

La Nueva Farmacoterapia Inorgánica. VI. Algunos Comentarios acerca de las Deficiencias de Zinc y su Tratamiento

ENRIQUE J. BARAN

*Departamento de Química, Facultad de Ciencias Exactas,
Universidad Nacional de La Plata, calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina*

RESUMEN. Se comentan algunos desórdenes y enfermedades bien conocidas, asociadas a deficiencias de zinc, uno de los metales traza esenciales más abundantes. Se discute brevemente el uso y la efectividad de tratamientos clínicos con sales de zinc. SUMMARY. "The New Inorganic Pharmacotherapy. VI. Some Comments on Zinc Deficiencies and its Treatment". Some well known diseases, originated in zinc deficiencies, one of the most abundant essential trace-metals, are reported. The use and effectiveness of clinical treatments with zinc salts are briefly discussed.

En el grupo de los biometales-traza el zinc es, después del hierro, el metal más abundante en los sistemas biológicos^{1, 2}.

A pesar de ello, la importancia de este elemento para los seres vivos recién emergió claramente en las últimas décadas^{3 4}.

Debido a sus características químicas, electrónicas y estructurales, el zinc es el ejemplo típico de metal asociado a procesos catalíticos de tipo ácido-base¹. Hasta el presente se han identificado más de 160 sistemas enzimáticos conteniendo este metal, conociéndose ejemplos en cada una de las seis clases de enzimas (transferasas, oxidoreductasas, hidrolasas, liasas, isomerasas, ligasas) propuestas por la clasificación sistemática de la Unión Internacional de Bioquímica⁴.

En realidad, se sabe actualmente que el zinc puede formar parte del sitio acti-

vo en diversos procesos catalíticos enzimáticos, desempeñar un papel estructural como estabilizador de configuraciones proteicas o actuar como regulador (activador o inhibidor) indirecto de la actividad enzimática.

La amplia difusión de este metal en todas las formas de vida y la enorme cantidad de sistemas biológicos en los que está presente, son índice elocuente de su importancia y esencialidad. El rápido y continuo progreso en torno a su actividad química y biológica ha evidenciado claramente que el mismo es indispensable para el crecimiento y desarrollo normales de todas las especies vivientes. Su deficiencia genera importantes anomalías funcionales, cuyas manifestaciones son muy complejas y fuertemente dependientes de las especies estudiadas.

Algunas de las anomalías típicas y

PALABRAS CLAVE: Farmacoterapia; Deficiencia de Zinc; Sales de Zinc
KEY WORDS: Pharmacotherapy; Zinc Deficiencies; Zinc Salts

mejor conocidas y estudiadas, y claramente originadas en deficiencias de zinc, se muestran en la Tabla 1. Es especialmente interesante de resaltar el hecho de que todos los desórdenes bien conocidos y asociables a desbalances de zinc se originan siempre en deficiencias y nunca en excesos del metal⁵.

Las deficiencias de zinc se manifiestan en una amplia gama de síntomas que van desde estados agudos, graves y letales, hasta situaciones muy leves que ocasionan sólo problemas transitorios y a veces hasta no detectables clínicamente en forma simple y rápida. Un primer síntoma muy frecuente y asociado a esta deficiencia es la pérdida de los sentidos del gusto y del olfato⁵.

Algunas de las anomalías mejor conocidas y estudiadas en humanos, directamente asociables a deficiencias de este metal, son dermatitis crónicas, anemias, hipogonadismo y dificultades serias en la

cicatrización y curación de heridas⁵⁻⁸. Los desbalances de zinc podrían tener también importantes efectos sobre la fertilidad.

Otro efecto negativo de las deficiencias de zinc lo constituye el hecho de que este metal es un fuerte antagonista del cadmio, uno de los contaminantes inorgánicos más fuertemente tóxicos¹.

