
18. Hambridge KM: *Trace element deficiencies in childhood*. En: Suskind RM, ed: *Textbook of pediatric nutrition*. New York, Raven Press, 1981. p 163.
19. Sandström B, Cederblad A, Lönnerdal B: *Zinc absorption from human milk, cow's milk and infant formula*. *Am J Dis Child*, 1983; 137: 726.
20. Krieger I: *Picolinic acid in the treatment of disorders requiring zinc supplements*. *Nutr Rev*, 1980; 38: 148.
21. Solomons NW, Jacob RA: *Studies on the bioavailability of zinc in humans: Effect of heme and nonheme iron on the absorption of zinc*. *Am J Clin Nutr*, 1981; 34: 475.
22. National Research Council. Food and Nutrition Board: *Recommended dietary allowance*. 9a ed. Washington, National Academy of Sciences, 1980.
23. Golden BE, Golden MHN: *Plasma zinc, rate of weight gain, and the energy cost of tissue deposition in children recovering from severe malnutrition on a cow's milk or soya protein based diet*. *Am J Clin Nutr*, 1981; 34: 892.
24. Paniagua R, Arreola F, Herrera J, Pérez A, Díaz S, Mondragón L, Sereno O, Villalpando S, Exaire E, Bermúdez JA: *Zinc, prolactin, gonadotropins, and androgen levels in uremic men*. *Arch Androl*, 1982; 8: 271.
25. Arreola F, Paniagua R, Herrera J, Díaz-Bensussen S, Mondragón L, Bermúdez JA, Pérez-Pastén E, Villalpando S: *Low plasma zinc and androgen in insulin-dependent diabetes mellitus*. *Arch Androl*, 1986; 16: 151.
26. Walravens PA: *Nutritional importance of copper and zinc in neonates and infants*. *Clin Chem*, 1980; 26: 185.
27. Graham GG, Cordano A: *Copper depletion and deficiency in the malnourished infant*. *Johns Hopk Med J*, 1969; 124: 139.
28. Salmenperä L, Perheentupa J, Pakarinen P, Siimes MA: *Cu nutrition in infants during prolonged exclusive breastfeeding: low intake but rising serum concentrations of Cu and ceruloplasmin*. *Am J Clin Nutr*, 1986; 43: 251.
29. Reiser S, Smith JC, Mertz W, Holbrook JT, Scholfield DJ, Powell AS, Canfield WK: *Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch*. *Am J Clin Nutr*, 1985; 42: 242.
30. Bathena SJ, Recant L, Voyles NR, Timmers KI, Reiser S, Smith JC, Powell AS: *Decreased plasma enkephalins in copper deficiency in man*. *Am J Clin Nutr*, 1986; 43: 42.
31. Widdowson EM, Chan H, Harrison GE, Milner RDG: *Accumulation of Cu, Zn, Mn, Cr and Co in the human liver before birth*. *Biol Neonat*, 1972; 20: 360.
32. Patterson KY, Holbrook JT, Bodner JE, Kelsay JL, Smith JC, Beillon C: *Zinc, copper, and manganese intake and balance for adults consuming self-selected diets*. *Am J Clin Nutr*, 1984; 40: 1397.
33. Klevay LM: *Copper and ischemic heart disease*. *Biol Trace Elem Res*, 1983; 5: 245.

III. LOS OLIGOELEMENTOS EN LA GÉNESIS Y DESTRUCCIÓN DE RADICALES LIBRES (TÓXICOS) DEL OXÍGENO.

ENRIQUE PIÑA-GARZA*

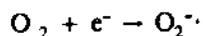
El cuadro II presenta un resumen de la función biológica y la molécula de la que forman parte los diez principales oligoelementos. Entre la variedad de elementos, funciones y moléculas, se hablará aquí, como ejemplos, de la participación de seis de aquellos, por el interés que exhiben para la práctica médica cotidiana. El ejemplo seleccionado tiene una fase aplicativa y despierta la imaginación en la búsqueda de respuestas a preguntas básicas de la biología contemporánea. Se resumirá en seguida la participación de los oligoelementos en la síntesis y degradación de los radicales libres del oxígeno, así como el papel de tales radicales en la biología celular.

Destino del oxígeno en las células. Cada individuo inhala diariamente cerca de 6 000 litros del oxígeno molecular, presente a una concentración de 20 por ciento en la atmósfera. Este oxígeno molecular satura la hemoglobina, lo que llega a representar hasta 20 ml de oxígeno por litro de sangre; es transportado a los tejidos donde se consume a razón de 50 ml en reposo, 150 ml en ejercicio, por cada litro de sangre que baña los tejidos. La función principal del oxígeno molecular en las células es ser el oxidante final (receptor de electrones) de los sustratos que ceden su energía para las actividades de la célula, con lo cual se genera H₂O y CO₂. Una pequeña parte del oxígeno molecular es incorporado a diferentes moléculas que lo contienen, en tanto que una cantidad aún menor del oxígeno que respiramos se convierte en compuestos muy reactivos y tóxicos para las células. La génesis de estos compuestos tóxicos aumenta a medida que se inhala oxígeno más puro por periodos más prolongados. Respirar en una atmósfera de 100 por ciento de oxígeno por más de 48 horas ocasiona alteraciones respiratorias y eventualmente la muerte.

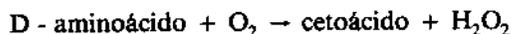
Los compuestos tóxicos formados a partir del oxígeno molecular atmosférico son:

- a) El anión superóxido, químicamente un radical libre, que se forma cuando el oxígeno

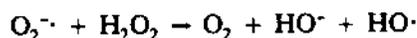
molecular adquiere un electrón libre, cediendo habitualmente por un oligoelemento:



- b) El peróxido de hidrógeno que resulta de la oxidación de aminos por enzimas, como por ejemplo:

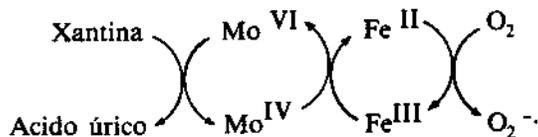


- c) El radical hidroxilo, formado por la reacción del superóxido con el peróxido de hidrógeno:

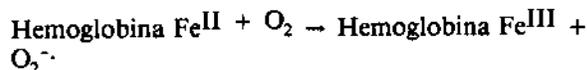


Los oligoelementos en la síntesis de compuestos tóxicos formados a partir del oxígeno. El radical hidroxilo se considera como el más tóxico de los tres compuestos considerados, pero sólo se forma si previamente existe el radical superóxido. Por lo tanto, siguen algunos ejemplos típicos de síntesis del radical superóxido, en las que intervienen ciertos oligoelementos:

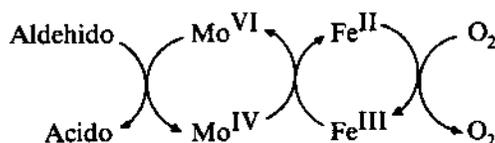
- 1) Formación del ácido úrico, en una reacción catalizada por la xantina oxidasa, con la participación de molibdeno y hierro:



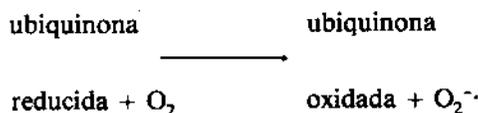
- 2) Gasto de hemoglobina, con la participación del hierro:



- 3) Oxidación de aldehídos, con participación de molibdeno y hierro:



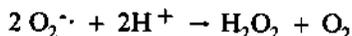
- 4) Autooxidación de quinonas (presentes en la cadena respiratoria de todas las células):



*Académico numerario. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México.

