

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



Real Academia de Medicina del País Vasco
Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia

NUTRICIÓN: MINERALES Y OLIGOELEMENTOS

PROF. DR. JUAN MANUEL DE GANDARIAS Y BAJÓN



BILBAO

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

PRÓLOGO



Desde que a finales de los años 50 del siglo pasado obtuviera por concurso público-oposición la Cátedra de Fisiología y Bioquímica en la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca, y después de que, a finales de los 60, se trasladara a la Universidad de Bilbao, todos los estudiantes de titulaciones biomédicas, entiéndase Medicina, Odontología, Biología, Enfermería, etc., han utilizado para el aprendizaje de las ciencias básicas alguna obra publicada por el Profesor Juan Manuel de Gandarias y Bajón.

Libros como *Fisiología Especial*, *Fisiología General*, *Bioquímica*, *Elementos de Nutrición*, *Fisiología y Patología del Aparato Digestivo*, *Fisiología Especial Aplicada* y un largo etc. que entre ediciones y reediciones podría llegar al centenar, han servido para complementar la formación de miles de titulados biosanitarios.

Tras una larga y fructífera vida dedicada a la docencia, investigación, gestión universitaria y, sin lugar a dudas su pasión: la publicación de libros docentes, falleció D. Manuel en Bilbao el 11 de mayo de 2011. Algunos de sus discípulos (gracias Dr. E. Sabino) hemos recopilado sus últimos opúsculos, que vino editando regularmente a través de la Real Academia de Medicina del País Vasco/Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia, de la que fue Fundador y Presidente. Esta recopilación, incompleta por su fallecimiento, es la obra que presentamos al público en general y que hemos titulado (como él quiso que fuera) *Nutrición: Minerales y Oligoelementos*.

Para el lector que desconozca la señera figura de D. Manuel, quisiera hacer a continuación un breve glosario de su vida académica. Se licenció en Medicina a finales de los años 40, trasladándose tras ello a la Universidad de Oxford, cosa relativamente inhabitual en los titulados universitarios de la época. Allí trabajó en diversos proyectos científicos con el Prof. E.G.T. Liddell, pionero en el estudio de los reflejos posturales y discípulo directo del Premio Nobel Sir Charles Sherrington. De su etapa en Inglaterra no solo trajo un amplio bagaje investigador, sino que aprendió una de las seis lenguas que dominaba a la perfección: el portugués, que estudió de la mano del que fuera su gran amigo en Oxford el Filólogo Dr. Oliveira Cabral. Estos idiomas eran, además del castellano, el francés, inglés, alemán, italiano y portugués, con amplio dominio del euskera y el holandés (él decía que por su confluencia con el alemán e inglés). Resulta curioso en este sentido como resolvía los problemas que se le presentaban: Con el fin de completar su formación en lengua inglesa antes de su viaje, ejerció gratuitamente la medicina en el Colegio Católico Inglés de Valladolid, estudiando el idioma con su Rector, Monseñor Edwin Henson.

Tras su retorno a nuestro país, obtuvo el número uno en la oposición a Cátedra de Fisiología (se celebraba en Madrid ante un tribunal compuesto por cinco Catedráticos nombrados por sorteo), siéndole asignada la plaza de la Universidad de Salamanca. Allí realizó una espectacular transformación del Departamento de Fisiología, ya que empezaron a producirse, de manera intensiva, un gran número de proyectos de investigación, que incluían numerosas Tesis Doctorales (llegó a dirigir hasta 8 en un año). Fue también en Salamanca donde empezaron a publicarse sus primeros libros de texto. Sin duda para él, fue una buena época de la que guardaba gratos recuerdos. Las anécdotas que me contaba de (y con) su amigo el Dr. Zamorano, Catedrático de Histología en la misma Universidad, serían merecedoras de un libro aparte, pero en este caso sería una magnífica obra humorística.

A finales de los años 60 volvió a su tierra, donde fue nombrado primer Decano de la Facultad de Medicina de la, entonces, Universidad de Bilbao (hoy Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea). No solo puso en marcha los estudios de Medicina, sino que fue el impulsor y primer Director de la Escuela Universitaria de Enfermería, Director de la UNED y del Colegio Universitario de Álava, así como el creador y también Director del Departamento de Fisiología. Como investigador en la UPV/EHU llegó a dirigir más de 50 Tesis Doctorales, además de ser Vicerrector de Investigación. Fue también en los años 70 cuando creó la Real Academia de Medicina de Bilbao, que al pertenecer al Distrito Universitario Vasco, cambió su nombre junto con el de la Universidad, transformándose en la Real Academia de Medicina del País Vasco/EHMEA. Entre los Académicos figuran ilustres Dres. como Negueruela, Rivera, Sánchez, Guimón, Ortiz, Goirienea de Gandarias, Vitoria, Iriarte, ó su doctorado Iñaki Azkuna, por citar solo unos pocos.

En reconocimiento a su labor, la Real Academia de Medicina del País Vasco/Euskal Herriko Medikuntzaren Errege Akademia, edita la presente obra, en homenaje póstumo al Profesor y Doctor D. Juan Manuel de Gandarias y Bajón.

Dr. Luis Casis Saenz

Catedrático-Director del Departamento de Fisiología (UPV/EHU)

Secretario General de la RAMPV/EHMEA

COLABORADORES

Al Prof. Gandarias siempre le gustó incluir en su producción científico-literaria a sus colaboradores más directos, a los que hacía copartícipes de las obras. Y aquí hay que matizar esta situación: las publicaciones las redactaba él personalmente (su estilo gramatical es inconfundible), pero contaba con la opinión, últimos avances, agregados de estilo, correcciones y añadidos, informaciones escritas, etc. de diversos profesionales con los que siempre mantenía contacto.

Estos colaboradores, que de una u otra forma participaron en el desarrollo de los capítulos de la obra, se detallan a continuación (donde se indica AN: Académico Numerario de la RAMPV/EHMEA; AC: Académico Correspondiente; AE: Académico Electo):

Dr. Euclides N. Sabino Sabino (AE)
Profesor Agregado de Fisiología, UPV/EHU

Prof. David Hallett Russell
Profesor Lengua Inglesa, UPV/EHU

Dr. Eduardo Arilla Ferreiro
Catedrático de Bioquímica, Univ. Alcalá.

Dr. Fco. Javier Goiriena de Gandarias (AN)
Catedrático de Estomatología, UPV/EHU

Dr. Paulo Flavio Silveira
Director Investigación, Instituto Butantan
Sao Paulo (Brasil)

Dr. Gustavo A. Ortiz Urdiain (AN)
Catedrático de Histología, Univ. Salamanca

Prof. Clara Eugenia Sánchez (AC)
Profesora y Directora, EU Enfermería, UPV/EHU.

Dr. Juan J. Goiriena de Gandarias (AN)
Catedrático de Fisiología, UPV/EHU

Dr. Jon Irazusta Astiazarán
Catedrático de Fisiología, UPV/EHU

Dra. Blanca M^a Fernández Fernández (AC)
Profesora Titular de Fisiología, UPV/EHU

Dr. Antonio Baroja Bengoetxea
Profesor Titular de Fisiología, UPV/EHU

Dra. Montserrat Barranquero Arola
Catedrática de Estomatología, UPV/EHU (AC)

Dr. José Ignacio Soler Ruiz (+) (AC)
Profesor de Estomatología, UPV/EHU

Dr. Juan Antonio González González
Catedrático de la UPSA,
Presidente Honorario, RAM Salamanca

Dr. Luis Casis Saenz (AN)
Catedrático de Fisiología, UPV/EHU.

NOTA: DADO QUE LOS OPÚSCULOS FUERON EDITADOS POR SEPARADO, EL ORDEN DE PRESENTACIÓN EN ESTA OBRA SERÁ:

OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA

VANADIO

ZINC

SELENIO

YODO

HIERRO

FLUOR

COBRE

BORO

SILICIO

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

**OLIGOELEMENTOS PROTECTORES
DE LA INSULINA**

(SEGUNDA EDICIÓN)

por

JM de Gandarias, EN Sabino, JA González, JI Azkuna, MC Fernández

2008-2009

MMVIII-MMIX

PRÓLOGO

La motivación que nos anima-impulsa a elaborar este Manual es la constatación-advertencia de los riesgos que a lo largo de nuestra existencia puedan acaecer a causa de nuestra dieta, sobresaliendo entre otros la aparición de *DIABETES MELLITUS- SÍNDROME METABÓLICO*, con sus principales rasgos-características: *obesidad, alteraciones cardiovasculares, e incremento de la glucemia*.

Esta situación irregular nos motiva a corregir estas circunstancias, aplicando dieta(s) conveniente(s), que contenga(n) nutrientes con una composición lo más atinada posible.

Llegando a esta decisión y con los conocimientos actuales, nos permitimos señalar que si acertáramos en nuestra elección dietética, se obtendría una mejora o cuando menos cierta prevención del problema presente.

Y nuestra decisión motiva la presentación de lo que, actualmente, *ya*, se consideran ciertos productos muy activos en el campo de la nutrición, cuáles son los siguientes oligoelementos:

CROMO (Cr)

MAGNESIO (Mg)

MANGANESO (Mn)

VANADIO (V)

ZINC (Zn)

CROMO (Cr)

JM DE GANDARIAS, EN SABINO, JA GONZÁLEZ, JI AZKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS FÍSICOQUÍMICOS DE INTERÉS

III. FUENTES DE CROMO EN LA NATURALEZA

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

V. HOMEOSTASIS DEL CROMO

A1. *ABSORCIÓN INTESTINAL*

A2. *ABSORCIÓN POR INHALACIÓN*

A3. *ABSORCIÓN PERCUTÁNEA*

B. *CIRCULACIÓN*

C. *DISTRIBUCIÓN Y DEPÓSITO DEL CROMO*

D. *EXCRECIÓN Y EVALUACIÓN DEL CONTENIDO TOTAL DE CROMO (CTCr)*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA DEL CROMO

A. *Cr y METABOLISMO DE CARBOHIDRATOS*

B. *Cr y METABOLISMO DE LAS GRASAS*

C. *Cr y METABOLISMO DE PROTEÍNAS*

D. *Cr y METABOLISMO DE NUCLEOPROTEIDOS*

VII. DEFICIENCIA DE CROMO

VIII. TOXICIDAD

A. *TOXICIDAD AGUDA*

B. *TOXICIDAD CRÓNICA*

B1. *DERMOPATÍAS*

B2. *CÁNCER DE PULMÓN*

B3. *PATOLOGÍA ASOCIADA*

IX. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

El cromo, *oligoelemento esencial*, es un metal de transición ampliamente distribuido, aunque a mínimas concentraciones, en los tres reinos: suelo y aguas; plantas y animales. La levadura de cerveza, granos enteros, ostras, patatas e hígado figuran entre los alimentos más ricos en cromo.

Las primeras revelaciones sobre el interés biológico de este oligoelemento datan de **1957**, cuando Schwartz y Mertz comunicaron que un compuesto denominado **Factor de tolerancia a la glucosa (FTG)** detectado en riñón de cerdo era capaz de corregir la **hiperglucemia** o *intolerancia a la glucosa* de ratas sometidas a una dieta cuyo único aporte proteico era la levadura. En **1959**, estos mismos autores cosecharon otro éxito experimental al identificar que era el cromo el ingrediente activo del **FTG**, capaz de prevenir dicha *situación simildiabética*; y más aún, Mertz y cols (**1974**), redondearon este asunto al puntualizar que era el **chromo trivalente** o **Cr (III)** la verdadera forma activa de este elemento como componente del **FTG**. y en ese mismo año, se desveló que el **FTG**, además de **chromo**, contenía el tripéptido: **niacina y glutatión (glicil-cisteinil-glutamato)**.

Posteriormente, Yamamoto y cols (**1987**) aislaron a partir de hígado de conejo el **LMWCr** (“**Chromo de bajo peso molecular**”), más conocido actualmente como **chromodulina**, ampliamente distribuida en los mamíferos, cuyo principal efecto es mantener a un nivel molecular adecuado (Vincent, **2000**) los metabolismos de carbohidratos y grasas (v. aps. **II** y **VI**). Por lo demás, la **chromodulina** y el **FTG** ejercen efectos biológicos semejantes.

Su importancia en nutrición quedó sellada firmemente por Jeejeebhoy a partir de **1977**, al desvelarse una deficiencia en cromo y cierto grado de intolerancia a la glucosa en pacientes sometidos a nutrición parenteral total (**NPT**), que remitía tras recibir la administración de suplementos de este mineral. Muy relacionado con cuanto venimos describiendo, Anderson y cols en **1983**; y Anderson en su excelente revisión de **1995**, ratifican que la *suplementación de cromo* en humanos *potencia la acción de la insulina* (v. ap. **VI**).

Otra aportación extraordinaria sobre la **esencialidad del cromo** quedó reseñada en una revisión sobre este oligoelemento publicada por Mertz en **1993**. Por su parte, Gunton y cols (**2001**) constataron los beneficiosos efectos del cromo sobre: *la tolerancia a la glucosa y el metabolismo lipídico* durante el embarazo.

La toxicidad por ingestión del **Cr (III)** resulta excepcional (v. ap. **VIII**). Surge, en cambio, en personas expuestas a contactos con *ácido crómico y derivados*; o a *la inhalación de aire alta-*

mente concentrado en cromo, circunstancias que a largo plazo pueden causar desde dermatitis a cáncer de pulmón (v. ap. V-A).

En todo caso, merecen consignarse ciertos datos de Stearns y cols (1995) respecto a la toxicidad del **picolinato de cromo**, capaz de inducir mutaciones genéticas en animales y en humanos (v. ap. VIII), ya que a lo largo de su actividad induce una liberación del *ión hidroxilo* (HO^\cdot), el más temible de las *especies reactivas de oxígeno* (ROS), también llamadas *radicales libres de oxígeno* (RLO); lo que felizmente no acaece con el uso de otros compuestos de **cromo**: nicotinato, tricloruro y hexaclorhidrato.

II. DATOS FISICOQUÍMICOS DE INTERÉS

En estado natural, el **cromo** no se halla como tal elemento (Cr) sino en forma de sales. El mineral más rico en cromo trivalente es la **cromita** o **pedra ferrocrómica** (FeOCr_2O_3).

Peso atómico del Cr, **51,99**; núm. atómico, **24**. Isótopo de larga vida: ^{51}Cr (27,8 días), el más utilizado.

$$\text{nmol} \times 52 = \text{mcg}, \text{mcg} \times 0,2 = \text{nmol}$$

Estados de oxidación: (0); (II) o Cr^{2+} ; (III) o Cr^{3+} , el más estable; y (VI) o Cr^{6+} , fácilmente difusible y nocivo, por ser un extraordinario alergeno, causante de graves dermopatías; dotado, además, de alto poder hiperoxidante, cuya incidencia comporta un alto riesgo para la integridad-funcionalismo de la membrana celular. Sirva como ejemplo el de las neuronas; o, más constatable aún, el de células como los eritrocitos o glóbulos rojos, muy sensibles a los agentes hiperoxidantes, cuya membrana sucumbe fácilmente, soltando su *hemoglobina*, pigmento respiratorio vital y *garante del mecanismo fisicoquímico de la respiración a condición de que permanezca en el interior de dichas células*.

El cromo como metal o sus aleaciones, así como sus sales trivalentes (III) son sustancias poco tóxicas, exceptuando el picolinato de cromo (v. aps I y VIII). El mineral más rico en cromo trivalente es la **cromita** o **pedra ferrocrómica** (FeOCr_2O_3).

Por contra, las sales hexavalentes (VI), cromatos y dicromatos, de: bario, calcio, estroncio, plomo y zinc, son poderosos agentes mutágenos-carcinógenos.

Contenido total de cromo (CTCr), **2-5 mg/70 Kg** de peso = **30-75 mcg/Kg**. El CTCr, máximo en el neonato, desciende con la edad (Mertz, 1997) en los diferentes medios del organismo, salvo en el pulmón.

III. FUENTES DE CROMO EN LA NATURALEZA

Con alto contenido en cromo, **> 40 mcg/100**: nueces, pistacho, cacahuet (maní), pomelo, levadura de cerveza, remolacha, pimienta negra, germen de trigo; yema de huevo hígado, carnes rojas; ostras, pescados azules.

Entre **10-40 mcg/100 g**: melazas, jugo de cítricos, patatas, arroz integral, margarina, miel, legumbres; mariscos, mantequilla, vísceras.

Con **< 10 mcg/100 g**: granos de cereales (trigo, centeno, cebada, avena, arroz), legumbres y frutas; pescados blancos, carnes, huevos.

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

No hay datos concordantes a este respecto, hay riesgo de insuficiencia con aporte **< 40 mcg (1,6 nmol)**. La "Food and Nutrition Board" (*Oficina de Alimentos y Nutrición*) estima unos requerimientos entre **50-200 mcg/día**, aunque esta segunda cifra parece un tanto exagerada a la luz de los datos actuales sobre toxicología del cromo. En Norteamérica, el contenido general de cromo en la dieta de los adultos resultaría insuficiente, (1995), ya que ronda los **15 mcg/1.000 Kcal**. Ducros (1992) señala que el requerimiento de cromo es mucho menor si se consume **levadura de cerveza**; pues dada su abundancia en este oligoelemento; bastaría, entonces, con un aporte tan solo de **2-10 mcg**.

Tabla 1.— Requerimientos dietéticos humanos de cromo
(mcg/día)

Niños 0-1 años	Niños 1-6 años	Mujeres	Hombres
10-40	20-60	60-120	60-200

V. HOMEOSTASIS DEL CROMO

En este control participan: la *absorción intestinal*, destacando la prioridad de absorción del cromo (VI) por su fácil difusión a través de la membrana de cualquier célula; la *evacuación fecal*, *excreción biliar* y *expulsión urinaria*. También merecen consignarse la *absorción pulmonar* y la *absorción cutánea* (v. ap. VIII). Merece consignarse la aseveración de Mertz (1997), el prestigioso nutricionista, al constatarse-confirmarse el *descenso por la edad en los niveles de cromo en: plasma/suero, pelo y sudor*.

A₁. ABSORCIÓN INTESTINAL

Los compuestos de cromo (VI), productos generalmente muy tóxicos, se absorben fácilmente a nivel del colon por **difusión simple** a través de la *membrana con ribete en cepillo* de los **enterocitos**. Los compuestos de cromo (III) se absorben (v. fig. 1) por **transporte mediado**, probablemente a cargo de una proteína característica de membrana. Podría pues por tanto, afirmarse que *de dicho oligoelemento se absorbe peor el cromo (III) que el cromo (VI)*, aunque deba proscribirse la ingesta de este último por su toxicidad (v. aps. II y VIII). La **chromodulina** (v. aps. I y II) parece que se absorbe por **transporte activo**. Su porcentaje de absorción guarda relación inversa con la magnitud de su aporte. Con ingesta superior a los **40 mcg** de cromo trivalente, la

absorción no sobrepasa el **0,5%**. Experimentalmente, favorecen la absorción intestinal de cromo: vitaminas, *niacina* (vit. **B₃**) y *ácido ascórbico* (vit. **C**); así como los aminoácidos *metionina* e *histidina*.

Asimismo, en *diabéticos tipo I* (insulinodependiente) se han demostrado incrementos en la absorción de cromo notablemente superiores a los hallados en personas normales y *diabéticos tipo II* (no insulinodependientes).

Dificultan su absorción: los fitatos, álcalis, dietas ricas en azúcares sencillos (monosacáridos, disacáridos), glucagon, hierro, vanadio, zinc.

Aunque las formas orgánicas del cromo son las que mejor se absorben, su distribución por el organismo apenas es provechosa, ya que se excretan rápida y cuantiosamente por la bilis. Consecuentemente las formas deseables en que debe administrarse el cromo para su absorción son: cromo (**III**), **Cromodulina** y **quelatos**. Repetimos, que *por su toxicidad* (v. ap. **VIII**) *debe evitarse la ingestión de la forma hexavalente o cromo VI*.

A2. ABSORCIÓN POR INHALACIÓN

Es la vía de ingreso más importante según la actividad laboral: acaece, mayoritariamente, en ambientes polucionados con compuestos crómicos, afectando sobre todo a soldadores y cromadores de industrias metalúrgicas. Los cromadores corren el riesgo de inhalar burbujas con *alto contenido en compuestos de cromo*, desprendidas por las operaciones de cromado en **baños electrolíticos calientes**: pues la profundidad que alcanza la penetración de estas burbujas y/o de

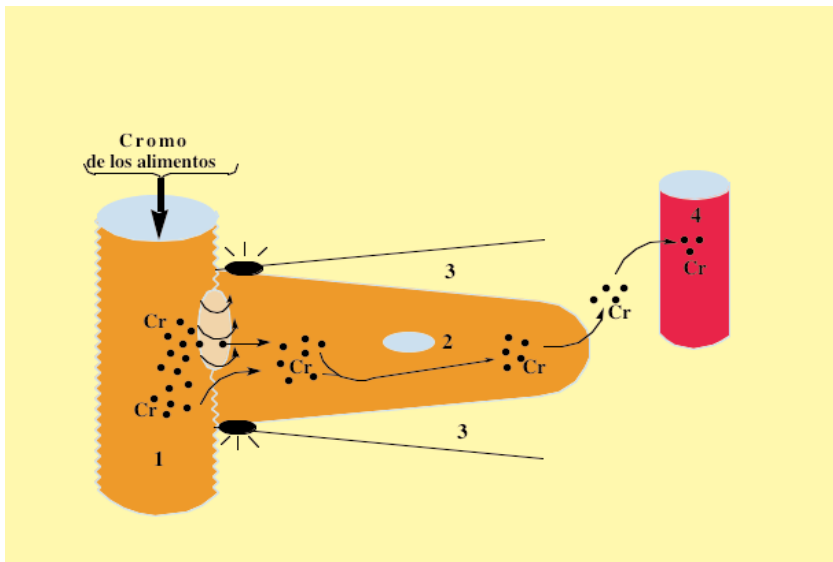


Fig 1.— Absorción de cromo. Consúltese texto (v. ap. V-A)

partículas contaminadas depende de su tamaño e hidrosolubilidad así como de su retención en el árbol traqueobronquial.

A3. ABSORCIÓN PERCUTÁNEA

También los compuestos de cromo hexavalentes se absorben mejor que los trivalentes a través de la piel intacta. La absorción por tal vía puede afectar a curtidores de pieles; y asimismo, a personal de la construcción, ya que el cemento contiene ciertas proporciones de sales de cromo hexavalentes, causantes de la denominada *sarna del cemento* (v. ap. VIII). Los compuestos crómicos hexavalentes penetran en las células epiteliales por difusión y/o por fagocitosis, en donde, parcialmente, son reducidos a compuestos crómicos trivalentes; el resto de compuestos hexavalentes accede a la sangre, con riesgo de incorporarse a los hematíes, en donde se unen a los hematíes-hemoglobina (v. ap. siguiente).

B. CIRCULACIÓN

Tras su rápida absorción, el **cromo** es detectable en sangre a los **10-15** min de su ingestión; y circula en suero-plasma a la concentración de **0,04-0,43** mcg/L (**0,76-8,2** nmol/L), ligado en su mayor parte (> **60** %) a la **transferrina** o **siderofilina**; y en escasa proporción, a la **albúmina**, **globulinas** α y β y **chromodulina**; y un mínimo, que apenas roza el **5%**, en forma libre.

Rabinowitz (1980) ha detectado una hiperchromemia en diabéticos tipo **I** con valores de **1,7** mcg/L, frente a **1,1** mcg/L en hombres normales. El cromo **VI** (**tóxico**) accede a los hematíes - como a cualquier tipo de células - en su habitual fácil paso por difusión simple a través de las membranas (v. ap. V-A3), transformándose en cromo **III**, ligándose a la porción proteica de la **hemoglobina (Hb)**, alcanzando una concentración próxima a la del suero-plasma. La **hemoglobina glicosilada desciende por deficiencia en cromo**, lo que reseñamos como una **cuidadosa advertencia sanitaria**.

Obviamente las concentraciones sanguíneas de cromo son significativamente más altas en curtidores de pieles y trabajadores de industrias de cromado y aleaciones de metales. En todo caso, conforme opina Mertz (1969), las concentraciones de cromo en sangre no reflejan con tanta fiabilidad su estado nutricional o contenido total de cromo (**CTCr**) en el organismo como los valores de cromo en pelo y orina.

C. DISTRIBUCIÓN Y DEPÓSITO DEL CROMO

Sobre la distribución (v. tabla 2) y depósito del cromo, conviene recordar que sólo el **Cr (VI)** penetra en las células por simple difusión (v. ap. A1), tras lo cual se transforma en las mitocondrias en **Cr III**; el cual, junto con la **chromodulina** (v. aps. I, II y VI) constituyen su principal forma de almacenamiento. Así y todo, conviene repetir-resaltar que el *pelo* y la *orina* (v. siguiente apartado) *constituyen mejores muestras que el plasma-suero sanguíneo para la evaluación del contenido total de cromo (CTCr) en el organismo*.

Tabla 2.— Distribución del cromo, según Anderson (1987)

	mcg/100		ng/100
Hueso	80-90	Músculo	30-35
Pelo	50-80	Pulmón	25-30
*Orina (mcg/L)	0,5-5	Riñón	15-30
		Hígado-bazo	10-20
		**SNC	5-10

*. Véase excreción (ap. V-D).

** Dentro del sistema nervioso central (10), el Cr se deposita, especialmente, en el núcleo caudado

Sus formas de almacenamiento conocidas son: la **cromodulina de bajo peso molecular (LMWCr)** y otros polipéptidos.

La retención en los depósitos de los compuestos de cromo es muy variable de unos a otros órganos y tejidos: los *tejidos celular subcutáneo y muscular retienen al cromo solamente durante 10-15 días, mientras que el bazo e hígado lo retienen hasta 10-12 meses, respectivamente.*

D. EXCRECIÓN Y EVALUACIÓN DEL CONTENIDO TOTAL DE CROMO (CTCr)

Conviene *puntualizar esta cuestión. Si nos referimos al cromo no absorbido por el intestino (v. ap. A1), obviamente, su eliminación directa y prácticamente única cursa por vía fecal.*

Ahora bien, respecto al cromo absorbido, a cuyo asunto nos referiremos, *desde ya, exclusivamente, su excreción cursa, mayoritariamente, por vía urinaria: la filtración glomerular del cromo no ligado a proteínas es tan cuantiosa que, aunque la subsiguiente reabsorción tubular alcance altas proporciones, su expulsión final por orina representa más del 75 % del total eliminado. Habitualmente, se expulsan por orina 0,5-0,10 mcg de cromo/24 horas en un varón normal.*

En curtidores de pieles, en cambio, se han detectado niveles de cromo en orina tres - cuatro veces superiores a los de personas no contaminadas. Asimismo, según refiere Anderson (1987), la expulsión de cromo aumenta por orina en las siguientes situaciones: diabetes tipo I, sobrecargas de glucosa, infecciones agudas, traumatismos físicos y esfuerzos intensos. Desciende en cambio, la tasa de cromo en orina de los pacientes sometidos a hemodiálisis. Por todo ello, consideramos que la determinación de cromo (III) en orina es un buen marcador del estado nutricional y metabólico y del contenido total de cromo (CTCr) en el organismo. Y según Brune y cols (1993), también es otro índice sensible del CTCr, la relación cromo/creatinina en orina, cuyos valores normales se estiman en 0,4-1 nmol de Cr/mol de creatinina.

Por vía digestiva (biliar y fecal) se expulsa un **10-15 %** del *total de cromo absorbido*; pues lo concerniente al cromo no absorbido, ya ha sido referido al inicio de este mismo apartado. La *bilis representa un medio de excreción de cromo importante*. Referimos a este respecto un ejemplo transcrito por Shils (1994): “tras administrar por vía oral a ratas un preparado de ^{51}Cr - acetilcetonato se apreció una absorción del **40 %**, valor superado por una eliminación por la bilis del **45 % de cromo**”. Esto significa que aunque los preparados orgánicos se absorben mejor que los inorgánicos, *su distribución es poco provechosa, eliminándose pronta y cuantiosamente por la vía biliar*.

Otra vía de eliminación de cromo es la sudoral, poco significativa en personas con vida sedentaria, pero que puede alcanzar valores notables en otras que efectúan ejercicios violentos y llegan a transpirar copiosamente.

Para completar este asunto, mencionamos también las *pérdidas de cromo por pelo y uñas*. Conviene subrayar que el pelo y uñas son un importante depósito de cromo con un valor de **0,08-25 mcg/100 g**. Hambidge y cols (1968) apreciaron una disminución del contenido en cromo del pelo en niños con **diabetes tipo I**, denotando otro tanto Rabinowitz y cols (1980) en **diabéticos adultos tipo II**.

*Insistimos en que la valoración del cromo en pelo junto con la de orina antes descrita (v. ap. B) puede servir para la estimación del contenido total de cromo (CTCr) en el organismo con más fiabilidad que la valoración de cromo en suero-plasma. Asimismo, es también un buen indicativo del CTCr según Brune y cols (1993), la relación cromo/creatinina en orina, cuyos valores normales se estiman en **0,4-1 nmol Cr/mol de creatinina**.*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA DEL CROMO

Múltiples referencias científico-clínicas sostienen que el Cr (III) desempeña un rol significativo en los metabolismos de carbohidratos, grasas, proteínas y nucleoproteidos. Vincent (2000) sostiene que el incremento de la resistencia a la glucosa por el cromo se efectúa mediante la cromodulina (v. aps. I y II) o cromo-complejo de bajo peso molecular (LMWCr), puesto que estimula la actividad del enzima tirosina quinasa del receptor de insulina (v. un ampliación de estos datos en el apartado siguiente).

A. CROMO Y METABOLISMO HIDROCARBONADO

Mertz (1969) demostró que el cromo es un agente potenciador de la **insulina** y un componente activo del complejo **FTG**, integrado por **cromo (III)**, **niacina** y **glutación** (glicina-cisteína-ácido glutámico). El **FTG** potencia la metabolización de la glucosa en los adipocitos, pero no supe a la insulina sino que se limita a incrementar su acción. Esa demostración por Mertz de que el cromo potencia el efecto de la insulina reforzó el criterio sobre el importante papel del cromo, no sólo en el metabolismo de los carbohidratos sino también en el de las grasas y proteínas.

En la actualidad hay que consignar también el efecto biológico del cromo como componente de la **cromodulina** (v. aps. I, II y VI) o **cromo-complejo de bajo peso molecular (LMWCr)**,

aislado por Yamamoto y cols (1987), a partir de *hígado, riñón, hemáties, orina y heces fecales, con efectos comparables a los del FTG*. Dichos autores japoneses atribuyen, además, a la **cro-modulina** otras dos misiones importantes: una, como transportador del cromo; otra, como agente desintoxicador, al facilitar la expulsión del exceso de cromo.

Muy relacionado con lo descrito precedentemente, Anderson y cols (1983) y Anderson (1995) ratificaron que la *suplementación de cromo en el hombre potencia la acción de la insulina* (v. ap. I), tanto en lo concerniente a utilización de la glucosa y síntesis de grasas como en lo referente a penetración de aminoácidos en hepatocitos y células musculares (miocardio, diafragma), lo que viene siendo interpretado de diversas maneras: una, que el efecto se debería a que el cromo configura complejos como **FTG** y/o **cro-modulina**, favorecedores de la interacción entre insulina y sus receptores; otra, que el cromo podría incluso intervenir regulando la síntesis de un factor potenciador del efecto insulínico.

LA ACTIVACIÓN DE LA TIROSINA-KINASA Y SU BENEFICIO

Una interpretación más reciente sobre el efecto protector de la insulina por el cromo, invocado desde el apartado I, es la aportación científica de Vincent (2000), quien tras sus concienzudas investigaciones en ratas, sostiene que *el rol más característico de la cromodulina, situada en el citosol y núcleo de las células insulinosensibles, resulta una estimulación intensa de la actividad de la tirosina quinasa*. Esta enzima transmembrana de los receptores de insulina, que asienta en las mencionadas células insulinosensibles, consta de dos subunidades: externa, α , para unión con la insulina; e interna, β , que es su sitio activo, o lugar en el que se efectúa la **autofosforilación de la tirosina** o **activación de la tirosina quinasa**.

Una vez expuestos los datos precedentes, podrá comprenderse mejor el siguiente proceso: lo consabido normalmente es que cualquier ascenso significativo de la *glucemia incrementa la emisión de insulina a la sangre, que dirigiéndose a sus receptores y uniéndose a la subunidad α , promueve un cambio conformacional activadora de la autofosforilación de la tirosina* en el citado sitio activo de la subunidad β del enzimática, lo que constituye un beneficio metabólico singular.

Tras la activación de la *tirosina quinasa* se efectúa el traslado del **transportador 4 de glucosa (GLUT 4)** desde las *vesículas citoplásmicas* (Guan y cols. 2000) a la *membrana celular*, lo que propicia, a su vez, la captación de glucosa por **fibras musculares y adipocitos**, pero no por **hepatocitos y neuronas**, contribuyendo así a una *merma de la proporción de glucosa circulante en el plasma sanguíneo*. Este proceso resultaría, fomentado significativamente por el **cromo**, a través de la **cro-modulina**, típica-característica potenciadora del efecto insulínico. En opinión de Vincent, una vez que la glucemia desciende hasta valores normales, la **cro-modulina** *saldría de las células insulinosensibles* al haber cumplido, ya, su misión; opinión que se ve reforzada por el simultáneo incremento concomitante de cromo en orina de los animales de experimentación utilizados.

Conviene reiterar, una vez más, que la insulina no influye en la entrada de glucosa en hepatocitos y neuronas, pero sí favorece la incorporación de aminoácidos a los hepatocitos (v. ap. C).

En cualquier caso, repetimos que su correlación positiva *con la insulina concede al cromo un protagonismo beneficioso-singular en el metabolismo de los carbohidratos, grasas, proteínas y nucleoproteínas* (v. aps. **I**, **II** y **VI**).

Otros hallazgos de investigación y clínicos permitieron valorar positivamente el rol del cromo en el metabolismo de los carbohidratos: primeramente, la intolerancia a la glucosa (v. ap. **I**), coincidente con bajos niveles de cromo en ratas, atribuida a la falta del *factor de tolerancia a la glucosa (FTG)*, rico en *cromo trivalente*, aislado por Schwartz y Mertz (1959). Posteriormente, un hallazgo análogo de carencia en cromo y de *intolerancia a la glucosa* en pacientes (v. ap. **I**) que recibían nutrición parenteral total (**NPT**), seguida de una significativa corrección tanto en animales como en personas con las condiciones patológicas referidas tras recibir suplementos de este oligoelemento, lo que *reforzó el criterio que valoraba la importancia de este mineral en el metabolismo de carbohidratos*.

B. Cr Y METABOLISMO DE LAS GRASAS

En lo referente a las grasas se demostró experimentalmente que la *asociación cromo-insulina* promueve el *aprovechamiento de la glucosa para la síntesis de ácidos grasos*. Pero además, hay hallazgos experimentales en ratas y determinaciones en suero de personas que incluso permiten postular cómo la administración de suplementos de cromo (Anderson, 1997-b) ejerce un influjo beneficioso sobre cualquier organismo al incrementar los niveles de **HDL**-colesterol (el bueno) y descender los de **LDL**-colesterol (el malo), *previsión defensora frente al riesgo de formación de placas ateroscleróticas*.

*Lo recién descrito resulta reforzado por el hecho indiscutible de que la deficiencia en cromo repercute indudablemente en una situación semejante a la de una **diabetes mellitus** con su hiperglucemia, glucosuria, incremento en la tasa de ácidos grasos libres en plasma; y que la suplementación con cromo mejora radicalmente esta penosa situación al potenciar la acción biológica correctora de la insulina.*

C. Cr Y METABOLISMO DE PROTEÍNAS

En cuanto al metabolismo de proteínas, basta reseñar que el cromo potencia el efecto de la insulina, incrementando *consecuentemente la penetración de aminoácidos en hepatocitos y fibras (células) musculares de miocardio y diafragma, como señalabamos en el apartado anterior. Y se ha constatado, además, que el cromo reactiva el crecimiento y corrige el balance negativo del nitrógeno, efectos que evidencian una influencia positiva (biosintetizadora) de este mineral sobre el metabolismo proteico.*

D. Cr Y METABOLISMO DE NUCLEOPROTEÍNAS

De otra parte, junto al hallazgo por Wacker (1959) de abundantes proporciones de cromo en los nucleoproteidos, Ohba y cols (1986) han demostrado que el **Cr (III)** se fija al *modelo de transcripción propiciando la biosíntesis de RNA* a partir de **DNA**, *mientras que el cromo (VI)*

opera como inhibidor de tal proceso. En consecuencia, se postula, si el cromo (III) intervendría en la expresión génica (síntesis) de un factor (una molécula) capaz de potenciar la acción biológica de la insulina.

En cualquier caso, repetimos que no es el cromo, sino la asociación cromo-insulina o *conjunto que favorece los efectos biológicos, pues hay un hecho concreto, que ni el cromo ni la insulina por separado el uno de la otra son capaces de efectuar las acciones tan significativas que venimos describiendo en este apartado; y que ambas sustancias siempre ejercen sus efectos cuando operan asociadas.*

VII. DEFICIENCIA EN CROMO

En el ratón transgénico diabético se constata una deficiencia tisular en cromo con intolerancia a la glucosa, que se *manifiesta por hiperglucemia e hiperinsulinemia y que remite a límites normales tras la administración del Factor de tolerancia a la glucosa (FGT).*

En la **diabetes tipo I** se aprecia una **hipercromemia basal**, pero no, en la **diabetes tipo II**.

Sumarizando, todo lo referido hasta ahora, subrayaremos que en la **diabetes tipo I** se denota: un aumento de la absorción intestinal de cromo (v. ap. **V-A**), *hipercromemia basal* (v. líneas precedentes) con el correspondiente incremento en la concentración de cromo en la orina (v. ap. **V-C**).

Otra deficiencia importante de cromo e intolerancia a la glucosa fueron detectadas en pacientes que recibían nutrición parenteral total (**NPT**); y que remitían significativamente de esta patología tras administrarles suplementos de cromo, lo que reforzó el criterio que valoraba la importancia de este oligoelemento en el metabolismo de los carbohidratos.

Otro dato a consignar es el **papel protector** de los suplementos de cromo en los seniles, especialmente en los que padecen *diabetes tipo II* (no *insulinodependiente*).

Otras patologías que cursan con deficiencia en cobre son: las afecciones cardiovasculares que cursan con hiperlipidemia y placas de ateroma; infecciones agudas; traumatismos, estrés y grandes esfuerzos físicos (v. ap. **V-C**), en que hay elevadas pérdidas de cromo por orina.

VIII. TOXICIDAD

El **cromo metal** o **Cr (0)** y sus aleaciones así como el **Cr (II)**, el **Cr (III)** y/o sus sales son poco tóxicos (v. aps. **I** y **V**). A lo más, el **cromo (III)** y sus sales pudieran ocasionar alguna *dermatosis banal* por contacto cutáneo o por algún discreto trastorno digestivo. En cambio, el **cromo (VI)** y sus compuestos hexavalentes son los auténticos productos tóxicos. Son sustancias que se absorben fácilmente por difusión simple y/o por fagocitosis. Su *toxicidad* puede causar **dermatopatías** y diferentes grados de **patología respiratoria** (v. ap. **VIII-B**)

Afortunadamente, la dosis letal de **cromo (III)** dista mucho de la recomendada en los requerimientos dietéticos (v. ap. **IV**): frente a **100-150** mcg de **cromo (III)**, de una dieta considerada ya

de alto contenido en este oligoelemento, la dosis letal se estima en unos **5 mg/Kg** de peso; basta también *señalar, a título de muestra, que la dosis letal en cánidos asciende a 0,5 g/Kg* de peso.

La toxicidad afecta, principalmente, al personal de industrias metalúrgicas dedicadas: a la producción de aceros cromados, soldaduras y/o aleaciones del mineral de cromo con níquel, manganeso, cobalto, cobre...; y también al personal a cargo de la producción de cromatos, ácido crómico y otros compuestos químicos utilizados para múltiples fines: cromados, curtidos, herbicidas, fungicidas, colorantes, etc.

A. TOXICIDAD AGUDA

La toxicidad por ingestión es excepcional, salvo por error o intento de suicidio. La toxicidad, surge en cambio:

Por *vía percutánea*, en el personal expuesto al contacto con sales crómicas, productos irritantes y corrosivos, con capacidad de penetración a través de la piel, cunde *una auténtica absorción cutánea del tóxico*: y sus *consecuencias son inmediatas*, por la *producción de necrosis cutáneas*; y *mediatas, con lesiones hepato-renales, principalmente*.

Y por *inhalación* de aire polucionado con alta concentración de cromo, circunstancias que a largo plazo pueden causar un cuadro agudo respiratorio: *irritación acuciante de la mucosa respiratoria, laringotraqueítis, bronquitis, más afectación de diversos órganos, sistemas y aparatos*.

La toxicidad aguda sistémica se acompaña de insuficiencia hepato-renal escalonada.

B. TOXICIDAD CRÓNICA

B1. DERMOPATÍAS

Las partículas de sales crómicas hexavalentes logran penetrar por difusión y/o por fagocitosis en las células epiteliales, acantonándose mayoritariamente en mitocondrias, núcleo, y retículo endoplásmico, reduciéndose-virando el **Cromo (VI)** a **Cromo (III)**. Las lesiones ocasionadas son de dos tipos principales: *cáustico-irritativas* y *alérgicas*.

Las lesiones irritativas se inician como pápulas, sobre todo en las partes laterales de los dedos, generando profundas ulceraciones tórpidas que calan hasta el hueso, denominadas: *úlceras del cromo, chrome holes* (“hoyos del cromo”), *pigeonneaus* (“palominos”).

Asimismo, el personal en contacto habitual con el cromo llega a padecer **rinitis** y **ulceraciones perforantes del tabique nasal**, que recuerdan a las lesiones producidas por tetracarbonilo de níquel.

B2. CÁNCER DE PULMÓN

Los compuestos de cromo hexavalentes, discretamente solubles, como el cromato cálcico (**CaCrO₄**) y el cromato de zinc (**ZnCrO₄**), son mutágenos causantes de los diversos tipos de cán-

cer de pulmón, de los que histopatológicamente se distinguen tres variedades principales: *epiteliomas epidermoides*; *epiteliomas anaplásicos indiferenciados* y *adenocarcinomas*. Los citados *compuestos hexavalentes*, tras acceder a las células se convierten en *compuestos trivalentes* poco difusibles, que al acumularse tienden a ligarse a **RNA-proteínas** en el citoplasma y microsomas; y a **DNA-nucleoproteínas** en el núcleo pudiendo inducir *mutagénesis*, afectando a los mencionados ácidos nucleicos.

B3. PATOLOGÍA ASOCIADA

La más frecuente es la *perforación y ulceración del tabique nasal acompañada de rinitis crónica*, por la *caustividad* del **trióxido crómico**, *polucionante del ambiente en que permanecen los trabajadores*.

Otras afecciones concurrentes son: *traqueobronquitis crónica*; *asma bronquial*; *neumoconiosis* y *fibrosis pulmonar*.

IX. BIBLIOGRAFÍA

Anderson RA, Polansky MM, Bryden NA, Roginski EE, Mertz W, Glinsmann W (1983). *Metabolism*, **32**: 894-9.

Anderson RA (1990). "Nutritional role of chromium in glucose and lipid metabolism of humans", *citado por Collery et al. Metal Ions in Biology and Medicine*

Anderson RA (1995). *Nutrition*, **11**: 83-6.

Anderson RA (1997). *J Am Coll Nutr*, **16**: 404-10.

Anderson RA, Cheng N, Bryden NA, Polansky MM, Chi J, Feng J (1997). *Diabetes*, **46**: 1788-91

Anderson RA, (1997- b). *Regul Toxicol Pharmacol*, **26** (1PT 2: 35-A1).

Anderson RA (2008). *Proc Nutr Soc*, **67**(1): 48-53.

Bagchi D, Bagchi M & Stohs SJ (2001). *Mol Cell Biochem*, **222**(1-2): 149-58.

Bailey MM & Vincent JB (2006). *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **77**(3): 244-9.

Bailey MM & Vincent JB (2008). *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, **83**(1): 27-31.

Bailey MM, Vincent JB & Hood RD (2008). *Biol Trace Elem Res*, **124**(1): 70-82.

Bartlett HE & Eperiesi F (2008). *Ophthalmic Physiol Opt*, **28**(6): 503-23.

Brune D, Aitio A, Nordberg G, Vesteberg O, Gerhardsson L (1993). *Scan J Work Environ Health*, **19**(Suppl 1P): 39-44.