Si bien el metabolismo del zinc no se conoce todavía en forma muy detallada, se presume que las causas más frecuentes de las deficiencias son de tipo nutricional. En países pobres y subdesarrollados se las puede asociar con el consumo casi exclusivo de cereales⁷. También la excesiva ingesta de alcohol parece generar hipercinurias. Por otra parte, ciertos desórdenes gastro-intestinales, hepáticos o renales, así como el consumo prolongado de medicamentos con ciertos grupos quelantes, también han sido sindicados como posibles responsables de estas deficiencias⁷.

	Crecimiento	Desarrollo	Cambios en Comp. Química		Disminución de actividad enzimática
			Disminución	Aumento	
<i>Micro-organismos</i>	retardado	aumento en el tamaño celular	proteínas RNA (ribosomal) nucleótidos	aminoácidos DNA polifosfatos fosfolípidos ATP ácidos orgánicos	fosfatasa alcalina alcohol-dehidrogenasa triptofano-demolasa
<i>Plantas</i>	retardado	hojas anormales y pequeñas disminución en la producción de frutos	proteínas etanolamina	aminoácidos	triptofano-demolasa anhidrasa carbónica aldolasa
<i>Vertebrados</i>	retardado	atrofia testicular paraqueratosis dermatitis disminución del crecimiento de pelos	proteínas séricas glóbulos rojos	ácido úrico	fosfatasa-alcalina proteasas pancreáticas deshidrogenasas

Tabla 1. Deficiencias de zinc en diversas especies (adaptado de Vallee³)

ASPECTOS FARMACOLOGICOS

La farmacología del zinc no tiene todavía una historia muy larga, si dejamos de lado la curación y cicatrización de heridas con preparados conteniendo compuestos de este metal y que pueden remontarse hasta 1500 años a.C.⁸.

En 1953 Strain *et al.*⁹ demostraron que el aumento de zinc en dietas de ratas aceleraba notablemente la curación de heridas en estos animales. Experiencias posteriores con una gran variedad de especies mostró claramente que si el animal tiene déficit de zinc, su suplementación ayuda notablemente en la curación de heridas, mientras que la ingesta o presencia de niveles supranormales no producía efectos adicionales.

Debido a la complejidad de las manifestaciones externas asociadas al déficit de zinc, no siempre resulta fácil y segura su detección, sobre todo en las etapas iniciales de algunos de los desórdenes arriba mencionados o cuando ellos se presentan sólo tenuemente.

La Oficina de Alimentación y Nutrición de la Academia Nacional de Ciencias de los EE.UU. recomienda una ingesta diaria de 15 mg de zinc para los adultos, con refuerzos adicionales durante la preñez (5 mg) o la lactancia (10 mg). Asimismo, se ha recomendado suplementación de zinc en las formulaciones lácteas para recién nacidos, cuyo balance de zinc tiende a distorsionarse frecuentemente durante las primeras etapas de rápido crecimiento.

La dosis más o menos standard de zinc, que suele administrarse para la curación de heridas, es de 220 mg de ZnSO₄ tres veces por día con los alimentos^{7, 8}. Esto implica unos 150 mg diarios del elemento. Sin embargo, algunos estudios recientes demuestran que la absorción del metal es inhibida por un número grande

de alimentos comunes y usuales^{8, 10}. Esto significaría que el zinc administrado junto a las comidas tendría escaso valor como agente farmacológico. Además, la observación adicional de que la concentración de zinc en el plasma disminuye rápidamente después de la administración, sugiere que una dispensación de tres veces por día no permitiría una continua y efectiva elevación de la concentración del metal en plasma. Para revertir este último inconveniente la administración debería realizarse por lo menos cinco o seis veces por día, en las dosis antes indicadas.

Si bien el ZnSO₄ es una droga totalmente atóxica, su administración oral, sobre todo si es prolongada, a veces suele producir irritaciones gástricas. Por tal razón, se han realizado estudios con otras sales de zinc con las que pueden evitarse estos efectos secundarios molestos e indeseables. Así, se ha reemplazado con éxito el sulfato por acetato o glutamato.