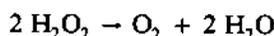
Degradación de los compuestos tóxicos derivados del oxígeno. En condiciones fisiológicas la concentración del radical superóxido se mantiene en las células a niveles por debajo de 10^{-11} M. Existen cuatro mecanismos para la degradación continua de los tres compuestos tóxicos que se forman a partir del oxígeno. Estos mecanismos son:

- a) Reacción catalizada por la superóxido dismutasa, de acuerdo con la ecuación:



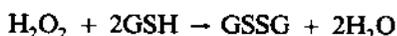
Se conocen dos superóxido dismutasas celulares: la del citosol contiene a los oligoelementos cobre y zinc en tanto que la mitocondrial contiene al oligoelemento manganeso.

- b) Reacción catalizada por la catalasa:



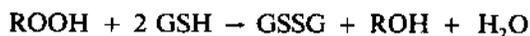
La enzima contiene el oligoelemento hierro.

- c) Reacción catalizada por la glutatión peroxidasa:



Esta enzima contiene al oligoelemento selenio cuya única función biológica conocida es ésta. A la glutatión peroxidasa se le han encontrado tres funciones de enorme importancia para la célula:

- i) disminuir la concentración de peróxido de hidrógeno en los tejidos;
- ii) disminuir la concentración de hidroperóxidos de los lípidos, ya que en lugar de H_2O_2 usa como sustrato un hidroperóxido;



- iii) revertir la oxidación de los grupos -SH de las proteínas.
- d) Existencia de antioxidantes lipídicos, entre los que destacan el tocoferol (vitamina E) y los carotenos. La vitamina E mantiene una íntima relación con el metabolismo del selenio y evita la peroxidación de los fosfolípidos de las membranas celulares.

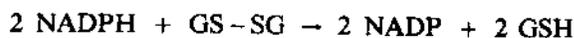
Mecanismos moleculares de la toxicidad de los oxidantes derivados del oxígeno. El mecanismo más general y más interesante, que ayuda a explicar la reconocida toxicidad de los radicales libres, lo cons-

tituyen las llamadas reacciones en cadena: el radical libre, con gran reactividad intrínseca, choca contra una molécula y genera dos moléculas más pequeñas, pero cada una de ellas posee un radical libre, también reactivo; cada nuevo radical libre, a su vez, genera otros dos radicales libres, y así sucesivamente.

Entre las moléculas más sensibles a los radicales libres que se forman del oxígeno se tienen los lípidos no saturados, las proteínas y el ácido desoxirribonucleico (ADN). Los radicales libres oxidan, en el ADN, a las bases púricas o pirimídicas, lo cual puede dar lugar a alteraciones en la transmisión de los caracteres hereditarios. En las proteínas, los grupos -SH son oxidados por los radicales libres y convertidos en grupos -S-S-; la glutatión peroxidasa revierte el cambio. Pero son los lípidos no saturados los que muestran mayor susceptibilidad. En la figura 1 se incluye el mecanismo de peroxidación de los lípidos insaturados, debido a la acción de radicales libres derivados del oxígeno, lo que da por resultado una alteración de la estructura y función de las membranas y la inhibición de algunas enzimas muy lábiles a la presencia de hidroperóxidos de lípidos. La vitamina E y la glutatión peroxidasa, con el oligoelemento selenio, son los encargados de destruir los hidroperóxidos de lípidos.

Ejemplos de interés médico en los cuales se manifiesta la toxicidad de los radicales libres derivados del oxígeno. La hemólisis ocasionada por la administración de primaquina, aspirinas, sulfonamidas y el favismo tienen un mecanismo similar (Fig. 2):

- 1) En el eritrocito hay una deficiencia en el funcionamiento de la glucosa 6-fosfato dehidrogenasa y no se forma suficiente NADPH.
- 2) La falta de NADPH ocasiona una deficiencia de glutatión reducido (GSH), ya que no hay sustrato para la siguiente reacción catalizada por la glutatión reductasa:



- 3) La falta de glutatión reducido disminuye la actividad de la glutatión peroxidasa, por lo que aumenta la concentración celular de H_2O_2 , aumenta la concentración de hidroperóxidos de lípidos y los eritrocitos se destruyen.

Otro caso interesante es el que explica la toxicidad del herbicida paraquat (Fig. 3): el paraquat recibe los electrones del citocromo C (un componente normal de la cadena respiratoria), y los transfiere al oxígeno para generar el radical superóxido, con lo que se destruyen las células epiteliales del pulmón y sobreviene la muerte.

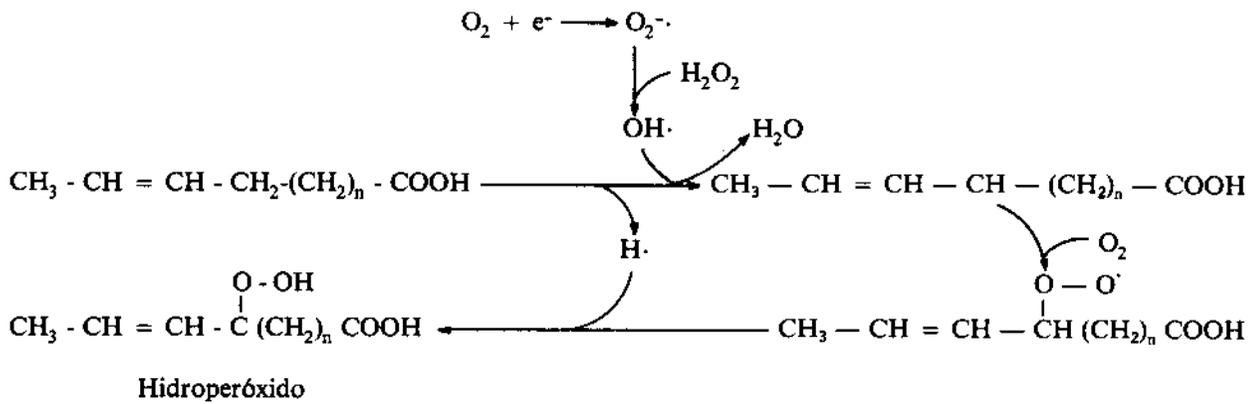


Fig. 1. Mecanismo propuesto para la peroxidación de lípidos insaturados por medio de radicales libres (Slater).

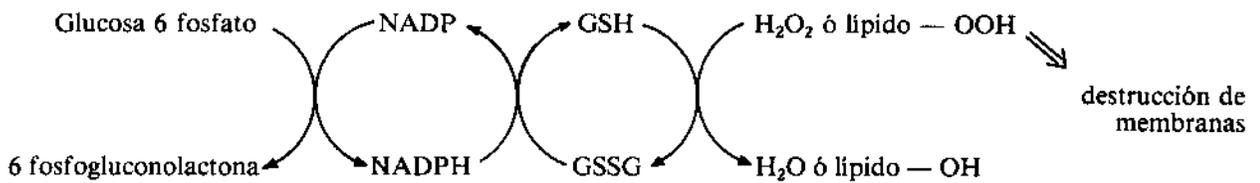


Fig. 2. Secuencia de reacciones por las que puede modificarse la concentración de H_2O_2 e hidroperóxidos de lípidos.