- Clodfelder BJ & Vincent JB (2001). *J Biol Inorg Chem*, **6**(5-6): 608-17.
- Collery Ph, Poirier LA, Manfait M, Etienne JC (1990). 95-99. *John Libbey Eurotext*. Paris.
- Ducros V. (1992). *Biol Trace Elem Res*, **12**: 65-7.
- Gandarias JM de, Silveira PF, Sabino E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- Geohas J & Komorowski JR (2007). *Am J Med Sci*, **333**(3): 145-53.
- Guan X, Matte JJ, Trotier L & others (2000). *J Nutr*, **130**: 1274-80.
- Jeejeebhoy KN, Chu RC, Marliss EB, Greenberg GR, Bruce-Robertson A (1977). *Am J Clin Nutr*, **30**: 531-8.
- Leung FY, Galbraith LV (1995). *Biol Trace Element Res*, **50**: 221-8.
- Mertz W, Toepfer EV, Rogimski EE, Polansky (1974). *Fed Proc*, **33**: 227-30.
- Mertz W (1993). *J Nutr*, **123**: 626-33.
- Mertz W (1997). *Nutr Rev*, **55**: 373-5.
- Mertz W (1994). *J Nutr*, **124**(1): 117-9.
- Ohba H, Suketa Y, Okada S (1986). *J Inorg Biochem*, **27**: 179-89.
- Pu D, Vincent JB & Cassady CJ (2008). *J Mass Spectrom*, **43**(6): 773-81.
- Rabinowitz M B, Lein SR, Gonick HG (1980). *Metabolism*, **29**: 355-64.
- Racek J (2003). *Cas Lek Cesk*, **142**(6): 335-9.
- Schwartz K, Mertz W (1957). *Arch Biochem Biophys*, **72**: 515-8
- Schwartz K, Mertz W (1959). *Arch Biochem Biophys*, **85**: 292-5.
- Shrivastava R & Chaturvedi UC (2002). *FEMS Immunol Med Microbiol*, **34**(1): 1-7.
- Singer GM & Geohas J (2006). *Diabetes Technol Ther*, **8**(6): 636-43.
- Stearns DM, Belbruno JJ, Wetterhahn KE (1995). *Faseb J (Federation of the American Societies of Experimental Biology)*, **9**: 1650-7.
- Stearns DM, Wise JP, Patierno SR, Wetterhahn KE (1995).” *Faseb J (Federation of the American Societies of Experimental Biology)*, **9**: 1643-9.

Tan GY & Zheng SS (2008). *Biol Trace Elem Res*, **126** Suppl 1: S69-79.

Vincent JB (2000). *J Nutr*, **130**: 715-18.

Vincent JB (2003). *Sports Med*, **33**(3): 213-30.

Vincent JB (2004). *Biol Trace Elem Res*, **99**(1-3): 1-16.

Vincent JB (2004). *Proc Nutr Soc*, **63**(1): 41-7.

Walsh J (1996). *Nutrition*, Oct-Nov: 84-5.

Wan g XF & Xu LH (2006). *Toxicology*, **228**(1): 16-23.

Wang ZQ & Cefalu WT (2008). *Metabolism*, **57**(11): 1623-4.

Wasser WG, Feldnan NS, Dagati VD (1997). *Ann Intern Med*, **126**: 410.

Yamamoto A, Wada O, Ono, T (1987). *Eur J Biochem*, **165**: 627-31.

MAGNESIO (Mg)

JM DE GANDARIAS, EN SABINO, JA GONZÁLEZ, JI AZKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. DISTRIBUCIÓN DEL MAGNESIO
- III. DATOS APLICATIVOS
- IV. FUENTES Y REQUERIMIENTOS DE MAGNESIO EN LA NATURALEZA
- V. HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO
 - A. *ABSORCIÓN INTESTINAL*
 - B. *CIRCULACIÓN DEL MAGNESIO*
 - C. *EXCRECIÓN DEL MAGNESIO*
- VI. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL MAGNESIO
 - A. *VÍA GLICOLÍTICA*
 - B. *CICLO DE KREBS*
 - C. *OTRAS REACCIONES DEPENDIENTES DE Mg²⁺*
 - D. *Mg²⁺ Y ACTIVIDAD NEUROMUSCULAR*
 - E. *IMPORTANCIA DEL MAGNESIO EN EL REINO VEGETAL*
 - F. *CORRELACIÓN MAGNESIO/POTASIO/CALCIO*
 - G. *CORRELACIÓN MAGNESIO-PTH*
 - H. *ACCIÓN DEL MAGNESIO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR*
 - H1. *Efecto hipotensor*
 - H2. *Infarto de miocardio*
- VII. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL MAGNESIO
- VIII. DEFICIENCIA DE MAGNESIO EN LA ESPECIE HUMANA
 - A. *EXPERIMENTACIÓN EN HUMANOS*
 - B. *OTRAS CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO*
- XI. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

Es el tercer mineral más cuantioso del hueso, donde se asocia con calcio y fosfato. Y junto con el *potasio*, es el catión más abundante en el *líquido intracelular (LIC)*. El magnesio interviene, entre otras, en numerosas reacciones de fosforilación, síntesis, descarboxilación y oxidación. Por ello es que el déficit en magnesio afecta tan intensamente al funcionalismo celular.

El magnesio (Mg^{2+}), análogamente al **Zn** (Gandarias y Sabino, 2008), participa en más de **300** reacciones enzimáticas, por lo que ambos resultan, “a porfía”, a cual más valiosos en el metabolismo celular.

Como componente del pigmento *clorofila* presente en los *cloroplastos*, el magnesio desempeña un *rol* esencial en la *fotosíntesis*, o conjunto de procesos mediante los cuales las plantas verdes consiguen la transformación de simples materiales inorgánicos, pobres en energía en moléculas orgánicas, energéticamente ricas. Todo esto implica la captación de *fonones* por Mg^{2+} a partir de la energía radiante o energía física de la luz, transformable en energía química, bajo la forma de **ATP** y poder reductor (**NADPH** y **ferredoxinas**, “proteínas con núcleo de hierro y azufre”).

Por su condición de componente de la *clorofila* y por su actuación como cofactor en numerosos sistemas enzimáticos vinculados a reacciones de *transferencia-almacenamiento-utilización de energía*, el magnesio desempeña un *rol* crucial para la *creación y mantenimiento* de la vida en nuestro planeta.

Por otra parte, el magnesio resulta indispensable para la formación de *adenosínmonofosfato (AMPc)*, considerado como un segundo mensajero en la actividad hormonal y en la de ciertos neurotransmisores, participando igualmente en la activación de proteínas **G** y en otros pasos de “*cascadas metabólicas*” inherentes a complejos procesos de membrana.

El **Mg** es un poderoso *quelatante*, que configura con el **ATP** un complejo **Mg-ATP**, de trascendente eficacia en el *curso-trama* de las reacciones enzimáticas en que ambos coparticipan.

Sus interrelaciones con otros iones, principalmente calcio y potasio, son hartamente importantes. A pesar de que el calcio es su mayor antagonista, el *potasio*, resulta su principal colaborador-dinamizador. A este respecto, descuellan sus efectos sobre la permeabilidad de membranas; y está demostrada su indiscutible repercusión sobre la conducción nerviosa y contracción muscular subsiguientes.

En los últimos años también se ha insistido sobre la correlación entre *bajos niveles de magnesio/afecciones cardiovasculares*, aunque los datos al respecto sean, por demás contradictorios. En relación con este asunto, lo más convincente resulta que: *la administración endovenosa de magnesio induce un descenso significativo de la presión arterial*.

II. DISTRIBUCIÓN DEL MAGNESIO

El contenido en magnesio de nuestro organismo es de unos **30 mg/Kg** de peso, lo que en un varón normal, de **70 Kg** de peso, totaliza **20-25 g**; y es además un componente tan abundante en el hueso que contiene hasta **69-70 %** del total de magnesio del organismo; y por su parte, el **LIC** (*líquido intracelular*), un **29-30 %**, ubicándose preferentemente en las membranas plasmática, mitocondrial y microsomal; frente al **LEC** (*líquido extracelular*) que contiene solamente el **1 %** del *magnesio total*.

III. DATOS APLICATIVOS

Magnesio (**Mg²⁺**), metal alcalinotérreo

Peso atómico, **24,3**; número atómico, **12**.

Isótopos naturales: **²⁴Mg**, **²⁵Mg** y **²⁶Mg**

Isótopo de larga vida: **²⁸Mg** (**21,4 h**)

mg/dL x **0,411** = mmol/L; mmol/L x **2,43** = mg/dL

IV. FUENTES Y REQUERIMIENTO DE MAGNESIO EN LA NATURALEZA

Contenido máximo, entre **250 y 400 mg/100 g**, en frutos secos: almendras, nueces, cacahuetes, avellanas, pistacho,...

Y en menores proporciones: arroz, trigo, dátiles, higos, espinacas, lentejas,... En el reino animal destacan los productos del mar: atún, mariscos, crustáceos,...

La ingesta diaria se estima en **350-400 mg** diarios, en el hombre; y **275-300 mg**, en la mujer. Su toxicidad por exceso es rara, pues sólo acaece por un aporte de 15 o más g/día.

V. HOMEOSTASIS DEL MAGNESIO

A. ABSORCIÓN DEL MAGNESIO

Mayoritariamente, en yeyuno e íleon. La proporción de magnesio que se absorbe guarda relación con las necesidades del organismo en este mineral; y está en relación inversa con su contenido en la dieta.

La absorción de magnesio, así como las de calcio y fosfato, resultan favorecidas por el **calcitriol** o **1,25(OH)₂-D** e indirectamente por la **PTH** (*parathormona*), estimulante en riñón del paso de **calcifediol** o **25-OH-D** hasta **calcitriol** mediante hidroxilación catalizada por una oxidasa mitocondrial; lo que denota que las lesiones renales comprometen, significativamente, la absorción de calcio y magnesio.

De otra parte, reseñamos el efecto competitivo que ejerce el *aumento de la ingesta de magnesio sobre la absorción de fosfato, que resulta marcadamente restringida. Y lo contrario, la*

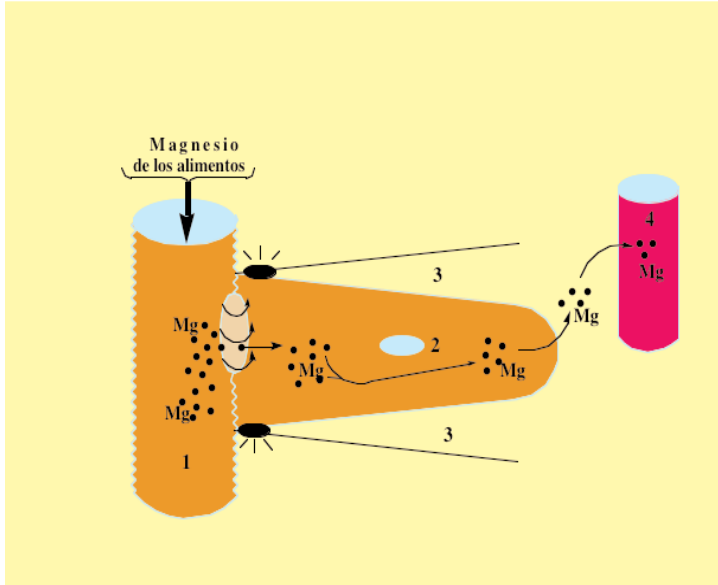


Fig 1.— Absorción de magnesio. Consúltese texto (v. ap. V-A)

restricción dietética de magnesio favorece extraordinariamente la absorción de fosfato. Seguramente, la presencia copiosa de magnesio podría generar complejos con el fosfato que podrían oponerse a la absorción de este último. Precisamente, tal antagonismo en la absorción, recién citado, podría aprovecharse para mejorar la *hiperfosfatemia*, merced-gracias al incremento en el aporte dietético de magnesio.

Entre otras sustancias que favorecen la absorción de magnesio descuellan *lactosa* y *ácido láctico*. Como antagonistas actúan: *fitatos*, *grasas* y, seguramente, la *calcitonina*.

B. CIRCULACIÓN DEL MAGNESIO

Su predominio en el **LIC** (*líquido intracelular*) se refleja por su mayor abundancia en los eritrocitos: **6,60 mmol/L (2,70 mg/dL)**. En el suero: **0,7-1,0 mmol/L (1,8-2,4 mg/dL)**. La mayor parte del magnesio sérico es difusible; y, análogamente al calcio, se encuentra presente en tres formas: *iónica*, como **Mg²⁺ libre**; en *complejos con aniones* (*fosfatos*, *sulfatos*, *citratos*); y/o *unido a proteínas* (*albúmina* y *globulinas*), puesto que no es difusible. La concentración de esta última variante, presente en suero-plasma, depende más de su *escape-salida por vía renal* que de su *ingreso por absorción intestinal*.

C. EXCRECIÓN DEL MAGNESIO

Por vía renal se eliminan diariamente **2-10 mmoles (45-325 mg)** de magnesio. El **Mg²⁺** se filtra en los *glomérulos* y se *reabsorbe*, mayoritariamente, en el *asa de Henle*; y en menor escala, en el *túbulo contorneado distal*, por un *mecanismo de transporte activo*, gracias a la energía aportada por la *hidrólisis del ATP*.

Favorecen la *excreción de magnesio por vía renal los diuréticos y las sobrecargas de sodio y calcio*. Es dudosa, en cambio, la influencia de la **PTH** sobre la reabsorción renal de magnesio.

Otras vías de eliminación de magnesio son: biliar, fecal y cutánea; por la piel llegan a perderse importantes *proporciones de magnesio a causa de intensa sudoración*.

VI. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL MAGNESIO

La concentración de magnesio libre en el citosol es de unos **2,5 mg/dL (# 1 mmol/L)**, que resulta óptimo para su desempeño como cofactor de numerosos sistemas enzimáticos operantes dentro de las células, por lo que tiende a *mantenerse constante* hasta en situaciones de *hipo e hipermagnesemia*. Dicha constancia podría atribuirse - cual es en el caso del calcio, a un “peloteo” entre el Mg^{2+} del citosol y el de las *membranas* - operante en virtud de *sistemas antiporte y/o de cotransporte*: unos, actuantes en la *membrana plasmática mediante un intercambiador Na^+ - Mg^{2+}* , por el que gracias al gradiente electroquímico del Na^+ entrante al citosol se *aporta energía suficiente para expulsar Mg^{2+} al medio pericelular, decayendo consecuentemente el contenido citosólico de magnesio*; y otros que, a través de la energía aportada por una *proteína quinasa AMPc-dependiente*, operarían mediante *intercambiadores electroneutros Na^+ - Mg^{2+} o H^+ - Mg^{2+}* , cuyo cometido consistiría en bombear Na^+ y/o H^+ del citosol hacia las *mitocondrias*; y Mg^{2+} en el *sentido opuesto*, desde las *mitocondrias al citosol, enriqueciéndose así en magnesio*.

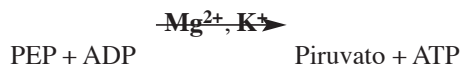
El Mg^{2+} *intracelular, mantenido a una concentración constante*, actúa como *cofactor* en centenares de reacciones enzimáticas (*quinasas, fosfatasas, transferasas,...*), de síntesis/degradación de **ATP**, desempeñando así importantes funciones relacionadas con procesos de *transferencia-depósito-aprovechamiento de energía*. De aquí su importancia total, para los metabolismos de carbohidratos, proteínas, grasas y ácidos nucleicos. ¡*Transcribimos al respecto algunos ejemplos!*.

A. VÍA GLICOLÍTICA

La importancia del Mg^{2+} en esta ruta de los hidratos de carbono se manifiesta, netamente, por las siguientes reacciones:

1) Conversión de fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-bisfosfato, catalizable por la *fosfofructoquinasa*, actuante como *cofactor* el complejo **Mg-ATP**, y que su actividad enzimática no resulte significativa hasta que la concentración de Mg^{2+} en el sistema alcance un nivel comparable o superior al del **ATP**.

2) Por el paso de *fosfoenolpiruvato (PEP)* a *piruvato* opera la *piruvato quinasa*, auxiliada por Mg^{2+} y K^+ como *cofactores*:



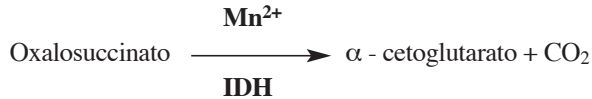
En esta última reacción de la *vía glicolítica*, a cada ión se le atribuye un cometido: que el Mg^{2+} resulta fundamental para la transferencia de fosfato del **PEP** al **ADP**, mientras que el K^{+} colabora por ligazón del grupo carboxílico del **PEP** a la piruvato quinasa.

Conviene señalar que en dicha reacción, como en otras muchas, el Mg^{2+} puede ser reemplazado por el Mn^{2+} ; y que, además, llega a formar un complejo con el **ATP**; en este caso, el **complejo Mn-ATP**, es igualmente capaz de ligarse directamente a la enzima operante.

B. CICLO DE KREBS

Otra intervención del Mg^{2+} , catalizada por la *isocitrato deshidrogenasa (IDH)*, se aprecia en este ciclo aerobio a nivel de la conversión de isocitrato a oxalosuccinato que se sirve del NAD^{+} como coenzima:

Posteriormente, la *isocitrato deshidrogenasa (IDH)* prosigue su actividad catalítica en el curso de una reacción irreversible sobre el oxalosuccinato, descarboxilando a este cuerpo por intervención de Mn^{2+} , pero no de Mg^{2+} :



C. OTRAS REACCIONES DEPENDIENTES DE Mg^{2+}

1) En la hidrólisis del **ATP**; 2), como cofactor optimizador de la **RNA polimerasa** en la biosíntesis de **RNA**; 3), replicación del **DNA** por la *DNA-polimerasa* guiada por el **RNA**; 4), estabilización del **DNA**; 5), operaciones catalizadas por la *piruvato deshidrogenasa* y *α -cetoglutarato deshidrogenasa*; 6), biosíntesis de lípidos; 7), biosíntesis de proteínas.

D. Mg^{2+} Y ACTIVIDAD NEUROMUSCULAR

Por su influencia sobre la permeabilidad de membranas, el magnesio influye significativamente en los procesos de excitación-conducción nerviosa y subsiguiente *contracción muscular*, actuando como relajante/relajador de esta última; *ya que precisamente*, el complejo **Mg-ATP** efectúa-desempeña un rol tan significativo-preciso, tanto en la *relajación muscular* como en la conversión de **actina G** en **actina F**. Y lo opuesto, resultante del efecto del Ca^{2+} como **neto estimulante** para la *contracción muscular*.

E. IMPORTANCIA DEL MAGNESIO EN EL REINO VEGETAL

En los *cloroplastos*, orgánulos de las células fotosintetizadoras, forma parte del núcleo polar del pigmento clorofila de las plantas, constituido por un *anillo porfirínico (tetrapirrólico)* y un átomo de Mg^{2+} . Y que funcionalmente, *el impacto de un flujo de electrones estimula la maquinaria sinteti-*

zadora de la clorofila, promoviendo un incremento en la concentración de Mg^{2+} , seguido de una activación de diversas enzimas: Ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa/Oxigenasa, fructosa 1,6-bisfosfatasa; y otras, que intervienen en la asimilación del carbono, por lo que las plantas verdes sintetizan carbohidratos a partir del CO_2 mediante el titulado ciclo de Calvin.

F. CORRELACIONES MAGNESIO/POTASIO/CALCIO

Las interrelaciones entre estos iones son muy llamativas: a nivel extracelular, se ha constatado que las variaciones en la concentración de uno de los iones se acompaña de variaciones solidarias en otro(s), con particularidades dignas de esclarecer.

Clínicamente, se ha demostrado que la aparición de *hipomagnesemia* induce una *hipocaliemia* (**hipopotasemia**); y asimismo, que un mayor aporte dietético de magnesio, pero no de **potasio**, restituye los valores séricos de ambos iones. No obstante, una deficiencia de ambos iones no se corrige por sí sola a menos que se administre un mayor aporte de Mg^{2+} . Y otro tanto es cuánto se verifica a nivel intracelular.

Y por contra, la deficiencia experimental en magnesio, tanto en humanos como en animales, se acompaña de mayores niveles de calcio en el sistema óseo, así como en la musculatura y otros tejidos blandos. Este cuadro podría atribuirse a una restricción en la eliminación renal del calcio en *pacientes deficientes en magnesio*, pues pese a un mayor aporte dietético de *calcio* continuaban mostrando una baja *excreción* de este mineral en su orina.

Conviene resaltar que el grueso del magnesio celular está unido a fosfolípidos y nucleótidos de membranas, por lo que cualquier deficiencia en este catión repercute sobre la permeabilidad celular; y, por ende, muy especialmente sobre los intercambios iónicos de *potasio*, *sodio* y *calcio*; aunque, las repercusiones no sean del mismo signo, pues la deficiencia en magnesio induce descensos en los niveles intracelulares en **potasio** a cambio de incrementos en **calcio** y **sodio**. Estos hallazgos contribuyen a justificar las *repercusiones clínico-metabólicas* derivadas de la insuficiencia en **magnesio**.

G. CORRELACIONES MAGNESIO-PTH

Es un asunto no bien establecido, aunque exige abordarse. Hace ya años que comenzó a valorarse la **iPTH** (*immunohormona paratiroidea*) circulante en sujetos insuficientes en magnesio y normales, antes y después de la administración de **Mg**. Aunque los datos referidos al respecto no son concluyentes, permiten valorar ciertas estimaciones:

1°. En pacientes *insuficientes* en **magnesio** con intensa *hipomagnesemia*, sus niveles de **iPTH** eran indetectables en suero.

2°. La *administración* de **magnesio** a estos pacientes genera una pronta-marcada elevación del nivel de **iPTH**, seguida de incremento en la **calcemia**.

3°. Muchos pacientes con valores bajos o normales de **iPTH** *circulante* responden a una reiterada administración endovenosa de **magnesio** con elevación casi inmediata de **iPTH** y *magnesemia séricas*, seguidas de un incremento en la **calcemia** bastante demorada.

Estos datos presuponen que la deficiencia de magnesio pudiera resultar más a *causa de un fallo* en su liberación que en la producción de **PTH** (*hormona paratiroidea*) por las *paratiroides*.

Por otra parte, en muchos pacientes y animales hipomagnésicos e hipocalcémicos parece manifiesta la *refractariedad del hueso* a la **PTH**, ya que sus valores de **iPTH** son normales y hasta altos en dichos individuos; y tal circunstancia podría atribuirse a una insuficiente producción de **AMPc**.

H. ACCIÓN DEL MAGNESIO SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Al tratarse de un asunto un tanto controvertido, solamente referiremos lo más concluyente.

H1. EFECTO HIPOTENSOR

El magnesio ejerce un efecto dilatador tanto sobre vasos periféricos como coronarios. *La administración endovenosa de sulfato de magnesio a personas normales promueve un marcado descenso en las presiones sistólica y diastólica, a la vez que un incremento del flujo sanguíneo renal, acompañado de aumento en la concentración en orina del 6-oxo-PGF_{1a}, un metabolito de la prostaciclina.* E igualmente, *se aprecian relajación muscular e hipotensión con incrementos en la concentración de piezas vasculares in vitro.*

H2. INFARTO DE MIOCARDIO

Hay mucha controversia sobre el rol del magnesio en esta afección. Incluso se ha especulado mucho, correlacionando la *deficiencia en magnesio* con la aparición de *disritmias e infarto de miocardio*. Por tal criterio *se ha estimulado la administración endovenosa de preparados de magnesio a pacientes afectados de infarto agudo de miocardio.* Y no obstante, los últimos resultados son poco convincentes aún.

VII. EVALUACIÓN NUTRICIONAL DEL MAGNESIO

El estado nutritivo del organismo respecto al magnesio se calibra midiendo concentraciones de esta substancia en orina, eritrocitos y suero o plasma. Los valores más fiables al respecto son los hallados tanto en orina y eritrocitos como en otras células mononucleadas (leucocitos, linfocitos).

La disminución en los niveles de magnesio en orina y eritrocitos, resultan analíticamente los más precoces en la insuficiencia de este catión.

Tras estas indicaciones, recomendaremos que ante la *sospecha de una insuficiencia de magnesio*, por más que sus niveles en suero sean normales, *convendría analizar repetidamente la concentración de esta substancia en orina y eritrocitos.*

VIII. DEFICIENCIA DE MAGNESIO EN LA ESPECIE HUMANA

Puesto que la deficiencia por carencia de magnesio en la especie humana, resulta rarísima, *habrá de recurrirse a la experimentación en animales y/o personas con ciertas patologías, asociadas a insuficiente incorporación de magnesio o a pérdidas de este oligoelemento por vías renal y/o fecal.*

A. EXPERIMENTACIÓN EN HUMANOS

El *trabajo experimental* que nos viene prestando información fue el acometido por Shils, en **1969**, con **7** voluntarios a los que restringió su aporte dietético de magnesio de **490 mg (20 mmoles)** a **10 mg (0,4 mmoles)**, a lo largo de varios meses; y que al cabo de una semana ya se apreció en la excreción urinaria de magnesio su descenso desde **200-400** a **10-15 mg** diarios; y que otro tanto acaeció en el magnesio de las heces. Asimismo se demostró una caída progresiva en la concentración de magnesio sérico, hasta bajar al **10-30 %** de los valores previos al experimento; en cuanto a la concentración de magnesio en eritrocitos, descendió hasta un **60 %** respecto a los niveles de partida.

Y al cabo de un mes, en la mayoría de los casos se detectaron también trastornos neuromusculares múltiples: *signos de Trousseau y Chuostek, disreflexia, espasticidad, fasciculaciones, espasmos musculares,...* Y respecto a síntomas, destacaron: *anorexia, náuseas y vómitos*, con la correspondiente *debilidad-irritabilidad*.

Y también que, tras unos **40** días surgió en la mayoría de los casos: *hipopotasemia e hipocalcemia*, lo que agravaba su pronóstico más aún.

La *instauración de un aporte dietético normal* de magnesio repercutió beneficiosamente tras pocas horas en sus valores en suero y sobre las alteraciones neuromusculares, excepción hecha del *signo de Trousseau* que persistió, especialmente, en algún caso, pese a la terapia restauradora; remitiendo, tardíamente, la hipopotasemia e hipocalcemia, persistiendo sus niveles bajos aún más allá de una semana.

B. OTRAS CAUSAS DE LA DEFICIENCIA DE MAGNESIO

La deficiencia sintomática de magnesio podría atribuirse a:

- 1) Pérdidas cuantiosas de líquidos por diversas vías: expulsión de orina, vómitos, diarreas, etc.
- 2) Defectos varios en el *proceso de absorción intestinal* (síndromes de malabsorción: *hipomagnesemia familiar, sprue no tropical; síndrome de intestino corto*).
- 3) Endocrinopatías (hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, diabetes insípida, hiperaldosteronismo, ciertos tipos de raquitismo,...).
- 4) Alcoholismo agudo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- Agus ZS, Wasserstein A, Goldfarb S (1982) *Am J Med*, **72**(3):473-88.
- Akizawa Y & Kusaka Y (2008). *J Epidemiol*, **18**(4): 151-9.
- Ariza AC, Díaz E., Halhali (2004). *Rev Invest Clín*, **56**(5): 640-8.
- Barbagallo M & Domínguez LJ (2007). *Arch Bioquím Biophys*, **458**(19): 40-7.
- Barbagallo M, Domínguez LJ, Resnick LM (2007). *Am J Ther*, **14**(4): 375-85.
- Beyenbach KW (1990). *Magnes Trace Elem*, **9**: 233-54.
- Bijvelds MIC, Flik G, Kolar ZI (1998). *Magnes Res*, **11**: 315-22.
- Bohl CH & Volpe SL (2002). *Crit Rev Food Sci Nutr*, **42**(6): 533-63.
- Cohen JS (2002). *Ann Pharmacother*, **36** (2): 255-260.
- Czernichow S & Hercberg S (2004). *Inter J Vitam Nutr Res*, **74**(2): 123-8.
- Dacey MJ (2001). *Crit Care Clín*, **17**(1): 155-173.
- Dorea JG (2000). *J Am Coll Nutr*, **19**: 210-19.
- Fawcett WJ, Haxby EJ (1999). *Br J Anaesth*, **83**: 302-320.
- Fernández-Rodríguez E & Camarero-González E (2007). *Nutr Hosp*, **22**(6): 720-2.
- Gandarias JM de, Silveira PF, Sabino E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- Guerrero-Romero F, Rodríguez-Morán M (2000). *Diabetes and its complications*, **14**: 272-276.
- Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, Kitazawa R (2003). *Pediatric Int*, **45**(1): 39-44.
- Jüttner R, Ebel H (1998). *Biochim Biophys Acta*, **1370**: 51-63.
- Kayne LH, Lee DBN, (1993). *Miner Electrolyte Metab*, **19**: 210-17.
- Kersting M, Alexy Y, Sichert-Heller N (2001). *Nutr Res*, **21**: 607-16.
- Killilea DW, Ames BN (2008). *Proc Natl Acad Sci*, **105**(15): 5768-73.
- Kucuk O (2008). *Biol Trace Elem Res*, **123** (1-3): 144-53.
- Larsson SC & Wolk A (2007). *J Inter Med*, **262**(2): 208-14.

- Laurant P, Dalle M, Berthelot A, Rayssiguier Y (1999). *Brit J Nutr*, **82**: 243-51.
- López HW, Coudray C, Levrat-Verny MA, Feillet-Coudray C, Demigne C, Remesy C (2000). *J Nutritional Biochem*, **11**: 500-511.
- McKeown NM & Sahyoun NR (2008). *Eur J Nutr*, **47**(4) 210-6.
- Malpuech-Brugere C, Nowacki W, Rock E, Rayssiguier Y, Mazur A (1999). *Brit J Nutr*, **81**: 405-411.
- Mencía S, De Lucas N, López-Herce J, Muñoz R, Carrillo A, Garrido G (2002). *Pediatr Crit Care Med*, **3**(2): 158-162.
- Milne DB, Nielsen FH (2000). *J Am Coll Nutr*, **19**: 3137.
- Miyagawa K, Mervaala E, Kojima M, Sato K (2000). *Hypertension Res*, **23**: 669-75.
- Moe SM (2008). *Prim Care*, **35**(2): 215-37.
- Nadler JL, Rude RJ (1995). *Endocrinol Metab Clin North Am*, **24**(3): 623-541.
- Parra L, Fit G, Gomar C, Rovira I, Marín JL (2001). *J Cardiovasc Surg*. **42**(1): 37-44.
- Pere AK, Lingren L, Tuomainen P, Krogerus L, Rauhala P, Laakso J, Karppanen H, Vapaatalo H, Ahonen J, Mervaala E (2000). *Kidney International*, **58**: 2462-72.
- Rayssiguier Y, Rock E (2008). *Magnes Res*, **21**(4): 237-9.
- Reinhart RA (1991) *Am Heart J*, **121**(5): 1513-1521.
- Richette P & Bardin T (2007). *Arthritis Rheum*, **57**(8): 1496-501.
- Saris NE, Mervaala E, Karppanen H, Khawaja JA, Lewenstam A (2000). *Clin Chim Acta*, **294**: 1-26.
- Scholtz-Ahrens KE, Schaafsma G, van den Heuvel EGHM, Schrezenmeir J (2001). *Am J Clin Nutr*, **73** Suppl S: 459S-464S.
- Sibai BM (2004). *Am J Obstet Gynecol*, **190** (6): 1520-1526.
- Simon DB.... Lifton RP (1999). *Science*, **285**: 103-107.
- Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R (2004). *Am J Med*, **117**(5): 325-333.
- Volpe SL (2008). *Crit Rev Food Sci Nutr*, **48**(3):293-300.
- Wauben IPM, Atkinson SA, Bradley C, Halton JM, Barr RD (2001). *Nutrition*, **17**: 221-224.
- Zofkova I, Kancheva RL (1995). *Magnes Res*, **8**: 77-84.

IX. BIBLIOGRAFÍA

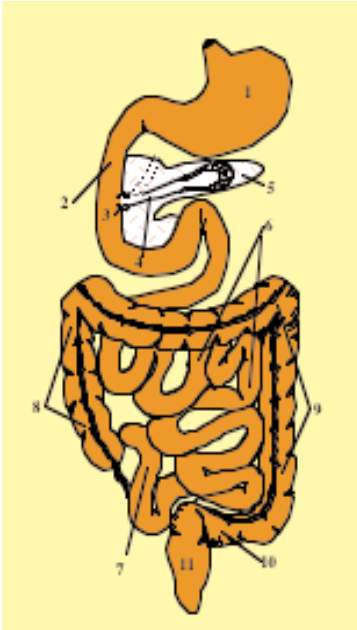


Fig. 1.- APARATO DIGESTIVO DE MONOGÁSTRICOS: 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, íleon; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.

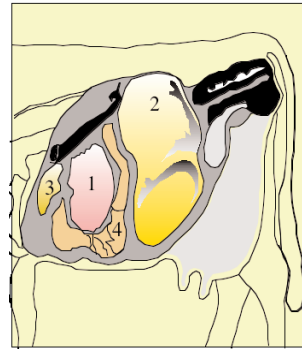


FIG. 3'.- APARATO DIGESTIVO DE ANIMAL POLIGÁSTRICO: 1, libro (omaso); 2, rumen (panza); 3, redcilla; 4, cuajar (abomaso).

MANGANESO (Mn)

JM DE GANDARIAS, EN SABINO, JA GONZÁLEZ, JI AZKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS APLICATIVOS

III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS DIARIOS DE MANGANESO

IV. HOMEOSTASIS DEL MANGANESO

- A. *Absorción digestiva*
- B. *Inhalación de manganeso*
- C. *Circulación y depósito*
- D. *Excreción*

V. ACCIÓN BIOLÓGICA

- A. *Metaloenzimas*
- B. *El manganeso como cofactor de ciertos enzimas*
- C. *Manganeso e insulina*
- D. *Manganeso y síntesis de colesterol*

VI. CARENCIA EN MANGANESO

- A. *Reproducción*
- B. *Esqueleto, posición estático-dinámica, locomoción...*
- C. *Influencia del Mn en la síntesis de proteoglicanos*

VII. TOXICIDAD

- A. *Toxicidad aguda*
- B. *Toxicidad crónica*
 - 1. *Neumopatía*
 - 2. *Neuropsicopatía. Parkinson mangánico*

VIII. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

Según nuestro criterio (Gandarias, Sabino y colegas, 2007) el **Mn** es un *oligoelemento esencial*, realmente tóxico a ciertas dosis. Actúa como cofactor de numerosas enzimas, que desempeñan una importante función de numerosos procesos fisiológicos en mamíferos. Entre las más genuinas enzimas que contienen **manganeso**, cuenta la *superóxido dismutasa (Mn-SOD)*, v. ap. **V-A**). Aunque también, figuran otras harto destacadas: *oxidorreductasas, transferasas, hidrolasas, liasas, isomerasas, ligasas y glutaminosintetasas*.

Uno de los espacios de mayor riesgo por exposición son los **ganglios basales** del sistema nervioso central, dado el deterioro que el *manganismo* ejerce sobre la dopamina.

Y otra marcada secuencia nociva del manganeso ejercida por *la dopamina* deteriorada, son *las graves alteraciones que experimenta la función cognitiva global*, ya que dicha sustancia es, a la vez, un *modulador inhibidor secretor de la TSH* u *hormona estimulante del tiroides*.

Hasta cerca de nuestros días (2001), los datos sobre manganeso continuaban incidiendo sobre el riesgo de toxicidad que este oligoelemento podría representar para el personal laboral de minas, talleres de soldadura e industria siderometalúrgica (v. ap. **VII**), que cursa con una predominante *patología respiratoria (neumonía mangánica)*; *neurológica (Parkinson mangánico)*, de *afectación digestiva y/o hepato-renal*.

Actualmente, el *manganeso (Mn)*, junto con *magnesio (Mg)*, *romo (Cr)*, *vanadio (V)* y *zinc (Zn)* merecen la *titulación de oligoelementos protectores de la insulina*.

Y precisamente el **Mn**, por su correlación con la **insulina** y otras sustancias (vitamina **C** o ascorbato, vitamina **K**, cobre, hierro, calcitonina, parathormona, silicio, y otras), *coparticipa en la biosíntesis de los proteoglicanos*, *cooperando en pro de la matriz* de cartílagos y huesos.

De ahí que a la escasez del **Mn**, especialmente en la escala animal, se le atribuya toda una *patología* que podría afectar no sólo a la *regulación de la glucemia*, sino también a la *reproducción, desarrollo-crecimiento, locomoción*,...

A cambio funcionalmente, *el manganeso acusa un destacado antagonismo con el hierro, calcio y fosfato*.

La estructura del *manganeso* (v. ap. **V-B**) es próxima a la del *magnesio (Mg)*; y entrambos no sólo son divalentes: (**Mn²⁺**) y (**Mg²⁺**) sino que hasta pueden sustituirse en diversas reacciones metabólicas como las del paso de **piruvato** a **oxaloacetato** y otras.

II. DATOS APLICATIVOS

El *manganeso* (**Mn**), es un *oligoelemento de transición*, con peso atómico **54,9** y número atómico **25**; isótopo estable, ⁵⁵**Mn**. El manganeso abunda en la corteza terrestre: sus principales formas minerales son ciertos óxidos: **pirolusita** o *dióxido manganeso* (**MnO₂**), con **Mn²⁺**, uno de los compuestos de manganeso más tóxicos (v. ap. **VII**); y **hausmannita** (**Mn₃O₄**), con **Mn³⁺**, a partir de los cuales se prepara-genera el *propio manganeso*.

La estructura del **Mn** es próxima a la del magnesio (**Mg**); y ambos, en su estado divalente (**Mn²⁺** y **Mg²⁺**), son cofactores que compiten; y hasta pueden sustituirse en algunas reacciones como en la del paso de **piruvato** a **oxaloacetato**, en operación catalizada por la piruvato *carbodioxiligasa* (v. ap. **V-A**).

Tanto el **Mn²⁺** como el **Mg²⁺** son activadores de la *adenilciclasa*. Recientemente, Mitterauer y cols. (**1999**) han dilucidado que de sus dos dominios catalíticos, el **C₁** contiene **Mg²⁺**; y el **C₂**, **Mn²⁺**. Y también, González y cols. (**1998**) han demostrado el *rol* que como *cosubstrato* desempeña el **Mn²⁺** en la fosforilación de la **Ca-ATP-asa** por *fosfato inorgánico* (**Pi**).

Actualmente, son importantes los polímeros de manganeso poroso, preparados mediante síntesis hidrotérmica a partir de **Mn (NO₃)₂** (Schareina y cols. **2001**).

III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS DIARIOS DE MANGANESO

El **Mn** abunda en el reino vegetal y escasea en el reino animal (v. tabla 1).

Tabla.— 1.

Contenido de manganeso an algunos alimentos (mcg/100 g) de procedencia vegetal y animal

PRODUCTOS VEGETALES		PRODUCTOS ANIMALES	
Nueces	130-170	de vaca	2-3
Almendras	120-140	Carnes	20-30
Cacahuets	90-110	Leche de mujer	0,2-0,5
Granos de cereales	60-80	Pescado	5-10

Tabla.— 2.

Requerimiento diarios de manganeso (mcg/Kg de materia seca)

Pollos	60
Gallinas ponedoras	30
Ganado vacuno	40
Vacas lecheras	20-40
Ganado ovino	20-40
Ganado porcino	5-10
Équidos	30-50
Gatos	5-10

Requerimientos

Puesto que no hay información segura sobre este punto, el *Comité u Oficina de Alimentos y Nutrition (FAD)* ha establecido lo que llama el *adecuado nivel (AL)* de ingesta, expresado en mg/día y sexo:

Los requerimientos diarios humanos			
Edad	mg	Edad	mg
Lactantes			
0 - 6 meses	0,003	Muchachos	
7 - 12 meses	0,6	14 - 18	2,2
Niños			
1 - 3 años	1,2	Muchacahas	
4 - 8 años	1,5	14 - 18	1,6
9 - 13 años	1,9	Adultos	2,3
Niñas			
9 - 13 años	1,6	Adultas	1,8
		Mujeres gestantes	2,0
		Mujeres en lactación	2,6

IV. HOMEOSTASIS DEL MANGANESO

Normalmente, guarda su relación principal con los procesos de absorción digestiva (v. fig. 1) y de excreción fecal y bilio-fecal. Eventualmente - por algún incidente o por situaciones de ambiente tóxico - la inhalación de manganeso puede resultar acusada y hasta tóxica (v. ap. VII).

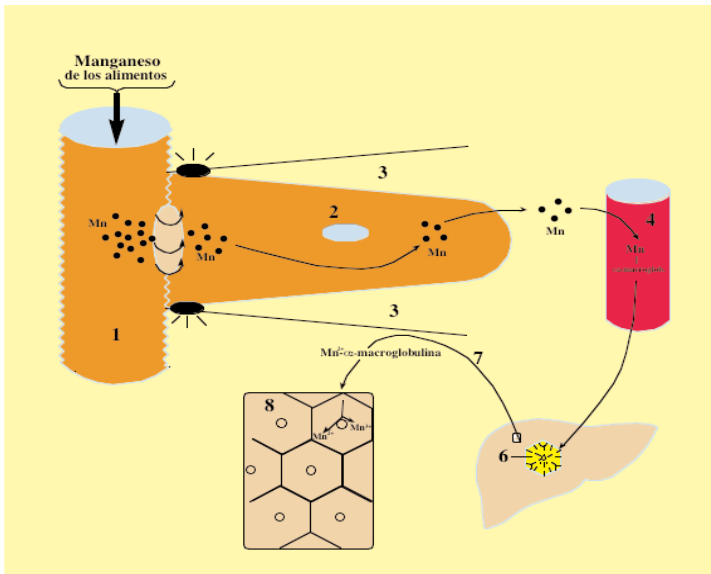


Fig 1.— Absorción de manganeso. Consúltese texto (v. ap. V-A)

A. ABSORCIÓN DIGESTIVA

Se absorbe, principalmente, como Mn^{2+} , aunque en tan escasa proporción que no llega al 5 % del contenido en la dieta. En el hombre se realiza, mayoritariamente, en el *duodeno*; en los *rumiantes*, en el *colon*. El proceso de incorporación a los enterocitos cursa con el auxilio de una **proteína transportadora de iones divalentes**, por la que al parecer compiten el Mn^{2+} y el Fe^{2+} . De tal supuesto se infiere el *efecto restrictivo* que sobre la absorción del **Mn** ejerce la ingesta de preparados dietéticos ricos en hierro. También restringen la absorción de manganeso la ingesta de alimentos ricos en **calcio**, **fosfato** y **potasio**, así como la presencia intestinal de **fitatos** que frena drásticamente la absorción de **Mn** por el efecto quelatante que despliegan dichos compuestos.

B. INHALACIÓN DE MANGANESO

Puede acaecer en personal cuya atmósfera respirable esté recargada por **Mn**: talleres de fabricación de pilas eléctricas secas, así como industrias de elaboración-manejo de aditivos de manganeso para carburantes. El manganeso inhalado se incorpora a la sangre, atravesando la barrera alveolocapilar pulmonar.

C. CIRCULACIÓN Y DEPÓSITO

El manganeso, tras su paso por los hepatocitos, circula a concentraciones muy variables, entre **550 ng/dL-3,85 mcg/dL (10-700-nmol/L)**, unido a las siguientes proteínas: **transferrina**, **alfa₂-macroglobulina** y **albúmina**; y en los hematíes, ligado a **porfirinas**.

Su depósito, en mg/**100 g**: principalmente en hígado (**10-15**); páncreas (**8-12**) y riñones (< **10**). La ingesta de agua superconcentrada en manganeso provoca *temblores* en las ratas, constatándose un *almacenamiento cuantioso de manganeso en su sistema nervioso central, concretamente en la substantia nigra del sistema estriado*, detectándose, además, una hiperactividad de las **MAO (monoaminooxidasas)** con la *consiguiente disminución drástica de dopamina*, estimándose que esta patología guarda similitud con la *enfermedad de Parkinson* o *parálisis agitante*. En el pelo, **11 mcg**, *el valor de este dato capilar puede orientar sobre el grado de concentración de Mn en el organismo*.

D. EXCRECIÓN

El manganeso se elimina en su casi totalidad por vía fecal, tanto lo que no ha sido absorbido como lo descargado en el intestino por la bilis y el jugo pancreático. Minoritariamente, se expulsa por la orina, cuyas concentraciones oscilan entre **50 ng-16,5 mcg/L (0,95 -300 nmol/L)**. También la cuantía de **Mn** en el *pelo* es un indicador de la excreción de este oligoelemento (v. ap. precedente).

Una reiterada concentración elevada de **Mn** en las *heces fecales* y/o en el *pelo* puede constituir-significar una indicio de **toxicidad crónica** por este mineral (v. ap. **VII-B**).

V. ACCIÓN BIOLÓGICA

El manganeso desempeña un doble *rol* biológico significativo: como componente de algunas **metaloenzimas** (*piruvato carboxilasa*; v. ap. **A**, siguiente); y como **activador de otras enzimas** (*fosfoenolpiruvato quinasa*; v. ap. **B**, siguiente):

A. METALOENZIMAS

Intervienen en procesos de diversa índole: la *piruvato carboxilasa*, en el *metabolismo de los carbohidratos*; la *arginasa*, en el *metabolismo nitrogenado*; y la *superóxido dismutasa (SOD)*, en la *defensa del organismo frente a radicales libres*.

La *piruvato carboxilasa* o *piruvato carbodioxilgasa (C 6.4.1.1)**, que contiene **Mn** y **Cu**, cumple dos misiones importantes: una, que como *primera enzima* de la **gluconeogénesis** que cataliza la conversión de **piruvato a oxaloacetato**, participando en esta reacción no sólo el **Mn** sino también el **Mg**; y otra, su contribución al **ciclo del ácido cítrico** o *ciclo de Krebs*, como **reacción anaplerótica** (reacción de relleno), proporcionando el **oxaloacetato**, producto indispensable e inmediato y *reutilizado*, que sumado a la **acetil-CoA** origina el propio **ácido cítrico** o **citrato**, *clave* de la **fase aerobia** o **etapa mitocondrial** del metabolismo hidrocarbonado.

La *arginasa* o *L-arginín-amidinohidrolasa (EC 3.5.3.1)***, cataliza la hidrólisis del aminoácido dibásico **arginina** en **urea** y **ornitina**, sustancias relevantes del llamado **ciclo de la urea** o **ciclo de Krebs-Henseleit**.

La *superóxido dismutasa* o **SOD (EC 1.15.1.1)*****, metaloenzima que contiene **Mn, Cu, Fe y Zn**, es un eficaz *antirradical libre de oxígeno*; opera como un **carroñero** (“scavenger”) que *elimina el radical libre superóxido (O₂⁻)*, catalizando la reacción:



* Perteneciente a la clase 6, de los enzimas denominados ligasas o sintetetas, subclase 4 de las C-C-ligasas.