Otro efecto colateral observado en los tratamientos prolongados, es la deficiencia creciente de cobre originada evidentemente en un antagonismo Cu/Zn, aparentemente asociado a una competición por su absorción en el tracto gastrointestinal. Sin embargo, este inconveniente es fácilmente subsanable administrando pequeñas dosis de CuSO₄ en adición a las sales de zinc⁸.

Hace algunos años se observó también que la dosis usual de 220 mg de ZnSO₄ tres veces por día traía beneficios adicionales en la curación de algunas artritis reumatoideas¹¹. Se sugirió también que la D-penicilamina —que también es efectiva en estos tratamientos antiartríticos— podría actuar simplemente como favorecedor o exaltador de la absorción de zinc.

También algunos problemas de visión

han podido ser revertidos por tratamiento con sales de zinc. Esto está probablemente asociado con la actividad de la enzima retinol-dehidrogenasa, que contiene este metal y que participa en una de las primeras etapas de la síntesis de rodopsina a partir de vitamina A.

Finalmente, resulta interesante mencionar que el cloruro de zinc ha mostrado una potente acción inhibitoria del crecimiento de algunos tipos de virus^{12,13}.

De todo lo expuesto resulta evidente que el tratamiento de las deficiencias de zinc está todavía en sus primeras etapas y se necesitaría un conocimiento más profundo, completo y detallado acerca de su metabolismo, mecanismos de acción y efectos biológicos para poder

avanzar más efectivamente en el diseño de nuevos fármacos que ayuden a revertir o corregir algunos de los gravísimos trastornos originados en esas deficiencias. Por otra parte, es claro que seguramente puedan llegar a encontrarse para estas drogas a base de zinc muchas otras y variadas aplicaciones, como se desprende del hallazgo de su probable acción antiartrítica, todavía escasamente estudiada.

AGRADECIMIENTOS. El autor es miembro de la Carrera del Investigador Científico del CONICET y desarrolla sus actividades en el marco del Programa QUINOR de ese organismo, al que agradece su constante y permanente apoyo.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Baran, E.J. (1984) "Química Bio-Inorgánica", Ed. Faba, La Plata
2. Schrauzer, G.N. (1984) en "Biochemistry of the Essential Ultratrace Elements" (E. Frieden, Ed.) págs. 17-31. Plenum Press, N. York
3. Vallee, B.L. (1981) en "Transition Metal Chemistry: Current Problems of General, Biological and Catalytical Relevance" (A. Müller y E. Diemann, Eds.) págs. 173-92. Verlag Chemie, Weinheim
4. Galdes, A. y B.L. Vallee (1983) en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Siegel, Ed.) Vol. 15, págs. 1-54. M. Dekker, N. York
5. Henkin, R.J. (1984) en "Metalle in der Umwelt" (E. Merian, Ed.) págs. 597-629. Verlag Chemie, Weinheim
6. Overhoff, H. y W. Forth (1978) *Deutsch. Arzteblatt* 75: 301-5
7. Prasad, A.S. (1982) en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Siegel, Ed.) Vol. 14, págs. 37-55. M. Dekker, N. York
8. Brewer, G.J. (1982) en "Metal Ions in Biological Systems" (H. Siegel, Ed.) Vol. 14, págs. 57-75. M. Dekker, N. York
9. Strain, W.H., A.M. Dutton, H.B. Heyer y G.H. Ramsey (1953) *University of Rochester Reports* págs. 18-44
10. Oelshlegel, F.J. y G.J. Brewer (1977) en "Zinc Metabolism: Current Aspects in Health and Disease" (G.J. Brewer y A.S. Prasad, Eds.) págs. 299 y sigs., A.R. Liss, N. York
11. Simkin, P.A. (1976) *Lancet* 539-46
12. Falke, D. (1967) *Z. Med. Mikrobiol. Immunol.* 53: 175-83
13. Tennican, P.D., G.Z. Carl y M. Chvapil (1979) *Life Sci.* 24: 1877-88