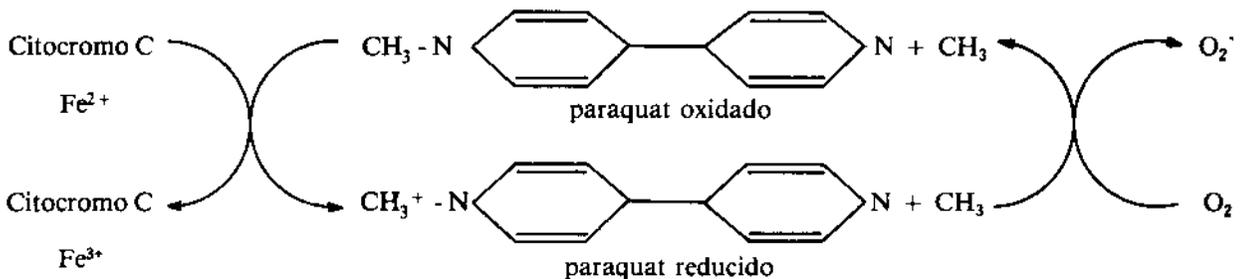


Fig. 3. Generación del radical superóxido por medio del herbicida paraquat, el cual recibe un electrón del citocromo C.

Existen tres áreas de enorme interés médico en las que el exceso crónico en la concentración de los radicales libres, tóxicos, del oxígeno, se considera relevante: la fibrosis, la carcinogénesis y el envejecimiento. Si bien en ninguno de estos casos puede detallarse la secuencia de los reacciones correspondientes, se cuenta con suficiente evidencia indirecta para continuar los estudios al respecto.

Por último, dos casos en el que tales radicales tóxicos resulten de utilidad para el individuo. Los leucocitos polimorfonucleares aumentan diez veces la producción de oxidantes del oxígeno al fagocitar una bacteria y se considera que tales oxidantes son

los que efectivamente matan a la bacteria. Por otro lado están las reacciones de hidroxilación de metabolitos, que se llevan al cabo con la participación del citocromo P-450 y del oxígeno; el radical $\text{O}_2^{\cdot -}$ unido al citocromo es el intermediario activado en tales reacciones de hidroxilación. El oligoelemento Fe se encuentra en la molécula de citocromo P-450.

En conclusión: seis de los oligoelementos anotados en el cuadro II participan activamente en la génesis o en la destrucción de compuestos derivados del oxígeno, cuyas acciones, de enorme importancia para la vida celular, se revisan en este trabajo.

Cuadro II

Oligoelementos, moléculas donde son incorporados y función biológica de tales moléculas

Oligoelemento	Molécula(s)	Función
Cromo	Proteína (?)	Tolerancia a la glucosa, secundaria a nutrición parenteral
Cobalto	Vitamina B ₁₂	Síntesis de metionina e isomerización de la metil malonil coenzima A
Cobre*	Enzimas: oxidasa superóxido dismutasa, etc.	Destrucción del radical superóxido
Fluor	Hidroxiapatita fluorada	Aumento en la dureza de los dientes
Hierro*	Proteínas con grupo heme: Hemoglobina, citocromos, catalasa, otras.	Transporte de oxígeno de electrones, destrucción de H ₂ O ₂ , otras.
Yodo	Triyodotironina, tiroxina, etc.	Regulación del metabolismo
Manganeso*	Enzimas: superóxido dismutasa, otras.	Destrucción del radical superóxido
Molibdeno*	Enzimas: xantina oxidasa, aldehído oxidasas, otras.	Síntesis del radical superóxido
Selenio*	Enzima: glutatión peroxidasa	Disminuir la concentración de H ₂ O ₂ y de hidroperóxido de lípidos
Zinc*	Muchas enzimas: superóxido dismutasa, otras.	Destrucción del radical superóxido

* Su papel relacionado con la síntesis y degradación de compuestos derivados del oxígeno, se revisa en este trabajo.

IV. MANIFESTACIONES CARENCIALES

LEOPOLDO VEGA-FRANCO*

Las experiencias clínicas obtenidas en años recientes han permitido reconocer ciertas particularidades de las deficiencias atribuidas a algunos oligoelementos. No obstante los avances que han acontecido a este respecto, aún es difícil establecer con certeza el nexo que existe entre los signos y síntomas de enfermedad y la disminución, en el plasma y en los tejidos, de la generalidad de estos elementos químicos.

Uno de los problemas es la escasa especificidad de las manifestaciones que se consideran asociadas

*Académico numerario. Hospital Infantil de México "Federico Gómez".

a los estados carenciales; tal vez, a excepción de las enfermedades por deficiencia de hierro y yodo, para otros elementos es difícil invocar con firmeza un diagnóstico de presunción, cuando no se tienen a la mano estudios de laboratorio.

Factores condicionantes

La participación de oligoelementos en las etapas de intenso crecimiento y desarrollo, durante la vida intrauterina y en los primeros meses de la vida, hace que éstos tengan especial interés en la práctica pediátrica.

Widdowson¹ ha podido constatar que la incorporación a los tejidos, de hierro (Fe), cobre (Cu) y zinc (Zn) aumenta notablemente en el último trimestre de la etapa prenatal. Por otro lado, a partir del calostro hay en la leche humana una disminución progresiva en la concentración de algunos de estos elementos.²⁻⁴ Así pues, es lógico suponer que los niños nacidos en forma prematura tengan escasas reservas, lo cual los hace más susceptibles a sufrir estados carenciales, de no preverse durante la lactan-

cia la gran demanda de nutrientes que exige su rápido incremento corporal. En niños nacidos antes del término de la gestación se ha descrito la deficiencia de Cu.⁵

La desnutrición proteíno-energética eventualmente se acompaña de manifestaciones atribuidas a la carencia de algunos microelementos;⁶⁻⁸ precisamente la deficiencia de Cu fue descrita por vez primera durante el tratamiento de niños gravemente desnutridos.^{9, 10}

Las entidades que dan lugar a anomalías en la absorción intestinal, pueden acompañarse de manifestaciones por carencia de estos elementos;¹¹ por otro lado, el empleo de alimentación por vía parenteral, durante tiempo prolongado, da lugar a deficiencias de algunos de ellos como el Cu.¹²

En años recientes se ha descrito en una región del noroeste de China, la carencia endémica de selenio (Se);¹³ este informe amplía el conocimiento epidemiológico de enfermedades nutricionales en las que la dieta tiene una estrecha relación geoquímica, como es el caso ampliamente conocido de bocio endémico por deficiencia de yodo.

Mecanismos patogénicos

Los mecanismos que tienen lugar durante el desarrollo natural de las enfermedades por carencia de oligoelementos, han sido descritos por Mertz.¹⁴ Como en otras entidades, la enfermedad tiene princi-

pio cuando por una insuficiente ingestión de elementos ápicos, el organismo precisa poner en juego mecanismos homeostáticos que incrementan la absorción de éstos o reducen su excreción. Tales ajustes se acompañan o van seguidos del empleo de las reservas del nutriente. Bajo estas circunstancias la persona afectada se encuentra en situación de riesgo de enfermar.

El segundo estadio está caracterizado por la compensación metabólica que ocurre al generarse ciertas modificaciones de las reacciones bioquímicas, mediante sistemas alternos. Por ejemplo, la sustitución parcial de las funciones oxidativas del Se por las de la vitamina E, o bien, en la fase inicial de la deficiencia de cromo, compensando esta alteración mediante un incremento en la producción de insulina.