**Perteneciente a la clase 3 o hidrolasas, subclase 5 y subsubclase 3, denominadas amidinasas o enzimas ureopoyéticas actuantes sobre amidinas acíclicas.

***Perteneciente a la clase 1 u oxidorreductasas, subclase 15, actuante sobre grupos de donadores C-NH, subsubclase de actuantes con NAD o NADP como aceptores.

La protección a cargo de **SOD** consiste en la transformación del **ión superóxido**, enérgico **radical libre**, en **peróxido de hidrógeno**, sustancia menos tóxica que por ulterior acción de una *peroxidasa* se convierte en **H₂O** y **O₂**, zanjándose los efectos nocivos.

La **SOD** abunda normalmente en hígado, riñón, cerebro, tiroides y eritrocitos, descendiendo su actividad en los animales carenciados en sus minerales componentes (**Mn-Cu-Fe-Zn**), con el riesgo de *hiperoxidación* de los llamados **ácidos grasos poliinsaturados (AGPI; o PUFA, “Poliunsaturated fatty acids”)**, más conocidos como *ácidos grasos esenciales* (linoleico y linolé-nico) y sus *derivados* (*ácidos araquidónico, eicosapentaenoico y docohexanoico*), formando hidroxiácidos inadecuados para el funcionalismo de diversas estructuras (*membranas celulares,*

principalmente). *Este efecto hiperoxidante conlleva, entre otros, el riesgo de carcinogénesis, insuficiencia hepática y/o anemia por hemólisis, con ruptura de la membrana eritrocitaria (hemólisis) y suelta de la hemoglobina, pigmento sanguíneo inoperante tan pronto se exclaustra del glóbulo rojo.* El alcohol, incluso como complemento dietético abusivo, constituye un agente incidente a este respecto en la gestación de una insuficiencia hepática.

B. EL MANGANESO COMO COFACTOR DE CIERTAS ENZIMAS

La *fosfoenolpiruvato quinasa (EC 4.1.1.32)**, segunda enzima clave de la **neoglucogénesis**, cataliza la interconversión del **oxaloacetato** en **fosfoenolpiruvato**, sirviéndose del **GTP** (*guanosintrifosfato*) para escindir al **oxaloacetato**, actuando **Mn²⁺** o **Mg²⁺** como cofactor, indistintamente; aunque también en el hígado, el **Fe²⁺** compite con estos cationes divalentes, para lo cual se requiere la cooperación de una proteína ferroactivadora del proceso enzimático. Se trata de una enzima que despliega gran actividad en tejido adiposo, hígado, corteza suprarrenal, cerebro, pulmón y músculo esquelético.

La *adenilato ciclasa (EC 4.6.1.1)*** es una enzima activadora de diversas *proteínas quinastas* con efecto clave en la *cascada metabólica* de múltiples procesos de actuación de *diversas hormonas*: *adrenalina, glucagon, adrenocorticotropina, vasopresina,...* Esta enzima resulta activada, tanto por el **Mn²⁺** como por el **Mg²⁺** para la formación del *segundo mensajero* o **AMPc** a partir del **ATP** en el *mecanismo de acción hormonal*. La actuación del **Mg²⁺** como cofactor en la reacción productora de **AMPc** puede ser inactivada por el **Ca²⁺**; en cambio, el **Mn²⁺** supera esa circunstancia, contrarrestando dicha tendencia inactivadora.

* Enzima perteneciente a las liasas o clase 4, subclase 1 o carbono-carbono-liasas, subsubclase 1 o carboxi-liasas.

** También, de la clase 4 o liasas.

C. MANGANESO E INSULINA

El manganeso favorece la biosíntesis y liberación de insulina como lo demuestran los siguientes resultados experimentales y otras referencias: ratas carenciadas en **Mn²⁺** sometidas a sobrecargas de glucosa acusan *respuestas hiperglucémicas sostenidas* de tipo diabético; y también, que el páncreas aislado de ratas carenciadas en **Mn²⁺**, *sometido a sobrecargas de glucosa reacciona con bajas respuestas insulínicas*.

Otra referencia importante a este respecto es la de Shani (1972), al demostrar que la rata del desierto, cuya dieta es rica en **Mn** desarrolla una diabetes insulino dependiente en cautividad al estar sometida a otro régimen alimentario, desapareciendo esta crisis diabética tan pronto el animal recobra su alimentación habitual.

D. MANGANESO Y SÍNTESIS DE COLESTEROL

Conforme señalamos en el apartado precedente, el **Mn²⁺** favorece la producción de insulina; por tanto, a través de este efecto, estimula la glucólisis y la lipogénesis. Concretamente, se ha

detectado un incremento en la síntesis de colesterol tras la administración suplementaria de **Mn**. Dicho efecto se atribuye a efectos estimulantes de este oligoelemento sobre ciertos sistemas enzimáticos implicados en la formación del **escualeno** o primera etapa de la síntesis del **colesterol**: **mevalonato quinasa** y **farnesil pirofosfato sintetasa** .

VI. CARENCIA EN MANGANESO

Apenas descrita en el hombre; mucho mejor conocida en la escala animal, sobre todo en rumiantes, surge tras un largo período de alimentación inadecuada, pues la carencia no sólo puede atribuirse a insuficiente aporte de **Mn²⁺** sino a exceso de metales rivales en la dieta: hierro, calcio-fosfato o potasio, que *restringen, significativamente, en el aparato digestivo* (v. ap. **IV-A**) *la absorción o aprovechamiento de manganeso*.

La patología por deficiencia en manganeso se instaura lenta y progresivamente, afectándose diversas funciones y estructuras: reproducción, esqueleto, posición estático-dinámica, locomoción y sistema neuromuscular, principalmente.

A. REPRODUCCIÓN

Esta función se resiente en toda su gama, desde la pubertad y maduración sexual al apareamiento, fecundidad, gestación, y crianza; y peor, aún, son sus secuelas para la descendencia. En las hembras jóvenes (becerras, corderas, cabritas) así como en las vacas, cabras y ovejas: **anestros** o **estros** poco manifiestos por fallo hormonal (estrógenos y otras hormonas); baja fecundidad; más abortos frecuentes, por defecto en la producción de progesterona.

En los machos, *atrofia testicular con doble repercusión reproductora y endocrina* que ello implica: *disminución y hasta supresión de la espermatogénesis* (formación de gametos), *afectándose la fertilidad o función reproductora y la función endocrina con hipoproducción de hormonas (testosterona)*, lo que significa una merma o hasta ausencia de la *libido* o *deseo de apareamiento*. Todo ello, repercute, además, en una *incoordinación del gran eje neuroendocrino hipotálamo-prehipófisis-gónadas (ovario y/o testículo)-hormonas sexuales*.

B. ESQUELETO, POSICIÓN ESTÁTICA-DINÁMICA, LOCOMOCIÓN...

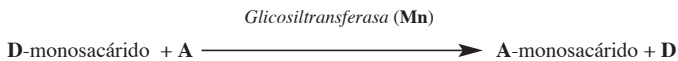
Conviene destacar que los terneros, corderos y cabritos, descendientes de madres deficientes en manganeso, *presentan importantes defectos en el crecimiento-desarrollo óseo que compromete, incluso, la formación de los otolitos*, lo que refleja una alteración importante del metabolismo calcio-fosfato y de la síntesis de **proteoglicanos** (véase ap. siguiente) *implicados en una correcta osteogénesis, con la subsiguiente patología: menor resistencia ósea, huesos largos incurvados (húmeros, tibias), engrosamientos articulares (rodillas, corvejones), que dificultan el mantenimiento de la posición estática (en reposo, sobre las cuatro extremidades) restringiendo el ramoneo* de los pastos con la consiguiente hiponutrición; asimismo, *acusan dificultades en la locomoción tanto por dolorimiento articular como por defectos metabólicos* (véase ap. siguiente) *para la formación-funcionamiento de los otolitos* o piedrecitas ricas en *carbonato cálcico de los órganos otolíticos vestibulares (utrículo y sáculo)* del oído interno (metabólicos, responsables-junto

con los conductos semicirculares - del equilibrio y mantenimiento de la postura tanto estática como dinámica (marcha-locomoción, movimientos diversos). Resulta, además, esencial para lograr y mantener esta **regulación postural estático-dinámica**, y en definitiva el equilibrio, la actividad de los **fascículos vestibulospinales**, principalmente, que desde el **núcleo vestibular externo (núcleo de Deiters)** de cada lado propagan estímulos sobre las **motoneuronas proextensoras** de las astas anteriores de la médula espinal, desencadenando a tal fin respuestas de los **músculos antigravitatorios (músculos extensores)** del cuello y de las cuatro extremidades.

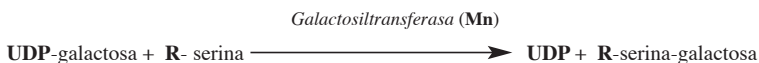
C. INFLUENCIA DEL MN EN LA SÍNTESIS DE PROTEOGLICANOS

Los proteoglicanos (compuestos integrados por una porción proteica y otra porción glucídica, unidas por enlaces covalentes) son junto con el colágeno los componentes moleculares - aunque con ciertas peculiaridades diferenciales - tanto de la **matriz del cartilago**, material esencial para el funcionalismo de las **articulaciones**, como de la **matriz o plantilla del hueso** sobre la que se efectúa la mineralización o deposición de calcio-fosfato confiriéndole la dureza y resistencia características. El **Mn** participa con muchas otras sustancias (ácido ascórbico, vitaminas **K⁺**, cobre, hierro, paratiroides, calcitonina, silicio, entre otros) en el metabolismo de los proteoglicanos, con las consecuencias correspondiente.

Sobre la **síntesis de proteoglicanos**, el **Mn** interviene en el control de la actividad de *glucosiltransferasas específicas* actuantes en la reacción entre un donador (**D**) de un monosacárido y un aceptor (**A**) de éste:



en donde, **D** es un nucleótido-difosfato: **uridíndifosfato (UDP)**, como más frecuente; el monosacárido o derivado alguno de los siguientes: **galactosa**, ácido glucurónico, acetilglucosamina, acetilgalactosamina, xilosa, etc; **A**, un residuo de alguno de los siguientes aminoácidos: *serina, treonina, hidroxilina...*; veamos un ejemplo:



Las anomalías metabólicas que pueden resultar de la deficiencia en **Mn** parecen repercutir en una extraordinaria y desordenada apatencia por este tipo de reacciones, con el consiguiente cambio en la composición de los **proteoglicanos**, repercutiendo tanto sobre la matriz cartilaginosa como sobre la matriz ósea; de aquí, los correspondientes engrosamientos articulares y las anomalías óseas referidas en el apartado precedente. De todos modos, este asunto dista mucho de estar bien aclarado científicamente.

VII. TOXICIDAD

En humanos, la intoxicación por **Mn** o sus compuestos se circunscribe en su casi totalidad al personal de ciertos sectores industriales: fabricación de pilas-baterías secas y de aceros (en combinaciones con hierro y/o silicio), talleres de fundición y/o de soldadura; aleaciones con cobre y hierro; elaboración-manejo de compuestos orgánicos de manganeso como sustitutivos del plomo en los carburantes.

Los compuestos de manganeso divalente como el *dióxido manganoso* (MnO_2) son mucho más tóxicos que los de *manganeso trivalente* como el *trióxido mangánico* (Mn_2O_3). Los vapores del MnO_2 son altamente tóxicos, afectando especialmente, a fundidores y elaboradores de pilas-baterías secas.

A. TOXICIDAD AGUDA

Es muy poco frecuente, puede acaecer por:

1. Ingestión errónea por un niño (p. ej.) de un compuesto farmacéutico como el *permanganato potásico* (KMnO_4), agente corrosivo e hiperoxidante, resultando extremadamente cáustico para la piel ; y especialmente, para las mucosas del tubo digestivo, en las que causa graves quemaduras en boca, faringo-laringe y esófago, junto con vómitos hemorrágicos, a lo que se suman complicaciones hepato-renales.

Medidas paliativas: desde enjuagues de boca a lavados de estómago con soluciones de hiposulfito sódico.

2. Inhalación de aerosoles, vapores y/o partículas de polvo de ínfimo tamaño (< 4 - 5 mm) que afecta a personal profesional aplicado: la fabricación de pilas-baterías secas; fundiciones; extracción de minerales. El cuadro agudo por inhalación de esos materiales tóxicos es la denominada *fiebre de los fundidores* o *fiebre de los vapores metálicos*.

La patología resultante a la inhalación es polivalente, aunque obviamente más directa y grave para el aparato respiratorio: edema *buco-faringo-laríngeo*, *congestión traqueobronquial*, *edema alvéolo-pulmonar*, *tos irritativa*, *expectoración espumosa-sanguinolenta*, *cianosis*, *hipoxia* y hasta *sensación acuciante de asfixia*, lo que exige la práctica urgente de una *traqueotomía al accidentado*.

Pero, además de la grave agresión-patología respiratoria causada por la inhalación referida, surgen *ulceraciones -quemaduras cutáneas por la inevitable exposición de la piel de los trabajadores al polvo y/o los aerosoles que polucionan el ambiente del recinto*.

B. TOXICIDAD CRÓNICA

Recae casi exclusivamente en personal de industrias, talleres y minas que habitualmente inhala y/o contacta con vapores, aerosoles, polvos altamente concentrados en compuestos de Mn, de gran penetrabilidad como el dióxido de manganeso (MnO_2). La *afección predominante es una neumopatía de carácter fibrosante*, frecuentemente mortal y/o una *neuropsicopatología, no tan mortífera*.

B1. NEUMOPATÍA

Calificada de **neumonía mangánica**, resulta de la inhalación reiterada durante muchos años de polvo polucionado por compuestos de **Mn** de gran penetrabilidad, como el dióxido de manganeso (MnO_2), cuyas partículas son englobadas por los macrófagos a los que degradan liberando su contenido enzimático rico en *peptidasas*, generando una **fibrosis pulmonar**.

Cursa con bronquitis, bronquiectasia, hipoventilación mecánica pulmonar por reducción de los volúmenes respiratorios; tos repetitiva, expectoración hemoptoica, taquipnea, bradicardia y otros trastornos cardiovasculares que, con frecuencia, abocan a un fallo cardíaco.

Otros datos: *focos de condensación pulmonar por conglomerados minerales, visionables radiográficamente; incremento de la eritropoyesis con marcada poliglobulia, aumento del hematocrito, descenso de la **ceruloplasmina** o **ferroxidasa** en plasma-suero, afectando a la biosíntesis de hemoglobina; y por tanto, a la fenomenología fisicoquímica química básica de la respiración, trastorno que se sumaría a la **hipoventilación mecánica** referida líneas atrás.*

B2. NEUROPSICOPATÍA. PARKINSON MANGÁNICO

*Uno de los sitios preferentes de almacenamiento del **Mn** es el sistema nervioso central; y, más concretamente, la región de los ganglios de la base del cerebro, también conocida como **sistema estriado**, que comprende los siguientes componentes: núcleos caudado y putamen, globos pálidos externo e interno, cuerpo de Luys y *substantia nigra*, productora de **dopamina**, neurotransmisor clave para la regulación de movimientos. Precisamente, el **parkinson mangánico**, patología consecuente a la toxicidad crónica por manganeso, que describimos en este apartado, se basa, fundamentalmente, en la escasez o inoperancia de la **dopamina**.*

La aparición del **Parkinson mangánico** demora largo tiempo. Suele ir precedido de una **fase inicial**, confusa, que afecta al **estado general del individuo**, con cefaleas, astenia, molestias digestivas; **sistema nervioso periférico**, con parestesias, trastornos motores y sensitivos, espasmos, calambres; y **comportamiento del individuo**, con una apatía que alterna o contrasta con reacciones de irritabilidad y agresividad, entre otras manifestaciones.

*La ingesta de agua superconcentrada en manganeso provoca temblores en las ratas, por almacenamiento cuantioso de este oligoelemento en su sistema nervioso central, muy especialmente en la **substantia nigra** del sistema estriado detectándose, además, una hiperactividad de la **MAO** (monoaminooxidasas) con la consiguiente disminución drástica de **dopamina**, estimándose que esta patología guarda similitud con la **enfermedad de Parkinson** o **parálisis agitante**. En el pelo, **20 ng-11 mcg**. El valor de este dato capilar puede orientar sobre el grado de concentración de **Mn** en el organismo.*

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- Abudu N, Banjaw MY, Ljones T. (1998). *urop J Biochem*, **257**: 622-629.
- Altamirano-Lozano M (1998). *Invest Clín*, **39**(Supl 1): 39-47.
- Aschner JL & Aschner M (2005). *Mol Aspects Med*, **26**(4-5): 353-62.
- Buck R, Halkpern Z, Aeed H, Schechter Y, Karlsh SJD (1998). *Pflüger's Arch*, **435**: 610-16.
- Crosgrove J & Zheng W (2004). *NMR Biomed*, **17**(8): 544-53.
- Dehgani GA, Ahmadi S, Omrani GR (1997). *Ind J Med Res*, **106**: 481-5.
- Deville de Perière, Poucheret P, Egea JC, Gross R, Massiello P, Cross G, Serrano JJ, Ribes G (1998). *Horm Metabol Res*, **30**: 150-2.
- Erikson KM, Thompson K, Aschner J Aschner M (2007). *Pharmacol Ther*, **113**(2): 369-77.
- Erikson KM, Dorman DC, Lash LH, Aschner M (2008). *Neurotoxicology*, **29**(3): 377-85.
- Faria de Rodríguez C (1998). *Invest Clín*, **39**(Supl 1):17-27.
- Fitsanakis VA, Au C, Erikson KM, Aschner M (2006). *Neurochem Int*, **48**(6-7): 426-33.
- Gandarias JM de, Silveira PF, Sabino E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- González DA, Alonso GL, Lacapere JJ (1997). *Ann N Y Acad Sci*, **834**: 400-3.
- Hardy IJ, Gillanders L, Hardy G (2008). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, **11**(3): 289-96.
- Hopfner RL, Misurski D, Wilson TW, McNeill JR Gopalakrishnan V (1998) *Diabetologia*, **41**: 1233-1240.
- Kiersztan A, Jarzyna R, Bryla J (1998). *Pharmacol Toxicol*, **82**: 167-72.
- Krishnamoorthy T, Sreedhara A, Rao CP, Ramaiah KV (1998). *Arch Biochem Biophys*, **349**: 122-8.
- Kulys J, Vidziunaite R (1998). *Analyt Letters*, **31**: 2607-2623.
- Liang Q & Zhou B (2007). *Mol Biol Cell*, **18**(12): 4741-9.
- Mcmillan NB & Jackson WD (2008). *Nutr Clin Pract*, **23**(2): 161-5.
- Mitterauer T, Hohenegger M, Tang WJ, Nanoff C, Freissmuth M (1998). *Biochemistry* , **37**: 16183-91.
- Motoyashiki T, Fukamachi M, Morita T, Shiomi H, Ueki H (1998). *Biol Pharm Bull*, **21**: 889-892.
- Nxumalo F, Tracey AS (1998). *J Biol Inorg Chem*, **3**: 527-533.
- Okada Y, Yoshida M, Baba S, Shii K (1998). *Diabetes Res Clin Practice*, **41**: 157-163.
- Poucheret P, Verma S, Grynepas MD, McNeill JH (1998). *Mol Cell Biochem*, **188**: 73-80.
- Rao US (1998). *Biochemistry*, **37**: 14981-14988.
- Rulkens R, Tilley TD (1998). *J Am Chem Soc*, **120**: 9959-9960.
- Schareina T, Schick C, Kempe R (2001). *Chemie*, **627**: 131-133.
- Shilo S & Tirosh O (2008). *J Inorg Biochem*, **102**(1):110-8.
- Soldin OP & Aschner M (2007). *Neurotoxicology*, **28**(5):951-6.
- Tran TT & Crinella FM (2002). *Neurotoxicology*, **23**(4-5): 645-51.
- Tudares C (1998). *Invest Clín*, **39** (Supl 1): 3-16.
- Tudares C, Villalobos HD (1998). *Invest Clín*, **39** (Supl 1):29-38.
- Verma S, Cam MC, McNeil JH (1998). *J Am Coll Nutr*, **17**: 11-18.
- Wilson GJ, Shull SE, Cooke R(1995). *Biophys J*, **68**: 216-26.
- Xue DP, Lu JF, Wang K (1998). *J Inorg Biochem*, **71**: 79-85.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



VANADIO (V)

JM DE GANDARIAS, E SABINO, JA GONZÁLEZ, JI AZKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS DE INTERÉS

III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

IV. HOMEOSTASIS DEL VANADIO

A. *Absorción del vanadio*

B. *Circulación del vanadio*

C. *Distribución*

D. *Excreción del vanadio*

V. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL VANADIO

A. *Acción simulfactor del crecimiento del vanadio*

B. *Efecto similinsulínica del vanadio*

C. *Efectos antidiabéticos y cardioprotectores del vanadio*

D. *Efectos vasocontráctiles del vanadio*

E. *El vanadio estimula la captación del potasio por los hepatocitos*

VI. DEFICIENCIA EN VANADIO

VII. TOXICIDAD

A. *Toxicidad aguda y toxicidad subaguda*

B. *Toxicidad crónica*

VIII. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

El vanadio, de peso atómico 50,9 y número atómico 23, es un metal de transición ampliamente utilizado en la fabricación de aleaciones con hierro y otros metales, que no ha sido considerado como un oligoelemento **nutritivo esencial** hasta la década de los **70** del siglo **XX**; y ello incluso, tras sus probados efectos carenciales en ratas (Schwartz y Milne, **1971**) y pollos (Hopkins y Mohr, **1974**), en dosis altas (**farmacológicas**), por lo que sus resultados, continúan siendo todavía objetados en la actualidad por algunos autores, pues de hecho las **recomendaciones fisiológicas** oscilan entre **10-20** mcg (v. tabla **1**).

En pro de este oligoelemento, señalamos que, pese a no haberse podido demostrar una carencia dietética de vanadio en humanos, causante de alteraciones biológicas significativas, hay datos biológicos tan llamativos como los aportados por los equipos de investigación siguientes: Barrio y cols (**1997**), que demuestran un efecto **similfactor del crecimiento epidérmico (EGF)**; de Verma y cols (**1998**); de Bruck y cols (**1998**); de Sun y cols (**2000**); así como de Li y McNeill (**2001**), más los de Kiersztan y cols (**2002**), que en todos ellos acreditan los **efectos similinsulínicos del vanadio**, los cuales le confieren el doble *rol protector-reforzador de la insulina*.

Y en sentido opuesto, hay referencias sobre toxicidad (Rodríguez-Mercado y Altamirano - Lozano, **2006**; y ap. **VII-A** y **B**) de vanadio en humanos: afectados, tanto por inhalación reiterada de aire atmosférico polucionado, en ciertos recintos industriales y zonas próximas a la combustión masiva de carbón y/o de aceites pesados residuales; por la **piel (afectación dérmica)**, como por la ingestión de este oligoelemento, de tan relevantes signos clínicos: *anemia, alteraciones nerviosas, gastrointestinales, ...*

II. DATOS DE INTERÉS

El vanadio primer elemento de transición en la tabla periódica, puede formar generalmente compuestos de valencias III, IV y V (Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano, **2006**).

El vanadio, como vanadato se halla mayoritariamente en medios *líquidos extracelulares (LEC)*, mientras que en los medios intracelulares su estado de oxidación **IV** es el más común (Rodríguez-Mercado y Altamirano-Lozano, **2006**).

El contenido del aire atmosférico en las grandes ciudades y zonas próximas a industrias productoras de aleaciones con hierro y otros metales, el vanadio alcanza valores del orden de **30** o más ng/m³. El *contenido total de vanadio (CTV)* en el organismo humano es variable, según su ubicación: en el medio rural, **100-140** mcg. *En grandes ciudades y zonas próximas a industrias productoras de aleaciones de vanadio con hierro y/u otros metales, el CTV es mayor significativamente.*

III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

Sus *mayores concentraciones* se hallan en los *alimentos de origen vegetal* y en *algunos peces* (v. tabla 1). El aire atmosférico puede alcanzar concentraciones de vanadio superiores a **1 mcg/m³** en las grandes ciudades; y más aún, en talleres productores de aleaciones de este oligoelemento con hierro u otros metales así como en las inmediaciones e incluso en zonas próximas a superficies en que se efectúa una combustión masiva de carbón, gasóleo y otros aceites minerales.

Los requerimientos diarios de vanadio (Pennington y Jones **1987**) se estiman en **10-20 mcg**, inalcanzables en una dieta habitual a juzgar por el contenido de los alimentos que

TABLA 1

CONTENIDO MEDIO EN VANADIO EN DIVERSOS ALIMENTOS
(mcg/100 g de peso húmedo)

Espinacas y acelgas	35	Cerveza	8,5
Harina	30	Hígado de buey	7,5
Arroz	15 - 30	Yema de huevo	7,0
Vino tinto	10 - 20	Caballa	3,5
Atún	10	Zanahorias	2,5

transcribimos en la tabla 1. No obstante, ya hay preparados comerciales con **10 mcg** de vanadio por comprimido.

IV. HOMEOSTASIS DEL VANADIO

Sumariamente, señalaremos que, en líneas generales, el grado de oxidación del vanadio influye positivamente en su homeostasis. *Su ingreso normal en el organismo se efectúa por absorción digestiva y su eliminación mayoritaria cursa por vía fecal.* Sólo en zonas con elevadas concentraciones de vanadio en el aire atmosférico (véase ap. III) pueden ingresar en el organismo por vía pulmonar cantidades cercanas a **1 mcg** de este oligoelemento.

A. ABSORCIÓN DEL VANADIO

Alcanza muy bajo porcentaje, acaeciendo a nivel gastrointestinal (v. fig. 2); y, en general, tanto en humanos como en aves y mamíferos, guarda relación con su grado de oxidación, absorbiéndose mejor el **vanadato** que el **vanadilo**. Y en zonas a elevadas concentraciones de - vanadio en aire atmosférico - llegan a inhalarse por vía pulmonar cuantiosas proporciones de este oligoelemento.

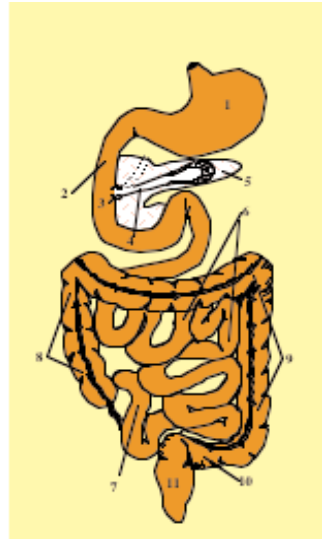


Fig. 1.- ABSORCIÓN DE VANADIO EN HUMANOS Y ANIMALES MONOGÁSTRICOS. (Consúltese texto, ap. IV-A). 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, ileon; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.

B. CIRCULACIÓN DEL VANADIO

El vanadio es más abundante en el **LEC** (*líquido extracelular*), lo que se refleja en una mayor concentración en plasma-suero, **8 ng/dL** (Ishida, **1989**) valor obtenido por espectrometría de absorción atómica, detectándose un predominio cercano al **70 %** al estado de **vanadato**. En cambio, en el **LIC** (*líquido intracelular*), concretamente en los *eritrocitos* (*hematíes*), el **vanadio** predomina en forma de **vanadilo** aunque escasea como sustancia libre: la *casi totalidad del vanadilo intraeritrocitario* se encuentra asociado, principalmente, a *fosfatos inorgánicos*; *ligado a hemoglobina* y otras proteínas; y *hasta formando complejos con ADP > ATP > AMP > ácidos orgánicos > glutatión*.

El **vanadilo** se liga en plasma-suero a diversas ferroproteínas: **transferrina** o **siderofilina** > **hepatoferritina** > **lactoferrina**.

C. DISTRIBUCIÓN

El *vanadio transportado por la sangre*, incluso *atraviesa la barrera hematoencefálica*, alcanzando sus mayores concentraciones en tejido pulmonar, hígado, y riñones; y es notable la proporción de vanadio precozmente depositada en los huesos y dientes, concretamente en las zonas de osificación-mineralización; en menor escala, en tiroides, saliva, leche e incluso en el cabello de personas que residen o permanecen largo tiempo en zonas con aire concentrado en este oligoelemento; un mínimo, en miocardio y musculatura estriada en general, bazo, cartílago y sistema nervioso central. *A nivel celular, la mayor concentración de vanadio corresponde al núcleo, seguido*

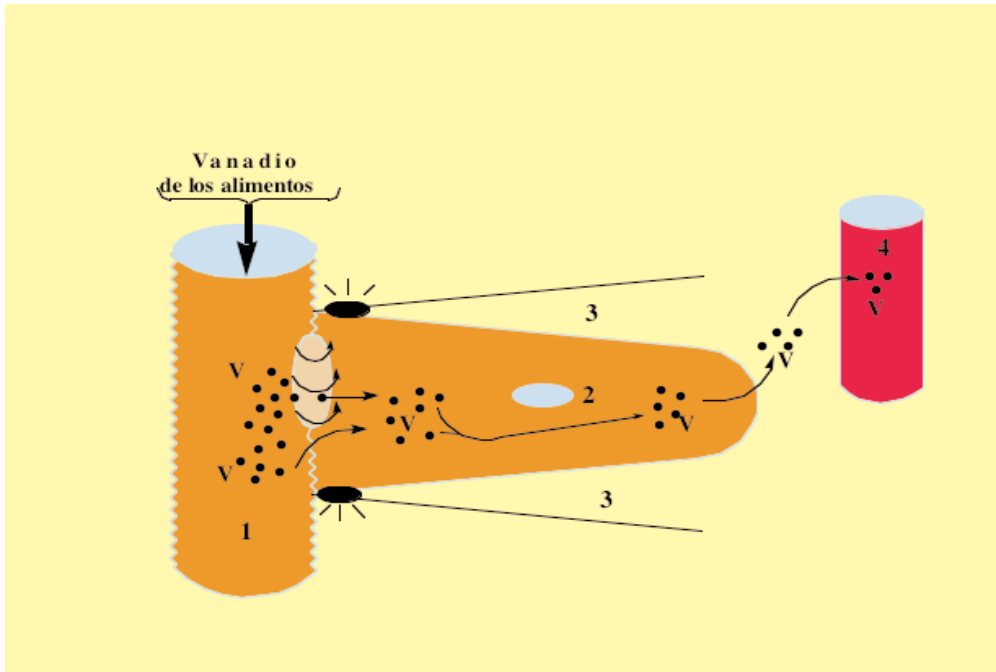


Fig. 2.-HOMEOSTASIS DEL VANADIO . (Consúltese texto, ap. IV-A).

del citosol y mitocondrias, microsomas, dictiosomas, lisosomas...; las altas concentraciones de vanadio en el núcleo y microsomas llegan a deteriorar la consecuente genética molecular de ácidos nucleicos - biosíntesis de proteínas.

D. EXCRECIÓN DEL VANADIO

Se expulsa en su casi totalidad por las *heces fecales*, en *mayor proporción* como **vanadilo**, dado que su tasa de absorción digestiva resulta mínima; en menor cuantía, se excreta por orina; y, escasamente, como excreción endógena, por la bilis, desaguando en el duodeno.

V. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL VANADIO

Como indicábamos al comienzo del apartado **I** de este tema, el **vanadio imita diversos efectos de la insulina** y del **factor de crecimiento epidérmico (EGF)**. Merece consignarse - como se transcribe en los apartados **A**, **B** y **C** - que tanto los efectos similinsulínicos como los del **EGF** guardan relación con la *actividad de la enzima tirosina cinasa de sus receptores*.

A. ACCIÓN SIMILFACTOR DEL CRECIMIENTO DEL VANADIO

Barrio y cols (1997), bioquímicos argentinos de la Universidad Nacional de la Plata, han corroborado dicha acción, sobre todo la similitud con el **EGF**, sirviéndose de nuevos preparados menos tóxicos. Para su experimentación utilizaron cultivos de células óseas, investigando su crecimiento y diferenciación en osteoblastos, midiendo la actividad de la *fosfatasa alcalina* in vitro, en respuesta a dos complejos de *vanadio* con **maltol**, un aditivo edulcorante de uso común: el *bis* (maltolato) de **oxovanadio (BMOV)** el *bis* (maltolato) de **dioxovanadio (BMV)**. Estos autores han comprobado efectos semejantes del vanadio con el factor de crecimiento, apreciando que los citados complejos preparados regulan la actividad de la *fosfatasa alcalina* y el *crecimiento similosteoblástico*.

B. EFECTOS SIMILINSULÍNICO DEL VANADIO

Para comprender este asunto, nada mejor que transcribir, resumidamente, algunos de los efectos más descollados y mejor conocidos de la insulina. *Una de las características más señaladas y constantes de la insulina es su tendencia persistente a rebajar el nivel de glucosa en sangre, misión que lleva a cabo:* 1) *al favorecer la síntesis de glucógeno* o **glucogénesis** a partir de glucosa; 2) *la penetración de glucosa en las fibras* (células) musculares y *adipocitos*, seguido de la **glucolisis** o desintegración de la glucosa; y, 3) frenando la **glucogenólisis** o desintegración del glucógeno. Gracias a estos procesos, la **insulina** ejerce-surte un *efecto hipoglucemiante*, cual es su característica más relevante.

De otro lado, la insulina frena tanto la **gluconeogénesis** o formación de glucosa a partir de precursores no glucídicos (piruvato, lactato, aminoácidos y glicerol), como la **glucogenólisis**.

La actividad hipoglucemiante de la insulina se efectúa triplemente (*en hígado, tejido muscular y adipocitos*). Tanto en *hepatocitos* como en *fibras musculares* la insulina promueve un des-

censo en los niveles de **AMPc**, lo que induce tanto una defosforilación de la **glucógenosintasa-D**-(fósforo dependiente)- **inactiva con su paso a glucógenosintasa-I**-(fósforo independiente)- **activa favorecedora tanto de la formación de glucógeno (glucogénesis)**, como de la inactivación de la **glucógeno fosforilasa**, frenándose la **glucogénesis** o desintegración de este polisacárido. Pero además, la **insulina promueve en los hepatocitos el aprovechamiento de la glucosa al estimular la biosíntesis de enzimas glucolíticas como la glucocinasa, fosfofructocinasa y piruvato cinasa**.

A su vez, en los tejidos muscular y adiposo, mas no en el hígado, la **insulina favorece el ingreso de glucosa en las fibras musculares y adipocitos**. A tal fin, la insulina **estimula** el mecanismo de cruce-transmembrana de fibras musculares y adipocitos mediante un **transportador** denominado **GLUT₄** o **translocasa de glucosa**, que configura un “conducto” a lo largo del cual **canaliza la glucosa hasta el citoplasma de dichas células**.

Por otro lado, en los **adipocitos cunde la desintegración de glucosa** con producción de **glicerol-3-fosfato**, inductor de la **lipogénesis** con la formación de **triglicéridos**. Por esta concurrencia de fenómenos metabólicos, la **insulina no sólo es una hormona hipoglucemiante sino que además estimula la lipogénesis**.

Mas a su vez, la **insulina inhibe la gluconeogénesis al reprimir la actividad de la piruvato carboxilasa, fosfoenolpiruvato carboxicinas, fructosa 1,6-difosfatasa y fructosa 6-fosfatasa, enzimas indispensables para dicha misión**.

C. EFECTOS ANTIDIABÉTICO Y CARDIOPROTECTOR DEL VANADIO

Verma, Cam y McNeill (1998) refieren avances importantes en estos campos, ya que **aluden a los efectos atidiabéticos y cardioprotectores ejercidos por nuevos preparados orgánicos de vanadio mucho más poderosos que los ensayados hasta ahora, y probados en dosis farmacológicas en su laboratorio, habiendo esclarecido, así-además, diversos mecanismos farmacocinéticos**. Sin embargo, una vez más, el hecho de que **las dosis utilizadas en su experimentación sean farmacológicas, mas no fisiológicas, nos obliga a reconsiderar estos avances científicos sin cierta reserva y preocupación**. Asimismo, Sun y cols (2000) han demostrado que **la administración de vanadato a ratas diabéticas por estreptozotina sensibiliza sus tejidos periféricos a la insulina, incrementando la capacidad tisular para metabolizar glucosa, induciendo un incremento del nivel glucosa-6-fosfato**.

Por su parte, Kiersztan y cols (2002), experimentalmente, **obtuvieron, dos datos a cual más positivos-significativos tras la administración de acetilacetato de vanadilo (VAc) a conejos diabéticos-aloxánicos: uno, que su hiperglucemia descendía a niveles normales al cabo de seis días; y otro, que denotaba inhibición de gluconeogénesis renal**.

D. EFECTOS VASOCONTRÁCTILES DEL VANADIO

Cadene y cols (1997) investigaron el influjo del **calcio** y la **fosforilasa cinasa** sobre las respuestas contráctiles inducidas por el **vanadil sulfato (VOSO₄)** tanto sobre aorta de rata como

sobre anillos de *arteria mesentérica desendotelizada* de conejo. Y respecto a la *experimentación en aorta se demostró que el vanadilsulfato inducía respuestas contráctiles proporcionales a su concentración; y que dichas respuestas resultaban, más vigorosas aún, tras la desendotelización de la aorta, lo que obviamente se esperaba al extraer el endotelio de este vaso sanguíneo productor del factor de relajación derivado del endotelio (EDRF).*

Y además, el incremento en la potencia contráctil inducido por el *vanadilsulfato* sobre la aorta mantenida en una solución nutritiva exenta de calcio, superaba netamente al inducido por otros agentes: un **36 %** por el *vanadilsulfato* frente al **16 %**, por la *noradrenalina*; al **8 %**, por la *arginín-vasopresina*; y al **5 %**, por el **KCl**. Y además, *merece consignarse que la adición al sistema experimental de un agente inhibidor de la liberación de calcio intracelular (el TMB-8)* no modificaba el grado de respuesta contráctil, ni en presencia ni ausencia de calcio en la solución nutritiva. Y como novedad curiosa, la siguiente: sobre los anillos de arterias sin endotelio, el vanadilsulfato antagoniza la contracción vascular inducida por Ca^{2+} .*

En lo concerniente al vanadio hay diferencias significativas entre los efectos vasocontráctiles del *vanadilsulfato* y los del *pervanadato (PV)*: así, un inhibidor de la *tirosina cinasa*, como el *T47*, *potencia múltiples veces los efectos vasocontráctiles inducidos por el vanadilsulfato sin*

* El TMB-8 es el clorhidrato-8-(N,N-dietilmilino)-octil-3,4,5-trimetoxibenzoato

ejercer influencia alguna sobre los inducidos por el PV. En consecuencia, la potencia de los efectos vasocontráctiles suscitados por el *vanadilsulfato* resulta independiente del *calcio*, aunque sí mantiene una relación directa con el grado de *fosforilación de la tirosina*. *Éste es una muestra más de los efectos biológicos similinsulínicos del vanadio.*

E. EL VANADIO ESTIMULA LA CAPTACIÓN DEL POTASIO POR LOS HEPATOCITOS.

El *vanadilsulfato* (VOSO_4) y, en menor escala, el *vanadato sódico* (NaVO_3) estimulan la captación *in vitro* de iones K^+ por los hepatocitos, lo que representa un ejemplo más de los efectos biológicos similinsulínicos del vanadio (Bruck y cols, 1998). Tal efecto captador de K^+ inducido por el VOSO_4 supera cuantitativamente al ejercido por la propia *insulina*; y dicho efecto, es a su vez dependiente de la bomba *ATP-asa Na^+/K^+* , como lo prueba el que la *uabaína*, glicósido inhibidor de esta bomba anula dicho efecto captador de K^+ , y lo que es aún más, la presencia de un inhibidor de la *tirosina cinasa* suprime el mencionado efecto captador de K^+ que despliegan el *vanadilsulfato* y el *vanadato sódico* los que, a su vez, resultan inhibidores de las *fosfatasa*s.

VI. DEFICIENCIA EN VANADIO

Sólo se cuenta con datos de esta patología en animales, a partir de resultados experimentales en ratas y aves, cuyas características más señaladas afectan a la esfera reproductora: alteraciones de la espermatogénesis, merma de fertilidad y abortos; habiéndose asimismo, constatado retardo del crecimiento esquelético, pérdida de peso y disminución de la fuerza muscular, atribuibles por Wilson (1995) a una ligazón del vanadato con la enzima *Mg-ATP-asa*, constituyente de un complejo inhibidor de la potencia contráctil. Como datos de laboratorio: hemólisis y crenación de hemátis

es con la consiguiente anemia; linfocitosis, incremento en la tasa de triglicéridos y referencias contradictorias sobre los niveles de colesterol. Y pese a todo, los signos reseñados, en modo alguno pueden considerarse como característicos de una deficiencia de vanadio, sino comunes a carencias en otros muchos oligoelementos. Sin embargo, en rumiantes (cabra) aunque la carencia de vanadio afecta a la esfera reproductora - con alto porcentaje de abortos y muertes de las madres; aunque, si la lactación fuere prolongada - ni siquiera perturbaría significativamente su crecimiento.

En la especie humana no hay registrada patología segura alguna sobre carencia de vanadio; sino que sólo habría datos contradictorios respecto a su influencia sobre los niveles de colesterol (Morley y cols, 1995).

VII. TOXICIDAD

Por alimentación, es prácticamente imposible, salvo por ingestión equívoca de algún producto. Las vías implicadas en la intoxicación son dos fundamentalmente: la vía respiratoria, por inhalación y/o la vía cutánea, por contacto directo del tóxico con la piel.

El *pentóxido de vanadio (V₂O₅)* es la forma más tóxica, caso de trabajadores ocupados en limpieza de calderas. Pero, el riesgo de intoxicación por vanadio abarca a personal de distintas explotaciones e industrias con recintos cuya atmósfera está polucionada por este oligoelemento: talleres de cerámica, minería, producción de polímeros, fabricación de acero de gran resistencia y larga duración...

A. TOXICIDAD AGUDA Y TOXICIDAD SUBAGUDA

La toxicidad aguda, producida por inhalación de polvos contaminados por *pentóxido de vanadio (V₂O₅)*, refleja una patología respiratoria acentuada: rinitis, estornudos, tos irritativa, broncoespasmo, restricción de volúmenes respiratorios y capacidades respiratorias; en las formas más graves aparece **bronconeumonía** y edema de pulmón. Asimismo, a nivel de aparato digestivo, surgen vómitos, enteritis hemorrágica y diarrea.

La forma subaguda, moderada afecta a: vías respiratorias, en sus diferentes parajes y segmentos: rinitis, epistaxis, tos, estertores; piel-mucosas, con irritación y prurito cutáneos, urticaria, eczema; y al aparato digestivo, con lengua saburral de tinte verdoso, sabor metálico, náuseas-vómitos, retortijones de vientre, gastroenteritis con diarrea, a veces, sanguinolenta,...

B. TOXICIDAD CRÓNICA

Los principales datos clínicos persistentes, detectados en casos de intoxicación que afectaron a personal empleado en limpieza de calderas son: asma, bronquitis crónica, lengua verdosa oscura, hepatitis con hepatomegalia, nefritis-nefrosis con afectación del túbulo contorneado proximal de las nefronas, conjuntivitis, bradicardia, extrasístoles, espasmos, temblores, zumbido de oídos, vértigos, debilidad general, trastornos mentales y estado depresivo.

Datos de laboratorio: Simonoff y cols (1986) describieron valores altos de vanadio en suero-plasma, superiores a 300 mcg/dL (60 mcml/L); y en orina exceden de los 200 ng/dL (40 mcml/L); y entre otros datos vale mencionar: *hiperbilirrubinemia* junto con *anemia, neutropenia* y *basofilia*.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

- ALTAMIRANO LM, ÁLVAREZ BL Y ROLDÁN ER (1993). *Med Sci Res*, **21**: 711-713.
- ALTAMIRANO-LOZANO MA Y ROJAS E (1996). *TERATOGEN CARCINOGEN MUTAGEN*, **16**: 7-17.
- ALTAMIRANO-LOZANO MA Y ROJAS E (1999). *TERATOGEN MUTAGEN CARCINOGEN*, **19**: 243-255.
- ALTAMIRANO-LOZANO MA Y ROJAS E (2005). *REV INT CONTAM AMBIENT*, **21**(1): 71-77.
- BARRIO DA & CORTIZO AM (1997). *J TRACE ELEM MED BIOL*, **11**: 110-5.
- BRUCK R, HALPERN Z, AEED H, SCHECHTER Y, KARLISCH SJD (1998). *PFLÜGER'S ARCHIV*, **435**: 610-16.
- CADENE A, GRIGORESCU F, SERRANO JJ & CROSS G (1997). *J PHARMACOL EXP THER*, **281**: 491-8.
- ESCANERO JF (1992). *QUÍMICA CLÍNICA*, **11**:119-26.
- GANDARIAS JM DE, SILVEIRA PF, SABINO E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- HOPKINS LL, MOHR HE (1974). *FED PROC*, **33**:1773-5.
- ISHIDA O, KIHIRA K, TSUKAMOTO Y, MARUMO F (1989). *CLIN CHEM*, **35**: 127-30.
- JACQUES-CAMARENA O & MEDINA-SANTILLÁN R (2008). *ANN NUTR METAB*, **53** (3-4): 195-8.
- KAWABE K & SAKURAI H (2006). *LIFE SCI*, **78**(24): 2860-6.
- LI SH, McNEILL JH (2001). *MOLEC CELLULAR BIOCHEMISTRY*, **217**: 121-129.
- MEHDI MZ & SRIVASTAVA AK (2006). *CELL BIOCHEM BIOPHYS*, **44**(1): 72-81.
- PENNINGTON JAT, JONES JW (1987). *J AM DIET ASS*, **87**: 1644-50.
- RODRÍGUEZ-MERCADO JJ Y ALTAMIRANO-LOZANO MA (2003).. *TOXICOL LETT*, **144**: 359-369.
- RODRÍGUEZ-MERCADO JJ Y ALTAMIRANO-LOZANO MA (2006). *REV INT CONTAM AMBIENT*, **22**(4): 173-189.
- ROJAS-LEMUS M, PIÑÓN ZG, MARTÍNEZ PM, RODRÍGUEZ LV, ALTAMIRANO-LOZANO M, COLÍN-BARENQUE L, BIZARRO NP, FORTOUL TI (2007). *ACTA MICROSCÓPICA*, **16**(2):331-332.
- SAKURAI H (2005). *CLIN CALCIUM*, **15**(1): 49-57.
- SCHWARTZ K, MILNE DB (1971). *SCIENCE*, **174**: 426-8.