La tercera etapa se distingue por la descompensación de los sistemas metabólicos dependientes de los compuestos químicos en los que participan los oligoelementos. Las reacciones en las que intervienen enzimas, proteínas y otros compuestos, en cuya estructura intervienen los oligoelementos, modifican o alteran reacciones bioquímicas, algunas de las cuales suelen tomarse para establecer el diagnóstico definitivo.

La última fase es consecuencia de las modificaciones bioquímicas y funcionales que ocurren a nivel de los tejidos, lo cual se traduce en la aparición de signos y síntomas de la deficiencia. De manera esquemática, la figura 4 ilustra las etapas anteriormente descritas.

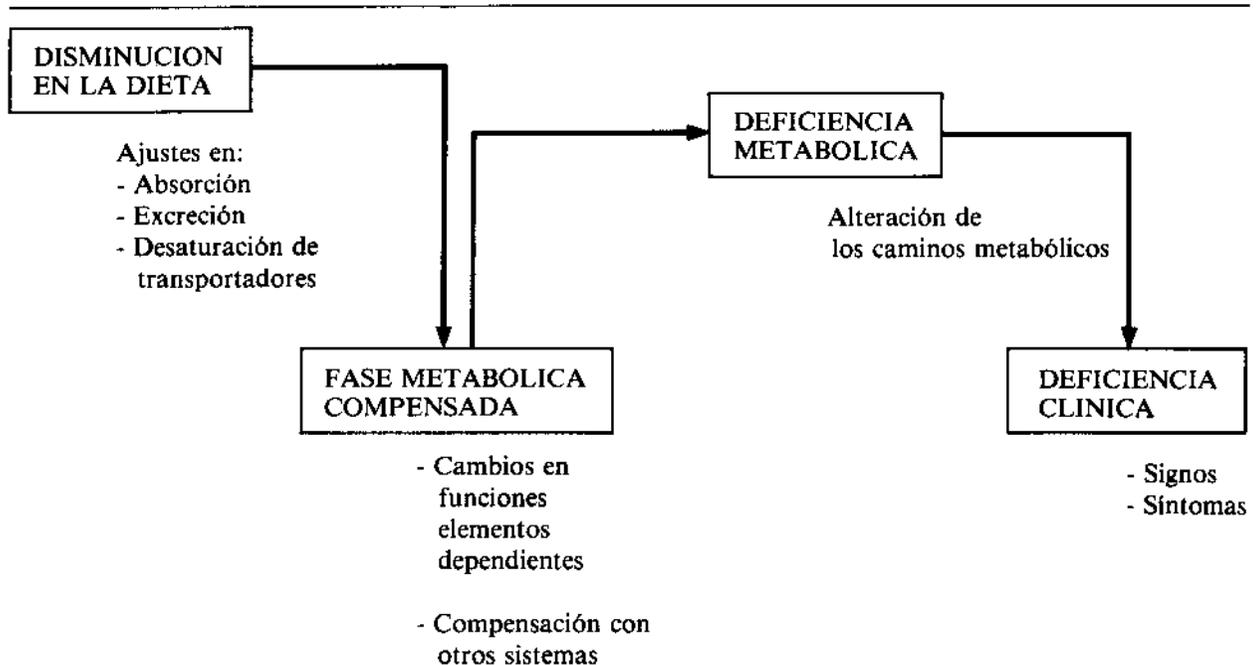


FIG. 4. Fases identificadas en la evolución de las deficiencias por oligoelementos.

Características clínicas

Las características clínicas de las deficiencias por oligoelementos, dependen de las alteraciones bioquímicas que ocurren a nivel celular. Si bien para algunos de ellos, como el cobre, es posible establecer una relación entre gran parte de las manifestaciones presentes, con respecto a los cambios que ocurren en las reacciones químicas supeditadas a las enzimas que contienen este elemento,¹⁵ en otros casos (como es en la carencia del Zn) ha sido difícil explicar la presencia de signos y síntomas asociados a la disminución de los niveles plasmáticos del nutrimento.

En diversas entidades se procura discriminar las manifestaciones clínicas de aparición temprana, de aquellas que se presentan cuando la evolución ha avanzado en el tiempo y la enfermedad se ha hecho más severa; cuando esto último acontece, suele haber mayor concordancia entre los estudios clínicos y de laboratorio. A este respecto, en tres de las deficiencias que mejor han sido estudiadas en los niños, Hambidge separa las manifestaciones que se presentan en el estadio inicial de la enfermedad, de aquellas que aparecen tardíamente.¹⁶

El cuadro III resume los conceptos de este autor.¹⁶ Así, en lo que respecta a la deficiencia de Zn, se le atribuyen como manifestaciones de aparición temprana, algunas que suelen observarse en muchas otras entidades que aquejan a los niños; el retraso en el crecimiento, la anorexia y la impresión de que los procesos de cicatrización de las heridas ocurren en un lapso mayor, son algunas de ellas. Tal vez la hipogeusia, aunque difícil de valorar en niños pequeños, es el síntoma que puede tener mayor especificidad.

A mayor gravedad se describen manifestaciones gastrointestinales que coinciden temporalmente con lesiones dérmicas de la parte más distal de las extremidades, así como en las áreas periorificiales. Esta forma de presentación clínica, conocida como acrodermatitis enteropática, se ha encontrado asociada a disminución en los niveles plasmáticos de Zn.¹⁷

Por otro lado, en esta deficiencia se describe una mayor susceptibilidad a los procesos infecciosos, interviniendo en ello una depresión en la actividad de la inmunidad celular.¹⁸ También se ha informado de la presencia de blefaritis, opacidades corneales y fotofobia, que desaparecen al administrar este elemento.¹⁹

Cuadro III

Manifestaciones clínicas en algunos síndromes por deficiencias en ciertos oligoelementos

Zinc	Cobre	Cromo
<i>Manifestaciones tempranas</i>		
— Crecimiento ↓ — Apetito ↓ — Hipogeusia — Cicatrización ↓	— Anemia — Neutropenia — Osteoporosis	— Tolerancia a la glucosa ↓
<i>Formas graves</i>		
— Lesiones en piel — Diarrea — Alopecia — Suscept. infección ↑ — Maduración sexual ↓ — Opacidades corneales — Malformaciones congénitas.	— Reacciones periólicas — Fracturas espontáneas — Despigmentación — Alteraciones en vasos — Anormalidades SNC — Diarrea	— Crecimiento ↓ — Hiperlipidemia — Requerimientos de insulina exógena

Con respecto al Cu, la anemia hipocrómica, refractaria al empleo de hierro,⁹ la neutropenia^{5, 9-11} y la osteoporosis,⁵ son las manifestaciones tempranas comúnmente asociadas a la carencia de este oligoelemento.

En estadios avanzados se agregan fracturas espontáneas, alteraciones del sistema nervioso central, diarrea y tortuosidad de los vasos arteriales, tal como acontece en la enfermedad de Menkes.²⁰

El desarrollo de cierta intolerancia a la glucosa que responde a la administración de cromo, en niños desnutridos,⁶ ha permitido probar el significado que tiene este elemento como cofactor de la insulina.²¹ Por otra parte, parece tener un efecto favorable sobre el crecimiento ponderal en niños marasmáticos.²²

Referencias

1. Widdowson EM: *Chemical composition and nutritional needs of the fetus at different stages of gestation*. En: Aebi H, Whitehead R, eds. *Maternal nutrition during pregnancy and lactation*. Nestlé Foundation Publication Series. Bern, Hans Huber Publishers, 1980.
2. Vuori E, Kuitunen P: *The concentrations of copper and zinc in human milk. A longitudinal study*. Acta Paediatr Scand, 1979; 68: 33.
3. Vuori E: *A longitudinal study of manganese in human milk*. Acta Paediatr Scand, 1979; 68: 571.
4. Akesson B, Walivaara R, Jansson L: *Selenium content of human milk and its relation to other nutrients*. En: Schub J, ed. *Composition and physiological properties of human milk*. Amsterdam, Elsevier Science Publishers, 1985. p 87.
5. Yuen P, Lin J, Hutchison JH: *Copper deficiency in a low birthweight infant*. Arch Dis Childh, 1979; 54: 553.
6. Gursen CT, Saner G: *Effect of chromium on glucose utilization in marasmatic protein-calorie malnutrition*. Am J Clin Nutr, 1971; 24: 1313.
7. Golden BE, Golden MHN: *Plasma zinc and the clinical features of malnutrition*. Am J Clin Nutr, 1979; 32: 2490.
8. Golden MHN, Golden BE, Bennett FI: *Relationship of trace element deficiencies to malnutrition*. En: Chandra R K, ed. *Trace elements in nutrition of children*. New York, Raven Press, 1985. p 185.
9. Cordano A, Baertl JM, Graham GG: *Copper deficiency in infancy*. Pediatrics, 1966; 26: 326.
10. Graham GG, Cordano A: *Copper depletion and deficiency in the malnourished infant*. Johns Hopk Med J, 1969; 124: 139.
11. Cordano A, Graham GG: *Copper deficiency complicating severe chronic intestinal malabsorption*. Pediatrics, 1966; 38: 596.
12. Karpel JT, Peden VH: *Copper deficiency in long-term parenteral nutrition*. J Pediatr, 1972; 80: 32.
13. Yang GO: *Keshan disease: An endemic selenium related deficiency disease*. En: *Op. cit.* en 8. p. 273
14. Mertz W: *Metabolism and metabolic effects of trace elements*. En: *Op. cit.* en 8. p. 107.
15. Hambidge KM: *Trace elements in pediatric nutrition*. Adv Pediatr, 1977; 24: 191.
16. Hambidge M: *Trace elements deficiencies in childhood*. En: Suskind RM, ed. *Textbook of pediatric nutrition*. New York, Raven Press, 1981. p. 163.

17. Moynahan EJ: *Acrodermatitis enteropathica: A lethal inherited human zinc deficiency disorder*. Lancet, 1974; 2: 399.
18. Golden MHN, Golden BE, Harland PSEG y col: *Zinc and immunocompetence in protein energy malnutrition*. Lancet 1978; 1: 1226.
19. Sandstead HH, Vo-Khactu KP, Solomons N: *Conditioned zinc deficiencies*. En: Prasad AS, ed. *Trace elements in human health and disease*. New York, Academic Press, 1976. 33.
20. Danks DM, Campbell PE, Brian JS y col: *Menkes's kinky hair syndrome*. Pediatrics, 1972; 50: 188.
21. Mertz W: *Some aspects of nutritional trace element research*. Fed Proc 1970; 29: 1282.
22. Gursen CT, Senar G: *Effects of chromium supplementation on growth in malnutrition*. Am J Clin Nutr 1973; 25: 988.

V. OLIGOELEMENTOS EN ALIMENTACION PARENTERAL

ARTURO SILVA-CUEVAS*
FERNANDO DEL CASTILLO

La alimentación parenteral es actualmente un recurso de apoyo terapéutico indispensable para el tratamiento de pacientes graves incapacitados para la función de su tubo digestivo. Con el paso del tiempo se ha hecho cada vez más completa, al irse incorporando otros nutrientes; que si al principio fueron agua, sales y glucosa, después se agregaron los hidrolizados de caseína o fibrina como fuente de aminoácidos, los que posteriormente se cambiaron a los cristalizados para evitar impurezas y precisar la mezcla; más adelante, se adecuaron las emulsiones con grasas, diversos electrolitos y vitaminas. Al evaluarse el procedimiento se encontraron otras deficiencias por lo cual se agregaron fosfatos, mayores cantidades de potasio, sodio, calcio y magnesio.

Originalmente, los oligoelementos se proporcionaban mediante plasma humano, hasta que fue posible disponer de las mezclas preparadas de zinc, cobre, magnesio y hierro, para continuar más tarde con selenio, molibdeno, cadmio y otros.

La alimentación parenteral ha sido un medio para investigar carencias específicas, a través del estudio de balances metabólicos, y además ha servido para establecer correlación entre algunos signos que presentan los animales de experimentación ante la deficiencia, con las manifestaciones clínicas causa-

*Académico titular
Ambos autores: Hospital General de Zona No. 1 "Gabriel Mancera". Instituto Mexicano del Seguro Social.

das por la misma carencia en los seres humanos. El estado nutricional de los pacientes, el tiempo en que han estado sometidos al consumo de sus reservas, el de una alimentación parenteral incompleta, o también, las pérdidas exageradas por padecimientos individuales (fístulas enterocutáneas, diarrea, secreción gástrica), determinan que la identificación de las carencias sea oportuna o relativamente tardía. Resulta indispensable tomar en cuenta, al justipreciar el aporte nutricional, la falta de esos elementos después de tres semanas de ayuno, de acuerdo con los resultados de las determinaciones bioquímicas o las manifestaciones clínicas, si bien las técnicas para identificarlos no siempre son fáciles de realizar. Los oligoelementos pueden estar presentes en las soluciones prefabricadas de líquidos de alimentación parenteral, como sustancias contaminantes o agregadas no intencionalmente.

El zinc fue de los primeros oligoelementos a que se le dio importancia, por su papel en el metabolismo proteico, el del ácido nucleico, y sus innumerables acciones sobre aminoácidos, el crecimiento, la inmunidad celular y la fertilidad, la cicatrización de heridas, el crecimiento del pelo, así como muchas otras funciones.² Para fines de la alimentación endovenosa, se recomiendan 25 mg/día en pacientes sin diarrea; si la hay, aumenta hasta en 12 o 17 mg/litro.

El cobre es componente básico de la ceruloplasmina, que actúa en la absorción y transporte del hierro, y de muchas otras enzimas. Es esencial para el desarrollo completo y la formación de la colágena, en ciertas funciones del sistema nervioso central y en los procesos de pigmentación. Para la alimentación parenteral se recomiendan 0.3 mg/día en adulto y 0.2 mg/día en niños; el sulfato de cobre es la sal más estable.³

El manganeso actúa en las funciones de reproducción, en el desarrollo del esqueleto y el control de la ataxia; forma parte de enzimas como piruvato-carboxilasa, superóxido-dismutasa mitocondrial y glicosil-transferasa. Para alimentación endovenosa se aconsejan de 0.4 a 0.8 mg/Kg en adultos; la sal utilizada puede ser cloruro o sulfato.⁴

El cromo interviene en el metabolismo de la glucosa promoviendo la secreción de insulina; además, influye en el metabolismo de los ácidos grasos libres y aumenta el cociente respiratorio. En alimentación parenteral se aconseja proporcionar 10 a 20 µg al día en adultos y 0.14 a 0.2 µg/Kg por día en lactantes. La sal utilizada es el nitrato de cromo.²

El selenio interviene en la patogenia de ciertas formas de cirrosis y de cardiomiopatía endémica. Como ya se señalaba, es cofactor de la glutatión-peroxidasa. Las dosis aconsejadas son de 50 a 60 mg por día para adultos y 33 mg por día en niños, o bien 1.7 a 1.4 mg/kg/día. Las sales utilizadas son la selenita o la selenometionina.⁵