SHUKIA R & BHONDE RR (2008). *BIOMETALS*, **21**(2): 205-10.

SRIVASTAVA AK & MEHDI MZ (2005). *DIABET MED*, **22**(1):2-13,

SUN Q, GOLDWASSER I, GERSHONOV E, FRIDKIN M, SCHECHTER Y (2000). *AM J PHYSIOL ENDOCRINOL METAB*, **279**: E 403-E-410.

THOMPSON KH & ORVIG C (2004). *MET IONS BIOL SYSTEM*, **41**: 221-52.

VERMA S, CAM MC & MCNEILL JH (1998). *J AM COLL NUTR*, **17**: 11-8.

WILSON GJ, SHULL SE, COOKE R (1995). *BIOPHYS J*, **68**: 216-26.

YANARDAG R & TUNALI S (2003). *BIOL TRACE ELEM RES*, **95**(1): 73-85.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



Zinc (Zn)

JM DE GANDARIAS, E SABINO, JA GONZÁLEZ, IÑAKI ASKUNA, MC FERNÁNDEZ

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. DATOS DE INTERÉS
- III. FUENTES EN LA NATURALEZA
- IV. REQUERIMIENTOS
- V. HOMEOSTASIS DEL Zn
 - A. *Absorción y almacenamiento de zinc. Metalotioneína (MT)*
- VI. CIRCULACIÓN DEL ZINC POR LA SANGRE
- VII. EXCRECIÓN DEL ZINC
- VIII. ACCIÓN FISIOLÓGICA
 - A. *Actividad catalítica*
 - B. *Actividad estructural*
 - C. *Actividad reguladora-limitante de carácter metabólico*
- IX. EL Zn Y LA ESTABILIZACIÓN-COORDINACIÓN DE MEMBRANAS
- X. DEFICIENCIA DE Zn EN HUMANOS
 - A. *Acrodermatitis enterohepática*
 - B. *Zn y enfermedad de Alzheimer (EA)*
 - C. *Zn y anemia falciforme (Sick Cell Disease, SCD) o anemia macrocítica de Biermer*
- XI. DEFICIENCIA DE Zn EN ANIMALES: PARAQUERATOSIS HEREDITARIA
- XII. TOXICIDAD
- XIII. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN Zn
- XIV. BIBLIOGRAFÍA

I. INTRODUCCIÓN

Oligoelemento esencial, ampliamente distribuido en ambos reinos: animales y vegetales. Abunda en cereales, legumbres, frutos secos, pelos, uñas, huesos, hígado, musculatura, eritrocitos y células β del páncreas.

Actualmente, viene ya adjudicándosele al **Zn** un protagonismo creciente en torno a la etiopatogenia de múltiples afecciones. Así pues se considera que los iones Zn ejercen marcada influencia sobre el **sistema inmunitario** (Fraker y King, 2004) y actúan sobre diversos receptores hormonales. Investigaciones más recientes en humanos (Dong & Lovell, 2008) desvelan cierta progresiva interrelación entre escasez dietética de **Zn** y **enfermedad de Alzheimer**.

Su función principal está asociada a múltiples actividades metabólicas, ya que es un componente de numerosas enzimas (**metaloenzimas**) y proteínas (**metalotioneínas**), entre las que destacan las implicadas en la regulación del metabolismo de lípidos, carbohidratos y proteínas, así como en la replicación de ácidos nucleicos (**RNA** y **DNA polimerasas**) con su correspondiente expresión génica, al igual que en la biosíntesis del **hemo**, la embriogénesis y/o su autodestrucción celular (**apoptosis**), a nivel intranuclear, los iones **Zn** contribuyen también a estabilizar el **DNA** y la **cromatina**, mientras que los iones **Ca²⁺** desencadenan y activan la **apoptosis** (Ahn y cols., 1998).

Los primeros datos sobre la esencialidad dietética de nuestro **oligoelemento** fueron publicados por Kernkamp y Ferrin en 1953, tras apreciar que la *carencia de zinc* en cerdos promovía, prontamente, *anorexia*, *adipsia* y *lesiones cutáneas: alopecia e hiperqueratosis epidérmica* (fig. 6) con *costras* en zonas articulares de las patas: *corvejón*, *rodilla* y *cuartilla*, que menoscaban seriamente la motilidad de estos animales. El ganado vacuno también resulta afectado severamente por deficiencia en **Zn**, al desarrollar la denominada **paraqueratosis hereditaria** (ap. XI).

Y por su parte, Roth y Kirchgessner (1998) han constatado que la deficiencia de **Zn** en algunas especies animales afecta significativamente a los niveles circulantes de **gonadotropinas** (v. ap. XI). Y experimentalmente, Sugarman y Munro (1980) demostraron que los adipocitos aislados de *ratas seniles* captaban mucho menos **Zn** que los de *ratas jóvenes*.

En la especie humana, Prasad (1961) describió una asociación entre *hipogonadismo* y *enanismo nutricional en adolescentes* de Oriente Medio por consumo de *dietas escasas en zinc*. También, se identificó en niños una patología severa de causa genética, la **acrodermatitis enterohepática**, por un mecanismo defectuoso del transporte del **Zn** a través de membrana, que dificultan su absorción a nivel intestinal (v. aps. V y X). Otra deficiencia severa en **Zn** fue la detectada por Henderson y cols (1992) en personas sometidas a *nutrición parenteral total (NPT)*, cuando las soluciones utilizadas con esta técnica resultaban escasas o carentes de este oligoelemento. Datos más amplios fueron transcritos por Alfieri, Leung y Grace, (1998), al detectar deficiencias de **Zn** y **Se** en pacientes quirúrgicos, igualmente sometidos a *nutrición parenteral total (NPT)*.

Actualmente, se consideran los siguientes signos como rasgos principales del cuadro clínico carencial de **Zn** en la especie humana: *enanismo*, *hipogonadismo*, *hiperamoniemia*, *anos-*

mia (pérdida del olfato), *ageusia* (pérdida del gusto), *adipsia* (pérdida de la sed); siendo esta deficiencia endémica en algunas regiones de Oriente Medio (Irán, y otros países del Golfo Pérsico) y África (Kenia) que practican la **geofagia**; en algunos centros escolares de este último país, Geissler y cols (1997) constataron que esta incidencia alcanza a un **73 %** de los niños, con una ingesta personal media de **28 g** diarios de *tierra arcillosa*, *compromiando así severamente el proceso de absorción intestinal* (v. ap. **V**) de **zinc** y de otros metales. Y en general, lamentablemente, esta práctica guarda relación directa con la pobreza e ignorancia de sus gentes.

La **anorexia** y **adipsia**, precoces rasgos distintivos en humanos y animales deficientes en **Zn**, que son atribuibles a la **ageusia**, quizás también podrían deberse, según McClain y Kasarskis (1985), a la afectación respectiva del sistema nervioso central, a nivel del *núcleo hipotálamo lateral*, la *amígdala* y *corteza cingular posterior*, aunque este asunto continúe pendiente de una información científica más convincente.

En todo caso, la suma de **ageusia** + **anorexia** + **adipsia** forzosamente aboca a **una hiponutrición severa** con el consiguiente deterioro de la biosíntesis proteica, lo que generaría *enanismo* y *trastornos del desarrollo*.

Ante una patología tan diversificada atribuible a la carencia de zinc, recomendamos al lector que consulte la tabla **6** y los apartados **X** y **XI**.

II. DATOS DE INTERÉS

El zinc metal de color azul. Cation divalente con peso atómico, **65,38**; y número atómico, **30**. Isótopos radiactivos de larga vida: ⁶⁵Zn, **244 d**; ⁷²Zn, **47 h**; ⁶⁹Zn, **14 h**; mcmol/L x **6,54** = mcg/dL; mcg x **0,153** = mcmol/L.

El contenido total de **Zn (CNZn)** en el cuerpo humano es de **1,5-2,5 g (2,3-3,8 mmol)/70 Kg**; **20-35 mg/Kg (0,3 - 0,5 mmol)/Kg** de peso. En diversas especies animales (rumiantes, ganado porcino, équidos), las concentraciones de **Zn/Kg** de peso son próximas a las referidas para el hombre.

La *superóxido dismutasa* (v. ap **VIII**), metaloenzima - **Cu, Zn** protectora de los eritrocitos frente al radical libre **O₂⁻**, incrementa extraordinariamente su actividad en presencia del radical **HS⁻**, con una Km = **80 mmol HS⁻** (Searcy, Whitehead y Maroney, **1995**).

El **Zn** muestra gran afinidad por los grupos **tiol** e **hidroxilo**; es *proclive* a la formación de complejos con nucleótidos, aminoácidos (v. ap. **V**) y péptidos, compitiendo con otros metales (**Cu, Fe, Pb, Cd** y **Co**) para formar sulfuros.

III. FUENTES EN LA NATURALEZA (TABLA 1)

Tabla 1.— Contenido en Zinc por 100 g. de porción comestible

Animales	mg	Vegetales	mg
Ostras	52,00	Cereales desayuno (con miel)	18,70
Cerdo (hígado)	6,90	Lentejas	9,00
Ternera (hígado)	4,80	Harina integral	5,50
Leche de vaca descremada (polvo)	4,40	Judías secas	5,20
Buey (solomillo)	4,30	Pan integral	5,00
Queso de bola, yema (huevo)	4,00	Guisantes secos	3,50
Cordero (hígado)	3,90	Soja en grano	3,00
Cangrejo	3,80	Maíz cocido	2,00
Cigalas, gambas	3,60	Harina de trigo	1,70
Ternera (bistec), queso Manchego	3,50	Col cruda	1,50
Pollo (hígado)	3,40	Pasta sémola (trigo), tapioca	1,00
Buey (semi-graso)	3,30	Haba fresca	0,70
Ternera (solomillo)	3,10	Espinacas, lechuga	0,50
Anguila, queso Camembert	3,00	Grellos y nabizas	0,40
Pato	2,70	Boniato y patata	0,30
Pies de cerdo	2,60	Berenjena	0,28
Langosta, jamón del país	2,30	Calabacín, calabaza	0,20
Bacon, lubina, mejillón	1,80	Col cruda	0,15
Almejas, chirlas	1,70	Alcachofa, apio	0,10

Tabla 2. Contenido de Zn en alimentos para animales

Alimentos	mg/Kg de porción comestible seca
Harina semillas oleaginosas	60-80
Forrajes	25-100
Cereales (granos)	25-35
Harina animal (hígado)	60-80
Suero de mantequilla	40-45
Caseína	25-30

IV. REQUERIMIENTOS (Tabla 3)

Tabla 3. Requerimientos diarios de Zn en humanos

Grupos	Edad (años)	mg/día
Lactantes	-	5
Niños	1-5	10
Adolescentes	-	>11
Hombres	-	15
Mujeres	-	12
Mujes. embarazadas	-	15
Mujes. lactantes	-	20

Tabla 4. Requerimientos diarios de Zn en animales

Especies	mg/Kg de peso de alimentos
Ganado vacuno	30
Vacas preñadas y/o en lactación	40
Ganado ovino	20-35
Ganado caprino	10
Ganado porcino (en crecimiento)	50
Ganado porcino (ya desarrollado)	>50
Équidos	40
Aves (pollos)	40
Aves (gallinas ponedoras)	>40
Gatos	25-50
Roedores	15-30

V. HOMEOSTASIS DEL Zn

Guarda relación mayoritaria con la *ingesta-absorción* de este oligoelemento y con su *eliminación fecal*.

A. ABSORCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE ZINC. METALOTIONEÍNA

El **zinc** se absorbe entre el **20 y 60 %**, en relación inversa con su cuantía en la dieta y el contenido de sus depósitos. La absorción cursa, principalmente, en el yeyuno; con menores proporciones en estómago, íleon e intestino grueso. El zinc se absorbe al estado iónico, **Zn²⁺**; y asociado

a ciertos aminoácidos, especialmente como complejos **Zn-histidina**, **Zn-cisteína** y **Zn-metionina**. Cheng, Kornegay y Schell (1998) han demostrado que la ingesta por cerditos del complejo **Zn-lisina** más **ZnSO₄**, además de favorecer la absorción intestinal del **Zn** promoció el crecimiento y almacenamiento de este mineral en dichos animales. Y asimismo, propicia la absorción de **Zn**: la presencia de algunas *prostaglandinas*, principalmente la **PGE₂**; mientras que, otras *prostaglandinas* obstaculizan su absorción, especialmente la **PGF₂**, así como la presencia abundante de fitatos o alcoholes-polifosfatos y/o la fibra alimentaria. Mas, conviene señalar que en el proceso de absorción compiten con el **zinc** por la misma *proteína transportadora* ("carrier") los siguientes iones divalentes: **Cu, Fe, Cd, Co, Cr, Mn** y **Se**.

El grado de absorción decrece con el avance de la edad, anotándose ingresos elevados de zinc en el recién nacido; y muy limitados, en cambio, en el anciano.

En la incorporación desde la *luz intestinal* (fig 1) hasta el *enterocito* (2) intervienen dos mecanismos: uno, de *difusión simple*; y otro, de *transporte mediado* por una proteína transportadora ("carrier"). Su salida del *enterocito* cursa a través de la *membrana basolateral* hasta el *espacio intersticial* (3); y dicho *transito* se efectúa por *transporte activo*, hasta la incorporación del zinc a los *capilares sanguíneos* (4), accediendo por el *sistema porta* (5) al *hígado* (6).

Un depósito significativo de **zinc** lo constituye la **metalotioneína (MT)**, una proteína de **62 aa**, con peso molecular de **10 kD**, rica en cisteína, que contiene **7 átomos-gramo de Zn/mol**, elaborada en la mucosa intestinal; y que mediante sus grupos sulfhidrilo fija tam-

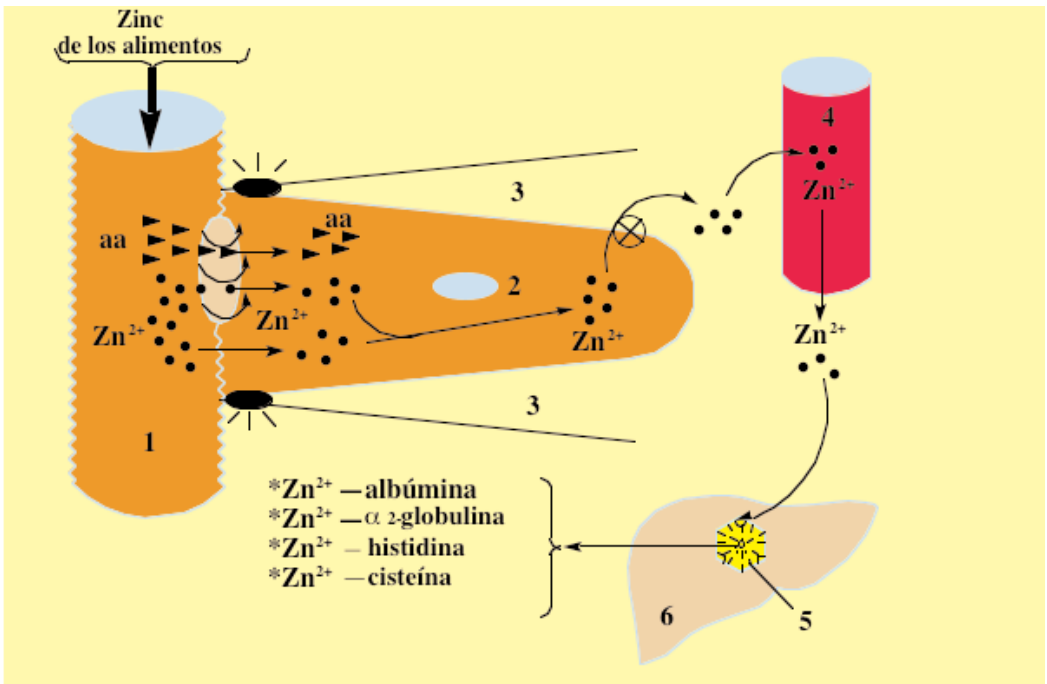


Fig. 1.-HOMEOSTASIS DEL ZINC . (Consúltese texto, aps. V-A, VI y VII).

bién **cobre** y otros iones. Asimismo - a partir de la **MT** formada y ubicada en los enterocitos - se segrega hasta la luz intestinal el titulado *zinc endógeno*. Por cierto, que la(s) **MT(s)** desempeña(n) un *rol* relevante en los procesos alérgicos (v. ap. **X-A**). El siguiente diseño, de Vallee y Falchuck (1993), muestra un diagrama parcial de la **MT** con dos *racimos* que contienen zinc: uno, con **3** átomos de **Zn**, pertenecientes al residuo polipeptídico **-NH₂**; y otro, con **4** átomos de **Zn**, al extremo polipeptídico contrario **-COOH**. Cada átomo de **Zn** coordina tetraédricamente con **4** restos de cisteína o enlaces (**C**) de *tiolato* (*grupo mercapto*)/*tiol*. Precisamente, las proteínas ligadas al **DNA** cuentan en su estructura con plegamientos formados por residuos de *cisteína* e *histidina*: los denominados **dedos de zinc** (v. ap. **VIII**).

Por lo que respecta a complejos de coordinación inorgánicos, dicha **estructura arracimada resulta única en biología**.

Un **60 %** del zinc se almacena en el *tejido muscular*; un **25 %** en los *huesos*; aunque también hay otros *depósitos de zinc* de menor cuantía en: *piel-pelo*, *hígado*, *páncreas-segmen- to gastrointestinal (GI)*, *sistema nervioso central*, *sangre*, *bazo*, *riñones*, y *plasma sanguíneo* (v. tabla 5).

Tabla 5. Distribución del Zn en los tejidos del adulto

(Según datos de Aggett y Comeford, 1995)

Tejido	Distribución (%)
Músculo	60
Huesos	20
Hígado	5
Piel y pelo	8 *
Páncreas y sistema GI	2
Sist. nerv. central	1,5 **
Riñones y sangre	0,8
Bazo	0,1
Plasma sanguíneo	< 0,1

* La concentración de **Zn** en pelo es de **100-125 mcg/g (20-25 mcmol/g)**.

** La concentración de **Zn** en líquido cefalorraquídeo es de **25 mcg/dL (5 mmol/L)**.

El **Zn** almacenado en el **s.n.c.** se distribuye predominantemente por *hipocampo* y *neocórtex*, denotándose una cierta merma de dicho oligoelemento en las *fibras musgosas* de tales territorios nerviosos en los pacientes de la **enfermedad de Alzheimer** (v. ap. **X-B**).

La magnitud del contenido total de zinc en el organismo guarda relación con el funcionamiento metabólico, participando en su equilibración homeostática tanto la absorción como su eliminación fecal. La eliminación urinaria de zinc es apenas significativa: los complejos **Zn-histidina** y **Zn-cisteína**, se filtran por los glomérulos, reabsorbiéndose gran parte de los aminoácidos en *los túbulos renales*, en tanto que la mayoría de los iones zinc se excreta por la *orina definitiva*.

VI. CIRCULACIÓN DEL ZINC POR LA SANGRE

Su mayor concentración en sangre se halla en los *hematíes* (*eritrocitos*), donde abunda la *carboanhidrasa*, de la que el **Zn** es uno de sus principales componentes: según Eastham, **6-16,1** $\mu\text{g}/10^{10}$ hematíes; y la relación **Zn/hemoglobina** es **10-14** $\mu\text{g}/\text{g}$ de **Hb**.

Cerca del **60 %** del zinc seroplasmático viaja unido a la **albúmina**; lo que representa algo más del **35 %**, a la **α_2 -globulina**; y **2-3 %**, a los aminoácidos, especialmente a **histidina** y **cisteína** (v. fig. 1). La concentración seroplasmática de zinc en **adultos** de ambos sexos es de **65 -165** mcg/dL (**13-35** mcmol/L); en niños, algo más elevada, **70-150** mcg/dL (**14-30** mcmol/L).

Las referencias sobre **deficiencia de Zn**, tan frecuentes en **seniles**, han sido aportadas por Boosalis y cols (**1995**) en la obra *Geriatric Nutrition* de Morley y cols (**1995**); y correspondientemente, *bajas concentraciones seroplasmáticas de zinc* en seniles, tanto institucionalizados (Field y cols, **1987**) como residentes en sus propios domicilios (Bunker y cols, **1987**). Y en el *pelo*, **100-125** $\mu\text{g}/\text{g}$ (**20-25** mcmol/g); en *líquido cefalorraquídeo*, **25** mcg/dL (**5** mcmol/L).

VII. EXCRECIÓN DEL ZINC

La magnitud del contenido total de zinc en el organismo guarda relación con el *funcionalismo metabólico*, participando en su equilibración tanto la *absorción* como la *eliminación fecal* que representa su principal vía de expulsión. A la luz intestinal afluye el **zinc endógeno** (v. ap. V), ubicado en los enterocitos así como el contenido en jugo pancreático y bilis, reabsorbiéndose, a su vez, una gran parte hacia el **hígado** mediante la **circulación enterohepática**.

En cambio, la eliminación *urinaria* de zinc es poco significativa: sus *complejos Zn-histidina* y *Zn-cisteína* se filtran por los *glomérulos*, reabsorbiéndose gran parte de sus *aminoácidos* en los *túbulos renales*, mientras que el resto de una mayoría de los *iones zinc* se excreta por la *orina definitiva*.

VIII. ACCIÓN FISIOLÓGICA

El zinc, como componente de más de trescientas enzimas, despliega amplias y notorias actividades funcionales:

A. *Actividad catalítica*

Se asegura que para ejercer esta función con más de **300** enzimas Zn-dependientes, señalaremos que como en el caso de la *carboanhidrasa*, activadora del paso $\text{CO}_2 \rightarrow \text{HCO}_3^-$ y esencial tanto para el transporte e intercambio de CO_2 como por su contribución al mecanismo elaborador de ácido clorhídrico en el estómago.

B. *Actividad estructural*

El **Zn** es un magno componente estructural de **enzimas** y **proteínas del citosqueleto**, sobre el que ejerce un *rol* estabilizador en la estructura fundamental de numerosas proteínas gracias a la

disposición de los llamados **dedos de zinc**: en disposición tetraédrica, dado que un átomo de **Zn** enlaza nada menos que con **4** grupos **SH** de **cisteínas**; o de **3** **cisteínas** y **1** **histidina**.

En el caso de la enzima **superóxido dismutasa**, poderoso agente antioxidante eficaz frente a las *especies reactivas de oxígeno (ROS)* o *radicales libres de oxígeno (RLO)*, que contienen **cobre** y **zinc (CuZnSOD)**, cada uno de éstos dos *oligoelementos* cumple su función específica: el **Zn**, desempeña su *rol estructural* clave, mientras que el cobre despliega su *típica actividad catalítica*. Asimismo, el **Zn** ejerce un *efecto protector-estabilizador*, tanto por su estructura como por la función de sus membranas.

Por otra parte, membranas que como la eritrocitaria-albergue de la hemoglobina, resultan protegidas gracias a la recién mencionada *superóxido dismutasa*, frente a su escasa estabilidad, generan *hemólisis* que cursa con la expulsión de su *hemoglobina*, pigmento responsable de la **fijación-transporte-cesión** de su **oxígeno**, hasta el punto de que *vitalmente* anula la respiración química.

C. Actividad reguladora-limitante de carácter metabólico

Dicha actividad a cargo de la *fructosa 1,6-bisfosfatasa* y de otras enzimas, funcionalmente favorecidas por sus **dedos de Zinc**, reguladores de la expresión genética, que interaccionan con su **DNA**, favorecen la transcripción de genes específicos.

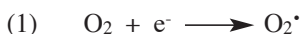
Entre otras enzimas importantes que contienen zinc, figuran: la *carboxipeptidasa pancreática A* actuante sobre el enlace dipéptido del extremo carboxílico de los polipéptidos, liberándose *aminoácidos cíclicos* (fenilalanina, tirosina, triptófano); y la *carboxipeptidasa B*, que operando sobre el enlace dipéptido del extremo carboxílico *genera-libera* un aminoácido básico (*arginina, lisina, histidina*). Ambas enzimas se encuentran en el jugo pancreático al estado de *procarboxilasas*, activándose por la **tripsina** en el intestino.

Pero hay otras enzimas que contienen **zinc**, implicadas tanto en la estabilización de *ribosomas* y *complejos hormona-receptor*, como en operaciones de *replicación-transcripción de ácidos desoxirribonucleicos* y *biosíntesis-degradación de proteínas*. Así, las *proteínas ligadas al DNA* cuentan en su estructura con **Zn** asociado a ciertos aminoácidos, formando complejos: **Zn-histidina**, **Zn-cisteína** y **Zn-metionina** (v. ap. V-A). Y es, según Berg (1990), mediante el átomo de **Zn** unido a dichos residuos que la proteína establece su ligazón con el **DNA**: **Zn-Cys2-His2**.... Y un buen ejemplo de ello son las *proteínas transportadoras-receptoras* (hormonas esteroideas, calcitriol, etc), en que todas ellas para ligarse al **DNA** precisan de dichos átomos de **Zn**.

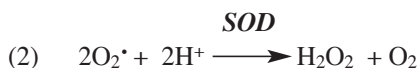
IX. EL Zn Y LA ESTABILIZACIÓN-COORDINACIÓN DE MEMBRANAS

Asimismo, el zinc contribuye a la estabilización-coordinación funcional de biomembranas, pues de una parte se fija a **grupos tiol** (v. ap. II), manteniendo la estabilidad estructural; y por otra, en su condición de componente de enzimas, contrarresta la acción deletérea de las *especies reactivas de oxígeno (ROS)*, radicales libres, especialmente a través de la *superóxido dismutasa (SOD)*, *hemocupreína* que contiene cobre, zinc, selenio y manganeso. Esta enzima presente en

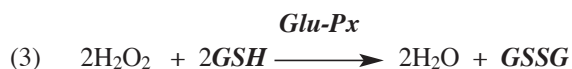
eritrocitos, hepatocitos, neuronas y otras células resulta protectora contra el peligroso poder oxidante del **ión superóxido**, un radical libre al que convierte catalíticamente en **peróxido de hidrógeno** y **oxígeno**. En el caso del *eritrocito (hematie)*, la **hemoglobina** que contiene puede experimentar una intensa oxidación, tras la ingestión de oxidantes enérgicos como el *clorato potásico* u otros, convirtiéndose en **metahemoglobina** por fijación de oxígeno como $\cdot\text{OH}$ al **Fe** del **HEM**, *creándose un grupo químico irreversible*; y por ende, inservible a procesos respiratorios, produciéndose, además una reacción de O_2 con un *electrón impar* (e^-), generándose O_2^\cdot , un *radical libre de oxígeno (RLO)*, *nocivo para la membrana celular*:



Ulteriormente, este radical libre de oxígeno, y en el curso de una reacción catalizada por la *superóxido dismutasa (SOD)*, reacciona con hidrógeno generándose **peróxido de hidrógeno (agua oxigenada)** u otro agente tóxico:



Finalmente, el **peróxido de hidrógeno** reacciona con el *grupo activo* o *glutación reducido (GSH)* de la *glutación peroxidasa (Glu-Px)*, convirtiéndose en agua normal y *glutación oxidado (GSSG)*, eliminándose, así, el efecto tóxico impidiéndose la *hemólisis* que causaría el vaciamiento de los eritrocitos, situación que “daría al traste” con la *química de la respiración, indispensable para la vida*.



La falta de *superóxido dismutasa (SOD)* en ratonas transgénicas repercute en la gestación de estas hembras, según Ho y cols (1998), *detectándose una extraordinaria letalidad de sus embriones*. Consecuentemente, estos autores postulan que la **SOD sería** la mejor protectora en el curso de la *gestación*.

Por otra parte, se ha demostrado por Bogumil y cols (1998) que el **Zn** es un componente importante de la *dimetil argininas*, una proteína globular de **31,2** kDa, inhibidora actuante de la *óxido nítrico sintasa*, enzima estabilizadora en la biosíntesis del **óxido nítrico** o **factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)**. Este hecho se ha corroborado utilizando ciertos derivados de esta enzima como es la *N-omega dimetilargininas*.

Barbour y cols (1998) han demostrado que la administración conjunta de **Zn** más **timulina** y **timopoyetina**, *potencian*, notablemente, la respuesta inmune de pollos “*leghorn*” blancos frente a vacunas letales que contienen diversos antígenos.

En suma, la carencia de zinc afectará (v. tabla 6) multifuncionalmente al crecimiento, reproducción, diferenciación celular, desarrollo, poder inmunitario, función respiratoria afectada a

nivel químico en los eritrocitos (hematíes) por el paso de **hemoglobina** a **metahemoglobina**, resultando así una defectuosa digestión intestinal de los *péptidos* por hipoactividad de las *carboxipeptidasas pancreáticas A y B*, e insuficiente acidez gástrica (v. ap. **VIII**) y del metabolismo de carbohidratos por afectación de la **1, 6-bis-fosfatasa** (v. ap. **VIII**).

X. DEFICIENCIA DE Zn EN HUMANOS

Los principales signos-síntomas por deficiencia en zinc se transcriben en la tabla 6.

Tabla 6
Principales signos-síntomas de la deficiencia de Zn

<i>ADIPSIA O PÉRDIDA DE LA SENSACIÓN DE SED</i> (ap. I)	<i>DIFÍCIL CURACIÓN DE LAS HERIDAS</i>
<i>AGEUSIA O PÉRDIDA DEL SENTIDO DEL GUSTO</i> (ap. I)	<i>ENANISMO</i> (AP. I)
<i>ANOREXIA O PÉRDIDA DEL APETITO</i> (ap. I)	<i>FUNCIÓN QUÍMICA RESPIRATORIA ALTERADA</i> (AP. IX)
<i>¿ CIERTO RETRASO MENTAL ? *</i>	<i>HIPOGONADISMO***</i>
<i>DEPRESIÓN-RETRAÍMIENTO</i> (ap. siguiente)*	<i>INMUNODEFICIENCIA</i> (AP. SIG.)
<i>DERMATITIS</i> (ap. sig.)	<i>INSUFICIENTE ACIDEZ GÁSTRICA</i> (APS.VIII Y IX)
<i>DESARROLLO Y CRECIMIENTO RETARDADOS E INSUFICIENTES**</i>	<i>INSUFICIENTE DIGESTIÓN INTEST. DE PÉPTIDOS</i> (APS. VIII Y IX)
<i>DIARREA</i> (ap. sig.) <i>VISIÓN INSUFICIENTE****</i>	
<i>DIFERENCIACIÓN CELULAR IMPERFECTA</i> (ap. IX)	

* Por afectación, al parecer, de la *FUNCIÓN TIROIDEA*.

** Por insuficiente número de receptores tisulares para la *HORMONA DEL CRECIMIENTO (STH)*

*** A la insuficiencia endocrina, comprobable por los bajos niveles de testosterona, se suma un acusado descenso en la producción de espermatozoides. Resultado : reproducción defectuosa.

**** Este defecto resulta de una disfunción de los fotorreceptores retinianos y degeneración macular.

A. ACRODERMATITIS ENTEROHEPÁTICA

Motivada por insuficiente absorción-aprovechamiento de **zinc**, con **fallos en el mecanismo de transporte de zinc para su absorción** a nivel de la mucosa intestinal, es una *afección hereditaria autosómica-recesiva*, caracterizada clínicamente por: **dermatitis**, con manchas en extremidades que en muchos casos afectan también a cara, nalgas y región perianal, diarrea, alopecia y marcada inmunodeficiencia, con pérdida de inmunidad, delatada por repetidos procesos infecciosos. Esta patología se acompaña de *insuficiente desarrollo-crecimiento*, **astenia**, retraimiento-carácter irresoluto, más depresión; y a veces, *alteraciones de la visión*. La confirmación diagnóstica se establece cuando las concentraciones seroplasmaicas de zinc son inferiores a **50 mcg/dL (10 mcmol/L)**.

La suplementación de zinc logra, en general, una satisfactoria remisión de estos signos-síntomas, que junto a otros causados también por deficiencia de zinc, ya se enumeran en la tabla 6.

En cuanto a la *inmunodeficiencia*, resaltan efectos positivos, ya que la suplementación con Zn genera un incremento en el número de *linfocitos circulantes* con una marcada respuesta de **IgG** frente a la *vacunación*.

XIV. REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

A propósito del asunto de *inmunidad* que acabamos de esbozar, merece la siguiente aportación científica: Wheeler y cols (1998), destacan el *efecto inhibitor*, que precisamente ejerce el *hidroxamato* de **Zn** sobre las *metaloproteinasas*, enzimas hidrolizantes de las *metalotioneínas* (**MT**) ricas en **Zn** (v. ap. V), circunstancia que *podría resultar de gran precisión y valía para tratamiento del asma bronquial*. A este respecto, conviene mencionar que las citadas **MT** están implicadas en la escisión de una proteína, de **45** kDa, denominada **CD23**, a la que se considera responsable del control de la producción de las **IgE**.

B. Zn Y ENFERMEDAD DE ALZHEIMER (EA)

Características más notorias de la EA: pérdida de memoria, dificultades de razonamiento y conversación; desorientación temporo-espacial; deterioro de capacidad psicomotora; atrofia cortical, especialmente del **lóbulo temporal** y *ciertas áreas del cortex límbico (formaciones hipocampal y parahipocampal, coparticipantes en el mecanismo de elaboración de memoria); degeneración neuronal, acúmulos proteicos extracelulares con placas seniles difusas* en las que destaca la **proteína β -amiloide** y **ovillos neurofilamentosos** intracelulares con *severa disminución de la actividad colinérgica* en el **núcleo basal de Meynert**.

El hipocampo así como en zonas del **neocórtex** (corteza parieto-temporo-occipital), son estructuras clave en la **génesis-procesamiento de la memoria**.

Los primeros datos sobre una correlación entre deficiencia en **Zn** y demencia fueron aportados por Burnet (1981) y Constantinidis (1990-91). A partir de entonces surgió una pugna creciente sobre la importancia del **Zn** en la *neuropatología* de esta enfermedad, publicándose numerosos trabajos con resultados contradictorios:

Así, frente al criterio sobre si el **Zn** propicia la activación de los receptores de glutamato - principal aminoácido excitador del sistema nervioso central - hay entre otras *alguna referencia en sentido opuesto*, como la de que el **Zn** es un *inhibidor* de los *receptores de glutamato* tipo **NMDA** (Cuajungco y Lees, 1997; Lovell, Xie et al, 1999). Pero, además, es que han surgido otras muchas publicaciones, a cual más pesimistas, hasta sobre si los iones **Zn** *desempeñan o no su cometido-rol sobre la gestación de la EA*:

Así, Weiss y cols (2000) postulan que el **Zn** es un *mediador iónico* inductor de lesiones neurológicas cerebrales. Borchardt y cols (2000) señalan la estrecha afinidad entre **Zn** y **proteína preamiloide**, intensificando así la producción de ésta; Hirakura y cols (2000) sostienen que los iones **Zn** propician la incorporación de la **proteína beta-amiloide** a la *bicapa lipídica* de las membranas, con la consiguiente formación de *poros inespecíficos* que alteran tan vital *fenomenología de transducción-producción de potenciales de membrana*, situación que de mantenerse causaría una *desvitalización celular, abocadora a la apoptosis* (muerte) *neuronal*.

En cuanto al **factor de crecimiento nervioso- β** (**NGF- β**), caracterizado por su alta afinidad por el **Zn** y su marcado carácter neurotrófico, especialmente a nivel septo-hipocámpico, Crutzer y cols (1993) demostraron una *hipoactividad*, precisamente, a nivel del **núcleo basal de Meynert** en pacientes de **EA** en lo que respecta a la actividad en dicho núcleo de personas no afectadas por

tal mal. En cambio, Jette y cols (1994) no han encontrado tales diferencias, aunque, nosotros estimamos que ante dicho antagonismo de resultados, siempre debemos recordar un característico *aforismo histoquímico*, hasta ahora respetable: la *escasa actividad de las neuronas colinérgicas del núcleo basal de Meynert en los pacientes de EA*.

C. Zn Y ANEMIA FALCIFORME (SICK CELL DISEASE, SCD) O ANEMIA MACROCÍTICA DE BIERMER

Prasad (2001) ha correlacionado una *insuficiencia de zinc* con los siguientes signos clínicos de anemia falciforme (SCD): crecimiento retardado, hipogonadismo, hiperamonemia y defectos de inmunidad celular. El autor ha llegado a esta conclusión tras las siguientes evidencias bioquímicas detectadas en estos pacientes: bajas concentraciones de Zn en plasma, eritrocitos, pelo, linfocitos, y granulocitos; e hipoactividad de enzimas Zn-dcpendientes: *carbonato anhidrasa*, en eritrocitos, *fosfatasa alcalina*, en neutrófilos; y *timidína kinasa*, en colágeno y tejido conjuntivo de piel recién sintetizada. A lo que se suma este otro dato de gran relevancia: la *hiperactividad de la ribonucleasa plasmática*, ya que el Zn es un *inhibidor de la actividad de dicha enzima*. Como *contraprueba*, este autor demostró en pacientes prepúberes que la *suplementación de 10 mg/día durante 1 año corrigió*, en gran parte, *dichas alteraciones*.

XI. DEFICIENCIA DE Zn EN ANIMALES: PARAQUERATOSIS HEREDITARIA

Se trata de una dolencia *autosómica-recesiva*, genéticamente definida como **A-46**, *letal* en los *homozigotos*, descrita (fig. 4) por el grupo de Vargas, da Silva Moraes y Lemos (1994), que investigaron esta enfermedad en bovinos de los estados brasileños de São Paulo y Rio de



FIG. 4. DEFICIENCIA DE ZINC EN UNA TERNERA CON PARAQUERATOSIS. (Cortesía del Prof. PV Peixoto. Itaguaí-Río de Janeiro). Consúltese texto (ap. XI).

Janeiro. Esta afección, como la **acrodermatitis enterohepática** descrita en el apartado **X-A**, está motivada por una incompetencia hereditaria que afecta al mecanismo transportador de absorción del **Zn**.

Como señalan los investigadores brasileños, los becerros son *normales al nacer*; pero, *tras curridas entre dos y ocho semanas tras su nacimiento surgen los primeros signos: sialorrea intensa, estomatitis y conjuntivitis*, a lo que se añaden *exantemas, alopecia* y espesamiento de la piel (*hiperqueratosis*) con *costras en las extremidades, axilas, región cérvico-dorsal, entorno al morro, ojos y ubre de las vacas*. *Las lesiones, de apariencia simétrica en las patas, se inician, como se aprecia en la fig. 5, en sus partes distales (carpo, cuartilla), propagándose hasta el codo y región inguinal con rigidez de las articulaciones y arqueamiento de las extremidades posteriores. Bajo las duras costras de las lesiones, con 0,5-1 cm de espesor, hay un cobijo privilegiado para el anidamiento de múltiples colonias de microorganismos, que propician infecciones causantes de abundante supuración.*

En esta dolencia como en otras causadas por deficiencia de Zn se afectan también los órganos sexuales: menor tamaño - peso de los testículos y supresión de la espermatogénesis, seguramente por insuficientes procesos de biosíntesis tanto de proteínas como de ácidos nucleicos. Asimismo, se advierten con frecuencia alteraciones que afectan a la función reproductora de las hembras (gestación, parto, lactación) con deficiencia de zinc. También se denota una merma en la resistencia a las infecciones y menor competencia inmunitaria en los animales.

En animales monogástricos (ganado porcino) surge una patología análoga a la descrita precedentemente, destacando las costras cutáneas como se advierte en la figura 6 aportada por E. Alvarenga (1998); en los lechones se denota escaso crecimiento y lesiones que afectan a la musculatura de las extremidades, lo que unido a las rigideces articulares que padecen compromete seriamente tanto su estática como la marcha de estos cerditos.

En otros animales poligástricos (ganados ovino y caprino), la paraqueratosis muestra un cuadro semejante al descrito líneas atrás. En el ganado ovino, destaca el deterioro de la lana, que pierde su apresto y ondulación, cayéndose a corros que dejan al descubierto una piel tintada, espesa y rugosa.

En los équidos deficientes en **Zn** aparece un tipo análogo de lesiones cutáneas, con hiperqueratosis, piel rugosa, costras, etc. En los potros, también se acusa pronto esta deficiencia por su escaso crecimiento.

En las aves deficientes en **Zn** destaca llamativamente la pobreza de su plumaje, su escaso crecimiento, la patología osteoarticular con acortamiento y engrosamiento de los huesos de las patas y aumento del espesor de la articulación tarsotibial.

Los niveles sero-plasmáticos de **Zn** (ap. VI) en los animales afectados son muy bajos. Otros datos analíticos muestran leucocitosis con neutrofilia, eosinopenia y abundantes formas de linfocitos inmaduros.



FIG. 6. COSTRAS CUTÁNEAS POR DEFICIENCIA DE ZINC EN UN CERDO (Aportación de la Prof^a. Eva Alvarenga, Belo Horizonte, MG)). Consúltese texto (ap. XI).

La carencia de **Zn** en los animales *es causa de una marcada inmunodeficiencia, manifiesta por deficiente producción tímica hormonal y por la insuficiente y hasta nula respuesta linfocitaria T citotóxica frente a las células tumorales*; Lemonnier y cols (1991), señalan que en la autopsia de los animales se aprecia una marcada hipoplasia del timo con severa depleción linfocitaria de la cortical, asociada a una atrofia del bazo, placas de Peyer y otros órganos linfoides.

La evolución de estos animales responde pronta y positivamente a la administración de altas dosis suplementarias de **Zn** (sulfato de zinc, óxido de zinc). No obstante, hay que persistir en la observación analítica sérica de estos animales, volviendo a socorrerlos con más dosis suplementarias de **Zn** tan pronto su zincemia < 50 mcg/dL (8 µmol/L).

Para concluir, repetimos que todas las especies animales deficientes en zinc, a que nos hemos referido, responden satisfactoriamente a la suplementación con preparados de este metal. Sin embargo, recomendamos la conveniencia de administrar tratamientos prolongados para prevenir recidivas.

En otros aspectos, consignamos que Roth y Kirchgessner (1998) han detectado variaciones notables en las concentraciones séricas de hormonas gonadotropas y de prolactina de ratas carenciadas en **Zn**, con descenso notable de **FSH** e incrementos de **LH** y **PRL**.

D. AFLATOXICOSIS, INVOLUCIÓN TÍMICA Y DÉFICIT DE **ZN**

Mocchegiani y cols (1998) han detectado un deterioro de la eficiencia inmunitaria junto con deficiencia de **Zn** y baja actividad tímica endocrina en cerditos hijos de cerdas expuestas a las aflatoxinas (**AF**) **B-1** y **G (1)**. Como se sabe, el **Zn** es un agente activador de la hormona tímica timulina, responsable de la inmunidad celular.

XII. TOXICIDAD

La tolerancia a la ingesta de **Zn** es muy alta para las especies citadas en el apartado precedente, aproximadamente de alrededor de 1 g/Kg de alimento. Lo peor de la intolerancia al **Zn**, deriva de su antagonismo frente a otros minerales como **Fe** y **Cu**, con los que compete al restringir su absorción, con las consecuencias de anemia y otros trastornos referidos en otros temas.

En la especie humana, la tolerancia al **Zn** se sitúa por encima de la cuantía normal recomendada (v. Tabla 3). Al igual que para los animales, un elevado ingreso de **Zn** en el hombre restringe simultáneamente la absorción de **Cu** y **Fe**.

XIII. VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL EN **Zn**

No se acepta como segura la analítica seroplasmaica del **Zn**: En la actualidad, se opta preferentemente por la valoración de metalotioneína en eritrocitos. Otras mediciones de **Zn** en orina y/o pelo son también muy utilizadas. A este respecto, merecen consignarse según datos referidos por Taneja y cols (1998) que el contenido de **Zn** en el pelo de mujeres gestantes sanas, pero descendientes de madre y padre diabéticos tipo II (**NIDDM**), era significativamente más alto que el de las mujeres gestantes sanas y sin antecedentes familiares diabéticos ni de otro tipo patológico.

XIV. BIBLIOGRAFÍA

Aggett PJ (1989). *Human Biology. Edit Mills C-F, Internat Life Sci* : 259-280.

Aggett PJ, Comerford JG (1995). *Nutr Rev*, **53**: 16-22

Agpar J (1985). *Ann Rev Nutr*, **5**: 43-68.

Ahn YH, Kim YH, Hong SH, Koh JH (1998). *Exp Neurol*, **154**: 47-56.

Alfieri M A, Leung FY, Grace DM (1998). *Biol Trace Elem Res*, **61**: 33-9.

Bao B, Prasad AS, Beck FW, Godmere M (2003). *Am J Physiol Endocrinol Metab*, **10**: 1152-59.

Barbour EK, Hamadeh SK, Ghanem DA, Haddad JJ, Safieh-Garabedian N B (1998). *Vaccine*, **16**: 1650-55.