El molibdeno también participa en numerosas reacciones enzimáticas, formando parte, por ejemplo, de la xantinaoxidasa deshidrogenasa; es además, elemento catalizador en la asimilación del nitrógeno y en su oxidación o reducción, por lo cual se le adjudica un gran papel en el crecimiento. La dosis sugerida para adultos es de 500 a 200 µg por día y en niños y adolescentes un poco más alta.⁶

Es importante hacer notar que la sintomatología clínica de deficiencia de oligoelementos está en relación al tiempo durante el cual prevalece la carencia específica, y que estas deficiencias nutricias están entrelazadas. Se explica pues que una vez detectada alguna de ellas en pacientes sometidos a hiperalimentación, su reversión sólo se logra administrando por vía parenteral una mezcla equilibrada y completa de todos los oligoelementos. Algunos pacientes requieren mezclas individualizadas, a veces en cantidades hasta diez veces mayor que los requerimientos normales. Los controles de estos iones se hacen a partir de la tercera o cuarta semana de estar el paciente con alimentación parenteral, estén presentes o no los signos clínicos sugestivos, pues indudablemente su carencia complica la patología de fondo, y de no atenderse, es causa coadyuvante o determinante de malos resultados.

Referencias

1. Shils M, White PL: *Introduction to trace element conference*. Bull NY Acad Med, 1984; 60: 115.
2. Jeejeebhoy K: *Zinc and chromium in parenteral nutrition*. Bull NY Acad Med, 1984; 60: 118.
3. Shike M: *Copper in parenteral nutrition*. Bull NY Acad Med, 1984; 60: 132.
4. Leach RL: *Manganese in enteral and parenteral nutrition*. Bull NY Acad Med, 1984; 60: 172.
5. Levander OA: *The importance of selenium in total parenteral nutrition*. Bull NY Acad Med, 1984; 60: 144.
6. Abumrad, NN: *Molybdenum, is it an essential trace metal?* Bull NY Acad Med, 1984; 60: 163.

VI. INTOXICACION POR ALUMINIO EN LAS NEFROPATIAS CRONICAS

GUSTAVO GORDILLO-PANIAGUA*

El aluminio se encuentra en el organismo humano en concentraciones no mayores de 10 µg/l (0.37

*Académico titular. Departamento de Investigaciones Nefrológicas. Hospital Infantil de México "Federico Gómez"

$\mu\text{mol/L}$).^{1,2} No hay evidencias de que su presencia sea necesaria para alguna función. En cambio, desde 1972 se conocen las características clínicas y patológicas de la intoxicación por aluminio en pacientes urémicos, debida a su acumulación en el hígado, músculo, hueso, miocardio, cerebro y otros órganos.³⁻⁵ Las manifestaciones bien reconocidas de intoxicación aluminica incluyen anemia microcítica, osteomalacia y encefalopatía dialítica.

Fuentes de ingreso y excreción en condiciones de salud

El aluminio es el metal más abundante en la corteza terrestre.⁶ La fuente de ingreso más importante son el agua y los alimentos. En muchas ciudades se utiliza el aluminio para potabilizar el agua y esta puede llegar a tener concentraciones de más de $1000\mu\text{g/l}$ ($37\mu\text{mol/L}$).⁷ Los alimentos envasados en recipientes de aluminio o cocinados en utensilios de este material, diversas formulas lácteas y medicamentos, constituyen fuentes importantes de aluminio.⁸ Más recientemente se ha demostrado la administración de aluminio en niños prematuros mediante la aplicación de soluciones parenterales.⁹

La ingestión promedio de aluminio en un adulto normal es de alrededor de 3 a 5 mg/día, de los cuales se absorbe 0.3 a 0.5 por ciento, parte del cual es excretado por la orina. El aumento en la ingestión trae consigo un aumento en su depuración de 5 hasta 50 por ciento en la velocidad de filtración glomerular.⁸ El acúmulo de aluminio en los tejidos de personas con buen funcionamiento renal es muy bajo.²

Intoxicación por aluminio en pacientes con insuficiencia renal

En 1976, Alfrey y col. demostraron que el tejido cerebral de pacientes que murieron por un síndrome neurológico conocido como encefalopatía por diálisis, contenía altas concentraciones de aluminio.⁴ Estos pacientes estaban siendo tratados con hemodiálisis crónica, cuando presentaron un cuadro clínico caracterizado por alteraciones del lenguaje y motoras, que evolucionaron a un estado convulsivo, coma y muerte.⁴ Algo más tarde, otros investigadores descubrieron, también en pacientes con uremia, osteomalacia resistente al tratamiento con $1,25(\text{OH})_2$ -colecalfiferol, manifestada por fracturas espontáneas y dolor óseo y muscular que coincidieron con concentraciones normales o elevadas de calcio en el suero, con fosfatos normales o bajos, fosfatasa alcalina normal y paratohormona normal o ligeramente elevada. Estos pacientes tienden a desarrollar hipercalcemia espontánea o inducida por dosis baja de vitamina D. Los estudios mostraban bajo contenido mineral y elevada concentración de aluminio.¹⁰⁻¹⁴

Otras manifestaciones de intoxicación aluminica son: anemia microcítica hipocrómica, en ocasiones con porfiria cutánea tarda y alteraciones gastrointestinales o cardiovasculares.¹⁵⁻¹⁷ Las alteraciones hematológicas, neurológicas y óseas pueden concurrir o presentarse aisladamente.

Los pacientes con insuficiencia renal principian a acumular en sus tejidos el aluminio que ordinariamente reciben, al reducirse su depuración renal y por supuesto, al aumentar sus ingresos de aluminio por la administración de medicamentos como el gel de hidróxido de aluminio, que se ha venido utilizando rutinariamente como agente quelante para captar los fosfatos por vía intestinal y reducir la hiperfosfatemia y al recibir tratamiento con hemodiálisis crónica con agua rica en aluminio. En estas condiciones, aumentan las concentraciones de estos elementos en los tejidos y alcanzan niveles tóxicos.^{8, 18} La retención de aluminio en los pacientes con uremia se acentúa además, porque la concentración elevada de paratohormona que con frecuencia presentan, facilita la absorción intestinal de aluminio.^{18, 19}

Diversas publicaciones han señalado la ocurrencia de alteraciones neurológicas y de encefalopatía progresiva asociada con la ingestión de gel de hidróxido de aluminio antes de haber iniciado su tratamiento con diálisis.²⁰⁻²³ Asimismo se han descrito casos de osteodistrofia con depósito importante de aluminio en el tejido óseo, demostrado esto por biopsia de cresta iliaca en niños con insuficiencia renal crónica, que habían recibido gel de hidróxido de aluminio antes de haber ingresado al programa de hemodiálisis.²⁴⁻²⁸ Alfrey ha sugerido que el peligro de intoxicación aluminica existe con niveles plasmáticos de aluminio por arriba de 100 a $150\mu\text{g/l}$.²⁹ Debe comentarse que algunos pacientes pueden presentar manifestaciones clínicas de intoxicación aluminica con niveles plasmáticos de aluminio poco elevados, pero la administración de desferroxiamina, que remueve el aluminio de los tejidos, provoca elevación de dicha concentración plasmáticas y hace evidente el diagnóstico.^{30, 31} Por otro lado el empleo de desferroxiamina, seguido de la aplicación de diálisis, permite la eliminación del aluminio acumulado en estos pacientes y constituye un método terapéutico que puede dar lugar a mejoría de la encefalopatía, osteodistrofia y anemia.^{32, 33}

En el Departamento de Investigaciones Nefrológicas del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" se realizó un estudio explorativo sobre las manifestaciones clínicas de intoxicación aluminica y su correlación con los niveles de aluminio en el suero, en 12 niños con insuficiencia renal crónica.¹⁸ La edad de estos niños varió de 8 a 17 años. Tres habían estado en programa de diálisis peritoneal crónica por un período de 3 a 22 meses; nueve estaban recibiendo hemodiálisis durante 4 a 62 meses;

ocho de ellos habían recibido gel de hidróxido de aluminio por períodos de 2 a 66 meses. En siete niños se registraron dolores osteomusculares, uno de ellos con fracturas espontáneas. Los doce presentaban desmineralización esquelética y retraso en la edad ósea.