Baum M, Shor-Posner G, Campa (2000). *J Nutr*, **130**: 1421S-1423S.

Baum M, Campa A, Lai S, Lai H (2003). *Clin Infect Dis*, **37**: 117-23.

Berg J-M (1990). *J Biol Chem*, **265**: 6513-6516.

Berg J-M, Yigong Shi (1976). *Science*, **271**: 1081-85.

Bettger W-J y cols (1979). *J Nutr*, **109**: 480-489.

Black RE (2003). *J Nutr*, **133**: 1485S-1489S.

Bogden y Cols (1987). *Am J Clin Nutr*, **45**: 101-109.

Bogumil R, Knipp M, Fundel SM, Vasak M (1998). *Biochemistry*, **37**: 4791-98.

Boosalis MG, Stuart MA, McClain CJ (1995). "Zinc metabolism in the Elderly ". (See *Geriatric Nutrition* , ed by Morley & cols).

Borchardt T...y cols (2000). *Cell Mol Biol*, **46**: 785-795.

Brignola C, Belloli C, Simone G (1993). *Aliment Pharmacol Ther*, **7**: 275-80.

Bunker VW, Hinks LJ, Stansfield MF, Lawson MF, Clayton BE (1987). *Am J Clin Nutr*, **46**: 353-9.

Burnet FM (1981). *Lancet*, **1**:186-8

Chandler C-G, Wang T-T-T (1986). *J Biol Chem*, **261**: 928-933.

Chandra RK (1992). *Lancet*, **340**: 1124-27.

Chausmer AB (1988). *J Am Coll Nutr*, **17**(2): 109-115.

- Cheng J, Kornegay ET, Schell T (1998). *J Anim Sci*, **76**: 1064-70.
- Chesters J-K, Quarterman J (1970). *Brit J Nutr*, **24**: 161-1068.
- Constantinidis J (1990). *L'encéphale*, **16**: 231-9.
- Constantinidis J (1991). *Med Hypo*, **35**: 319-23.
- Coppen D-G, Davies N-T (1987). *J Nutr*, **57**: 35-44.
- Cousins RJ, Liuzzi JP, Lichten LA (2006). *J Biol Chem*, **281**(34): 24085-9.
- Cuajungco MP, Lees GJ (1997). *Brain Res Rev*, **23**: 219-36.
- Eder K, Kirschgessner M (1994). *Trace Elem Electrolytes*, **11**: 55-60.
- Eder K, Kirschgessner M (1995). *Lipids*, **30**: 63-69.
- Erickson JC, Sewell AK, Jensen LT, Winge TR, Palmiter RD (1994). *Brain Res*, **649**: 297-304.
- Erreger K, Traynelis SF (2008). *J Physiol*, **586**(3): 763-78.
- Faure P & Roussel AM (1995). *Eur J Clin Nutr*, **49**: 282-288.
- Field HP, Whitley AJ, Srinivasan TR, Walker BE, Kehleher J (1987). *Intern J Vitam Nutr Res*, **57**: 311-17.
- Fischer P, Giroux A, L'Abbe M (1984). *Am J Clin Nutr*, **40**: 743-746.
- Franklin RB, Costello LC (2007). *Arch Biochem Biophys*, **463**(2) : 211-7.
- Fraker PJ y King LE (2004). *Annu Rev Nutr*, **24**: 277-98.
- Gandarias JM de, Silveira PF, Sabino E (2001). OLIGOELEMENTOS PROTECTORES DE LA INSULINA.
- Hajo Haase y Lothar Rink (2007). *Biometals*, **20**(3-4): 579-85.
- Halsted C-H, Keen C-L (1990). *Europ J Gastroenterol Hepatol*, **2**: 399-405.
- Geissler PW, Mwaniki DL, Tghiongo F, Friis H (1997). *Trop Med Int Health*, **2**: 624-30.
- Hirakura Y y cols. (2000). *Amyloid Int J Exp Clin Invest*, **7**:194-199.
- Ho E, Ames B (2002). *Proc Natl Acad Sci*, **17**: 1841-48.
- Ho E, Courtemanche C, Ames B (2003). *J Nutr*, **133**: 2543-49.
- Ho YS, Gargano M, Cao J, Bronson RT, Heimler I, Hutz RJ (1998). *J Biol Chem*, **273**: 7765-69.

- Holbrook J, Smith J, Reiser S (1989). *Am J Clin Nutr*, **49**: 1290-1294.
- Jachson KA & Ford D (2008). *Biochem Soc Trans*, **36**(6): 1262-6.
- Jette N, Cole MS, Fahnestock M (1994). *Mol Brain Res*, **25**: 242-50.
- Kernkamp H-C-T, Ferrin E-F (1953). *J Am Vet Med Assoc*, **123**: 217-223.
- King J, Shames DM, Woodhouse LR (2000). *J Nutr*, **130**: 1360S-1366S.
- King LE, Fraker PJ (2002). *J Nutr*, **132**: 3391-7.
- Klaus-Helge I, Lothar R (2003). *J Nutr*, **133**: 1452S-1456S.
- Klevay L, Pond W, Medeiros D (1994). *Nutr Res*, **14**: 1227-1233.
- Lemonnier D, Acher S, Boukaiba N, Flament C, Piau A, Chappuis P (1991). *Eur J Clin Nutr*, **45**: 281-6.
- Lonnerdal B (2000). *J Nutr*, **130**: 1378S-1383S.
- Lovell, Xie et al, 1999 (citados por Prasad).
- McDonald RS (2000). *J Nutr*, 1500S-1508S.
- McCall KA, Huang Ch, Fierke CA (2000). *J Nutr*, **130**: 1437S-1446S.
- McClain CJ, Kasarskis EJ (1985). *Prog Food Nutr Sci*, **9**: 185-226.
- Maser RE & Farquhar WB (2008). *Diabetes Care*, **31**(12): 2279-80.
- Mocchegiani E, Corradi A, Santarelli L, Tibaldi A, de Angelis E; Borghetti P, Bonomi A, Fabris N y Cabassi E (1998). *Veterinary Immunol Immunopathol*, **62**: 245-60.
- Morley JE, Glick Z, Rubenstein LZ (1995). *Geriatric Nutrition*. Raven Press. N. York.
- Nakashima AS & Dyck RH (2008). *J Neuroscience*, **28**(51): 13995-9.
- Nowak G Seewczyk B, Pilc A (2005). *Pharmacol Rep*, **57**(6): 713-8.
- O'Dell BL (2000). *J Nutr*, **130**: 1432S-1436S.
- Prasad AS, Zis Gerald JT, Hess JW (1993). *Nutrition*, **9**: 218-24.
- Prasad AS (2001-2002). *Am J Clin Nutr*, **75**: 181-182.
- Rachline J & Paoletti P (2005). *J Neuroscience*, **25**(2): 308-317.
- Roth H, Kirchgessner M (1998). *J Anim Physiol & Anim Nutr*, **78**: 212-19.

- Sandstead H-H (1995). *Am J Clin Nutr*, **61**(suppl): 6621-624.
- Sandström B, Sandberg A (1992). *Trace Elem Electrolytes Health Dis*, **6**: 99-103.
- Saltik-Temizel IN & Yüce A (2008). *Turk J Gastroenterol*, **19** (4). 234-8.
- Siegel RM, LaGrone DH (1995). *Clin Pediatr*, **2**: 55-56.
- Sugarman B, Munro HN (1980). *J Nutr*, **28**: 1425-38.
- Tamura T, Goldenberg R-L (1996). *Nutr Res*, **16**: 139-181.
- Taneja J, Mahajan M, Gupta S, Singh KP. (1998). *Biol Trace-Element Res*, **62**: 255-64
- Tsusi S, Kobayashi H, Uchida Y, Ihara Y, Miyatake T (1992). *EMBO J*, **11**: 4843-50.
- Vallee BI, Falchuck KH (1993). *Biochem Rev*, **53**:79-117.
- Vargas Peixoto P, da Silva Moraes S, Lemos R-A (1994). “Ocorrência da paraqueratose hereditária (Linhagem letal A-46) no Brasil”. *Pesq Vet Bras*, **14**: 79-84.
- Weiss JH, Sensi SL, Koh JY (2000). *TIPS*, **21**: 395-405.
- Wheeler DJ, Parveen S, Pollock K, Williams RJ (1998). *Immunology*, **95**: 105-10.
- Wood RJ (2000). *J Nutr*, **130**: 1350S-1354S.
- Zalewski PD (2006). *Curr Opin Pharmacol*, **6** (3): 237-43.

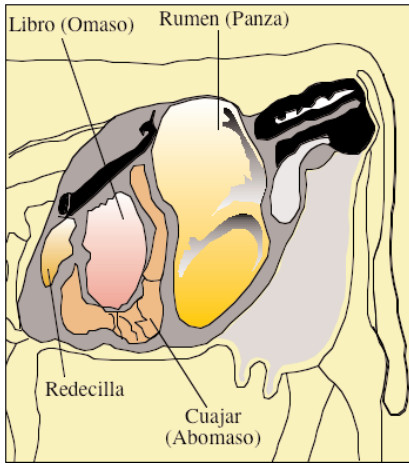


FIG. 2.- ABSORCIÓN EN ANIMAL POLIGÁSTRICO
(Consúltese texto, ap. V-A).

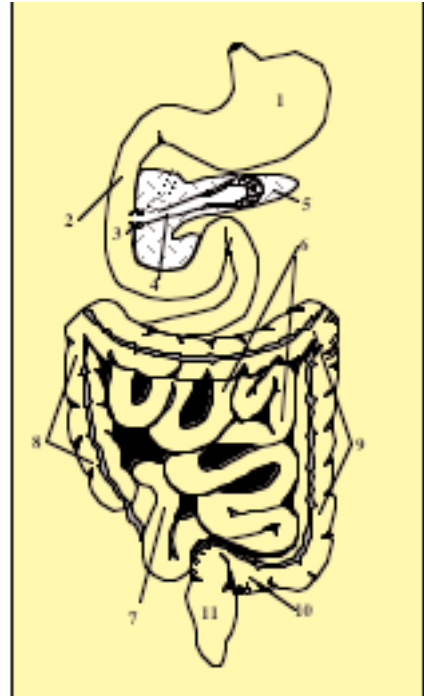


Fig. 1.- ABSORCIÓN DEL ZINC EN HUMANOS Y ANIMALES MONOGÁSTRICOS. (Consúltese texto, ap. V-A). 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, íleon; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA

Vitamina E- Selenio (Se)- CoQ₁₀ - Idebenona

por

J.M. de Gandarias, C.E. Sánchez y E.N. Sabino

2005



MMV

VITAMINA E

J.M. DE GANDARIAS, C.E. SÁNCHEZ y E.N. SABINO.

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES HISTÓRICOS
- II. QUÍMICA DE LOS TOCOFEROLES Y TOCOTRIENOLES
- III. FUENTES EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS
- IV. HOMEOSTASIS DE LA VITAMINA E
 - A. *Absorción intestinal de la vitamina E*
- V. CIRCULACIÓN
- VI. DISTRIBUCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA VITAMINA E
- VII. EXCRECIÓN DE LA VITAMINA E
- VIII. RADICALES LIBRES DE OXÍGENO (RLO) Y OTRAS ESPECIES REACTIVAS DE OXÍGENO (ROS)
- IX. ACCIÓN BIOLÓGICA DE LA VITAMINA E
- X. LA SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA E SURTE EFECTOS INMUNITARIOS BENEFICIOSOS EN SENILES
- XI. DEFICIENCIA DE VITAMINA E EN ANIMALES
 - A. *Deficiencia en rumiantes*
 - B. *Deficiencia en ganado porcino*
 - C. *Deficiencia en aves*

Vitamina E - Selenio-Coenzima Q10-Idebenona

Presentamos la interrelación biológica **Vit. E-Se-CoQ10/IDB**, por sus destacados efectos antioxidantes frente a radicales libres (SO_3^\bullet , NO^\bullet , NO_2^\bullet ...), y *especies reactivas de oxígeno* (O_2^\bullet , H_2O_2 , HOCl ...) causantes, incluso, de un deterioro del **DNA**, protegiendo a las membranas celulares de un daño oxidativo, sin olvidarnos a este respecto del apoyo extra que en su cometido le prestan los *mercaptoaminoácidos* **cisteína** y **metionina**.

El efecto antioxidante mayoritario con el que actúa cada componente de la asociación **Vit. E-Se-CoQ10-IDB** es el siguiente: la vitamina **E**, con su propia estructura, llegando a convertirse, contingentemente, en un radical libre (v. fig.); el selenio, mediante la glutatión-peroxidasa (v. ap.), rica en selenio (4 átomos de **Se**/mol); y el dúo **CoQ10-Idebenona**, con el grupo funcional *benzoquinona* que comparten ambas estructuras (v. ap.).

Mas, de un modo global, el organismo dispone de un conjunto estructural antioxidante más amplio aún, pues a la asociación **Vit. E-Se-CoQ10/Idebenona** se suman otros agentes: vit. **C** (regeneradora de la **vit. E**), β -caroteno, ácido nicotínico, flavonoides, transferrina (siderofilina), ceruloplasmina (ferroxidasa), desferroxiamina, manitol, pentaeritritol, catalasa, superóxido dismutasa, que representan el conjunto de una barrera eficaz y natural contra agentes hiperoxidantes como los *radicales libres* y *especies reactivas de oxígeno* que transcribíamos entre paréntesis en las primeras líneas de este relato.

A.— VITAMINA E (vit. E) o TOCOFEROLES (α)

I.— Introducción y apuntes históricos

Ante todo, en el momento actual se afirma justificadamente que la **vit. E** o α - tocoferol, es un *calificado nutriente* **protector antioxidante**; y también, un *poderoso agente antiinflamatorio*, como se ha demostrado frente a enfermedades cardiovasculares (**CVD**). En suma, la **vit. E** es un característico *nutriente antioxidante con marcadas propiedades antiinflamatorias*.

No olvidemos que la oxidación de las **lipoproteínas**, especialmente de **LDL-colesterol** promueve **aterogénesis** precoz; y que en este proceso surge *inflamación* inductora de la adhesión de monocitos al subendotelio, estimulante de la formación de células espumosas y la liberación de citokinas proinflamatorias: *interleukina -1 β* (**IL-1 β**), *factor necrosante tumoral - α*

(TNF- α), a lo que pueden sumarse los siguientes riesgos: inhibición de la *óxido nítrico sintasa*, causante de grave vasoconstricción, y la presencia de *proteína C* reactiva, marcadora de *enfermedad cardiovascular (CVD)* tipo *aterosclerosis* (Singh, y Jialai, 2005).

El α -**tocopherol** es capaz de inhibir la actividad de la *proteína kinasa C (PKC)*. La suplementación de fuertes dosis de α - **tocopherol** a pacientes cardiovasculares (CVD) y en modelos animales decrece la *hiperoxidación* así como la producción del ión *superóxido* ($O_2^{\bullet -}$). Y la administración de fuertes dosis de α - **tocopherol** disminuye el *grado de adhesión de los monocitos al subendotelio*, frenándose la formación de células espumosas, así como la liberación del *inhibidor activador del plasminógeno -1 (PAI-1)* y de la *interleukina 8 (IL- 8)*.

Por su ubicación en las membranas, formando un componente de su porción lipídica, la **vit. E** atrapa los radicales libres y especies reactivas de oxígeno incidentes, restringiendo eficazmente la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados (**AGPE** o **PUFA**, "Poliunsaturated fatty acids) tanto a nivel intercelular como intracelular.

De la condición-cualidad protectora-reproductora para la rata que se le atribuyó en su tiempo a la **vitamina E**, por la que recibió el título de **tocopherol** (*tokos* = parto, *ferrein* = llevar al), sólo se mantiene este nombre, negándose sea un factor de fertilidad para la especie humana. Acto seguido describimos algunos datos sobre su identificación química, debidos a Fernholz y Karrer que destacamos en los siguientes

Apuntes históricos

Al comienzo del segundo decenio del siglo **XX** comenzó a observarse en los criaderos de los laboratorios una correlación entre esterilidad de las ratas y algunas carencias dietéticas (Evans y Bshop, 1922), apreciándose en las ratas que el aceite de germen de trigo y otros aceites contenían una substancia protectora de su fertilidad a la que Evans y Burr (1927) denominaron, indistintamente, "factor de fertilidad" y "vitamina antiestéril". Ya, en 1936, Evans identificó un agente de naturaleza alcohólica al que bautizó con dos denominaciones: **tocopherol** y **vitamina E**. Y ese mismo año, Karrer aisló del gemen de trigo dos variantes de tocoferol, α y β , dotadas de actividad vitamínica. Poco después, Fernholz (1937-1938) asignó una fórmula segura al primer tocoferol hallado en la naturaleza. Y en 1938, Karrer sintetizó el tocoferol, demostrando que la fórmula química que Fernholz le asignó a esta estructura era correcta. Posteriormente fueron aislándose nuevos tocoferoles a los que se les siguió denominando con letras del alfabeto griego (α , β , γ , δ).

Y ya en los años sesenta se identificaron unos derivados de los tocoferoles, a los que se les llamó tocotrienoles, por los tres enlaces dobles de su cadena lateral.

Pero, habían de transcurrir tres décadas, aún.

II.— Química de los tocoferoles y tocotrienoles

Son 8 en total: 4 *tocoferoles* y 4 *tocotrienoles*. Todos ellos, poseen en común: el anillo del *tolcol*, insaturado, también denominado *cromanol* o *6-hidroxicromano*, dotado de un grupo metílico en posición 2; de donde emerge una cadena isoprenoide de 13 carbonos, con tres grupos metílicos, en posiciones 4', 8' y 12'. Su estructura química general es: 2 metil, 2-(trimetil-tridecenil)-6-hidroxicromano.

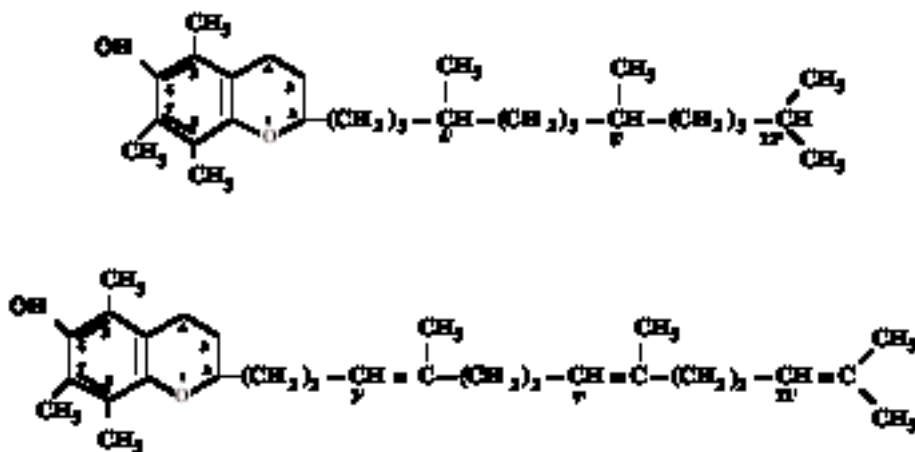


Fig. 1-B.— Dos formas químicas de la vitamina E

La cadena lateral de los tocoferoles es saturada; la de los tocotrienoles, insaturada, pues contiene tres enlaces dobles, en posiciones 3', 7' y 11'. Por el grupo 6- HO, común a todos ellos, reaccionan con ácidos generando ésteres, que confieren a la *vitamina E* gran estabilidad y mayor potencia biológica, constituyendo, además, las formas químicas farmacéuticamente dispensables en Medicina y Veterinaria.

Los tocoferoles son más activos que los tocotrienoles, potenciándose esta actividad tanto en unos como en otros en relación directa con el número y posición de los grupos metílicos con que cuenta el anillo: el α -tocoferol, o 5,7,8 trimetiltocol es el más activo, seguido del β -tocoferol o 5,8 dimetiltocol y un 50 % de actividad; el γ -tocoferol o 7,8 dimetiltocol y un 25 % de actividad; y el δ -tocoferol u 8 metiltocol un 10 % de actividad:

α -tocoferol o 5,7,8 trimetiltocol
 β -tocoferol o 5, 8 dimetiltocol
 γ -tocoferol o 7, 8 dimetiltocol
 δ -tocoferol u 8 metiltocol

Estructura química del α -tocoferol

El más común y potente de todos los vitámeros **E** es el α -tocoferilacetato racémico (*all-rac* - α -tocoferilacetato; o *todo racémico*), al que se le considera como el factor de referencia de la unidad internacional (**UI** o **IU**), basándose su grado de actividad en pruebas biológicas detectoras de la gestación-reabsorción en ratas.

1 mg de dl - α -tocoferilacetato = 1 UI

1 mg de dl- α -tocoferol = 1,49 UI

Los tocotrienoles reciben la misma denominación α , β , γ , δ que los tocoferoles, con idéntica disposición de sus grupos metílicos en el anillo. En los tocotrienoles al igual que en los tocoferoles su potencia biológica guarda relación con el número y disposición de grupos metílicos que posean en el anillo del tocol.

La vitamina **E** es un producto presente en la fracción no saponificable de los aceites vegetales. Su aspecto es el de un aceite amarillento, liposoluble e insoluble en agua, termostable y acidostable, pero inestable en medio alcalino.

III.— Fuentes en la naturaleza y requerimientos

TABLA 1-B.— CONTENIDO DE VIT. E EN ALGUNOS PRODUCTOS

(ppm)			
Aceites de:		Granos de:	
germen de trigo	1200 - 1400	trigo	10
semillas de algodón	350 - 450	arroz	8
azafrán	300 - 400	avena	7
palma	200 - 300	centeno	6
soja	100 - 150	maíz	4

TABLA 2-B.— CONTENIDO EN α -TOCOFEROL DE ALGUNOS PRODUCTOS

(ppm)	
	Valores extremos
Alfalfa	25-150
Melazas (caña)	15-40
Salvado de arroz	15-20
Levadura	12-48
Manteca	10-35
Gambas	10-15
Huevos	7-15
Tocino	5-30
Carne de buey	5-10

TABLA 3.— REQUERIMIENTOS DIARIOS DE VIT. E, SEGÚN SEXO Y EDADES

Lactantes	(mg/d)					
	niño(a)s (1-6 años)	niño(a)s (6-10 años)	niños (11-14 años)	adultos (15-50 años)	niñas (11-14 años)	mujeres (15-50 años)
3-4	6-7	7-9	10	10	8-9	9-10

Tabla 4.— REQUERIMIENTOS DIARIOS DE VIT. E EN ALGUNOS ANIMALES

Grupo	UI/Kg de alimento
Aves:	
pollos en crecimiento	10
gallinas ponedoras	5
Ganado vacuno:	
terneros	15-60
vacas lecheras	300
Ganado ovino	15-20
Ganado porcino	10-25
Cánidos	20-25
Ratas	30 UI
Équidos	UI/Kg de peso del animal
potros	230

IV.— Homeostasis de la Vitamina E

La regulación de los vitámeros E, tanto tocoferoles como tocotrienoles y sus ésteres, depende, fundamentalmente, de su absorción intestinal y de su excreción mayoritaria por bilis-heces fecales.

A.- Absorción intestinal de la vitamina E

Este proceso requiere de una emulsión previa en el intestino delgado. Para ello se precisa la presencia de grasa y el concurso de sales biliares que protegen a todas las vitaminas liposolubles (A, D, E y K) junto con ácidos grasos, triglicéridos, fosfolípidos, colesterol y demás productos liposolubles afines. Este conjunto constituye una emulsión polifásica que evita la precipitación de todas las sustancias liposolubles en la luz intestinal cuyo medio es acuoso. Las formas esterificadas de las vitaminas y de las demás sustancias liposolubles resultan escindidas por *esterasas* pancreáticas y entéricas, proceso en donde colabora una *colipasa pancreática*, tras lo cual las formas lipídicas libres son las verdaderamente *absorbibles* a lo largo de las siguientes etapas:

1. Incorporación de los vitámeros E libres (tocoferoles libres) desde la luz intestinal (1) al citosol de los enterocitos (2) a través de su membrana apical con ribete en cepillo, tras lo cual se ligan a una *proteína fijadora específica* TBP (“Tocopherol binding protein”) o transportador (“carrier”) que les protege, garantizando su estabilidad al desplazarse en un ambiente adverso como lo es el medio acuoso citosólico, hasta ser englobadas en el seno de los quilomicrones (Qmc), unas lipoproteínas de las que tratamos enseguida.

Tanto en el interior de los enterocitos como previamente en la luz intestinal, el medio es igualmente acuoso, adverso en definitiva tanto para la vitamina **E** como para todas las sustancias lipídicas poco o nada solubles en el agua, por lo que precisan de una protección que impida su acúmulo como gotitas de grasa que les torna en material biológicamente inutilizable. Para eludir este trance, los lípidos intracelulares, y por tanto los vitámeros **E**, entre otros, son englobados por los quilomicrones (**Qmc**), unas *lipoproteínas* de **0,1-1** μm de espesor, que constan de una **apoproteína** o proteína envolvente e hidrosoluble que cobija al núcleo lipófilo, integrado por colesterol, triglicéridos (**TG**), vitaminas **A, D, E, K** y *fosfolípidos* (**PL**).

2. Desde el citosol enterocitario, los **Qmc** acceden al **líquido intersticial** (3), etapa en que se inicia la verdadera absorción. La absorción digestiva de la vitamina **E** como la de cualquier nutriente no es efectiva hasta haberse incorporado al *medio interno*, constituido por el *líquido intersticial* (3) + el plasma sanguíneo (9).

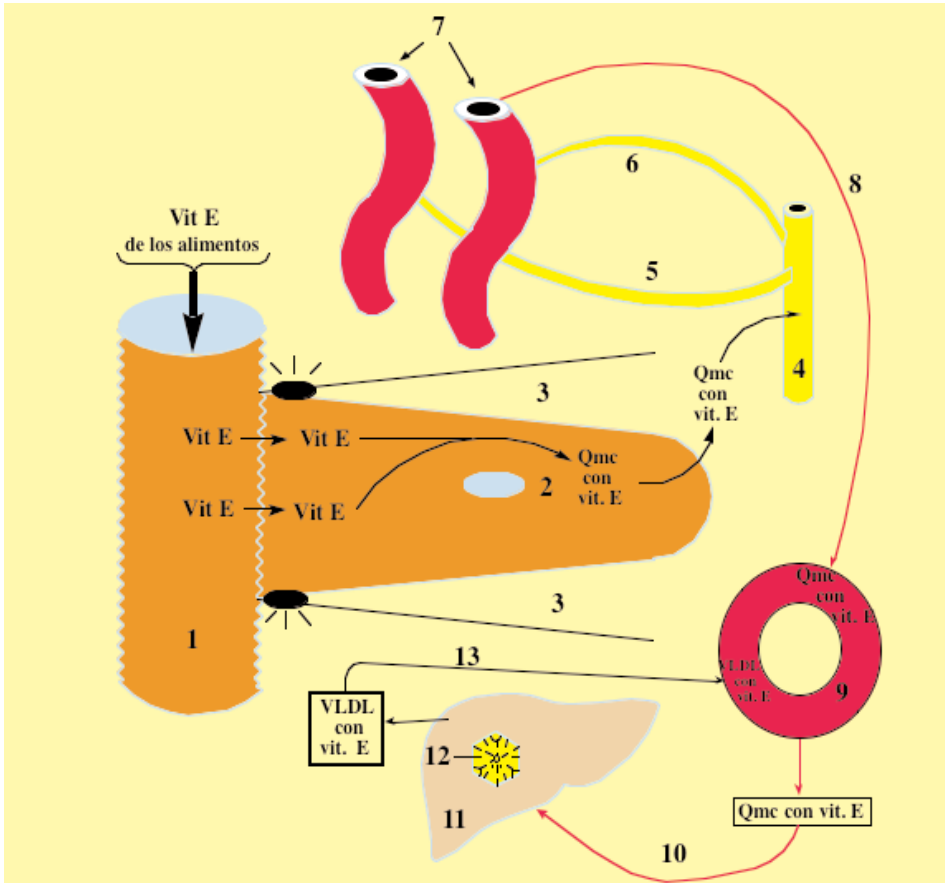


Fig. 2-B .— Absorción de la vitamina E

3. Desde el líquido intersticial tiene lugar el paso a los vasos quilíferos (4), circulando los **Qmc** en la linfa a lo largo de los conductos torácico y linfático (5 y 6).

4. Desagüe (8) final de los **Qmc** en el plasma sanguíneo (9), completándose la auténtica absorción de la vitamina **E**, fenómeno que ya comenzó al acceder al líquido intersticial (3).

V.— Circulación

La **vitamina E** circulante en el plasma sanguíneo, en el seno de los **Qmc**, es descargada en la vena porta. (10) hacia el hígado (11). A continuación, la **vitamina E** accede a los hepatocitos (12), incorporándose en buena parte (13) a las **lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL)**, de las que derivan las **lipoproteínas de baja densidad (LDL)**, que consecuentemente también la transportarán.

Los niveles de α -tocoferol plasmático corren paralelos a los de colesterol y lípidos totales: en sujetos hiperlipidémicos (hipercolesterolémicos, diabéticos, hipotiroideos) se denotan concentraciones elevadas de α -tocoferol plasmático; y al contrario, en sujetos hipolipidémicos (abetalipoproteinémicos, malnutridos, afectos de fibrosis quística) muestran bajas concentraciones de tocoferol plasmático.

La concentración de **vitamina E** en las células sanguíneas (v. tabla **5-B** y **6-B**) es muy inferior a la presente en el plasma. Conviene consignar que tanto para preservar la integridad de los eritrocitos, evitando su hemólisis, como para que cunda la agregación plaquetaria, que es la función normal de estas células, es preciso contar con una reserva normal de vitamina **E**. Resaltamos que la **vitamina E** ejercita esta labor protectora neutralizando los radicales libres e impidiendo la acción nociva de los peróxidos sobre la membrana celular.

Las concentraciones de α -tocoferol plasmático en sujetos sanos que alcancen o superen los **0,85 mg/dL** se consideran suficientes, avalando un estado nutricional normal de vitamina **E**. No obstante, en la tabla **5-B** se muestran los niveles plasmáticos de α -tocoferol en diversos grupos de individuos.

Tabla **5-B**.— Concentraciones plasmáticas de α - tocoferol en humanos (según Gordon et al. (1958)

Grupo	α - tocoferol (mg/dL)
Lactantes	0,22 \pm 0,10
- prematuros	0,15 \pm 0,05
Niños 2-12 años	0,72 \pm 0,02
Madres postparto	1,33 \pm 0,40
Adultos sanos	0,85 \pm 0,03
Atrésicos biliares	0,10 \pm 0,10
Fibroquísticos	0,15 \pm 0,15

VI. DISTRIBUCIÓN Y ALMACENAMIENTO DE LA VITAMINA E.

Como señalábamos en el apartado precedente, la vitamina **E** se distribuye por todos los tejidos (v. tabla-6-B), a diferencia de sus congéneres **A** y **K** que muestran predilección por el hígado. La mayor concentración porcentual de almacenamiento vitamínico **E** corresponde al tejido adiposo (**150**) y a las suprarrenales (**132**), lo que contrasta con la del hígado, cuyo valor es tan solo de un **13 %**. El almacenamiento de vitamina **E** en los tejidos, no alcanza un tope definido, sino que guarda una relación proporcional con su ingesta.

Tabla 6-B.— Concentraciones de α -tocoferol en diversos medios humanos (Machlin LJ, 1984)

Tejidos	α -tocoferol	
	(mcg/g de tejido)	(mcg/g de lípidos)
Plasma	9,5	1,4
Eritrocitos	2,3	0,5
Plaquetas	30,0	1,3
Tej. adiposo	150,0	2,0
Músculo	19,0	0,4
Hígado	13,0	0,3
Riñón	13,0	0,3
Suprarrenal	132,0	0,7
Testículo	40,0	1,0
Ovario	11,0	0,6
Hipófisis	40,0	1,2

La incorporación a las células de la vitamina **E** transportada por las **LDL** se efectúa por fijación de la apo **B** de estas lipoproteínas a los receptores específicos de superficie de la membrana celular, incorporándose al citosol por difusión directa de la propia vitamina y/o por acceso conjunto con los otros productos lipídicos. En cambio, es mal conocido el mecanismo de incorporación de la vitamina **E** transportada en el plasma sanguíneo por los quilomicrones (**Qmc**) y por las lipoproteínas de muy baja densidad (**VLDL**).

En cuanto al almacenamiento de la vitamina **E** hay que diferenciar según que ésta se deposite en los adipocitos o en células no adiposas.

En los adipocitos, la vitamina **E** se localiza predominantemente en su fase lipídica líquida endocelular, constituyendo un **fondo de reserva** prácticamente fijo; desplazable solamente por exigencias biológicas significativas, como el ingreso cuantioso de ácidos grasos poliinsaturados (**PUFA**), en que la vitamina **E** se apresta a desplegar su actividad característica de impedir la peroxidación de dichas sustancias (v ap. **VIII**); y también, por la realización de ejercicios físicos muy intensos, en que se detectan altos niveles de tocoferol plasmático.

Como acabamos de señalar, el almacenamiento de la vitamina E en los adipocitos es muy conservador, especialmente en los roedores. Las ratas previamente bien nutridas con aporte vitamínico satisfactorio son capaces de procrear varias camadas sucesivas que, a pesar de estar sometidas a dietas carentes en tocoferoles, no agotan sus reservas de vitamina E. *El ingreso masivo de ácidos grasos poliinsaturados constituye la forma más rápida de agotar las reservas de vitamina E.*

En las células no adiposas, la vitamina E se sitúa casi exclusivamente en las membranas, en donde su relación con los PUFA (ácidos grasos poliinsaturados) está en neta desventaja, hasta de 1:850. El depósito de vitamina E en estas células es de carácter doble: como **fondo lábil**, de renovación rápida (“rapid turnover”) y pronta movilización, predominantemente en hepatocitos, riñón y miocardio; y como **fondo fijo**, de muy lenta renovación (“slow turnover”), en otras células.

VII. EXCRECIÓN DE LA VITAMINA E

La mayor parte de los tocoferoles absorbidos son transportados sin modificación alguna por la sangre hasta los tejidos. Sin embargo, el despliegue de su acción antioxidante implica la oxidación catabólica del tocoferol a **tocoferylquinona**, molécula catabólica, carente ya de actividad vitamínica. La subsiguiente reducción de tocoferylquinona origina otra molécula catabólica, la **tocoferylhidroquinona**, que puede conjugarse con el ácido glucurónico, representando así la ruta química mayoritaria de excreción de vitamina E por la bilis, a la que subsigue su ulterior expulsión por las heces fecales.

VIII. Radicales libres de oxígeno (RLO) y otras especies reactivas de oxígeno (ROS)

Tanto los **RLO** como las **ROS** son sustancias peroxidantes o hiperoxidantes; pero, las **ROS** no son radicales libres.

Un **radical libre** es una especie química con un electrón impar o desapareado; es una especie química inestable, dotada de extremada reactividad. Hay gran variedad y multitud de especies químicas reactivas, mas en nuestra temática nos conciernen, especialmente, los **RLO** o **radicales libres de oxígeno**, a los que suele representarse con un punto u otra señal arriba y a la derecha de su fórmula química: **O₂•** (ión superóxido), **HO•** (radical hidroxilo), **ROO•** (radical peroxilo), **SO₃•** (radical sulfito), **NO•** (óxido nítrico*),... y las otras especies reactivas de oxígeno (**ROS**), que aunque no son radicales libres también ejercen efectos oxidantes nocivos: **H₂O₂** (peróxido de hidrógeno), **HOCL** (ácido cloroso o hipoclorico), **O₃** (ozono), **1O₂** (oxígeno singlete), ... Pero, reiteramos que unas y otras sustancias, todas ellas son agentes hiperoxidantes.

La producción de **RLO** es una actividad inherente a la vida aerobia, destacando el **ión superóxido** como el más operativo, estimándose que no menos del 2-3 % del oxígeno consumido se transforma en **O₂•**, al generarse en el curso de numerosas reacciones: paso de **hemoglobina** a **metahemoglobina**; actividad de la *xantina oxidasa*, *NADPH oxidasa*, ...

Aunque el oxígeno es un elemento esencial para la vida, también puede resultar nocivo: una molécula de oxígeno, llamémosla "buena" es **estable** porque sus electrones están en número par, pero si pierde uno de sus electrones se torna **inestable**, convirtiéndose en un **RLO** o agente oxidante como los transcritos líneas atrás. El riesgo de estos agentes deriva de su obstinación por aparearse con otro electrón, en su afán de recuperar su estabilidad, para lo cual tienden a incorporarse a unas células tras otras, en donde reaccionan sucesivamente con los más diversos componentes químicos que aquéllas contienen: **lípidos, proteínas, carbohidratos, DNA** ... a los que oxidan, urdiendo una nociva reacción en cadena, con efectos deletéreos sobre el sistema inmunitario, e incluso sobre la expresión génica por mutaciones del **DNA**, lo que comporta un severo deterioro del organismo.

No obstante, el organismo dispone, a su vez, de **sistemas antioxidantes** o "scavengers" ("carroñeros", literalmente) enzimáticos y no enzimáticos, capaces de impedir la liberación de **RLO** y **ROS**, así como de contrarrestar los efectos de estos **oxidantes** sobre el material biológico, inhibiendo, o cuando menos restringiendo y/o demorando su acción nociva. De este modo, el organismo logra preservar la indemnidad de la organización morfofuncional celular, lo que comprende desde la estructura de membranas hasta la dotación efectiva de moléculas tan importantes como los ácidos grasos esenciales (**AGE** o **EFA**), ácidos grasos poliinsaturados (**AGPI** o **PUFA**), fosfolípidos (**PL**), **DNA**, proteínas de membranas,...Sin embargo, la producción excesiva de **RLO** y **ROS** o la escasa disponibilidad de sistemas antioxidantes induce la aparición de diversas patologías:

Como sistemas antioxidantes naturales destacan los siguientes: **Selenio-vitamina E, ácido ascórbico, β-caroteno** y **licopenos** (v. ap. siguiente). Y a este respecto, reseñamos algunos ejemplos en los que opera el primero de estos sistemas.

Dentro del recinto de los eritrocitos o hematíes, en el paso de hemoglobina a metahemoglobina surge el radical libre superóxido, **SO₂[•]**. Pero, la hemocupreína o *superóxido dismutasa* (**SOD**), metaloenzima que contiene **Cu, Fe, Mn** y **Zn**, cataliza la conversión del **SO₂[•]** en peróxido de hidrógeno y **O₂**:



Una deficiencia del **sistema Se-vit. E** repercute en incrementos de los niveles de **O₂[•]** y **H₂O₂**, deteriorando, por peroxidación, macromoléculas esenciales (**LDL, EFA, PUFA, PL,...**) de las membranas, a consecuencia de la denominada **reacción de Haber y Weiss**, por la que se generan los temibles iones hidroxilo (**HO[•]**), enérgicos radicales libres:



pero, esta situación de riesgo se atenúa, al menos parcialmente, gracias a la desintegración del peróxido de hidrógeno:



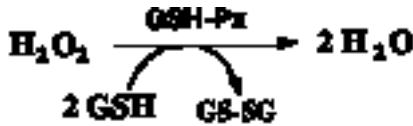
evitándose, así, el deterioro oxidativo de la membrana celular de los eritrocitos, neuronas, ... por una *catalasa*, liberándose el eritrocito, en este ejemplo, del acúmulo de agentes peroxidantes, cuyos efectos deletéreos dan lugar a la quiebra de su membrana (hemólisis) con exclaustración de la *hemoglobina*; y con ello, su incapacidad de fijar, transportar y ceder oxígeno, características fisicoquímico-biológicas insustituibles de este pigmento sanguíneo. Esta operación de la *catalasa* la realiza también con toda competencia, el **sistema Se-vitamina E**, según se explica al comienzo del apartado **IX**.

I X. Acción biológica de la vitamina E

Hace tiempo que está admitida la interrelación vitamina E-Selenio; e incluso, la trilogía funcional **Vit. E-Se-mercaptoaminoácidos** (cisteína, metionina).

Efectivamente, tanto la vitamina E como el selenio son *antioxidantes*. Ambos actúan en colaboración y previenen el deterioro oxidativo de las membranas. Su efecto antioxidante común se ejerce mediante la *glutación-peroxidasa* (**GSHG-Px**), enzima que contiene 4 átomos de **Se/mol** y cisteína, con efectos protectores de las membranas biológicas frente a los agentes peroxidantes.

La *GSH-Px*, que contiene **Se**, cataliza la transformación de 2 unidades de glutación reducido (**2GSH**) en glutación oxidado, el dímero **GS-SG**. El glutación es el tripéptido glutamil-cisteinil-



glicina. La *GSH-Px* cataliza, asimismo, la reducción de peróxidos orgánicos.

En las membranas biológicas, los ácidos grasos poliinsaturados (**PUFA**), que abundan tanto en su forma independiente como formando parte integrante de fosfolípidos (**PL**), son especialmente sensibles al ataque peroxidásico de radicales libres, de efectos deletéreos. La protección contra ellos está a cargo de la vitamina **E** (α -tocoferol), un defensor natural capacitado para prevenir y/o detener dicha agresión peroxidásica. El α -tocoferol, que cuenta con un grupo **OH** fenólico en el **C-6** de su estructura cíclica del hidroxicromano o cromanol cede su **H** (v. fig. 3) al radical libre (O_2^*) del ácido graso poliinsaturado para estabilizar el electrón desapareado. En este paso, el α -tocoferol se convierte en α -tocoferoxilo, que fija el radical libre en su resto **O** fenólico del **C-6**, mientras que el **PUFA** queda, consecuentemente, liberado de dicho radical. Por tanto, la actividad antioxidante de la vitamina **E** se inicia con la mencionada pérdida del **H** fenólico; o, dicho en otras palabras, por la transformación del α -tocoferol en el α -tocoferoxi-

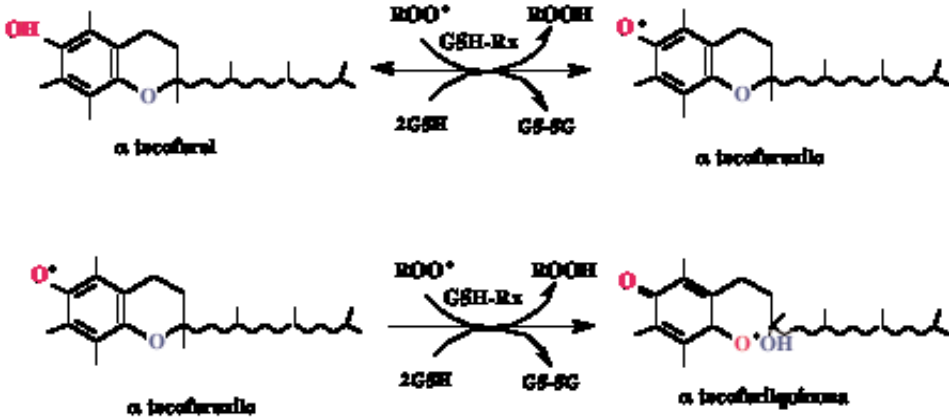


Fig. 3 .- Reacciones antioxidantes de la vit. E-selenio (a través de la GSH-Rx) frente a un radical libre de oxígeno , impidiendo la reacción oxidante en cadena (consultése texto: ap. IX)

lo. En esta etapa reaccional participa *glutación peroxidasa* (*GSH-Px*), enzima que contiene 4 átomos de Se/mol. Pero, la reacción protectora antioxidante puede continuar mediante la conversión del α -**tocferoxilo** en α -**tocferilquinona** por ciclólisis o ruptura del complejo cíclico **tocferoxílico**, lo que permite la donación de otro H para reaccionar con un segundo radical libre (O_2) del PUFA, deteniéndose con ello un ataque peroxidante de reacción en cadena.

Este modelo reaccional simboliza, didácticamente, la coparticipación **vitamina E-selenio**, en sus efectos protectores contra la peroxidación de los tejidos. La actividad única de la vitamina E no es tan completa como la del conjunto vitamina E-selenio (Scott,1980). Y más eficaz aún resulta la triple cooperación Vit.E-Se- Mercaptoaminoácidos, pues la cisteína es parte integrante del glutación (glicil-cisteinil-glutamato).

Gracias a este tipo de reacciones antioxidantes se consigue: protección de moléculas oxidables como el *retinol* (vit. A) y/o el β -*caroteno*; estabilidad morfofuncional de las membranas; la continuidad de los procesos enzimáticos; protección de los funcionalismos mitocondrial y endoplásmico (incluido el sarcoplásmico) en células de diversos tejidos (neuronas, enterocitos, fibras miocárdicas,...) .

Más efectos biológicos beneficiosos son extensibles también a otros campos: protección de leucocitos y macrófagos en su actividad fagocitaria; incremento de la respuesta inmunitaria humoral en ratas (Gegremichael, 1984); preservación de órganos de trasplante; eficacia terapéutica y /o preventiva respecto a diversas patologías: hemólisis crónica, por excesiva fragilidad de la membrana eritrocitaria; efectividad preventiva en prematuros contra hemorragias ventriculares mediante inyección de suplementos de vit. E; distrofias musculares hereditarias; claudicación intermitente. Y a nivel animal: la retención placentaria en vacas; el desbloqueo del agarrotamiento articular en extremidades en équidos,...

X.— La suplementación de vitamina E surte efectos inmunitarios beneficiosos en seniles

Los grupos de trabajo de Meidani, del Nutritional Immunology Laboratory, y de Meyer, del Human Nutrition Research Center on Aging, de la Tufts University (Boston, Mass) han seguido la evolución de 88 personas sanas de ambos sexos, mayores de 65 años, suplementadas durante 235 días con megadosis de vitamina E, entre 200-800 mg, frente a otras personas que recibieron dosis placebo, midiendo en todas ellas diversos parámetros inmunológicos, obteniendo resultados positivos significativos como respuesta a las pruebas de: hipersensibilidad cutánea demorada típica (**DTH**); de anticuerpos a la hepatitis **B** y del título de anticuerpos a la vacuna antitetánica. En cambio, no se obtuvieron respuestas significativas respecto al título de anticuerpos a la vacuna antidiftérica ni al de linfocitos **B**.

XI.— Deficiencia de vitamina E en animales

La deficiencia puede atribuirse a una causa directa, tanto a un aporte insuficiente (v. tabla- 4) de la propia vitamina como a defectos en su absorción; e indirectamente: a consecuencia de un consumo elevado de ácidos grasos poliinsaturados (**PUFA**), que requieren mayor presencia de vitamina E para su protección frente a los **RLO**; a escaso aporte de selenio (v. ap. **IX**); y/o a escaso aporte de mercaptoaminoácidos (cisteína, metionina). Aunque los cuadros clínicos son variables, de unas a otras especies, las alteraciones que caracterizan a esta deficiencia afectan fundamentalmente a los sistemas vascular (diátesis exudativas), neuromuscular (distrofias) y reproductor (interrupción de la gestación en las hembras; degeneración testicular irreversible en los machos).

A.- Deficiencia en rumiantes

En los rumiantes jóvenes (terneros, corderos, cabritos) surge una distrofia muscular de carácter degenerativo, denominada “enfermedad blanca muscular” (**White muscle disease**), que atribuida en otros tiempos a una carencia de selenio, es considerada actualmente como una deficiencia mixta, de selenio-vitamina **E**. Esta enfermedad cursa con debilidad muscular extrema, cojera, y rigidez de extremidades, menoscabando la posición en pie, situación que se complica, sobre todo en los terneros, con una precaria motilidad de la muscula lingual, condenando a estos lactantes a una dificultad extrema para mamar, repercutiendo en una creciente pérdida de peso, anemia y detención del crecimiento.

En cambio, la deficiencia de vitamina **E** no parece afectar ni a los machos ni a las hembras de los rumiantes en su sistema reproductor.

B.- Deficiencia en ganado porcino

Se trata de una deficiencia mixta en vitamina E-selenio, con una signología un tanto diversa: ictericia con coloración amarillenta, incluso en tejido adiposo, acompañada de necrosis hepática; miocardosis, palidez de la musculatura estriada, típica de la enfermedad blanca muscular (**WMD**), con distrofia muscular, de ubicación mayoritaria dorsotroncal, en pelvis y parte alta de

extremidades; pereza motora y locomoción incierta; cianosis en zonas determinadas (orejas, cuello,...), esofagitis ulcerada, nefrosis con hemoglobinuria y alto porcentaje de decesos.

C.- Deficiencia en aves

Las principales variantes patológicas detectadas en aves son: encefalomalacia y diátesis exudativa.

La encefalomalacia, que cursa con edema y hemorragias en cerebelo, perturba severamente la coordinación neuromuscular, situación evidenciable por ataxia y movimientos tan grotescos y distorsionados de la cabeza y extremidades, que esta afección ha merecido el título de enfermedad del pollo loco ("crazy chick disease").

La diátesis exudativa, con su edematización marcada y aspecto negruzco de las zona afectadas, es una afección causada por una exagerada permeabilidad capilar, con signos de acusada distrofia muscular y es el mejor ejemplo de etiología triple, por deficiencia conjunta de: vitamina E-selenio -mercaptoaminoácidos (cisteína, metionina). Consecuentemente, la mejor suplementación preventivo-terapéutica es la administración simultánea de esos tres nutrientes mencionados a las aves afectadas.

Por otra parte, la deficiencia vitamínica **E** afecta a la reproductibilidad de las aves: muerte de los embriones en el curso de los primeros días de incubación de los huevos; y esterilidad irreversible en los machos.

SELENIO(Se)

J.M. DE GANDARIAS, C.E. SÁNCHEZ y E.N. SABINO.

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS APLICATIVOS

III. FUENTES DE Se EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS (TABLA 1)

IV. HOMEOSTASIS

A. *Absorción*

B. *Circulación y depósito*

C. *Excreción*

V. ACCIÓN BIOLÓGICA. GLUTATIÓN PEROXIDASA (GSH-Px)

VI. EFECTO AHORRADOR RECÍPROCO DE Se Y VITAMINA E

VII. DEFICIENCIA EN SELENIO - VITAMINA E

A. *Insuficiencia de selenio en la especie humana*

B. *Glutatión y cáncer*

C. *Deficiencia de selenio en animales*

C1. *Deficiencia en ganado porcino*

C2. *Deficiencia en rumiantes*

C3. *Deficiencia en aves*

C4. *Deficiencia en équidos*

VIII. SELENOSIS

I.— Introducción

Los primeros datos acerca del **Se** aludían a patologías de signo contrapuesto. Por un lado, desde el último tercio del siglo **XIX**, surgían noticias alarmantes sobre la “enfermedad alcalina”, una intoxicación en muchos casos mortal, caracterizada por pérdida del pelo en crin y cola, cojera por corrosión-dolorimiento intenso de los cascos; y ceguera que atacaba a los caballos y al ganado vacuno que pastaban en terrenos con alta concentración salina. La verdadera causa no se conocería hasta los años **30** del siglo **XX**, al demostrarse que el tóxico alimentario responsable era el selenio (**Se**), que abundaba en los pastos y piensos que consumían dichos animales.

Lo contrario aconteció en **1957**, cuando se desenmascaró una patología no menos severa por carencia de **Se**, que afectaba al crecimiento y fertilidad de los animales consumidores de hierbas, forrages, piensos u otros alimentos escasos en este oligoelemento.

Poco después se demostraría una estrecha interrelación nutritiva recíproco - compensatoria entre vitamina **E** y **Se** frente a: **1**), la **necrosis hepática** en ratas deficientes en vitamina **E** que mejoraba y hasta podía prevenirse por aporte de ambas sustancias, recordando-proclamando la suma de la beneficiosa aportación que a la asociación **Vit. E-Se** le prestaban los *mercaptoamino-ácidos* (cisteína, metionina); y, **2**), la **distrofia muscular** en pollos, por insuficiencia conjunta de estas sustancias, destacando una vez más que el principal rol protector de estos agentes reside, principalmente, en su poder antioxidante.

Y recientemente se apuesta por la suma de **Coenzima Q10 (CoQ10)** e **Idebenona** a la asociación **Vit. E-Se**, configurando la actual tetralogía antioxidante **Vit. E-Se-CoQ10-IDB**, más eficiente y de mayor alcance aún. Esta cualidad que se otorga a esta tetralogía (v. ap. **I.- Introducción**, de esta Monografía) resulta beneficiosa para humanos y animales, expuestos a la acción hiperoxidante de **radicales libres** y **especies reactivas de oxígeno**, tanto ambientales como subproductos resultantes del metabolismo de sus organismos.

El problema económico-sanitario que comporta para la alimentación animal tanto la intoxicación por exceso como la escasez de **selenio** es de máxima envergadura, ya que en la geografía mundial del presente hay a cual mayor abundancia de terrenos ricos y terrenos pobres en este oligoelemento.

El interés del **Se** en la especie humana se consagró al demostrar el grupo de Awatshki (**1975**) que este elemento es un componente del sistema de la *glutación peroxidasa (GSH-Px)* presente en los eritrocitos. Este resultado siguió al de Rotruck y cols (**1973**) que habían logrado un descubrimiento semejante en la rata. La enzima **GSH-Px**, en recíproca cooperación con la vitamina **E** y el **CoQ10**, resulta un eficaz agente protector de las *lipoproteínas de baja densidad (LDL)* y de membranas celulares como la de los eritrocitos o hematíes, que albergan la hemoglobina, pigmento responsable de la función química respiratoria, cuya actividad condicionada a que permanezca dentro de dichas células, consiste en aceptar oxígeno a nivel pulmonar, transportarlo

en máxima proporción por la sangre arterial, y cediendo desde ésta el porcentaje necesario de este gas a los tejidos.

La importancia del **Se** se acrecentó tras conocerse que este oligoelemento es un componente de la *5-desyodasa* (Berry y cols, **1991**), enzima que cataliza el paso de **T₄** (tiroxina) a **T₃** (triiodotironina), que es la auténtica hormona tiroidea activa (v. Gandarias y Sabino, **SELENIO, 2004**).

La deficiencia en **Se** detectada en pacientes sometidos a **nutrición parenteral total (NPT)** evidencia un dato más de lo esencial que resulta este micronutriente para el hombre.

Las principales expectativas referentes al selenio se centran en su beneficiosa correlación con: el *sistema inmunitario*, la *actividad tiroidea* y el *ejercicio físico*, desempeñando, además un rol preventivo/protector frente al *cáncer* y la *patología cardiovascular*. La recomendación dietética del **Se** para la especie humana fue oficialmente establecida a partir de **1989**.

La carencia de selenio es responsable de diversas patologías (v. ap.): **enfermedad de Keshan**, una miocardiopatía; **e. de Kashin-Beck**, una osteoartrosis; un **cretinismo endémico** de carácter mixto (v. ap.).

II.— Datos aplicativos

El **Se** es un metaloide situado en la tabla periódica entre el oxígeno y el azufre, **S**, con el que muestra un extraordinario parecido químico, hasta el punto de que son intercambiables. Así, formas inorgánicas del azufre como el sulfhídrico (**H₂S**), sulfito sódico (**Na₂SO₃**) y sulfato (**SO₄**)²⁻ son equivalentes a selenuro de hidrógeno (**H₂Se**), selenito sódico (**Na₂SeO₃**) y respectivamente.

Por su parte, como formas orgánicas de este metaloide hay **selenoproteínas** que contienen **selenocisteína** y **selenometionina**. La selenocisteína, derivada de la serina, es la forma orgánica más abundante en los tejidos animales.

Peso atómico, **78,96** d; núm. atómico, **34**

Isótopos estables más abundantes: ⁸⁰Se (**50 %**) y ⁷⁸Se (**23 %**).

Isótopos de larga vida: ⁷⁹Se (**6.5 x 104 años**) y ⁷⁵Se (**120 días**).

Contenido total de **Se**, **15 mg/70 Kg** de peso; **215 mcg/Kg** de peso ppm (partes por millón) = mcg/g; **1 mcg de Se = 12,7 nmol de Se**

La concentración de **Se** en el agua del alcantarillado de abastecimiento oscila es harto variables, entre **0,5** y **100 mcg/L**.

III.— FUENTES DE Se EN LA NATURALEZA Y REQUERIMIENTOS (TABLA 1)

Abunda principalmente en alimentos de origen: vegetal, nacidos en terrenos ricos en Se; marino y animal (carnes y vísceras de animales terrestres). Véase tabla 1.

CONTENIDO EN SELENIO (>50 mcg/100 g) DE PORCIÓN COMESTIBLE

CRUSTÁCEOS*	MOLUSCOS*	PECES**	VÍSCERAS**	VEGETALES**
BOGAVANTE (AGRICANTO)	ALMEJAS	ARENQUE	HÍGADO DE:	ANACARDO, ARROZ
CIGALAS	CALAMARES	ATÚN	AVES, OVINO,	GERMEN DE TRIGO
GAMBAS	CARACOLES	CABALLA	PORCINO***,	HARINA Y SALVADO
LANGOSTA	OSTRAS	CARPA	Y VACUNO	LEVADURA
—	PULPO	LUBINA, LUCIO	—	HENO CURADO AL SOL***
—	VIEIRAS	RODABALLO	—	—
—	—	SALMÓN	—	—
—	—	SARDINAS**	—	—

* Estos peces contienen la mayor proporción de selenio, aprovechándose para confeccionar harinas y otros preparados que constituyen una excelente fuente de provisión de este oligoelemento para el ganado.

** El hígado de estos animales contiene también una buena proporción de selenio.

***El hígado fresco de cerdo y el heno secado al sol contienen una notable concentración en selenio; son otra buena fuente de aporte de selenio para el ganado.

*. El hígado fresco de cerdo es el que contiene la mayor proporción de selenio en los animales terrestres.

Crustáceos, moluscos y peces: gambas, langosta; Ostras, almejas; caballa, atún, arenques, carpa, lucio, salmón, rodaballo, bacalao.

Carnes, hígado y riñones de ganado bovino, porcino, ovino, volatería.

Escasea en alimentos vegetales, aunque hay concentraciones discretas de selenio en:

Frutos secos: anacardo, cacahuet (maní), pistacho, nueces, avellanas, pipas de girasol.

Legumbres, granos de cereales, hortalizas: lentejas, habas; arroz, trigo, cebada, centeno; ajos, lechuga, rábanos, zanahorias, cebolla, patatas, coliflor.

Otras fuentes: setas, melazas, caña de azúcar, achicoria.

Requerimientos dietéticos.- Recommended Dietary Allowances (RDA), Adequate Intakes (AI) y Tolerable Upper Intake Levels (UL) La Comisión de Alimentos y Nutrición (“Food and Nutrition Board”) recomienda ingerir diariamente **50-200** mcg/día. En animales, la ingesta se

estima en **10** mcg/100 g de dieta seca. (Raciones dietéticas recomendadas, *Recommended Diet Allowances*, primero; Aporte conveniente, *Adequate Intake*; y Valoración diaria, *Daily Value*, después; v, ap. IV).

IV— HOMEOSTASIS

A. Absorción

Este proceso no influye significativamente en la homeostasis del selenio. En el hombre, la absorción digestiva cunde mayoritariamente en la primera porción del duodeno, decayendo progresivamente en el resto del intestino delgado mediante un mecanismo de transporte activo mal conocido. Se absorbe del **50-100%** del **Se** ingerido, preferentemente en forma orgánica: la sele-

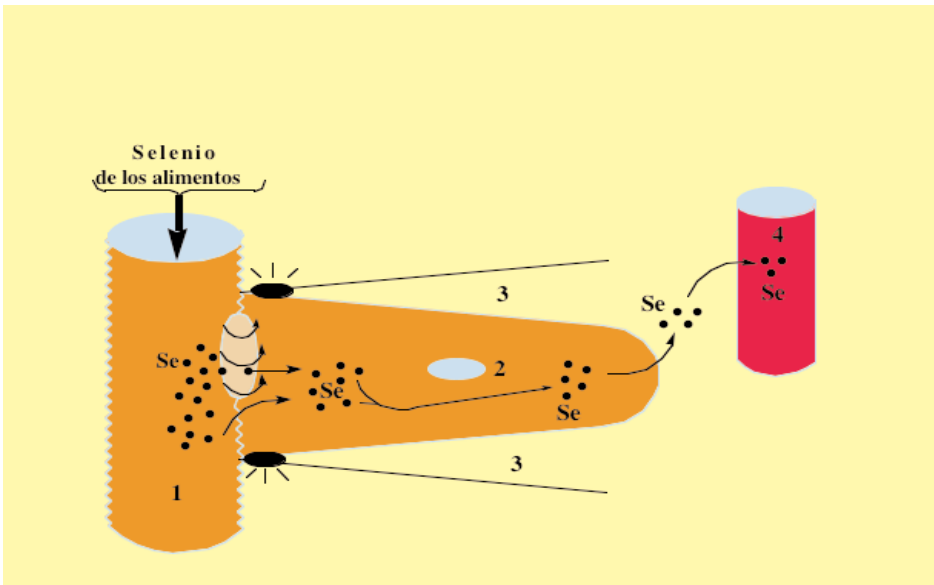


Fig. 1-A.— Absorción y circulación de selenio (Consúltense texto: ap. IV -A y B)

nometionina es la forma en que el selenio se absorbe en un **100%**. En los animales poligástricos (cabra, oveja, vaca) se efectúa principalmente en duodeno y ciego la absorción de **Se**; en el cerdo, en íleon, ciego y colon. Se absorben peor las formas inorgánicas: selenuro de sodio y **Se** como mineral.

La absorción de **Se** resulta favorecida por la administración de vitaminas **A, C y E** y restricción simultánea de **glutati6n**. Antagonizan su absorción: **Ag, Cd, Cu, Hg, sulfatos**, al actuar como agentes precipitantes/quelantes (Groff et al, **1995**).

B. Circulación y depósito

Su concentración en sangre total oscila entre **10 y 35** mcg/dL; en plasma-suero,

1,5-2,0 mcg/dL. Circula en el plasma asociado a proteínas, ricas en selenocisteína: como *glutathión peroxidasa glicosilada* y como *selenoproteína P*, carente de actividad glutathión peroxidásica, es la forma más abundante en plasma de rata. Asimismo, hay **Se** asociado a glutathión y cisteína, que se distribuye por los tejidos. Las mayores concentraciones de **Se** se hallan en el pelo, hígado, riñón, musculatura, testículo, ovario y pulmón.

El selenio, accede al feto a través de la barrera placentaria, mejor como selenocisteína y selenometionina que en forma inorgánica. Asimismo llega al lactante con la leche materna.

C. Excreción

La eliminación de selenio se efectúa mayoritariamente por vía fecal, sudoración y orina; en menor proporción, por orina.

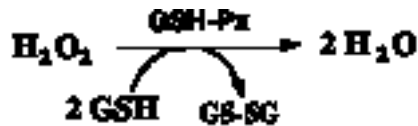
V.— Acción biológica. Glutathión peroxidasa (GSH-Px)

Se conoce a partir de los datos clínicos cotejados en animales carenciados. Su actividad antio-



oxidante, junto con la vitamina E impide la degeneración oxidativa de las membranas. El efecto antioxidante se ejerce, principalmente, mediante la *GSH-Px*, que contiene 4 átomos-g de **Se**/mol de enzima, que protege a las membranas frente a los peróxidos:

La *GSH-Px* cataliza la transformación de 2 unidades de glutathión reducido (**2GSH**) en glu-



tathión oxidado, el dímero **GS-SG**. El glutathión es el tripéptido glutamil-cisteinil-glicina.

La *GSH-Px* cataliza, asimismo, la reducción de peróxidos orgánicos.

El GSH reacciona con un radical libre:



Posteriormente, el **H₂O₂** resulta escindido en **2 H₂O** por la *GSH-Px*, al tiempo que la condensación de **2GS[·]** pueden convertirse en **GSSG**, cerrándose el ciclo.

El glutathión participa en un juego reaccional que permite el mantenimiento del grupo sulfhidrilo en su forma reducida (**GSH**), gracias a su resto de cisteína, interviniendo en la formación de leucotrienos derivados de los ácidos araquidónico y eicosapentaenoico y en otras operaciones de

síntesis.

VI.— Efecto ahorrador recíproco de Se y vitamina E

La vitamina E mantiene en forma activa al selenio del organismo, a la vez que atenúa las pérdidas de este oligoelemento. Asimismo, protege a la célula contra la peroxidación-degradación de los fosfolípidos de membrana. Por su parte, el **Se** ejerce también un efecto ahorrador de vitamina **E**, al preservar la actividad funcional del páncreas exocrino productor de *triacilglicerol lipasa* o simplemente *lipasa*, encargada de la digestión de grasas en intestino, lo que favorece la absorción o aprovechamiento de vitamina **E** y de las demás vitaminas liposolubles (**A, D, K**).

VII.— Deficiencia en selenio -vitamina E

Más frecuentemente se trata de una carencia mixta **Se-vitamina E** que de una deficiencia pura en selenio. La deficiencia en selenio con rasgos clínicos propios no suele surgir más que al cabo de varias generaciones de animales sometidos a dietas pobres en este elemento. Lo que sucede, sin embargo, es que la primera generación **Se**-carenciada es, ya, ultrasensible a la acción nociva del mercurio, cadmio, nitrofurantoina y otros agentes químicos así como a diversos tipos de estrés.

A. Insuficiencia de selenio en la especie humana

Esta patología, endémica en la población de una amplísima extensión montañosa de China con escaso contenido de selenio en aguas y suelos, conocida como **enfermedad de Keshan**, es una **miocardiopatía** severa que afecta mayoritariamente a niños y mujeres jóvenes. El proceso cursa con múltiples focos de necrosis reparables con fibrosis cicatriciales que dejan como secuela una insuficiencia cardíaca de grado variable; muy grave en la forma aguda, de comienzo brusco. Esta fenomenología se atribuye a una baja actividad de la **GSH-Px**, lo que permitiría la incidencia de altos niveles de oxígeno (radicales libres) con efectos deletéreos para las mitocondrias de las fibras musculares que se tornan incapaces de satisfacer las grandes exigencias metabólicas inherentes al funcionalismo del miocardio. En realidad esta miocardiopatía no resulta sólo de una baja ingesta de selenio (<30 mcg diarios), sino que a esto se asocia la concurrencia de un factor añadido, un **virus** que operaría como agente cardiotoxígeno.

La **enfermedad de Keshan** puede prevenirse. En China, este asunto se ha resuelto, propinando a los niños de esas regiones “malditas” un suplemento de **1.000 µg** semanales de selenio. Sin embargo, los aportes extra de selenio carecen de efectos curativos sobre las lesiones miocárdicas ya producidas.

Otra patología es la **enfermedad de Kaschin-Beck**, una osteoartrosis degenerativa generalizada, que afecta principalmente a los niños, caracterizada por enanismo y degeneración articular consecuente a una necrosis de los condrocitos. En su causa concurren una insuficiencia en selenio y diversos agentes nocivos, contaminantes de las aguas, micotoxinas, etc.

Y una patología mixta es el **cretinismo endémico**, adscrito a hipotiroidismo, basado al menos, en parte, a un defecto de la *tirosina desyodasa*, lo que determina un bajo nivel de triyo-

dotironina (T3).

B.- Glutación y cáncer

La influencia del selenio sobre el metabolismo del glutatión a través de la **GSH-Px** es indiscutible, conforme hemos detallado en anteriores apartados. A su vez, el glutatión en su forma reducida, **GSH**, trasladado mediante *glutatión-S-transferasas* hasta otras sustancias, desempeña un papel detoxicante frente a múltiples compuestos: aflatoxina, drogas cancerígenas, hidrocarburos policíclicos, etc.

Las aflatoxinas, sintetizadas por el *Aspergillus flavus*, presentes también en la margarina de cacahuet (maní) y en el polvo de cereales son poderosos agentes cancerígenos que pueden penetrar en el organismo tanto por ingestión como por vía respiratoria, induciendo la producción de cáncer de hígado y/o de pulmón, respectivamente. El riesgo de la aflatoxina **B₁** convertida en su epóxido, un agente cancerígeno peligrosísimo, podría conjurarse mediante un proceso catalizado por la *GSH-S-transferasa*. De aquí, la importancia secuenciada **Se-GSH-Px-GSH-GSH-S-transferasa** frente a ciertos tipos de cáncer; y, en general, frente a multitud de agentes tóxicos.

C.- Deficiencia de selenio en animales

La patología varía en las distintas especies animales. La afección más común por carencia de **Se-vitamina E** es una distrofia muscular con degeneración de fibras musculares esqueléticas y del miocardio. Su reparación, de carácter cicatricial, aboca a una fibrosis que deja incapacitado funcionalmente tanto al sistema muscular esquelético como al miocardio. Esta patología responde, por lo general, al tratamiento con suplementos de **Se-vitamina E**.

C1.- Deficiencia en ganado porcino

La patología por carencia de **selenio-vitamina E**, alcanza gravedad extrema en una gran proporción de casos, sobre todo en los lechones de corta edad, cuya mortalidad es elevada. Las lesiones afectan a diversos órganos y aparatos: necrosis hepática masiva con marcada ictericia, distrofia musculoesquelética con locomoción dificultada, degeneración miocárdica con pulso filiforme, nefrosis, ulceración esófago-gastroduodenal, hematuria con elevada hemoglobinuria, anemia, cianosis, disnea.

C2.- Deficiencia en rumiantes

La insuficiencia en **Se-vitamina E** causa una distrofia muscular conocida como **enfermedad blanca muscular (EMB)**, en sus dos variantes, congénita y retardada. Ambas cursan con degeneración de la musculatura esquelética y el miocardio. Los animales manifiestan una debilidad extrema para sostenerse en pie y hasta para mamar, tanto por dificultad postural como por afectación de la propia musculatura de la lengua. La degeneración del miocardio es causa de hipocontractilidad y baja presión arterial. La **EMB** congénita es causa de muerte de corderos y/o terneras al nacer o a los pocos días. La **EMB** retardada afecta, por lo general, a corderos de pocas semanas y terneras de varios meses. En todo caso, la enfermedad es grave, muriendo un alto porcentaje de animales. En los casos menos graves, el proceso responde prontamente a los aportes

suplementarios de **Se-vitamina E**.

D3.- Deficiencia en aves

La insuficiencia en Se-vitamina E en pollos es causa de la trilogía patológica **diátesis exudativa, distrofia muscular y atrofia pancreática exocrina**.

La **diátesis exudativa** en el pollo es ostensible por una coloración verde- azulada del cuerpo del animal, motivada por un alto grado de permeabilidad capilar causante de edemas subcutáneos distribuidos preferentemente por pechuga y abdomen acompañados de petequias (pequeñas hemorragias) tisulares. Esta afección puede prevenirse con aportes suplementarios de **Se** o de vitamina **E**.

La **distrofia muscular**, con degeneración de la musculatura esquelética, especialmente de los músculos pectorales, deja como secuela una fibrosis muscular con estriaciones blaquizcas perceptibles a través de la piel. El proceso cede por suplementación de **Se**, vitamina **E** y mercaptoaminoácidos (**cisteína, metionina**).

La **atrofia pancreática exocrina** da lugar a una *fibrosis pancreática* que afecta a las células piramidales de la porción acinosa, elaboradoras de enzimas y proenzimas indispensables para la digestión de carbohidratos, grasas y proteínas. *El resultado es una hiponutrición severa del animal que responde mejor a la administración de selenio que de vitamina E*.

C4. Deficiencia en équidos

El ganado caballar es también presa de la **enfermedad muscular blanca (EMB)** por insuficiencia en **Se-vitamina E**. El cuadro es superponible al que padecen los rumiantes (v. ap. **VII-B-2**), aunque más grave si cabe. El potrillo recién nacido, difícilmente se tiene en pie, agravándose más aún su situación si las lesiones afectan a la musculatura del cuello y a la de la lengua, que le incapacitan para mamar. Otras complicaciones derivan de lesiones que asientan en la musculatura torácica, lo que compromete seriamente la respiración del animal. Las lesiones del miocardio causan taquicardia, hiposistolia e hipotensión. La enfermedad responde al aporte suplementario de **Se-vitamina E**.

VIII. Selenosis

Más conocida como **enfermedad alcalina** es una intoxicación por aporte de selenio superior a los **400-500** µg diarios en el hombre, o mayor de **4-5** µg/g de peso en los animales. Hay territorios, como la provincia de Hubei en China, con selenosis endémica en su población. La enfermedad se acusa por el olor del *aliento a ajos*, caída del pelo, deterioro de las uñas, calambres, vómitos, retortijones, diarreas, fatiga e irritabilidad. *En lo tocante a la caída del pelo, fragilidad de las uñas y otros trastornos del tejido conectivo, podría postularse que se debería a la degradación del colágeno por exagerada conversión de cisteína y metionina en seleno-cisteína y seleno-metionina*.

En el ganado, la **enfermedad alcalina** surge en animales que pastan forrages o consumen piensos cuyo contenido en selenio supera los **5** µg/g de selenio. También es frecuente la selenosis

por ingesta de plantas acumuladoras de selenio, como el *Astragalus racemosus*, que llegan a contener hasta cerca de **10** µg de selenio/g (cerca de 10.000 ppm de selenio). El cuadro clínico, con espasmos, disnea, vómitos y hasta apnea, es muy grave. Una modalidad de selenosis es la **ceguera titubeante** (“Blind staggers”), que, a síntomas como los precitados, se añaden ceguera, rechinar de dientes, cojera por dolorimiento de los cascos, fallo de la musculatura respiratoria y muerte.

CoQ10 - IDEBENONA

J.M. DE GANDARIAS, C.E. SÁNCHEZ y E.N. SABINO.

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. ESTRUCTURA Y CONTENIDO DEL CoQ10 EN EL ORGANISMO

A. *Biosíntesis del CoQ10*

III. FUENTES EN LA NATURALEZA

IV. RECOMENDACIONES DIETÉTICAS. INGESTA DIARIA (D.I. "DAILY INTAKE")

V. HOMEOSTASIS (BALANCE) DEL CoQ10

A. *Absorción*

B. *Circulación*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA

A. *Procesos de fosforilación interacción del CoQ10 con diversos complejos transportadores de electrones*

A1. *Complejos transportadores de electrones*

A2. *Trastorno de la fosforilación oxidativa*

A3. *Edad*

C. *Neuropatología degenerativa*

C1. *Ataxia de Friedreich (AF)*

C2. *Enfermedad de Parkinson (EP)*

C3. *Corea de Huntington (CH)*

D. *CoQ10 y envejecimiento*

VII. PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR, PARAOXONASAS Y CoQ10

A. *Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)*

B. *Cardiopatía coronaria (insuficiencia coronaria) e infarto de miocardio*

B. *Aterotrombosis. Paraoxonasas. Hipertensión*

VIII. LAS PARAOXONASAS

A. *Hipertensión obesidad*

IX. IDEBENONA (IDB)

A. *Efectos bilógicos potencialmente beneficioso de la idebenona*

A1. *Incremento productor de energía*

A2. *Idebenona y antienvjecimiento: DNA nuclear y DNA mitocondrial*

A3. *Idebenona y defensa antineurotóxica contra los aminoácidos neuroexcitadores (aspartato y glutamato)*

X. BIBLIOGRAFÍA

I.— Introducción

Este valioso nutriente liposoluble, **CoQ10**, no es una vitamina, pues se elabora en todas las células que lo utilizan por sus propias mitocondrias para la producción de energía. Por su estructura (fig.), la **CoQ10** pertenece a las **ubiquinonas**, sustancias así denominadas tanto por su amplia distribución en los reinos animal y vegetal como por su grupo funcional **benzoquinona**, donador-aceptor de electrones. Esta condición confiere al **CoQ10** un rol destacado en la biosíntesis mitocondrial de *adenosín trifosfato* (**ATP**), que es el principal donador de energía utilizado por las células: el **CoQ10**, forma parte de la *cadena respiratoria transportadora de electrones* en la membrana interna de las mitocondrias (v. ap. **VI**), interviniendo plenamente en los procesos de conversión de la energía de grasas y carbohidratos en **ATP**. Y aunque en la producción de **ATP** también se generan subproductos tipo radicales libres y especies reactivas de oxígeno (**ROS**), el organismo cuenta con la ventaja del **CoQ10** que despliega su alta cualidad de *poderoso agente antioxidante - protector eficaz*, tanto por sí mismo como porque es un componente del cuarteto **Vit. E-Se-CoQ10-Idebenona**.

De hecho, la asociación **Vitamina E-Se incrementa, ya, notablemente su poder antioxidante, que se potencia aún más si se le suma el dúo CoQ10-Idebenona**, resultando cuatro componentes, que se protegen, además, entre sí, recíprocamente. Por todo ello, su uso; y sobre todo, su máxima efectividad aconseja-exige administrar conjuntamente la cuadruple asociación **Vit E -Se-CoQ10-Idebenona**.

Otra importante defensa-protección biológica dispensada por el **CoQ10** al organismo es la que ejerce sobre el **sistema inmunitario**: a tal fin, se ha comprobado que la administración de **CoQ10-Vit. B₆** resulta inmunológicamente positiva, al potenciar la relación linfocitaria **T₄/T₈**, induciendo un incremento de inmunoglobulina **IgG**, con los consiguientes efectos inmunoprotectores frente a enfermedades infecciosas en general, *insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)*, cáncer, **SIDA**...

Y en líneas generales se considera que el consumo de suplementos de **CoQ10** resulta conveniente cuando no eficiente para: la prevención y/o renovación-refuerzo del **sistema inmunitario**; prevención-protección frente al cáncer de mama y/o de próstata, así como frente a diversas patologías cardiovasculares (dilatación cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias, hipertensión, trombosis...); periodontales (gingivitis); neurodegenerativas (enfermedades de Parkinson, Huntington, Alzheimer...); endocrinas (diabetes tipo 2, hipertiroidismo; el nivel plasmático de **CoQ10** en niños hipertiroideos es netamente inferior al de los niños eutiroideos, corrigiéndose tal

situación mediante un tratamiento eficaz del hipertiroidismo (Menke et al, 2004).

Sin embargo, los niveles de **CoQ10** decaen con la edad: su capacidad de síntesis-rendimiento productor desciende significativamente a partir de los **30-35** años, contribuyendo a este descenso otras contingencias: estrés, alimentación inadecuada/insuficiente, infecciones ..., lo que aconseja y hasta exige el aporte suplementario de **CoQ10** como agente preventivo frente al riesgo de padecer una peligrosa degradación oxidativa de las *lipoproteínas de baja densidad (LDL)*, inductoras de aterosclerosis.

II.— Estructura y contenido del **CoQ10** en el organismo.

El **CoQ10** se asemeja estructuralmente a las **vitaminas K** (fig. 1) y presenta tres estados de oxidación: **ubiquinol (CoQH₂)**, la forma plenamente reducida, con el máximo poder antioxidante (Frei et al., 1990); **semiquinona (CoQH)**, forma parcialmente reducida; y **ubiquinona (CoQ)**, forma plenamente oxidada.

La disposición estructural en pliegues del **CoQ10** favorece su extraordinaria movilidad en el medio hidrofóbico predominante en la membrana interna de las mitocondrias (Lenaz, 2000). Su forma reducida, el **ubiquinol**, opera como un antioxidante lipófilo, participando como *cosubstrato* en la *cadena respiratoria transportadora de electrones y protones* de la membrana interna mitocondrial (v. ap.).

El contenido total de **CoQ10** varía entre **400-1400** mg, decreciendo progresivamente con la edad.

A.- Biosíntesis del **CoQ10**

Se efectúa en casi todos los tejidos, destacando su mayor producción en miocardio, musculatura esquelética, riñón, cerebro y hepatocitos. En la producción de **CoQ10** intervienen como *coenzimas* casi todo el complejo vitamínico **B (B₂, B₃, B₅, B₆, B₉, B₁₂)** y la vitamina **C**, gestándose tal tipo de proceso a lo largo de varias etapas, que resumimos como sigue:

1) su **estructura benzoquinónica**, a partir de *aminoácidos cíclicos* (fenilalanina, tirosina); 2) su **cadena isoprénica**, a partir de **acetil-CoA**, *vía mevalonato*; y 3), el ensamblamiento-condensación de sus estructuras componentes que cursa en un proceso metabólicamente regulado por el *sistema enzimático de la hidroximetilglutaril - CoA-reductasa (HMG-CoA-reductasa)*, limitante de la formación de **mevalonato**, paso coincidente-superponible con un paso crítico de la biosíntesis-producción del colesterol.

Este último dato es tan relevante que marca dos consecuencias simultáneas con efectos contrapuestos, según lo testimonia el actual tratamiento de la hipercolesterolemia con fármacos, que inhiben a la **HMG-CoA-reductasa**, resultando un doble efecto: *bonancible*, al frenar la **biosíntesis del colesterol**; e indeseable, porque a su vez, detiene la biosíntesis del **CoQ10**.

Y anotamos otro dato importante: que la producción selectiva de **ubiquinol** (isoforma reducida), *que es la más activa, resulta especialmente promovida por el ácido lipoico o ácido ceto-*

adípico.

III.— Fuentes en la naturaleza

De **procedencia vegetal**, en la que destacan extraordinariamente las nueces de Brasil, con valores > **500 mcg/100 g**, quedando a mucha distancia: espinacas; coliflor, lombarda, brécoli; haba de soja, aceites de almendras, cacahuets (manís); pistacho y otros frutos secos.

De **procedencia animal**, Carnes y vísceras de buey, ciervo, gacela, y otros cérvidos; pescado azul (sardinias, chicharros, anchoas, arenques); aves; lácteos.

ADVERTENCIA.- El **CoQ10** tolera mejor la condimentación hervida que las frituras, *dato oportuno a considerar en el consumo de los productos de origen animal.*

IV.— Recomendaciones dietéticas. Ingesta diaria (D.I.“Daily intake”)

Actualmente, se manejan cantidades-dosis muy variables: desde **30-80 mg/día**, como mínimo para mantenimiento de la salud o aplicación preventiva, hasta cientos de mg diarios en patología cardiovascular (dilatación cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, trombosis, arritmias) prevención-tratamiento de procesos cancerosos...

V.— Homeostasis (balance) del CoQ10

A.- Absorción

El balance entre ingesta por absorción; circulación; depósito y excreción de **CoQ10** no se conoce suficientemente. Pero, considerando su estructura netamente liposoluble más su semejanza con la *filoquinona* (vit. **K₁**) y la *menaquinona* (vit. **K₂**), al ingresar como suplemento en humanos cursará por absorción digestiva, a nivel duodenal, requiriendo la presencia de grasas, bilis y jugo pancreático para la formación de micelas, desconociéndose si accede a los enterocitos por mecanismos de transporte activo, como la vit. **K₁**; o de transporte pasivo, como la vit. **K₂**.

Conviene constatar, además, que se recomienda la ingesta de **CoQ10** asociada a un aceite, de soja o de pescado; con lo que la homeostasis de estas mezclas resultará obviamente más compleja.

B.- Circulación

El **CoQ10** circula en el seno de lipoproteínas seroplasmáticas (**LDL, VLDL,...**). Su depósito: mayoritario recae en los tejidos más energetógenos: hígado (mitocondrias de los hepatocitos), miocardio (mitocondrias de los cardiomiocitos), musculatura estriada.

Su **excreción** principal cursa por orina, bilis, jugo pancreático y heces fecales.

VI.— Acción biológica

A.- Procesos de fosforilación oxidativa e interacción del CoQ₁₀ con diversos complejos transportadores de electrones.

El **CoQ₁₀** reducido desempeña un doble efecto biológico trascendente, pues participa netamente en los procesos de *fosforilación oxidativa* (**FOX**; oxidative phosphorylation **OXPHOS**), interaccionando con diversos complejos transportadores de electrones y protones de la cadena respiratoria en la membrana interna mitocondrial que inducen la conversión de energía de grasas y carbohidratos en **ATP**, principal fuente energética de las células, operando, a la vez, como un eficaz agente lipofílico antioxidante frente a especies reactivas de oxígeno (**ROS**), como el ion superóxido (**O₂⁻**), el peróxido de hidrógeno (**H₂O₂**) y otros tóxicos hiperoxidantes.

El **CoQ₁₀**, eficiente regenerador del **alfa-tocoferol (vitamina E)**, ejerce “per se” una neta acción antioxidante, que resulta máximamente potenciada por el efecto operativo del cuarteto **Vit. E-Se-CoQ₁₀-Idebenona**. El nivel de **CoQ₁₀** plasmático en niños hipertiroideos es netamente inferior al de los niños eutiroideos, corrigiéndose tal situación mediante tratamiento eficaz del hipertiroidismo (Menke et al, **2004**).

Una *fosforilación oxidativa* (**FOX**) defectuosa induce patogénesis diversas: enfermedades neurodegenerativas: Parkinson, Alzheimer, Huntington, Wilson, ataxia de Friedreich, ... (v. ap.); afecciones cardiovasculares; endocrinas (diabetes, hipotiroidismo); reproductoras (infertilidad)...

A1.- Complejos transportadores de electrones.

El Complejo **I** o **NADH-ubiquinona deshidrogenasa** o **NADH-DH**, operante en el **ciclo de Krebs**, transfiere electrones de alta energía del **NADH** al **CoQ₁₀** en operación catalizada por la **NADH deshidrogenasa**. Por el paso de electrones de un transportador a otro se libera la energía que el **complejo I** utiliza para bombear protones desde la matriz mitocondrial al espacio intermembrana, generándose un gradiente transmembrana capaz de activar al sistema enzimático de la **ATP-sintetasa /ATP-asa I**.

El **Complejo II** o **Succinato-ubiquinona reductasa**, transfiere electrones del succinato al **CoQ₁₀**, pero no genera suficiente energía transmembrana para bombear protones.

El **complejo III** o **citocromo b-c₁**, que transporta electrones del **CoQ₁₀** al **citocromo c**, sí genera energía suficiente para bombear protones.

El **complejo IV** o **citocromo oxidasa, Cit OX**, es un enzima que utilizando como sustrato el **citocromo c** del que transfiere **4** electrones a **2** moléculas de **O₂**, produce **H₂O** y bombea protones.

El **complejo V** o sistema de la **ATP-sintetasa /ATP-asa**, de máxima utilidad-eficacia y reversibilidad, con efectos-resultados opuestos: este sistema aprovecha la energía generada por los complejos **I, III y IV** para lograr-alcanzar la biosíntesis de **ATP**, con el añadido beneficio de operar reversiblemente, esto es, de hidrolizar **ATP**, generando suficiente energía para bombear electrones en sentido inverso, esto es, desde el espacio intermembrana hacia la membrana.

A nivel neurológico, los procesos de fosforilación oxidativa parecen desempeñar un rol especial en la patogénesis de las enfermedades neurodegenerativas (v. ap.).

A2.- Trastornos de la fosforilación oxidativa

El **CoQ10**, eficiente regenerador del **alfa-tocoferol (vitamina E)**, ejerce “per se” un neto efecto antioxidante, que resulta máximamente potenciado al configurarse el cuarteto **Vit.E-Se-CoQ10-Idebenona**. El nivel de **CoQ10** plasmático en niños hipertiroides es netamente inferior al de los niños eutiroides, corrigiéndose tal situación mediante tratamiento eficaz del hipertiroidismo (Menke et al, 2004).

A3.- Edad.

Como rasgo característico del avance de la edad destaca el progresivo descenso en la producción de energía de los tejidos, proceso que corre paralelo con más bajos niveles de **CoQ10** (Kalen, 1989), coincidencia acusable especialmente en miocardio, hígado, cerebro y musculatura esquelética. Estos eventos vienen atribuyéndose a los efectos hiperoxidantes (Beckman y Ames, 1998) desplegados por las *especies reactivas de oxígeno (ROS)*, agentes nocivos para las mitocondrias:

B.- Neuropatologías degenerativas

En las enfermedades neurodegenerativas: Ataxia de Friedreich, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Wilson y otras, se ha constatado deterioro por hiperoxidación de la función mitocondrial, con repercusiones que afectan tanto a los complejos transportadores de electrones de la cadena respiratoria como a la producción de **ATP** (v. ap.).

B2.- La ataxia de Friedreich (AF), neuropatía hereditaria recesiva, asociada al cromosoma **9q13-q21.1**, es una patología compleja que cursa con: degeneración progresiva de *fascículos espinocerebelosos, vía piramidal*; y, frecuentemente, *de los cordones posteriores de la médula espinal*. A consecuencia de esta trilogía sindrómica, surge: incoordinación neuromuscular (**ataxia**), caracterizada por trastornos del equilibrio y de la marcha y espasticidad-debilidad muscular, sumándose a todo ello un gran riesgo de diabetes y de complicaciones como una **cardiomegalia** con marcado deterioro del inotropismo o contractilidad del miocardio, abocando a un insuficiente **volumen minuto cardíaco (gasto cardíaco)** de expulsión de sangre arterial. Otros datos relevantes de la **AF** son el *pie excavado* y la *cifoscoliosis*. Sin embargo, la **AF** no afecta a zonas del cerebro implicadas en funciones mentales, pues estos pacientes se desenvuelven sin recorte alguno, cursando, incluso, estudios de alto nivel.

La **AF** se debe a una deficiencia de **frataxina**, proteína de **210** aminoácidos, codificada por el *gen X25*, similar a una proteína de la levadura *Sacharomyces cerevisiae*. La **frataxina**, ubicada en la membrana mitocondrial interna de las mitocondrias está implicada en el metabolismo del hierro, tanto en su transporte como en el control. La pérdida de **frataxina** resulta de la gran expansión-repetición del trinucleótido guanina, adenina, adenina, **GAA**, en el *primer intrón de su gen*, lo que repercute en la falta de *aconitasa*, un enzima del **ciclo de Krebs** y de los complejos **I - III** de la cadena respiratoria (v. fig.). De hecho, la *idebenona* (v. final de esta monografía) actúa como un firme antioxidante protector contra el estrés oxidativo de los pacientes de **AF**.

La insuficiencia de **frataxina** induce en las mitocondrias una excesiva presencia de hierro libre, fácilmente oxidable al estado de hierro férrico (**Fe³⁺**), lo que por reacción con el oxígeno molecular **O₂** genera la producción de radicales libres como el ión **superóxido O₂⁻**, afectando a las mitocondrias de fibras musculares estriadas y miocárdicas al igual que a neuronas de: médula espinal, cerebelo, istmo del encéfalo y cerebro, como acaece en la **AF**, causando las lesiones neurodegenerativas tipificadas al definir las características de esta dolencia.

La terapia aplicada para control de la **AF** comprende la fijación del hierro libre mediante quelantes y la administración de suplementos de antioxidantes como el *cuarteto vit E-Se-CoQ10-idebenona*, con el fin de mejorar-reforzar la contractilidad del miocardio y de la musculatura esquelética. En la actualidad, cunde la esperanza de una pronta futura terapia génica que logre infundir la *producción de frataxina* en el organismo de estos pacientes.

B2.- Enfermedad de Parkinson (EP)

En esta neuropatología degenerativa, la lesión selectiva principal recae en el **sistema dopaminérgico-sistema nigrostriado**; más concretamente, en la **substantia nigra**, núcleo productor de **dopamina**, un neurotransmisor clave en la regulación de movimientos voluntarios.