Ningún paciente exhibió alteraciones neurológicas graves, excepto dos que presentaron convulsiones. Estos y seis casos más mostraron electroencefalogramas con ondas lentas de predominio occipital como las que se han encontrado en niños con uremia crónica.³⁴ Todos los pacientes estaban anémicos y seis de ellos presentaban hipocromía y anisocitosis.

Todos los pacientes mostraron elevadas concentraciones de aluminio en el suero sanguíneo, las que variaron de 26 µg/l (2.3 µmol/L). Dos pacientes que mostraron signos sospechosos de intoxicación aluminica, recibieron una dosis de desferrioxamina y 24 horas más tarde elevaron sus niveles por arriba de 200 µg/l (7.4 µmol/L). Ambos estaban en hemodiálisis.

Los pacientes que recibían diálisis peritoneal y aquellos con hemodiálisis de corta evolución, mostraron niveles en el suero menores que los pacientes con hemodiálisis prolongada. En dos pacientes se registraron niveles de hipercalcemia con concentraciones normales de paratohormona.

En otra publicación se presentaron tres pacientes con uremia crónica, y niveles altos de aluminio, que coincidieron con hipercalcemia grave: uno de ellos desarrolló un síndrome convulsivo incontrolable que resultó fatal y los otros dos pudieron ser revertidos con hemodiálisis sin calcio.³⁵ Se señala que el aluminio depositado en el hueso facilita la salida de calcio a la sangre e impide su depósito óseo.

En conclusión, parece ser que la intoxicación aluminica es frecuente en niños con uremia crónica y que su presentación se facilita por el empleo de fármacos con aluminio prescritos como quelantes de los fosfatos, así como por el agua contaminada con aluminio en las soluciones empleadas como dializantes en la hemodiálisis. El mejor tratamiento es la prevención mediante la purificación del agua con desionizadores o con ósmosis inversa, y el empleo de carbonato de calcio en lugar de preparados con aluminio.³⁶ Por último, el empleo de desferrioxamina es útil para el diagnóstico y para el tratamiento, al remover de los tejidos el aluminio acumulado, el cual puede ser extraído por procedimientos dialíticos.

Referencias

- Alfrey A C: *Aluminum metabolism*. Kidney Int, 1986; 29 (supl 18): 8, 5, 11.
- De Broc M E, Van de Vyver F L, Silva F J E, D'Haese PC, Venbueken A H: *Measuring aluminium in serum and tissues: overview and perspectives*. Nefrologia, 1986; 6 (Supl): 41.
- Burks J, Alfrey A, Huddleston J, Norenberg M, Lewin E: *A fatal encephalopathy in chronic hemodialysis patients*. Lancet, 1976; 1: 764.
- Alfrey A, LeGendre G, Kachny W: *The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication*. N Engl J Med, 1976; 294: 184.
- Flendrig J, Kruis H, Das H: *Aluminium and dialysis dementia*. Lancet 1976; 1: 1235.
- Hem J. D.: *Geochemistry and aqueous chemistry of aluminum*. Kidney Int, 1986; 29 (Supl 18): 33.
- Sorenson J R J, Cambell I R, Tepper L B, Lingrott E: *Environmental health perspectives*. 1974; 8: 3.
- Committee on Nutrition. *Aluminum toxicity in infants and children*. Pediatrics, 1986; 78: 1150.
- Sedman AB, Klein GI, Merrit RJ y col: *Evidence of aluminum loading in infants receiving intravenous therapy*. N Engl J Med, 1985; 315: 1337.
- Cournot G, Zingraff J, Bourdon R, Drücke T, Balsan S: *Aluminium and dialysis bone disease*. Lancet, 1979; 2: 795.
- Hodsman A, Sherrad D, Wong E y col: *Vitamina D resistant osteomalacia in hemodialysis patients lacking secondary hyperparathyroidism*. Ann Intern Med, 1981; 94: 629.
- Ott S, Maloney N, Coburn J, Alfrey A, Sherrad D: *The prevalence of bone aluminium deposition in renal osteodystrophy and its relation to the response to calcitriol therapy*. N Engl J Med, 1982; 307: 709.
- Kingswood C, Banks R, Bunker T, Harrison P, Mackenzie C: *Fracture osteomalacia. CAPD and aluminium*. Lancet, 1983; 1: 70.
- Heaf J, Nielsen L: *Serum aluminium in haemodialysis patients: relation to osteodystrophy, encephalopathy and aluminium hydroxide consumption*. Min Elect Metab, 1984; 10: 345.
- Touam M, Martínez F, Lacour B y col: *Aluminium-induced reversible anemia in chronic renal failure: clinical and experimental studies*. Clin Nephrol, 1983; 19: 295.
- McGongle R, Parsons V: *Aluminium-induced anaemia in haemodialysis patients*. Nephron, 1985; 39: 1.
- Eschbach J, Admson J: *Anemia of end stage renal disease (ESRD)*. Kidney Int, 1985; 28: 1.
- Hinojosa LM, Gordillo Paniagua G: *Intoxicación por aluminio en niños urémicos*. Bol Med Hosp Infant Méx. 1986; 43: 532.
- Boyle IT, Boyce BF: *The physiology and pathology on bone formation and turnover*. Nefrologia, 1986; 6 (Supl): 97.
- Polinsky MS, Gruskin AB: *Aluminum toxicity in children with chronic renal failure*. J Pediatr, 1984; 105: 758.
- Baluarte HJ, Gruskin AB, Hiner LB y col: *Encephalopathy in children with chronic renal failure*. Proc Clin Dial Transplant Forum 1977; 7: 95.
- Foley CM, Polinsky MS, Gruskin AB y col: *Encephalopathy in infants and children with chronic renal disease*. Arch Neurol, 1981; 38: 656.
- Nathan E, Pederson SE: *Dialysis encephalopathy in a non-dialysed uraemic boy treated with aluminum hydroxide orally*. Acta Paediatr Scand, 1980; 69: 793.
- Felsenfeld AJ, Gutman RA, Llach F y col: *Osteomalacia in chronic renal failure: A syndrome previously reported only with maintenance dialysis*. Am J Nephrol, 1982; 2: 147.
- Randall ME: *Aluminum toxicity in an infant not on dialysis*. Lancet, 1983; 1: 1327.
- Kaye M: *Oral aluminum toxicity in a non-dialyzed patient with renal failure*. Clin Nephrol, 1983; 20: 208.
- Andreoli SP, Bergstein JM, Sherrard DJ: *Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis*. N Engl J Med, 1984; 310: 1079.