Y, obviamente, la escasez/pérdida de **dopamina** perturba la función sináptica de conexiones implicadas en estructuras nerviosas tan importantes como: los *ganglios basales del sistema estriado* (núcleo caudado, putamen, globus pálido); y por extensión, núcleos talámicos ventral posterolateral y centromediano; y las superficies corticales (motora o área **4**; premotora o área **6**, y área suplementaria); así como neurotransmisores de función opuesta entre sí (**glutamato**, como excitador; y **GABA**, como inhibidor), entre otros...

Consecuentemente, sus signos-síntomas descollantes son temblor, rigidez muscular con marcada hipertonía, acinesia y diversos trastornos motores: posturales, de locomoción, del gesto, enderezamiento,...

Las plaquetas de los pacientes de **EP** no tratados muestran (Götz et al, **2000**) una deficiente actividad del complejo **I** transportador de electrones de la cadena respiratoria (v. ap.). Desde el punto de vista neuroquímico se apreció una significativa correlación entre niveles de **CoQ10** y

grado de **actividad** de los *complejos I, II y III*, transportadores de electrones (Shults, 1997); y también, se comprobó experimentalmente (Shults et al, 1999), que la administración oral de **CoQ10** protegía eficazmente a las **neuronas dopaminérgicas** de la **substancia nigra** en ratones de 1 año tratados con **MPTP (1- metil-4-fenil-2,3,6-tetrahidropiridina)**, un neurotóxico deletéreo para las plaquetas y para el sistema nigrostriado. Y concomitantemente, se apreció que las plaquetas de los pacientes de **EP** no tratados mostraban una deficiente actividad del complejo I junto con muy bajos niveles de **CoQ10** (Götz et al, 2000)

Posteriormente, en un protocolo doble ciego (Shults et al, 2002), administrando diariamente a **80** pacientes iniciales de **EP**, repartidos en **3** grupos, dosis respectivas de **300, 600 y 1.200** mg de **CoQ10**, durante **16** meses, lograron retardar su progresivo declive funcional, beneficiándose significativamente más los que recibieron la dosis máxima. Y por su parte (Müller et al, 2003), en un protocolo doble ciego, obtuvieron resultados análogos tras administrar **360** mg diarios de **CoQ10** durante **4** semanas a **28** pacientes de Parkinson.

Por tanto, podría concluirse: 1) que en la **EP** destaca una menor proporción del **ubiquinol** (Götz et al, 2000) o forma plenamente reducida de la **CoQ10 (CoQH2)**, que es la de mayor poder antioxidante; y, 2), que el **CoQ10** administrada en megadosis de **1.200** mg diarios a pacientes de **EP**, enlentece su declive funcional (Shults et al, 2002; y Müller et al 2003). No obstante, consideramos que falta, aún, una demostración científica más cumplida y convincente sobre este asunto.

B3.- Corea de Huntington (CH)

Es una neuropatología degenerativa progresiva de carácter familiar genético-dominante que afecta a la corteza cerebral y ganglios del la base (sistema neostriado, núcleo caudado y putamen), cuyo *gen* está ubicado en el brazo corto del *cromosoma 4 (4n-163)*; y otra señal genética en los pacientes de Huntington es la excesiva predominancia del triplete nucleotídico **CAG** en su **DNA**.

Clínicamente, su aparición suele manifestarse entre los **30-40** años, aunque hay casos, y no tan raros, en los que esta patología surge en la primera década de la vida. Entre sus rasgos destaca la demencia y una **coreoatetosis** muy relevante en la que predominan movimientos involuntarios, invalidantes exagerados y caricaturescos (muecas), pues están implicados grandes grupos musculares de hasta una o varias extremidades, tronco, cara, lengua, que comprometen actividades como la marcha, el propio equilibrio, e incluso el habla, alcanzándose finalmente una incapacidad funcional prácticamente total.

La experimentación en modelos transgénicos de ratones con esta patología (Beal, 2002) ha revelado una **disfunción mitocondrial** atribuible a la neurotoxicidad que motivan un exceso de **glutamato** (neurotransmisor excitante) y un defecto de γ -*aminoglutarato* o **GABA** (neuroagente frenador). La suplementación de **CoQ10** a estos animales ha conseguido un doble efecto beneficioso: menor amplitud de su lesión neurológica y mejoría de su déficit motor.

En cambio, la suplementación asociada de **CoQ10** y **racenamida** (un antagonista del recep-

tor activado por el glutamato) a modelos transgénicos de ratones (Schilling, 2001) surtió únicamente efectos discretos en estos animales, pues sólo se consiguió una mejoría transitoria motora, sin prolongación de supervivencia.

Y por otra parte, en un protocolo control placebo al azar, en pacientes de **CH**, la suplementación durante **30** meses de **racemida** y de **600** mg diarios de **CoQ10** a **347**, apenas mejoraba discretamente su déficit motor, no prolongaba la supervivencia, según datos del **Linus Pauling Institute** (Highdon & Stocker, 2003) .

C.- CoQ10 y envejecimiento

El envejecimiento constituye un declive-descenso irrefrenable del funcionalismo normal o fisiológico. Este efecto, en un plazo más o menos dilatado, condena a un destino inevitable-insalvable-irremediable: a la muerte.

No obstante, la investigación de las causas de ese declinar; y, por tanto, de la muerte, arroja las siguientes hipótesis:

1. Un acúmulo en grado variable de radicales libres.
2. Un deterioro mitocondrial.
3. Una afectación funcional de las membranas.

Como rasgo característico del avance de la edad destaca el progresivo descenso en la producción de energía de los tejidos, proceso que corre paralelo con más bajos niveles de **CoQ10** (Kalen, 1989), coincidencia acusable especialmente en miocardio, hígado y musculatura esquelética. Estos eventos vienen atribuyéndose a efectos hiperoxidantes (Beckman y Ames, 1998) desplegados por las *especies reactivas de oxígeno (ROS)*, agentes nocivos para las mitocondrias.

VII.— Patología cardiovascular, paraoxonasas y CoQ10

A.- Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

La **ICC**, primera causa de muerte junto con la hipertensión en los países del Primer Mundo, es un síndrome clínico caracterizado por una baja potencia contráctil del miocardio (inotropismo deficitario), que cursa con disnea y fatiga en reposo y/o ejercicio debido a una alteración cardíaca funcional y/ o estructural; o, por ambas. La **ICC** comienza con una lesión inicial inductora de una remodelación progresiva del corazón (Francis, 2003). Ecocardiográficamente (Trupp y Abraham, 2002), se evidenció que el ventrículo izquierdo propulsa un **volumen minuto** de sangre arterial insuficiente para cubrir las necesidades del organismo. Como causas-concausas implicadas en esta patología, destacan: la **insuficiencia coronaria arterial**, el **infarto de miocardio** y una **mutación genética**, detectándose una significativa restricción de sangre (isquemia) arterial con la consiguiente provisión precaria de oxígeno, tan precisa-imprescindible para el miocardio, que es una musculatura sujeta a perpetuo ejercicio alternante de contracción/relajación. Esta cir-

cunstancia propicia, a largo plazo, episodios de **apoptosis** o *muerte programada* (Reed, 2000).

En la actualidad se postula que en la causa del avance de la **ICC** participan cooperativa y respectivamente el *sistema nervioso noradrenérgico (sistema simpático)* y el *sistema renina-angiotensina*, contribuyendo entrambos a incrementar la tensión arterial y la retención de sodio y agua en el área renal. Y a todo esto, añadiríamos (Gandarias y Sabino, 2005) que a tal retención de sodio contribuiría también una insuficiente actividad del *péptido atrial natriurético (PAN)*.

En los pacientes de **ICC** severa, la concentración de **CoQ10** en sangre y tejido miocárdico es significativamente inferior a la hallada en personas normales (Hofman et al, 1992). La suplementación de **100 mg** diarios de **CoQ10** a pacientes de **ICC** incrementa significativamente la potencia contráctil ventricular (Folkers et al, 1985), correlacionándose este efecto con un descenso en la sobrecarga intracelular de calcio (Hano et al, 1994). Estos datos concuerdan con el hallazgo anterior (Matsumoto et al, 1985) de bajos niveles de fosfato cálcico en la matriz mitocondrial de cardiomiocitos pertenecientes a corazones previamente tratados con **CoQ10**. Tras estos referencias bibliográficas podría concluirse que el **CoQ10** *previene contra la sobrecarga de calcio*.

Es notable la protección antioxidante del **CoQ10** en ocasión del estrés oxidativo que comporta el fenómeno de **isquemia/reperfusión**, como lo evidencian niveles muy bajos de *malondialdehído*, típico catabolito de la *lipoperoxidación*.

El suministro oral de **100-200 mg** diarios durante **1-3** meses de **CoQ10**, junto a su terapia habitual en pacientes de **ICC** (Tran et al, 2001) propició un aumento significativo de la eyección ventricular, resultado corroborado mediante protocolos doble ciego (Hofman-Bang, 1992) en los que se suministraron **100 mg** diarios de **CoQ10** a pacientes de *insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)*.

B.- Cardiopatía coronaria (insuficiencia coronaria) e infarto de miocardio

Entre las enfermedades cardiovasculares que alcanzan su máxima prevalencia en los países más industrializados destaca la *insuficiencia coronaria (CHD)* en la que subyace un proceso aterosclerótico que constituye la primera causa de morbimortalidad. La isquemia del miocardio induce un dolorimiento en el pecho, bautizado como “angina pectoris”, cuando la afluencia coronaria arterial no cubre suficientemente la demanda de suministro de oxígeno que exige-reclama el miocardio, sobre todo al realizar ejercicios físicos de cierta potencia.

Un protocolo control placebo, con suplementación de **60 - 600 mg** diarios de **CoQ10** junto a la terapia médica, en pacientes (Tran et al, 2001) con isquemia de miocardio, aumentó su tolerancia al ejercicio físico, acusando menores alteraciones electrocardiográficas en respuesta positiva a este ensayo.

C.- Aterotrombosis. Paraoxonasas. Hipertensión

El proceso aterosclerótico, no sólo afecta a la cara íntima de los vasos, pues hay también una alteración de la adventicia, propagable hacia la capa media (Fuster, 2003). En la aterotrom-

bosis concurren: calcificación diseminada a lo largo de las paredes, una hipertrofia de la capa media y progresiva fibrosis de la capa íntima, con la consiguiente pérdida de elasticidad y reducción de la luz vascular. Normalmente, el endotelio que tapiza la íntima de los vasos sanguíneos ejerce una prodigiosa función natural: la **vasodilatación**, merced a la liberación del denominso *factor de relajación derivado del endotelio (EDRF)*, que es concretamente el **óxido nítrico** elaborado de manera continua, dada su corta vida, a partir de **L-arginina** en el curso de un proceso catalizado por la *óxido nítrico -sintasa*, a lo que se suma una copiosa producción de **EDRF**, particularmente, en las arteriolas de la médula renal, lo que propicia junto con el *péptido atrial natriurético (PAN)*, la secreción de orina y expulsión de sodio. En cambio, tanto en la **arteriosclerosis** como en la diabetes se deteriora la prodigiosa conjunción funcional recién descrita, surgiendo *retención de sodio (Na)* e *hipertensión arterial*.

Por contra, en la **aterotrombosis** las paredes de los vasos son rígidas, debido a su endurecimiento ateromatoso, anulando la tan saludable función de relajación vascular promovida por liberación del recién citado **EDRF** u **óxido nítrico**.

La entidad nosológica típica de la **aterosclerosis** es la **placa de ateroma**, cuya gestación sumarizamos así: las *lipoproteínas de baja densidad (LDL)* resultan oxidadas (**LDLox**) en su porción lipídica (colesterol, principalmente) penetrando en el subendotelio de los vasos sanguíneos por defecto en su cohesión, donde son atrapadas por los receptores **CD36** (un carroñero o “*scavenger*” de radicales libres y de especies reactivas de oxígeno, **ROS**) y los macrófagos que, progresivamente, se transforman en células espumosas, un acontecimiento oxidativo clave en el que están implicados desde los monocitos al hierro libre y otros metales de transición, más enzimas como **NADP-oxidasa**, *lipoxigenasa*, *mieloxidasa*..., agentes todos ellos productores de *radicales libres y especies reactivas de oxígeno (ROS)*.

VIII.— Las paraoxonasas

Frente al caos aterógeno, descrito líneas atrás actúan, saludablemente, las **paraoxonasas**, enzimas de tipo *hidrolasas*. Y la protección natural de nuestro organismo frente a esta patología corre a cargo de una *hidrolasa*, denominada **paraoxonasa 1 (PON 1)**, asociada a las *lipoproteínas de alta densidad (HDL)*.

Realmente, la **PON 1** figura como el primer miembro de las **paraoxonasas (PONs)**: **PON 1**, **PON 2** y **PON 3**, un grupo de *hidrolasas* de múltiple función: antiaterógena, antiinflamatoria, antitóxica e insecticida. Las **PONS** catalizan la hidrólisis de numerosos ésteres y lactonas. Así pues, estas enzimas restringen el estrés oxidativo con marcado efecto preventivo antiaterógeno, a la vez que despliegan una neta acción antiinflamatoria y antitóxica contra los *organofosfatos (OP)*.

La **PON 1**, *arildialkylpirofosfatasa (EC 3.1.8.1)* humana es una *glicoproteína* seroplasmática de **354** aminoácidos, con un p.m. de **43** kDa, sintetizada en el hígado. El gen de la **PON 1** se asocia al gen de la *acetilcolinesterasa (AChE)* en el brazo corto del cromosoma **7q21- = 22**.

La **PON 1** está asociada a las *lipoproteínas de alta densidad (HDL)*, prestando el siguiente

doble efecto: barrido por hidrólisis de los lípidos ya oxidados y freno a la captación de **LDL_{ox}** por los macrófagos; e insistimos en que la **PON 3** colabora funcionalmente con la **PON 1** en la protección de las **HDL**, según apuntábamos líneas atrás. El rol fisiológico de la **PON 1** humana mostraría una peculiaridad más: retirar los lípidos oxidados de las lesiones ateroescleróticas, tras sus acciones hidrolásicas (en el curso de sus actividades similesterásica y simileroxidásica).

La expresión natural de la **PON 1** detectada en el *Escherichia coli* (Brushi et al, 2001) constituyó un gran logro. Y posteriormente (Aharoni, 2004), otro mayor aún: la **PON 1** obtenida a partir del suero y purificada en forma soluble supera extraordinariamente a la extraída del *E. coli*, pues muestra una actividad hidrolásica 40 veces mayor y una especificidad 2000 veces superior; todo esto faculta disponer de una fecunda fuente de **PON 1** y **PON 3**. La producción de **PON 2** reponde al estrés oxidativo, desplegando su actividad preferente en el aparato digestivo.

De la **PON 1** se conocen las **isoformas Q** y **R-192** que protegen-previenen contra la lipoperoxidación del colesterol de las *lipoproteínas de baja densidad* (**LDL**), transportadoras del colesterol hacia la periferia, alcanzando los vasos sanguíneos, con el riesgo de acumulación; mientras que las *lipoproteínas de alta densidad* (**HDL**), que contienen la **PON 1** unida a las **apoproteínas A-1** y **J** transportan el colesterol en sentido inverso, desde los vasos sanguíneos a los **hepatocitos** que lo metabolizan, convirtiéndolo en material biológico sano y disponible. En la misión protectora de la **PON 1** contra la *lipoperoxidación* (Aviram et al, 1998) de las **LDL** y **HDL** (Mackness et al, 1997; 1999) resulta significativamente más eficaz la isoforma **PON 1 Q** que la isoforma **PON 1 R**.

Mas, deben apuntarse otros dos datos diferenciables y estimables: **1)**, que junto a la **PON 1** contenida en las **HDL** a las que protegen, colabora eficazmente en esta misión la **PON 3**, reforzando los característicos efectos cardiovasculares protectores recién transcritos; y, **2)**, que, en cambio, el **CoQ10** presta una destacada actividad protectora contra la *lipoperoxidación de las LDL*; y no de las **HDL**.

También se atribuye a la **PON 1** una actividad *homocisteína tiolactonasa* (Jakubowski, 2000), efecto significativo, ya que el sustrato *homocisteína-tiolactona* (**L-HcytT**) representa un factor de riesgo aterógeno muy grave.

El rol fisiológico de la **PON 1** humana mostraría una peculiaridad más; retirar los lípidos oxidados de las lesiones ateroescleróticas que resultan de sus acciones hidrolásicas (en el curso de sus actividades similesterásica y simileroxidásica).

Como dato llamativo, reseñamos (Nguyen y Sok, 2004) que la actividad hidrolásica de la **PON 1** humana resulta inhibida por los lípidos con carga negativa.

Y ciertas estatinas como la atorvastatina (Rosenblat, 2004) también ejercen un efecto antioxidante notable que potencia la actividad seroplasmática de la **PON 1** al tiempo que propicia la expresión del **RNAm** para la **PON 2**.

A.- Hipertensión-Obesidad

La arteriosclerosis es un proceso difuso en el que concurren: **A)**, una calcificación diseminada a lo largo de las paredes, con hipertrofia de la capa media; y, **B)**, una progresiva fibrosis de la capa íntima, con la consiguiente pérdida de elasticidad y reducción de la luz vascular.

La entidad nosológica típica de la aterosclerosis es la **placa de ateroma**: cuya gestación sumarizamos así: las lipoproteínas de baja densidad (**LDL**) resultan oxidadas (**LDLox**) en su porción lipídica (colesterol, principalmente), penetrando en el subendotelio de los vasos sanguíneos por defecto en su cohesión, donde son atrapadas por los receptores **CD36** de los **macrófagos** que, progresivamente, se transforman en **células espumosas**, a lo que se suma la ligazón de las **LDLox** a las células musculares lisas, estimulando el crecimiento-espesor de la capa aterosclerótica que configura la **placa de ateroma**. Y en este acontecimiento oxidativo clave están, además, implicados desde el **hierro** y otros metales de transición a enzimas como **NADP-oxidasa**, **lipoxigenasa**, **mieloxidasa** ..., agentes todos ellos productores de **radicales libres** y **especies reactivas de oxígeno (ROS)**.

Protocolos, con control placebo, de suplementos a pacientes hipertensos de **120 mg** diarios de **CoQ10** durante **8 semanas**, redujeron moderadamente su tensión arterial (Singh et al, **1999**), anotándose un descenso medio de **12 mm Hg** en la tensión sistólica; y de **6 mm Hg**, en la t. diastólica. Y en otro protocolo análogo, mediante suplementos diarios, a hipertensos, de **120 mg** de **CoQ10** y **300 UI** de **vit. E**, durante **3 meses**, se apreció un descenso medio de **17 mm Hg** en la tensión sistólica (Watts et al, **2002**).

CoQ10 contribuye a corregir la astenozoospermia idiopática, una de las causas de infertilidad masculina

La infertilidad masculina va en aumento en el primer mundo; y entre sus causas figura la **astenozoospermia**, *afectación del semen caracterizada por una deficiente y hasta nula motilidad de sus espermatozoides*.

Conviene señalar que la **fertilidad masculina humana** expresada en número de espermatozoides por cada eyaculación figura entre las más bajas de los mamíferos, si se compara con la de los **équidos**: caballo, asno; **rumiantes**: toro, búfalo, carnero....

Las **especies reactivas de oxígeno (ROS)** son favorables/perjudiciales para los espermatozoides: en condiciones fisiológicas, los espermatozoides generan proporciones moderadas de **ROS** que facultan la **reacción acrosómica**; este trance comprende, nada menos, que la secuencia de cambios estructurales facilitadores de la penetración de un **espermatozoide** en el **oocito**, proceso donde el **anión superóxido O₂⁻** actúa como un cofactor oportuno. En cambio, las altas concentraciones de **ROS** desorganizan las membranas interna y externa de las mitocondrias, liberando el **citocromo c**, activador de las **caspasas** inductoras de la **apoptosis** o muerte programada de los espermatozoides. Y por otra parte, las **especies reactivas de nitrógeno (RNS)**: radical óxido

nítrico ($\text{NO}\cdot$), anión peroxinitrito ($\text{ONOO}\cdot$), entre otros, son agentes citotóxicos que alteran la estructura de las proteínas de los espermatozoides.

La intensa **hiperoxidación** ejercida por las especies reactivas de oxígeno (**ROS**) o *especies reactivas de oxígeno* ($\text{O}_2^{\cdot-}$, H_2O_2 ...) sobre los espermatozoides constituye un grave riesgo para éstos, dada la riqueza en **ácidos grasos poliinsaturados** de su **membrana plasmática**. Y a menos que los antioxidantes (**vitaminas C y E**, **coenzima Q10**, **selenio**, **L-arginina** ...), sean capaces de contrarrestar la potencia devastadora de las **ROS** mediante carroñeros como la *superóxido dismutasa*, *glutatión peroxidasa*, *catalasa*..., resultarán lesionados el **DNA** nuclear, la membrana plasmática y las mitocondrias (**central energética** de las células), afectándose los **complejos transportadores de electrones** (v. ap.) participantes en el **ciclo de Krebs** de **fosforilación oxidativa**, con pérdida final de la formación de **ATP**, por lo que consecuentemente surgirá infertilidad por **astenozoospermia** o deficiente - nula motilidad de los *espermatozoides*.

Por todo lo precitado, viene recomendándose la administración de suplementos de: vitamina **E**, como agente antioxidante predilecto preservador-protector máximo de la motilidad espermática (Aviram, 2004); así como vitaminas del complejo **B**, vitamina **C**, **L-arginina**, más oligoelementos (**Zn**, **Cu**, **Se**, **Cr**, **V**), **ácidos grasos esenciales** (**linoleico**, **linoléico**) y poliinsaturados (**eicosapentaenoico**, **docohexaenoico**). Y actualmente, destaca la suplementación de **CoQ10**, asunto del que trata el siguiente protocolo (Balercia, 2004):

La administración individual de **200 mg** de **CoQ10**, dos veces al día, durante **6 meses** a **22** hombres afectados de *astenozoospermia* con edades entre los **25** y **39** años, condujo a los siguientes resultados.

1.- incrementos notables de la motilidad y agilidad en los desplazamientos de los espermatozoides, cualidades que perduraron durante otros **6 meses** tras el tratamiento, con la particularidad añadida de que: tres esposas de los hombres enrolados en este protocolo quedaron embarazadas dentro de los tres primeros meses siguientes a la suspensión del tratamiento. Sin embargo, tras **6 meses** después de finalizado este tratamiento, la motilidad espermática de los **22** hombres enrolados volvió a decrecer drásticamente.

2.- Que además, tanto en el *plasma seminal* como en los propios *espermatozoides* se anotaron incrementos en los niveles de **CoQ10** y de **fosfatidilcolina**, un fosfátido biológicamente conveniente.

Los resultados positivos transcritos, atribuibles al **CoQ10** se deberían a su doble efectos antioxidante y dinamizador de la energética mitocondrial, cualidades innegables que este nutriente posee.

El exceso de hiperoxidantes: especies reactivas de oxígeno (**ROS**): superóxido ($\text{O}_2^{\cdot-}$), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), el anión hidroxilo (OH^-); y las *especies reactivas de nitrógeno* (**RNS**), citotóxicas, como el radical óxido nítrico ($\text{NO}\cdot$), el anión peroxinitrito ($\text{ONOO}\cdot$), entre otros pueden superar los mecanismos antioxidantes de defensa: *superóxido dismutasa* (**SOD**), *catala-*

sa, *glutación peroxidasa*, deteriorando tanto la membrana plasmática de los espermatozoides como la integridad del **DNA** nuclear y las proteínas.

IX.— IDEBENONA

La Idebenona es la **2,3-dimetoxi-5 metil- 6-(10-hidroxicil)- (1,4-benzoquinona)**, un compuesto de síntesis derivado del **CoQ10**, con el que comparte el rango de **suplemento dietético**. Estructuralmente, ambas sustancias poseen el mismo grupo funcional **benzoquinona**, donador de electrones, ejerciendo efectos análogos, como agentes antioxidantes, cardioprotectores, antihipertensores y antitrombógenos...; sólo difieren en la cadena lateral, **isoprénica** en el **CoQ10**; y **alifática**, en la idebenona.

Sin embargo, entre ambas sustancias hay también marcadas diferencias, que transcribimos en los siguientes tres ejemplos beneficiosos desplegados por la idebenona: **1)** que se comporta como agente antidepresivo, al incrementar los niveles de **serotonina** en el cerebro; y el **CoQ10**, no; **2)** coopera en el tratamiento habitual de la esclerosis múltiple, al proteger a la vaina de mielina de los nervios y a las mitocondrias de las neuronas; **3)** y que la **idebenona** despliega efectos antioxidantes, pero no prooxidantes, mientras que el **CoQ10** ejerce acción tanto antioxidante como prooxidante, acaeciendo esto último en casos de: trombosis, shock y recortes circulatorios perturbadores de un riego sanguíneo suficiente.

A.- Efectos biológicos potencialmente beneficiosos de la Idebenona

A1.- Incremento productor de energía

El hierro *ferroso* (**Fe²⁺**) resulta esencial cuando no indispensable para la actividad vital, ejerciendo un protagonismo clave tanto en la *biosíntesis* de **ATP** - el principal donador de energía del organismo - como en el juego de la *cadena de transporte de electrones* (**CTE**) a nivel mitocondrial, cuyos eventos también son impulsados por el **CoQ10**, pero con el riesgo añadido por éste de una producción excesiva de radicales libres.

En cambio, la **idebenona** - igualmente impulsora tanto de la *biosíntesis* de **ATP** como de la *cadena de transporte de electrones* (**CTE**) - previene y/o atenúa el riesgo que comporta un exceso de radicales libres.

A2.- Idebenona y antienvjecimiento: DNA nuclear y DNA mitocondrial

El **DNA** nuclear (**DNAn**), heredado de nuestros progenitores (padre - madre), representa las impresiones digitales de nuestro organismo y posee una gran capacidad de reparación.

En cambio, el **DNA** mitocondrial (**DNAm**) proviene exclusivamente de la madre; y su capacidad de reparación es sensiblemente inferior, mermando notablemente su efectividad por el envejecimiento. En otras palabras, la generación-provisión de energía se resiente con la edad, denotándose especialmente este menoscabo energético funcional en órganos de trascendente y compleja calidad funcional: cerebro (neuronas y neuroglía); miocardio

(cardiomiocitos); musculatura esquelética; hígado (hepatocitos y células reticuloendoteliales).

Por tal motivo, resulta imprescindible aprovisionarse con suplementos de **idebenona** a partir de la edad madura, ya que con el avance de la edad disminuye el rendimiento energético.

A3.- Idebenona y defensa antineurotóxica contra los aminoácidos neuroexcitadores (aspartato y glutamato)

Estos aminoácidos son estimulantes del cerebro, más intensamente el **glutamato** que el **aspartato**, cuya función, normalmente, resulta beneficiosa. Mas, cuando estos *neuroestimulantes* se acumulan excesivamente: por intenso consumo de *glutamato sódico*, como potenciador del sabor-gusto de los alimentos; o de un edulcorante que contiene *aspartato*; o por traumatismos-lesiones cerebrales..., llegando en cualquier caso a generarse abundantes proporciones de radicales libres, causantes de alteraciones morfofuncionales del sistema nervioso central que afectan tanto a las *neuronas* como a la *neuroglía*, especialmente a sus *oligodendrocitos*.

Y la **idebenona**, potente antioxidante actúa como un resuelto agente protector - preservador de órganos frente a radicales libres - previniendo destacadamente a lo largo de la vida contra los efectos neurotóxicos derivados del acúmulo desbordante de los precitados aminoácidos neuroexcitadores; resulta en suma, un excelente protector de los lípidos de las membranas y de las proteínas celulares.

Mas por otra parte, hay también aminoácidos neuroinhibidores, como el *γ-aminobutirato (GABA)*, resultante de la *descarboxilación del glutamato*; y la **alanina** o *α-aminopropionato*; que, precisamente contrarrestan o se oponen a los efectos del glutamato y el aspartato.

4.- Asimismo, se atribuyen otras cualidades a la **idebenona** que resultan un tanto discutibles, como: efectividad sobre la atención, memoria y orientación en la enfermedad de Alzheimer, ataxia de Friedreich, depresión...

Bibliografía

- Agarwal A, Ferreira R (2004). “Estrés oxidativo y administración de antioxidantes en la esterilidad masculina”. <http://www.antioxidantes.com.ar/12!Ref00249.htm>.
- Allan CB, Lacourciere GM, Stadtan TC (1999): Responsiveness of selenoproteins to dietary selenium». *Ann Rev Nutr*, **19**: 1-16.
- Arnold RN, Hogan JS, Weiss WP (1992): «Effect of long-or short-term feeding of α -tocopherol acetate to Holstein and crossbred beef steers on performance, carcass characteristics and beef color stability» *J Anim Sci*, **70**: 3055-3060.
- Aviram M et al (1998). “Paraoxonase active site required for protection against LDL oxidation involves its sulphhydryl group and is different that required for its arylsterase/paraoxonase activities: selective action of human paraoxonases allozymes Q and R. *Atherosc Thromb Vasc Biol* **18**: 1617-1625.
- Aviram M, Rosenblatt M (2004).” Paraoxonases 1, 2 and 3, oxidative stress, and macrophage foam cell formation during atherosclerosis development”. *Free Radical Biology and Medicine* **37**: 1304-1316.
- Aviram M (2004). “Role of antioxidants in the treatment of male infertility: an overview of the literature” RBM on line. Vol. 8. No 6. *Reproductive BioMedicine Online* www.rbmonline.com/article/1284onweb7April2004.
- Balercia G, ...Littarru G (2004). “Coenzyme Q10 may help treat male infertility according to study”. *Fertil Ster* **81**: 93-98.
- Barceloux DG (1999): «Selenium». *Clinical Toxicology*, **37**(2): 145-172.
- Beal MF (2003). “Coenzyme Q10 and Parkinson”. *Ann Neurol* **53** (3 Suppl 1): S39-S48.
- Beckman KB, Ames BN (1998). “Mitochondrial aging: open questions”. *Ann N Y Acad Sci* **854**: 118-127.
- Berry MJ, Banu L, Larsen PR (1991): «Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme». *Nature*, **319** (63(18):438-40.
- Bjorneboe A, Bjorneboe GEA, Drevon CA (1990) «absorption, transport and distribution of vitamin E». *J Nutr*, **120**: 233 - 42.
- Björnstedt M, Kumar S, Bjorkhem L, Spyrou G, Holmgren A (1997): «Selenium and the thioredoxin and glutaredoxin systems». *Biomed Environm Sci*, **10**: 271 -279.
- Bondi AA (1989): *Nutrición Animal*. Ed. Acribia.

- Bowrey DJ, Morris-Stiff GJ; Puntis MCA (1999): «Selenium deficiency and chronic pancreatitis: disease mechanism and potential for therapy». *HPB Surgery*, **11**: 207-216.
- Burton GW. (1994): «Vitamin E: molecular and biological functions». *Proceeding Nutrition Society*, **53**: 251-62.
- Clark LC, Dalkin B; Krongrad A, Combs GF, Turnbull B, Slate EH, Witherington R, Herlong J, Janosko E, Carpenter D, Borosso C, Falk S, Rounder J (1998): «Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a doubleblind cancer prevention trial». *Brit J Urol*, **81**: 730-734.
- Chan AC (1998): «Vitamin E and atherosclerosis». *J Nutr*, **128**: 1593-1596.
- Charleux JL (1996): «Beta-Carotene, vitamin C and vitamin E: the protective micronutrients». *Nutr Rev*, **54**(11): S109- S114.
- Cohn W. (1997): «Bioavailability of vitamin E». *Europ J Clin Nutr*, **51**(1): S80-S85.
- Cohn W, Gross P, Grun H, Loechletter F, Muller DP, Zulauf M (1992): «Tocopherol transport and absorption». *Proc Nutr Soc*, **51**(2):179-88.
- Combs GF, Gray WP (1998): «Chemopreventive agents: selenium». *Pharmacol Therapy*, **79**(3): 179-192.
- Dallner G (2000).”Regulatory aspects of coenzyme Q metabolism”. Abstracts of the Second Conference of the International Coenzyme Q10 Association, Frankfurt (Germany) Dec 1-3.
- Daniels LA (1996), Selenium metabolism and bioavailability. *Biological Trace Element Research*, **54**: 185-199.
- Davies T, Kelleher J, Losowsky M (1969): «Interrelation of serum lipoprotein and tocopherol levels». *Clin Chim Acta*, **21**: 431-36.
- Diplock AT (1985): «Vitamin E». In: *Fat-soluble vitamins*. Technomic Publishing Co. Lancaster, Pennsylvania. pp. 154-224.
- Fairweather-Tait, SJ (1997): «Bioavailability of selenium». *Europ J Clin Nutr*, **51**(suppl. 1): S20-S23.
- Folkers K, Vadhanavikit S, Mortensen SA (1985), “Biochemical rationale and myocardial tissue data on the effective therapy of cardiomyopathy with coenzyme Q10”. *Proc Natl Acad Sci USA* **82**: 901-904.
- Fosslien E (2001).”Mitochondrial medicine-molecular pathology of defective oxidative phosphorylation”. *Ann Clin Lab Sci* **31**(1): 25-67.

- Feancis GS (2001). "Pathophysiology of chronic heart failure". *Am J Med* **110** (Suppl A): 375-465.
- Frei J, ...Balz S (1990). "Ubiquinol-10 is an effective lipid-soluble antioxidant at physiological concentrations". *Proc Natl Acad Sci* **87**: 4879-4888.
- Gallo-Torres HE (1980): *Absorption. In: Vitamin E: A comprehensive treatise*. Marcel Dekker Inc.: New York, pp. 170-192.
- Gandarias (de) JM, Sabino EN (2004). "IODO" (I). 2^a ed. *Monografías de la Real Academia de Medicina del País Vasco*.
- Girndt M, Kaul H, Lengler S, Sester U, Sester M, Köhler H (1999): Immunological biocompatibility characterisation of a vitamin E bonded membrane. Contribution. *Nephrology*. Basel, Karger, **127**: 226-242.
- Götz NE, ...Gerlach M (2000). "Altered redox state of platelet coenzyme Q10 in Parkinson's". *J Neural Transm* **107** (1): 41-48.
- Grundman M (2000): «Vitamin E and Alzheimer disease: the basis for additional clinical trials». *Am J Clin Nutr*, **71**: 630S-636S.
- Hano O et al (1994). "Coenzyme Q10 enhances cardiac functional and metabolic recovery and reduces C²⁺ overdose during postischemic reperfusion" *Am J Physiol* **266**: H2174-H2181.
- Han SN, Meydane SN (1999): «Vitamin E and infectious diseases in the aged». *Proc Nutr Soc*, **58**: 697-705.
- Higdon J & Stoker R (2003). "A randomized placebo-controlled trial of coenzyme Q10 in Huntington's disease. *Neurology* **57**: 397-404 (The Linus Pauling Institute, from Oregon State University; and from the Heart Research Institute, Sydney, Australia) .
- Holben DH, Smith AM (1999): «The diverse role of selenium within selenoproteins: a review». *J Am Diet Ass*, **99**(7): 836-843.
- Jakubowski HG (2000). *J Biol Chem* **275**: 3957-3962.
- Kalen A, Appelkvist EL, Dallner G (1989). "Age-related changes in the lipid composition of rat and human tissues". *Lipids* **24** (7): 579-584.
- Klink G, Buchs A, Gülacar FO (1991): «Tocopherol esters from» *Nymphaea alba* and *Nuphar luteum*. *Phytochemistry*, **36**: 813-14.
- Köhrle J (1999): «The trace element selenium and the thyroid gland». *Biochimie*, **81**: 527-533.

Kuhlenkamp J., Ronk M., Yusin M., Stolz A., Kaplowitz N. (1993): «Identification and purification of a human liver cytosolic tocopherol binding protein». *Protein Expression and Purification*, **4**(5):382-9.

Larry-Smith K, Hogan JS, Weiss WP (1997): «Dietary vitamin E and selenium affect mastitis and milk quality». *J Anim Sci*, **75**: 1659-1665.

Lemone P (1999): Vitamins and minerals. *JOGNN*, **28**(5): 520-533.

Levander OA (1997): «Selenium requirements as discussed in the 1996 joint FAO/IAEA/WHO expert consultation on trace elements in human nutrition». *Biomed Environm Sci*, **10**: 214-219.

Levander OA, Beck MA (1997): «Interacting nutritional and infectious etiologies of Keshan disease. Insights from coxsackie virus B-induced myocarditis in mice deficient in selenium or vitamin E». *Biological Trace Element Research*, **56**: 5-21.

Mackness MI et al (1997). “The aloenzymes of paraoxonases determine the effectiveness of high density lipoproteins in protecting of low density lipoproteins against lipid peroxidation”. *Lancet* **349**: 851-852.

Mackness B, Durlington PN, Mackness MI (1999). “Polymorphisms of paraoxonase genes and low density lipoproteins lipid peroxidation”. *Lancet* **353**: 460-469. (Medline).

Matsumoto H, Miyawaki F et al (1984). “Effect of Coenzyme Q10 pretreatment on myocardial preservation”. *Heart transplantation* **3**: 160-165.

Matsumoto H, Inoue N, Takaoka A (2004). “Depletion of antioxidants is associated with no-reflow phenomenon in acute myocardial infarction”. *Clin Cardiol* **27**: 466-470.

McCarthy S et al (2004). “Paraquat induces oxidative stress and neuronal cell death; neuroprotection by water-soluble Coenzyme Q10”. *Toxicol Appl Pharmacol* **202** (1): 21-31.

McDonald P, Edwards , Greenhalgh JED, Morgan CA (1999): *Nutrición animal*. Ed. 4 Acribia.

Menke T, ... Andler W (2004). “Plasma levels of CoQ10 in children with hyperthyroidism”. *Horm Res* **61** (4) 153-158.

Menke T, ... Andler W (2004). Plasma levels and redox status of coenzyme Q10 in infants and children”. *Biofactors* **20** (3): 173-81.

Mertz W (1986). *Trace elements in human and animal nutrition*. Ed. Acade. Press.

Meydani SN, Beharka AA (1999): «Recent developments in vitamin E and immune response» *Nutrition Reviews*, **56**(1): S49 S58.

- Müller DPR (1994): «Vitamin E and other antioxidants in neurological function and disease». In: *Natural antioxidants in human health and disease*. Acad Press, San Diego and London, pp 535-65.
- Müller T et al (2003). “CoQ10 supplementation provides mild symptomatic benefit in patients with Parkinson’s disease”. *Neurosci Lett* **341**: 201-204.
- Nelson MA, Porterfield BW, Jacobs ET, Clark LC (1999): «Selenium and prostate cancer prevention». *Seminars in Urologic Oncology*, **17**(2): 91-96.
- Nève J (1995): «Human selenium supplementation as assessed by changes in blood selenium concentration and glutathione peroxidase activity». *Journal Trace Elements*, **9**: 65-73.
- Nève J (1996): «Selenium as a risk factor for cardiovascular diseases». *Journal of Cardiovascular Risk*, **3**: 42-47.
- Nguyen SG, Sok DE (2004). “Preferential inhibition of paraoxonase activity of paraoxonase 1 by negative charged lipids”. *J Lipid Res* **45**: 2211- 2220.
- Noguchi N, Niki E (1998): «Dynamics of vitamin E action against LDL oxidation». *Free Radical Research*, **28**: 561-572.
- Noguchi N, Gotoh N, Etsuo N (1998): «Action of vitamin E as antioxidant against oxidative modification of low density lipoproteins». *BioFactors*, **7**: 41-50.
- Oldfield JE (1997): «Observations on the efficacy of various forms of selenium for livestock: a review». *Biomedical and Environmental Sciences*, **10**: 280-291.
- Ortuño J, Ros G, Periago MJ, Martínez C, López G, Rodrigo J (1997): «Importancia nutricional del selenio». *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, **47**(1): 6-13.
- Prasadas B, Beck FWJ...(2004). “Antioxidant effect of zinc in humans”. *Free Radical Biology & Medicine* **37**: 1182-1190.
- Reed JC (2000).” Mechanisms of apoptosis”. *Am J Pathol* **157**: 1.415 -1.430.
- Rojas Hidalgo E (1998): Vitaminas. *Consideraciones bioquímicas, nutricionales y terapéuticas*. Universidad Nacional de Educación a Distancia.
- Röses P, Toeller M (1999): «Vitamin E in diabetes. Increased oxidative stress and its prevention as strategy to prevent vascular complications?». *Internat J Vitamin Nutr Res*, **69**(3): 206-212.
- Rosenblatt M, Hayek T, Hussein K, Aviram M (2004). “Decreased macrophage paraoxonase 2 expression in patients with hypercholesterolemia is the result of their increased cellular content: effect of atorvastatin therapy”. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* **24**: 175-180.

Ross R (1999). "Atherosclerosis-an inflammatory disease". *N Engl J* **340** (2): 115-126.

Sánchez Fernández C E (2002). "Evaluación del Patrón Alimenticio en Adolescentes escolarizados de Vitoria-Gasteiz durante la década de los 90". **Tesis Doctoral**.

Sardesai V (1998): *Introduction to clinical nutrition*. New York. Marcel Dehker Inc.

Seko Y, Imura N (1997): «Active oxygen generation as a possible mechanism of selenium toxicity». *Biomedical and Environmental Sciences*, **10**: 333-339.

Schultz M, Leist M, Petrizika M, Gassmann B, Brigelius R (1995): «Novel urinary metabolite of alpha-tocopherol, 2, 5, 7, 8-tetramethyl-2(2'-carboxyethyl)-6-hydroxychroman, as an indicator of an adequate vitamin E supply?». *Am J Clin Nutr*, **62**(6):1527S-1534S.

Shults CW, Haas R, Passov D, Beal MF (1997). "Coenzyme Q10 levels correlate with the activities of complexes I and II/III in mitochondria from parkinsonian and non parkinsonian subjects" *Ann Neurol*, **42** (2): 261-264.

Shults CW, Haas RH, Beal MF (1999). "A possible role of coenzyme Q10 in the etiology and treatment of Parkinson's disease". *Biofactors*, **9** (2): 267-72.

Shults CW et al (2002). "Effects of CoQ10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline". *Ann Neurol*, **59** (10): 1523-27; (Parkinson Study Group).

Shults CW et al (2003). "CoQ10 in neurodegenerative diseases". *Curr Med Chem*, **10**: 1917-21.

Soonswang J et al (2005). "The effects of Coenzyme Q10 on Idiopathic Chronic Dilated Cardiomyopathy in Children" *Pediatr Cardiol*, Jan **27** (E pub ahead of print).

Scott ML (1978): «Vitamin E». In: *The fat soluble vitamins*. Plenum Press. New York. 1978 pp. 133-210.

Takanami Y, Iwani H, Shimomitsu L. (2000): «Vitamin E supplementation and endurance exercise». *Sport Medical*, **29**(2): 73-83.

Thomson BR, Dretsch IM (1981): «Intestinal lipid absorption: Major extracellular and intracellular events». *Physiol Gastrointest Tract*, **2**: 1147-1220.

Traber MG, Arai H (1999): «Molecular mechanisms of vitamin E transport». *Ann Rev Nutr*, **19**: 343-355.

Traber MG, Ramakrishnan R, Kayden HJ (1994): «Human plasma vitamin E kinetics demonstrates a rapid recycling of plasma RRR- α -tocopherol». *Proc Natur Acad Sci*, **91**: 10005-8.

Traber MG, Sies H (1996): «Vitamin E in humans: demand and delivery». *Ann Rev Nutr*, **16**: 321-347.

Traber MG (1999): «Molecular mechanisms of vitamin E transport». *Ann Rev Nutri*, **19**: 343-355.

Traber MG (1999): «Utilisation of vitamin E». *Biofactors*, **10**: 115-120.

Tran MT et al (2001). “ Role of CoQ10 in chronic heart failure, angina and hypertension”. *Pharmacology* **21**:797- 806.

Trupp RJ, Abraham WD (2002). “Congestive heart failure”. In Rakel RE, Bope ET, eds Rakel: *Conn's Current therapy* 54th ed. New York: Saunders Company; 306-313.

Turkoski BB, Lance BR, Janosik JE (1998): *Brief information handbook for nursing*. Hudson, OH: Lexicomp.

Vatassery GT (1994): «Determination of tocopherols and tocopherolquinone in human red blood cell and platelet samples». *Methods in Enzymology*, **234**: 327-331.

Wang X, Quinn PJ (2000): «The location and function of vitamin E in membranes (review)». *Molecular Membrane Biology*, **17**: 143-156.

Watts GF, et al (2002). Coenzyme Q10 improves endothelial dysfunction of the brachial artery in Type II diabetes mellitus”. *Diabetologia* **45** (3): 420-426.

Whanger P, Vendeland S, Park YC, Xia Y (1996): «Metabolism of subtoxic levels of selenium in animals and humans». *Ann Clin Laborat Sci*, **26**(2): 99- 113.

Wilson RB, Roof DM (1997). “Respiratory deficiency due to loss of mitochondrial DNA in yeast lacking the frataxin homologue”. *Natur Genet* **16**: 352-357.

Witting PK, Upston JM, Stocker R (1998): «The molecular action of α -tocopherol in lipoprotein lipid peroxidation. Pro- and antioxidant activity of vitamin E in complex heterogeneous lipid emulsions». *Subcellular Biochemistry*, **30**: 345-390.

Wretling A (1982): «Standards for nutritional adequacy of the diet: European and WHO/FAO viewpoints». *Am J Clin Nutr*, **36**(2):366-75.

Zandi PP, ... Khachaturian AS (2004). “Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements”. *Arch Neurol* **61**: 82-88.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



YODO (I). 2ª EDICIÓN, 2004

JM DE GANDARIAS Y E SABINO.