28. Sedman AB, Wilkening GN, Warady BA y col: *Encephalopathy in childhood secondary to aluminum toxicity*. J Pediatr, 1984; 105: 836.
29. Alfrey AC: *Aluminum intoxication*. (Editorial). N Engl J Med, 1984; 310: 1113.
30. Maluche HH, Smith AJ, Abreo K y col: *The use of deferoxamine in the management of aluminum accumulation in bone in patients with renal failure*. N Engl J Med, 1984; 311: 140.
31. Ackrill P, Day JP: *Desferrioxamine in the treatment of aluminum overload*. Clin Nephrol, 1985; 24 (Supl): 94.
32. Andreoli SP, Dunn D, DeMyer W y col: *Intraperitoneal deferoxamine therapy for aluminum intoxication in a child undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis*. J Pediatr, 1985; 107: 760.
33. Ackrill P, Ralston AJ, Day JP y col: *Successful removal of aluminum from patient with dialysis encephalopathy* (Letter) Lancet, 1980; 2: 692.
34. Gordillo Paniagua G, Lara ME, Rodríguez O, Olmos G y San Julian VE: *Síndrome convulsivo en niños con insuficiencia renal crónica*. Bol Med Hosp Infant Méx, 1985; 42: 749.
35. Hinojosa LM, Gordillo Paniagua G, Muñoz Arizpe R, Mercado PL: *Hipercalcemia e hiperalbuminemia en niños con insuficiencia renal crónica*. Bol Med Hosp Infant Méx. 1987; 44: 535.
36. Mak RHK, Turner C, Thompson T y col: *Suppression of secondary hyperparathyroidism in children with chronic renal failure by high dose phosphate binders: calcium carbonate, versus, aluminum hydroxide*. Br Med J, 1985; 291: 623.

VII. EPILOGO

SILVESTRE FRENK

Hemos quedado informados de algunos puntos relevantes de un capítulo que sin caer en hipérbole, resulta ser uno de los más provocativos —académicamente hablando— de la medicina actual. Se ha pasado revista somera al papel de los oligoelementos como nutrimentos esenciales. Esenciales en su connotación nutricia, en el sentido pues de que no existen en el organismo si no son ingeridos. Con el matiz agregado de que como resulta ser obvio, no se trata de productos de biosíntesis a lo largo de la cadena alimentaria sino de elementos estrictamente ambientales, componentes del contorno geológico, ya que su déficit o exceso en la alimentación depende de la composición de los suelos. Pero también se ha examinado, un mero ejemplo, cómo un ultraoligoelemento, el aluminio, por exceso de aporte ejerce grave y crónica acción tóxica, a la manera que la manifiestan, por ejemplo, el plomo, el arsénico o el mercurio.

Ha de quedar claro, no obstante, que la toxicología de estos elementos minerales no se limita a tales situaciones. Las estrechas interrelaciones metabólicas descritas por el doctor Piña, poseen una honda connotación toxicológica. Esenciales para que el organismo se proteja contra los radicales libres, los oligoelementos pueden, ingeridos en exceso, ser altamente tóxicos por sí mismos. Teratógeno cuando deficiente, puede el zinc, administrado en exceso, causar aborto. Lo ilustran bien las interacciones entre oligoelementos, esenciales o no. Carentes de compuestos u órganos de reserva, faltos en su mayoría de control hormonal, a los oligoelementos los han dejado solos.

Bien conocido lo anterior, así como los papeles metabólicos de las metaloenzimas, por ejemplo, no es cuestión de comenzar a prescribir ahora oligoelementos esenciales a trompa y talega, so capa de que son necesarios para la salud. Ya ocurrió así, hace decenios, con el hierro; que no acontezca ahora con el zinc, o con el cobre con el manganeso o el selenio.

Porque para el médico bien informado no ha de ser difícil diagnosticar una carencia de oligoelementos esenciales. Ciertamente, mucho más frecuentes que los dramáticos cuadros clínicos descritos por Vega Franco, provocados ya sea por defectos genéticos o por alimentación natural o sintética carente de los minerales en cuestión, son las condiciones de deficiencia relativamente leve. Aquí importa sobremanera conocer bien la etiología de estas situaciones carenciales. La diarrea crónica o la necesidad de someter a pacientes a alimentación parentérica total por tiempo prolongado, muy particularmente si se trata de niños prematuros, constituyen fuertes índices de sospecha. Practicada por vía digestiva o paradigestiva, si la realimentación conduce a balance positivo de nitrógeno, de modo obligado aumentan los requerimientos de minerales esenciales y por lo tanto, la necesidad de suplementar la alimentación, del tipo que sea. En cambio, es menos clara la indicación de incluir oligoelementos en las soluciones para alimentación por vía endovenosa, cuando se administran por tiempo más breve. En uno u otro caso debe tenerse en cuenta siempre que cada aminoácido exhibe distinta afinidad físico-química por distintos oligoelementos esenciales y que por lo tanto la suplementación, tarde o temprano va a requerir tal grado de *expertise* que quizás se convierta en una sub-subespecialidad. Por lo pronto, en situación de duda se justificaría la suplementación con minerales, con base en la sospecha de una carencia marginal, apoyada en la clínica y en el laboratorio. Bien valorada la respuesta con un criterio estrictamente funcional, esta manera de proceder proporcionaría testimonio convincente de que efectivamente estaba de por medio una carencia de minerales. Por supuesto en tal caso las dosis de los suplementos deben ser fisiológicas; de

otro modo, cabría siempre la posibilidad de que el efecto del nutrimento investigado hubiese sido de orden farmacológico.

Pero en México, como se señalaba, preparaciones farmacéuticas de los elementos en cuestión, particularmente zinc, cobre, molibdeno o sus mezclas, en el mercado no las hay, y resulta necesario mandarnos preparar en alguna de las pocas farmacias que aún son eso y no expendios de medicinas de patente. Los suplementos que necesariamente han de ser agregados a las soluciones de aminoácidos y lípidos empleadas en la alimentación total por vía parentérica, tienen que ser importados a costo desmedido, ya que la única formulación disponible en México exhibe una composición totalmente inadecuada. Absurdo también que ciertas especialidades farmacéuticas de mezclas de vitaminas y minerales, cuando acaso incluyen zinc o cobre, lo hacen a concentraciones diez veces menores a los requerimientos, cuando las mismas disponibles en la Unión Norteamericana, sí contienen en cantidades adecuadas (zinc, 1.5 mg por unidad aquí, 15 mg en la Unión Norteamericana).

En su excelente disertación acerca del *Papel de las academias de medicina en la actualidad*, que en el

año 1970 mereciera el primer premio en un concurso anual de nuestra Corporación, el distinguido académico don Eduardo Barroso hacía notar que las Academias son organismos de gran potencialidad creativa, que más que fungir como foros ante los que se presentan trabajos científicos de excelencia, han de preocuparse por marcar pautas útiles para el desenvolvimiento de la investigación científica, la depuración y el desarrollo de la educación médica y el perfeccionamiento de la atención a los enfermos; pero que sobre todo, y cito a la letra, "el prestigio de una academia médica, establecida con gran tradición y de alcance nacional en sus programas, puede pesar considerablemente ante los organismos oficiales..." (fin de la cita). Diríamos que tal peso específico de las academias de medicina no sólo las faculta *sino que las obliga* a servir de órgano normativo para las autoridades de salud. A mi modo de ver, y no soy el único, es ésta una de sus funciones fundamentales.

A tono con lo anterior, propondríamos a nuestra directiva, que pidiese a las autoridades correspondientes, que los laboratorios de la Secretaría de Salud elaboren las preparaciones farmacéuticas de oligoelementos que nos hacen falta.