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

A. *Glándula tiroides*

II. DATOS APLICATIVOS

III. FUENTES EN LA NATURALEZA

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

V. HOMEOSTASIS

A. *Absorción del yodo*

A1. *Circulación y distribución del yodo*

B. *Bomba de yoduro: Captación-acumulación de yodo. Yodación de la tiroglobulina*

B1. *Efecto Wolff-Chaikoff (EW-Ch)*

C. *Oxidación del yoduro. Conversión de yodo inorgánico en yodo orgánico. Tiroglobulina (Tg)*

C1. *Biosíntesis de tiroglobulina (Tg)*

D. *Acoplamiento de yodotirosina-Biosíntesis de yodotironinas*

E. *Proteólisis de la Tg: emisión al plasma de las hormonas tiroideas (T4, T3, y rT3) y de los yodotirosinas (MIT y DIT)*

F. *Actividad de estas hormonas*

G. *Vías metabólicas. Desyodasas y termogenina*

H. *Otras vías metabólicas de las hormonas tiroideas*

I. *Capacidad de reserva de la tiroglobulina (Tg)*

J. *Bloqueo de la yodación-gestación de las hormonas tiroideas*

VI. EJE HIPOTÁLAMO PREHIPÓFISIS-TIROIDES

- A. *Tiroliberina (TRH)*
- B. *Tirotropina (TSH)*
- C. *Receptores de tiroliberina (TRH-R) y enzimas degradantes*

VII. CIRCULACIÓN DE LAS HORMONAS TIROIDEAS

- A. *Ligazón sérica de las hormonas tiroideas*
- B. *TSH en suero*
- C. *Anticuerpos de los receptores de TSH*

VIII. RESPUESTA TSH A TRH. VALOR DISGNÓSTICO

IX. ÍNDICE DE TIROXINA LIBRE (ITL O FTI)

X. ÍNDICE T4/TBG

XI. TIROGLOBULINA (Tg) EN SUERO Y ANTICUERPOS

XII. GRADO DE CONCENTRACIÓN EXTRATIROIDEA DE T4, T3 Y rT3

XIII. ACCIÓN DEL YODO-HORMONAS TIROIDEAS: RECEPTORES

- A. *Receptores de hormonas tiroideas (TR)*

XIV. ALTERACIONES POR DEFICIENCIA DE YODO EN HUMANOS (ADY O IDD)

- A. *Genética molecular del hipotiroidismo congénito.*
- B. *Síndrome de Pendred*
- C. *Diagnóstico laboratorial recomendable en el hipotiroidismo*
- D. *Correlación entre la situación tiroidea y las hormonas grelina y somatotropa (GH)*

XV. HIPERTIROIDISMO. ENFERMEDAD DE BASEDOW-GRAVES (EB-G). TIROTOXICOSIS

- A. *Hipertiroidismo neonatal*
- B. *Diagnóstico laboratorial recomendable*
- C. *Bocio tóxico multinodular (Enfermedad de Plummer)*
- D. *Agentes antitiroideos*

XVI. TIROIDITIS DE HASHIMOTO. TIROIDITIS DE QUERVAIN. CARCINOMAS.

- A. *Tiroiditis de Quervain*
- B. *Carcinomas papilar y folicular*
- C. *Carcinoma anaplásico*
- D. *Carcinoma medular del tiroides*
- E. *Síndrome de Sipple (Men-II)*

XVII. DEFICIENCIA DE YODO EN ANIMALES

- A. *Rumiantes*
- B. *Ganado porcino*
- C. *Équidos*
- D. *Aves*
- E. *Deficiencia de yodo en otras especies animales*

XVIII. SUPLEMENTOS DE YODO

- A. *En humanos*

XIX. BIBLIOGRAFÍA

- A. *Otras referencias bibliográficas*

Destaca asimismo la influencia hormonal del tiroides sobre la función tisular, incrementando el consumo de oxígeno por las células; y con ello, la tasa energética general del organismo por efecto de los metabolismos de proteínas, carbohidratos y grasas, con la consiguiente termogénesis o producción de calor: y obviamente, para el proceso de *termogénesis* resulta decisiva la bomba de sodio por su genuina actividad *ATP-ásica*, responsable del paso $ATP \rightarrow ADP$ con el correspondiente desprendimiento de energía (calor).

A nivel molecular, el **hipotiroidismo congénito** se debe a mutaciones genéticas (DiLauro, 2003) de los denominados factores de transcripción (TTFs), esenciales todos ellos para la organogénesis (v. ap. XIV-A). Y la correspondiente deficiencia de hormonas tiroideas se manifiesta en grado variable: defectuoso crecimiento-desarrollo general del cuerpo, más acusado en el sistema osteodentario y cerebro,... El hipotiroidismo es, además, hipoenergético, incompetente en su defensa frente al frío; de aquí, su clásico aforismo: *el tiroides es el fuelle respiratorio del organismo*. Un grado severo de hipotiroidismo es el **cretinismo endémico**. Más amplios detalles y concreción temática sobre estos asuntos se transcriben en los apartados VI y XVI.

Por lo demás, el yodo abunda en el agua de los mares (50-60 mcg/L) así como en el aire evaporable de éstos y en los espacios-terrenos próximos a las costas. Por contra, escasea “tierra adentro”, sobre todo en lugares circundados por cadenas montañosas que *obstaculizan* el aflujo provechoso de ese aire cargado de yodo proveniente del mar. Esta situación se daba en las Hurdes y en ciertas comarcas de Asturias; en el entorno de los Alpes (Suiza) y otras muchas zonas de Europa. Y asimismo, persiste la escasez de yodo en Mesoamérica y Sudamérica: Cordilleras andina y aledañas (de Perú, Ecuador, Bolivia, Argentina, Paraguay). Y también, en gran parte de Asia Central, etc., donde la *carencia endémica de yodo* se manifestaba por el “bocio” en un alto porcentaje de sus pobladores; donde, además el agua potable y las cosechas de vegetales nacidas en esos suelos son harto deficientes en yodo.

Y aunque actualmente, la administración suplementaria de sales yodadas (v. ap. III) así como el enriquecimiento con yodo del agua de bebida y el destinado a riego de cultivos ha cambiado el clásico sombrío panorama de la deficiencia en yodo, no conviene bajar la guardia (Gandarias y cols., 1995), pues aún en este mismo año, se detectó en Alemania una incidencia de bocio muy superior a la prevista antes del estudio-campaña efectuado a nivel nacional (v. ap. XIII-A).

A. GLÁNDULA TIROIDES

Es un órgano envuelto y adherido a la tráquea por la fascia pretraqueal; de aquí, que ambos órganos se muevan conjuntamente; y más destacadamente, por la deglución. La forma del tiroides recuerda la de una mariposa, cuyas alas (fig. 2) serían los dos lóbulos laterales, unidos por un istmo del que, frecuentemente, emerge hacia arriba el denominado *lóbulo piramidal*, con forma cónica y cuya punta llega o se acerca hasta el *hueso hioides*, al que puede adherirse mediante un *tirante fibromuscular* que ejerce-tracciona como *elevador del tiroides*.



Fig. 2.- Glándula tiroides

Con referencia a la columna vertebral (Cumming et al, 1998), el tiroides se extiende verticalmente a niveles limitantes entre la V vértebra cervical y la I torácica. El tiroides pesa entre 20-30 g; más en las mujeres, sobre todo durante la menstruación y el embarazo en que la glándula adquiere mayores dimensiones.

En la cara posterior de los lóbulos laterales se hallan las *glándulas paratiroides*: un par superior y otro inferior, cuyas *células principales* segregan la *parathormona (PTH)*, un polipéptido de **84 aa**.

El tiroides, proporcionalmente más irrigado aún que el riñón, recibe unos **3 ml/g/min**, de sangre, aportada por: las *arterias tiroideas superiores*, ramas de la a. carótida externa ipsilateral; y por las *arterias tiroideas inferiores*, ramas de la arteria subclavia ipsilateral. Por su parte, la trama vascular intratiroidea es harto prolija, debido a las innumerables anastómosis tanto ipsilaterales como contralaterales imbricadas entre sí.

El *drenaje venoso* corre a cargo de tres venas en cada lado: la *vena tiroidea superior* discurre a lo largo de la arteria tiroidea superior ipsilateral, tributaria de la vena yugular interna; la *vena tiroidea media* cursa lateralmente, desaguando también su sangre en la vena yugular interna; la *vena tiroidea inferior izquierda* desagua su sangre en la vena braquiocefálica izquierda; y la *vena tiroidea inferior derecha* reparte su desagüe en ambas *venas braquiocefálicas*, derecha e izquierda.

El *drenaje linfático* es muy profuso, dirigiéndose hacia: *nodos* periglandulares, prelaríngeos, pretraqueales y paratraqueales, a lo largo de los nervios laríngeos recurrentes; y desde éstos, a los *nodos linfáticos mediastínicos*.

Su inervación vegetativa consta de *fibras simpáticas postganglionares* emanadas de los *ganglios cervicales superior, medio e inferior ipsilaterales*; y de *fibras parasimpáticas*, por los nervios laríngeos recurrentes, rama del **X par** o *nervio vago ipsilateral*. La confluencia de ramas simpáticas y parasimpáticas presta al tiroides una inervación influyente decisiva sobre su perfusión, mediante una fenomenología vasomotora de vasoconstricción ejercida por el tramo simpático y de vasodilatación por el tramo parasimpático, gracias a lo cual se regula convenientemente el grado de afluencia de sangre a la glándula.

La fascia cervical se confunde con el tejido capsular tiroideo, confundiendo conjuntamente: glándula, vasos y nervios de la misma.

Embriológicamente, el tiroides es una de las glándulas que más precozmente se desarrollan, pues, ya, en la cuarta semana surge una fosita rudimentaria por invaginación del suelo de la faringe a nivel del *foramen caecum*, formando un divertículo desplazable caudalmente hasta situarse definitivamente, tres semanas más tarde, por delante de los primeros anillos traqueales. El epitelio tiroideo, de procedencia digestiva, se pliega configurando un túbulo que mantiene cierto tiempo conexiones con la lengua mediante el denominado *conducto tirogloso*. Pero, la persistencia de este túnel más allá de la evolución normal puede causar la aparición de *quistes tiroglosos* por fallo(s) en la fusión embriológica de los primeros arcos branquiales.

Histológicamente, el tiroides consta de típicos folículos redondeados con diámetros entre **250-350 micras**, de paredes tapizadas por las *células foliculares* con aspecto cuboideo, tanto más altas cuanto mayor actividad despliegan, que constituyen el parénquima glandular o *unidad secretora* de las hormonas tiroideas. Pero además de las *células foliculares*, el tiroides dispone de *células parafoliculares* o *células C*, elaboradoras de *calcitonina*, una hormona de **32 aa**, cuya

secreción resulta estimulada por incremento(s) en la concentración seroplasmática de Ca^{2+} . Y asimismo, estas células C segregan y/o contienen otras proteínas importantes: *péptido liberador de gastrina (GRP)* y *péptido relacionado con el gen de calcitonina (CGRP)*. Por otra parte, las células C constituyen un agente causal de los cánceres medulares del tiroides (v.ap. XVI).

II.— Datos aplicativos

Yodo elemento, **I**. Núm. atómico, **127**; peso atómico, **53**.

Sales inorgánicas: yoduro sódico; yoduro potásico; yoduro sódico-potásico; yodatos.

Formas orgánicas: del yodo (fig. 1), en hormonas tiroideas (**HT**): **T4** o tiroxina, **T3** o triyodotironina; **rT3** o triyodotironina inversa; **Tg** o tiroglobulina; aminoácidos yodados (fig. 5): **MIT** y **DIT** o monoyodotirosina y diyodotirosina, respectivamente. El contenido total de yodo del tiroides se estima en **6-8 mg**, de los que más del **80 %** es yodo orgánico.

Isótopos radiactivos más utilizados: ^{125}I (**60 d**); ^{131}I (**8,1 d**), con misiones radiactivas de *rayos gamma* y *partículas beta*; radionúclido ^{123}I (**13 h**), emisor especial de *rayos gamma*, de selectivo-saludable-conveniente empleo en la obtención de *gammaografías tiroideas*.

III.— Fuentes en la naturaleza

Tabla 1

Contenido de yodo (>25 mcg/100g) en Alimentos de consumo humano

Crustáceos	Moluscos	Peces	Vegetales	Otras procedencias
Cigalas	almejas	Arenques	Acelgas	Chocolate
Gambas	Calamares	Caballa	Cacahuet	Huevos
Langosta	Ostras	Lenguado	Cardos	Hígado
—	Vieiras	Perca	Piña	Quesos
—	—	Rodaballo	—	—
—	—	Salmón	—	—
—	—	Sardinas	—	—

En la actualidad, además de disponer de los alimentos transcritos en la tabla 1 y de otros no mencionados, se cuenta con diversas formas farmacéuticas dispensables que contienen yodo: Tabletas de yoduro potásico a concentraciones de **100 - 300 mcg**; preparados farmacéuticos polivitamínicos con múltiples minerales y oligoelementos; aceite vegetal yodado con **480 mg** de yodo por ml; solamente, la toma de **1 ml** de este preparado provee de yodo a la persona por un año.

Tabla 2
Contenido en yodo de alimentos para animales
(mcg/Kg de producto seco)

Algarrobas	0,50	Carne de caballo	0,29
Cebada	0,05	Hígado cerdo fresco	1,12
Heno seco curado al sol	0,12	Huesos molidos	1,40
Levadura de tórua	2,70	Molienda de pollo (cabeza, patas y vísceras)	3,30
Melaza caña de azucar	2,10	Suero leche vaca desecado	10,00
Veza (heno cur. al sol)	0,49	—	—

IV.— Requerimientos dietéticos

Diariamente, la ingesta (v. tabla 3) en personas de ambos sexos, desde los **12-14** años en adelante, se estima en unos **150** mcg. Sólo la síntesis de hormonas tiroideas requiere, ya, un mínimo de **75** mcg diarios de yodo (v. ap. **V-B**). Y como gran parte del yodo ingerido no es absorbido, conviene aportar dietéticamente **100** o más mcg diarios. De otro modo, la ingestión escasa de yodo condena al tiroides a una empeñosa tarea de atrapar al máximo este mineral, motivando una *hiperplasia glandular* gestadora de **bocio**. Por tanto, con la ingesta de **50** mcg diarios de yodo hay, *ya*, cierto riesgo de aparición de **bocio**. Y que por un aporte inferior a **25** mcg diarios de yodo, el **bocio** alcanza gran tamaño, acompañándose de **cretinismo**. Durante el embarazo - lactancia, el aporte cotidiano de yodo debe aumentarse hasta **200-250** mcg. Las dosis para recién nacidos y niños de corta edad aparecen en la tabla 3. De otra parte, la ingesta máxima permitida no debe rebasar los **900-1.000** mcg diarios de yodo. En cuanto a los requerimientos en animales, consúltense la tabla 4.

Tabla 3
Requerimientos dietéticos de yodo en humanos

Grupos (años)	mcg/día	Grupos (años)	mcg/día
Lactantes	40 - 70	Mujeres	180 - 140
Niños ambos sexos	50 - 125	- Gestantes	160 - 200
Adultos	!20 - 150	- En lactación	200

Tabla 4
Requerimientos de yodo en animales
 (mcg/kg de materia seca comestible)

Ganado vacuno	0,50	Pollos	0,15
-ternero (a)s	0,25	Gallinas poned.	0,30
Ganado ovino	0,10 - 0,80	Pavos	0,40
Équidos	0,10	Cobayos	0,80 - 1,10
Peces (salmón)	0,50 - 1,00	Conejos	0,20 - 0,30

V.— Homeostasis

El yodo ingresa en su casi totalidad por vía digestiva con el agua y los alimentos, absorbiéndose a nivel gastrointestinal; y una vez, ya, en la sangre (v. fig. 3), resulta captado, principalmente, por la glándula tiroides, eliminándose, mayoritariamente, por la orina.

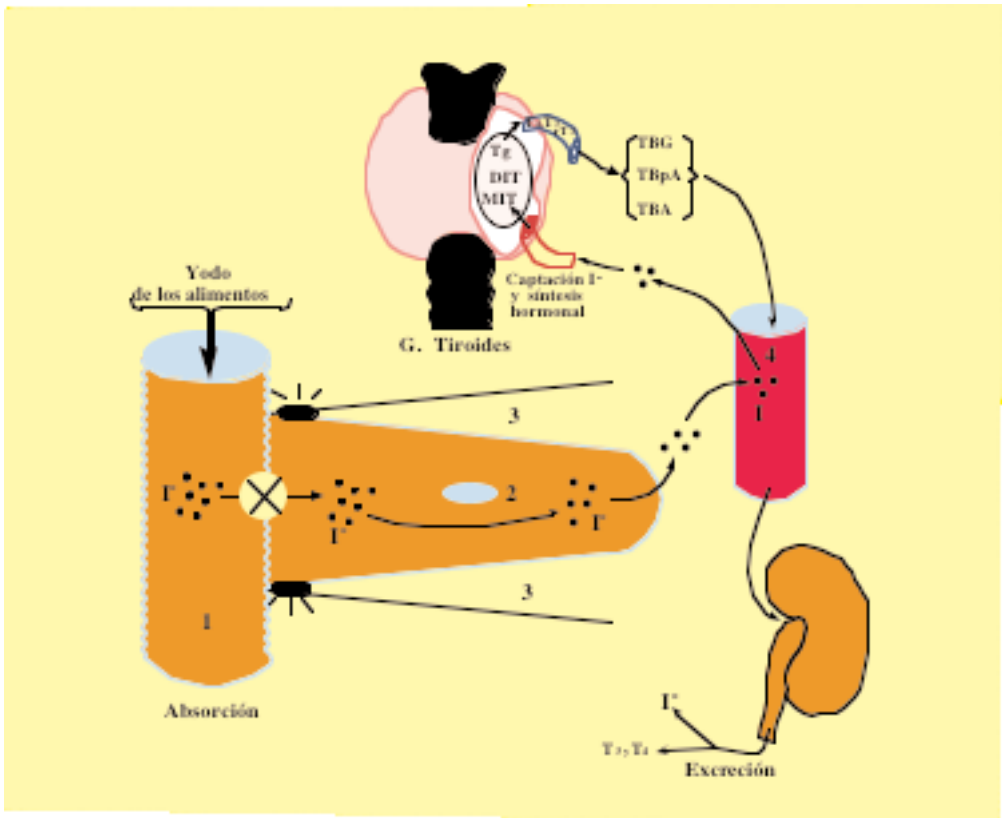


Fig 3.— HOMEOSTASIS DEL YODO (consúltese texto, aps. V-VII).

A. Absorción del yodo

En humanos y animales monogástricos (fig.3), el yodo se absorbe, mayoritariamente, en forma iónica al estado de yoduro, a través del *intestino delgado* (1) mediante un proceso de transporte activo, por el que penetra en los enterocitos(2), desde donde, sucesivamente, accede al líquido intersticial (3) y, finalmente, a la sangre (4).

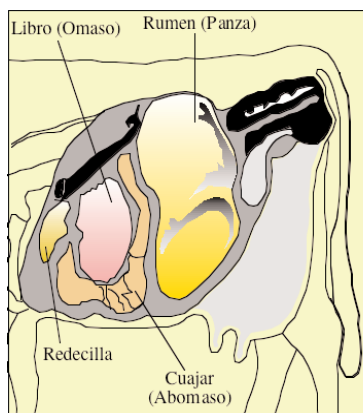


Fig 4.— ANIMAL POLIGÁSTRICO

En los animales poligástrico (v. fig. 4), el yodo se absorbe en su mayor parte por el *rumen*; en menor proporción, por el *omaso*.

El grado de absorción de yodo en humanos está en relación inversa con la cuantía de su aporte: cuando la ingesta es la reglamentaria en el varón adulto (v. Tabla 3), de **120-150** mcg diarios, se absorbe entre **50-60** %.

Es notable cómo se incrementa en las hembras la absorción digestiva del yodo durante el embarazo y lactación; y, consecuentemente, la captación-aprovechamiento de yodo que a partir del plasma sanguíneo efectúan el ovario y la placenta (v. ap. B), es un obvio beneficio para el feto.

A1.- Circulación y distribución del yodo

El *yodo seroplasmático circulante total* asciende a **40-80** mcg/L: yoduro inorgánico, **2-4** mcg /L, principalmente como yoduro sódico; y yoduro orgánico, **38-76** mcg/L, como componente de los yodoaminoácidos, **MIT** y **DIT**, y de las hormonas tiroideas, **T₄**, **T₃** y **rT₃**.

El yodo circulante es acaparado en su casi totalidad por la **glándula tiroides** (véase, también, ap. B), distribuyéndose en menores proporciones, por glándulas salivales, gástricas e intestinales, así como por ovario, placenta, coroides y piel (v. esquema del Ciclo del Yodo; fig. 5).

En poblaciones con un consumo habitual de **250-500** mcg diarios, la absorción decae al **10-15** %, excretándose el resto, hasta **85-90** % por la orina; todo ello significa que el exceso de yodo ingerido se expulsa, prontamente, por vía renal. Y, *justamente, la medición del yodo excretado por la orina constituye un marcador - guía para el aporte dietético conveniente de este oligoelemento.*

Ciertos alimentos y aditivos **bociógenos** o **goitrógenos** (v. ap. XV-D), entre los que destacan las crucíferas (berros, berza, brócoli, coliflor, lombarda, mandioca, mostaza, nabas, nabos y rábanos) así como habas de soja más algunas frutas como frambuesas, fresas, albaricoques, albrichigos y melocotones contienen ácido cianhídrico (**HCN**), convertible en sulfocianuro (**SCN⁻**), un agente tóxico competitivo con el yoduro (**I⁻**) al que bloquea en su trance de absorción-aprovechamiento. Mas, no hay que alarmarse, ya que este contratiempo se anula por la simple cocción de

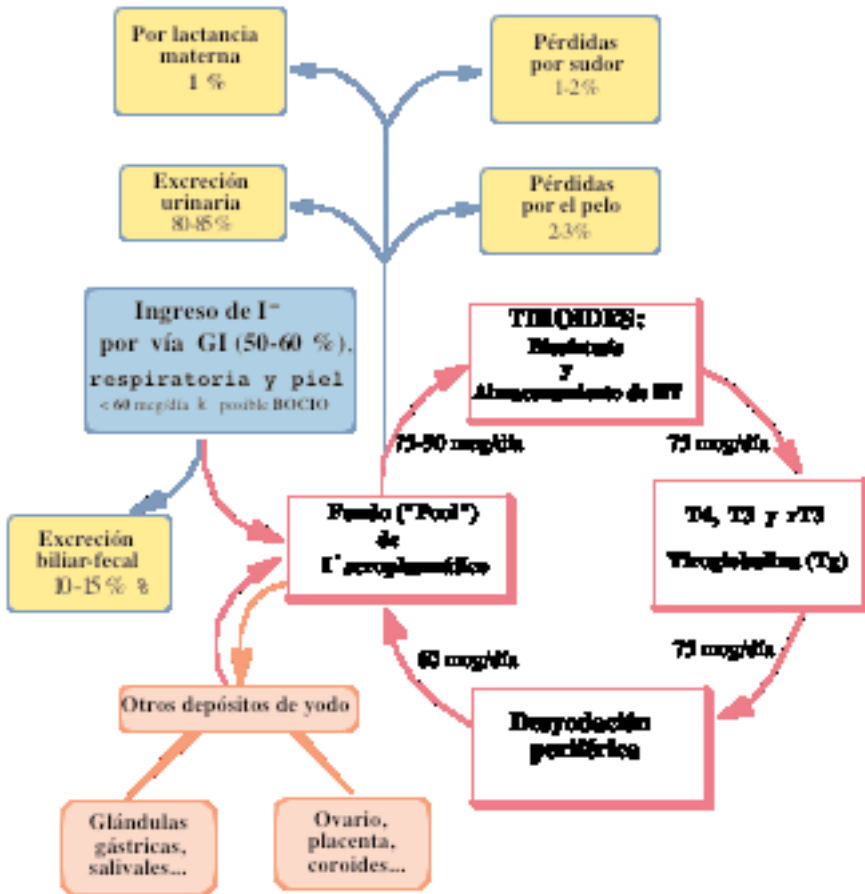


Fig. 5.— Homeostasis y ciclo metabólico del yodo. Consultar los textos correspondientes.

los productos mencionados, obvia excepción de las frutas y la mostaza que, habitualmente, se consumen sin cocinado alguno.

La **excreción principal del yodo** cursa por vía urinaria, hasta un **75 %** o más, seguida de una expulsión fecal del **10 %**; en menores proporciones, también se excreta yodo por el sudor; y mínimamente, por el pelo. Es importante medir la excreción urinaria de yodo para valorar su aprovechamiento y hasta su estado nutricional o *contenido total de yodo* (CTI) del organismo (v. ap. II). Cualquier excreción urinaria de yodo **> 50 mcg/g** de creatinina, marca una situación saludable.

B. Bomba de yoduro : Captación-acumulación de yodo. Yodación de la tiroglobulina

La máxima captación de yodo en el organismo corresponde al tiroides, que incorpora yoduro a *residuos de tirosina* componentes de la *tiroglobulina* (Tg), una glicoproteína gigante de alma-

cenamiento, de **660 kD**, coeficiente de sedimentación **19S** (v. ap. **C1**), acumulable en altas proporciones, lo que permite mantener un *gradiente* o *índice de concentración* respecto al suero (**T/S**) o al plasma (**T/P**) de **30-50/1**, pudiendo alcanzar **100/1** o más. Entre otras estructuras concentradoras de yodo, aunque en menor cuantía que el tiroides, figuran las glándulas salivales, gástricas, intestinales, ovario, placenta, coroides y piel, con la particularidad añadida de que, al mismo tiempo, todas ellas son secretoras de yoduro en mínimas proporciones.

El yodo presente en el tiroides se halla en diversas formas: *yodo inorgánico* **I** y *yodo orgánico*, componente de hormonas tiroideas: **T3**, **T4**, **rT3** y **Tg**, así como de aminoácidos yodados: **MIT** y **DIT**.

Bomba de captación de yodo

En una primera etapa, los *tirocitos* (células foliculares), mediante una **bomba de yoduro** actuante en su membrana basal, atrapan yodo seroplasmático, hasta una cuantía en humanos adultos de **60** o más mcg diarios, que es la adecuada para asegurar una producción necesaria de hormonas tiroideas, mayoritariamente, *tiroxina* (**T4**). Este proceso se efectúa por acumulación, ya que cursa contra gradiente químico-eléctrico, gracias al "habitual" *complejo mecanismo de transporte activo -ATP-dependiente*, coordinado con captación paralela de **Na⁺**. Para ello interviene un *cotransportador Na⁺ - I*, en el curso de un proceso regulado por la **TSH** o **tirotropina** ("Thyroid Stimulating Hormone"), supeditada, a su vez, a la **tiro-liberina** o **TRH** ("Thyrotropin Releasing Hormone"), una neurohormona hipotalámica liberadora.

Mas no sólo cuenta el recién descrito suministro de yoduro seroplasmático al tiroides, pues esta glándula también lo recaba, aunque en menores proporciones, por desyodación de *tironinas* componentes de la *tiroglobulina* (**Tg**).

En suma, tras lo referido precedentemente en este apartado, manifestamos que: los fallos en el mecanismo habitual de transporte activo de yoduro no serían suficientemente compensados por la desyodación de *tironinas* componentes de la **Tg** dentro de la glándula, ni por la captación de yoduro mediante un mecanismo de transporte por difusión simple, lo que causaría **bocio** e **hipotiroidismo** (v. ap. **XIV** y fig. **9**). Experimentalmente, está demostrado que dicho mecanismo de transporte activo resulta, precisamente, bloqueado por inhibidores de la *ATP-asa - Na⁺, K⁺*, tipo **estrofantina G**; y también por **dinitrofenol** u otros agentes desacopladores de la fosforilación oxidativa, así como por sulfocianuro y perclorato, por ser desacopladores de la *fosforilación oxidativa*.

B1. Efecto Wolff-Chaikoff (EW-Ch)

Se refiere a una inhibición aguda-pronta-intensa de la biosíntesis de yodotirosinas (**MIT** y **DIT**) --> *yododironinas* (**T4** y **T3**) que surge en los tirocitos cuando los niveles de captación de yoduro alcanzan altos niveles. Este efecto se observa en personas normales, eutiroideas, a los que se administran dosis de yoduros entre **1-100** mg, pudiendo apreciarse respuestas como: bajas concentraciones seroplasmáticas de **T3** y **T4**, altos niveles de **TSH**, marcado descenso del metabolismo basal, mixedema, bocio...

Análogamente, en clínica, el **efecto W-Ch** induce hipotiroidismo en pacientes de diversas patologías: enfermedad de **Basedow-Graves**, **tiroiditis de Hashimoto**... El mecanismo de este efecto intratirocitario resulta de un bloqueo en la cascada metabólica a nivel de la *vía inositol-fosfato*.

Si bien la capacidad de concentración de yoduro se detecta, ya, en el tiroides del embrión de **10-11** semanas, el **efecto W-Ch** no surge hasta las **36** semanas o más de vida fetal.

C. Oxidación del yoduro. Conversión de yodo inorgánico en yodo orgánico. Tiroglobulina (Tg)

En esta etapa, de **yodación orgánica**, el yoduro inorgánico **I⁻** atrapado se incorpora a residuos tirosilo de la **Tg**, transformándose en **yoduro orgánico** componente de sus **residuos de monoyodotirosina (MIT)** y **diyodotirosina (DIT)**. A tal fin, el yoduro inorgánico se oxida por *peróxido de hidrógeno (H₂O₂)*, que actúa como *substrato aceptor* de electrones en una reacción catalizada por una *tiroperoxidasa (TPO; v. ap. XIV-A)* que contiene **HEM** y está unida a la membrana apical de los tirocitos. En esta reacción, favorecida por incremento de **Ca²⁺** resulta oxidado el *coenzima niacín adenil dinucleótido fosfato (NADPH)*. Este proceso es activado por la **tirotropina** (v. ap. **VI-B**) o **TSH** ("Thyroid Stimulating Hormone"), supeditada, a su vez a la **tiroliberina** o **TRH** ("Thyrotropin Releasing Hormone").

C1. Biosíntesis de tiroglobulina (Tg)

La **Tg**, proteína de almacenamiento de los folículos tiroideos, de **660 kD**, es un dímero glicoproteico de **19S**, elaborado en los tirocitos: su parte proteica se sintetiza en vesículas del *retículo endoplásmico rugoso*, uniéndose a la parte glucídica que elaboran los dictiosomas (*aparato reticular de Golgi*). La **Tg** es una proteína obligadamente enclaustrada en la propia glándula tiroidea, para prevenir reacciones autoinmunes de rechazo, que surgirían si su fuga alcanzase límites de riesgo (v. pie de la tabla **6**).

La **Tg**, principal componente del coloide tiroideo, consta de unos **5.500** aminoácidos repartidos entre dos polipéptidos de **330 kD**, ricos en residuos de **MIT** y **DIT**. La **Tg** alberga más del **90 %** del yodo total que alberga el tiroides. La **Tg** está codificada por un gen que asienta en el cromosoma **8**.

La **tirotropina (TSH)** estimula la operación de biosíntesis ejercida por el **RNAm** sobre la producción de **Tg**, frente al **factor de crecimiento epidérmico (EGF)** que inhibe dicho fenómeno.

D. Acoplamiento de yodotirosinas - Biosíntesis de yodotironinas

Tras la yodación orgánica, referida precedentemente, y la continuada activación por **TSH**, surge una tercera etapa, por acoplamiento de **2** residuos **DIT** (v. fig. **6**), que cada uno contiene **2** átomos de yodo más el desprendimiento del residuo de alanina del anillo fenólico externo, generándose la **3,5,3',5'-tetrayodotironina** o **tiroxina (T₄)**, con **4** átomos de yodo. Por el acoplamiento de **DIT** con **MIT** y desprendimiento del resto de alanina del anillo fenólico externo, se genera un residuo de **triiodotironina** con la siguiente variante alternativa opcional: por la pérdida del **5'-I**, resultará **3,5,3'-triiodotironina (T₃)**; mientras que por la pérdida del **5-I**, resultará

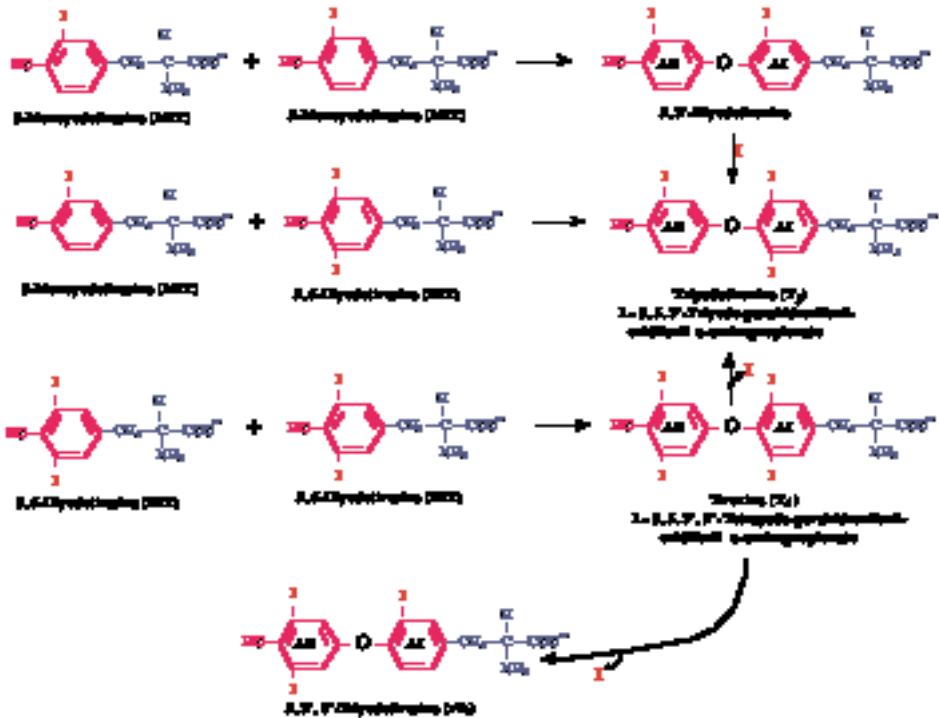


Fig. 6.— BIOSÍNTESIS DE YODOTIRONINAS (v. aps. I; V-D)

3,3',5'-triyodotironina o triyodotironina inversa o "reversa" (rT₃). Tanto los residuos de **tiroxina (T₄)** como los de las dos variantes de triyodotironina (**T₃** y **rT₃**) continúan eslabonados por enlaces peptídicos a la estructura de la **Tg**.

E. Proteolisis de la Tg: emisión al plasma de las hormonas tiroideas (T₄, T₃ y rT₃) y de las yodotirosinas (MIT y DIT)

En otra etapa ulterior, activada como las anteriores por la **TSH**, las gotículas de coloide rico **entiroglobulina (Tg)** acceden por endocitosis a los **tirocitos**, o células foliculares en donde se consuma la proteolisis de dicha hormona de almacenamiento: el proceso cursa tras la fusión entre las vesículas que albergan el coloide y las membranas de **lisosomas** ricos en **peptidasas** que catalizan la **hidrólisis** de la **Tg**, desgajándose de esta proteína gigante: hormonas tiroideas **T₃**, **rT₃**, **T₄**, liberadas al plasma de los capilares fenestrados perifoliculares; **yodotirosinas MIT, DIT**, disponibles para ser reaprovechadas; más aminoácidos y azúcares.

En situación normal, el tiroides segrega diariamente al plasma sanguíneo **75** o más mcg de **yoduro orgánico** como componente de las **hormonas tiroideas: T₄, T₃ y rT₃**.

F. Actividad de estas hormonas

Las hormonas tiroideas actúan, mayoritariamente, a nivel del núcleo celular donde se encuentra su objetivo diana, modulando la transcripción, incrementando la producción de **RNAm** y la biosíntesis proteica. Activan el **consumo de O₂**; y con ello, la **termogénesis**, participando en la defensa frente al frío la casi totalidad de tejidos, salvo las siguientes estructuras: sistema nervioso central, hipófisis, testículos, útero y bazo. La actividad tiroidea corre pareja con la **tasa metabólica basal (BMR)**. Asimismo, estas hormonas actúan como factores de crecimiento, cooperando en el efecto característico de la *somatotropa* u *hormona del crecimiento* (**STH** o **GH**).

De modo selectivo, los tirocitos emiten a la circulación sanguínea las auténticas hormonas tiroideas **T₄**, **T₃** y **rT₃**, pero retienen gran parte de **MIT** y **DIT**, que resultan desyodadas posteriormente por actividad de *tirosín desyodasas*, (v. ap. **G**) presentes en tiroides, hígado, riñón, cerebro e hipófisis. Tras esta actividad enzimática, el yodo liberado es reaprovechable para nuevas síntesis de hormonas, reponiendo eficazmente la infraestructura funcional tiroidea. Consecuentemente, los errores congénitos que comprometan tal actividad desyodásica serán causa de hipotiroidismo. *Mínimas proporciones de Tg se escapan a la circulación sanguínea, de donde son prontamente sustraídas por los hepatocitos. Una exclaustración significativa de Tg puede desencadenar respuestas autoinmunes indeseables* (v. ap. **XI**).

De las dos *yodotironinas*, con mucho la más activa es la **T₃** pues su apetencia por los receptores celulares resulta extraordinariamente superior. La producción tiroidea de **T₄** asciende al **90 %**: dicho de otro modo, el tiroides produce directa-diarriamente **90-100 mcg** de **T₄**; pero, menos de **10 mcg** de **T₃**, directamente.

G. Vías metabólicas. Desyodasas y termogenina

Entre las diversas vías metabólicas de las hormonas tiroideas destacan las catalizadas por las *yodo-tironinadesyodasas (IDIs)*: **ID1**, **ID2** e **ID3**, que describimos primero. Las demás vías metabólicas se transcriben después, esquemáticamente, con la fórmula correspondiente.

De las tres hormonas, **T₄**, **T₃** y **rT₃**, normalmente, el tiroides sintetiza-segrega mayoritariamente **tiroxina** o **tetrayodotironina**, **T₄**. Las otras dos hormonas proceden, principalmente, de la *monodesyodación enzimática* de la **T₄** que acaece en una buena parte en estructuras no tiroideas. Y obviamente, esta operación catalizadora corresponde a las denominadas *desyodasas* (v. tabla **5**; fig. **7**), que son **selenoproteínas** con un *residuo de selenocisteína (Sec) en su centro activo*.

La desyodación que catalizan estas enzimas recae en el átomo de yodo **I** sito en posición **5'** del *anillo externo (AE)*; o en el átomo de yodo **I** sito en posición **5** del *anillo interno (AI)*:

La ID1 o Yodotironina desyodasa I, genera T₃ y/o rT₃:

Monodesyodación en posición 5' del AE de T₄ → T₃ o triyodotironina

Monodesyodación en posición 5 del AI de T₄ → rT₃ o triyodotironina inversa

La **ID1** es una **5' desyodasa** que cataliza la conversión de **T4** o **3,5,3',5'-tetrayodotironina** en **T3** o **3,5,3' triyodotironina**, por pérdida del átomo de yodo sito en posición **5'** del *anillo interno* (**AI**). El gen humano de la **D1**, localizable en el cromosoma **1p32-33**, consta de **4** exones. La **D1** hepática es la máxima productora de **T3**. El residuo de selenocisteína (**Sec**) es esencial para la actividad de **D1**: la sustitución de **Sec** (selenocisteína) por **Cys** (cisteína) restringe en **100** veces en su actividad característica.

La **ID1** actúa también, aunque en mínimas proporciones, como una **5-desyodasa** sobre la **T4**, catalizando la conversión de **T4** o **3,5,3',5'-tetrayodotironina** en **triyodotironina inversa rT3** o **3,3',5' - triyodotironina**, por pérdida del átomo de yodo en posición **5** del *anillo interno* (**AI**).

La **ID1** ejerce, en cambio, alta actividad desyodante sobre el **T4-sulfato**, catalizando su conversión en **rT3-sulfato** o **3,3',5'-triyodotironina-S** o, simplemente, **rT3-S**, por pérdida del átomo de yodo en posición **5** del **AI**.

Pero, la **ID1** alcanza su mayor potencia desyodante es cuando cataliza la conversión del **sulfato de rT3** en **sulfato de T2** o **sulfato de 3,3'-T2** o, simplemente, **3,3'-T2S** o **3,3' sulfato de diyodotironina**, por pérdida del átomo de yodo **3** del **AI**.

Y el último paso catabólico en esta línea que venimos relatando finaliza cuando la **ID1** cataliza la conversión del **3,3'-T2S** en **3-T1S** o **3-sulfato de monoyodotironina**, por pérdida del átomo de yodo en posición **3'** del **AE**.

La actividad de la **ID1** en hígado y riñones se incrementa en el hipertiroidismo y disminuye en el hipotiroidismo. La expresión de **ID1** en el tiroides resulta estimulada por **T3**, tirotropina (**TSH**) y por los anticuerpos de sus receptores (**TSH-R**; v. ap. **XV**). Conforma a lo que venimos puntualizando en este apartado, la producción humana diaria de **T3** + **rT3** asciende a **25** mcg +/-1/d; y de éstos, la casi totalidad resulta de la desyodación periférica de **T4**.

El *propiltiouracilo* (**PTU**) inhibe la operatividad de la **ID1**, pero no compite con los substratos (**yodotironinas**), sino con el cofactor, inhibiendo el proceso catalizador de las reacciones correspondientes. La actividad **ID1** también resulta inactivada por el yodoacetato; y es sensible, aunque en menor grado, a otros agentes: beta-bloqueantes y glucocorticoides...

Tabla 5.-Principales características de las desyodasas

Tipos	Ubicación	Expresión génica	Efecto enzimático	Grado de actividad
ID1-5' desyodasa	hígado	1p32-33	T4->T3 o 3,5,3'-T3	ihipertiroidismo
ID1-5 desyodasa	riñón		T4->rT3 o 3,3, 5'-rT3	m hipotiroidismo
ID2-5' desyodasa	cerebro prehipófisis	14q24.2-q24.3	T4->T3 o 3,5,3'-T3	ihipotiroidismo
ID2-5 desyodasa	grasa parda (TAP)		T4->rT3 o 3,3, 5'-rT3	m hipertiroidismo
ID3-5 desyodasa	hígado cerebro pulmón	14q32	T4->rT3 o 3,3', 5'-rT3	-

ID2 o Yodotironina desyodasa II

La **ID2** se expresa, principalmente, en cerebro, prehipófisis, tejido adiposo pardo (**TAP**) o *grasa parda* de los roedores, piel de la rata, así como en la musculatura esquelética, miocardio y tiroides humanos. El gen humano de la **ID2**, localizable en el *cromosoma 14q24.2-q24.3*, consta de 2 exones.

En contraste con la **ID1**, referimos lo que sigue: la **ID2** no cataliza la desyodación de los **sulfatos de T4**; la **ID2** sólo actúa como una **5'-desyodasa** catalizadora de la conversión de **T4** o **3,5,3',5'-tetrayodotironina** en **T3** o **3,5,3' triyodotironina**, la auténtica hormona activa, por pérdida del átomo de yodo en posición **5'** del **AE**; y muestra una escasa actividad catalizadora desyodante sobre **rT3**.

La **ID2** contribuye significativamente a la termogénesis química del organismo: el **TAP** o *grasa parda* de pequeños mamíferos responde prontamente al frío ambiental, al activar el proceso de *termogénesis adaptativa* hormonodependiente (de *noradrenalina* y *triyodotironina*, principalmente) que promueve la expresión de un gen codificador de la *termogenina*, una proteína transportadora desacoplante (**UCP-1**) de 32 kD ubicada en la membrana interna de las *mitocondrias del TAP*.

La *termogenina* o **UCP-1** opera como un transductor del gradiente de protones al servicio de la termogénesis (v. ap. **XIII-A**), suplantando-desacoplando al *translocador de la ATP-sintetasa*, tendente a la producción de **ATP**: sucede, pues, que gracias a la **UCP-1**, una gran parte de la energía que surge en el curso de la *degradación oxidativa mitocondrial* (*ciclo de Krebs*) se disipa como calor en vez de utilizarse para la síntesis o paso de **ADP** → **ATP**.

Durante la gestación, la termogénesis de los fetos está asegurada por la madre. En cambio, la pronta defensa frente al frío que requieren las crías recién paridas depende de la propia termogénesis inducida por la grasa parda o TAP, conforme referíamos líneas atrás.

En definitiva, todo esa defensa termogénica está supeditada a una regulación neuroendocrina, pues el hipotálamo reacciona frente al frío elevando el tono simpático con mayor producción de *noradrenalina*, la que en presencia de **T3** y a través del **receptor noradrenérgico β_3** reactiva en el seno del **TAP** la expresión del *gen de la termogenina* o **UCP-1**.

Tras este relato, resaltamos: 1) que *la ID2 contribuye trascendentalmente a la conversión de T4 en T3*; y, 2), que *la actividad de la ID2 se incrementa en el hipotiroidismo y disminuye en el hipertiroidismo*.

ID3 o Yodotironina desyodasa III o proteína oncofetal

La **ID3** expresa notable actividad subcelular (Huang y cols, 2000), especialmente microsomal de muy diversas estructuras tisulares: cerebro, pulmón, hígado e intestino; principalmente, del feto humano y de otras especies; piel de la rata neonatal, placenta, útero de ratas gestantes; y sobre todo, hepatocarcinoma y otras neoplasias hepáticas, por lo que la **ID3** ha merecido la titulación de *proteína oncofetal*.

La **ID3** es una *5-desyodasa*, que sólo actúa sobre el yodo del **IRD**, cataliza la **conversión** de **T4** o **3,5,3',5'- tetrayodotironina** en **rT3** o **3,3',5'- triyodotironina**, mediante la pérdida del átomo **5** de yodo del **AI**. El gen humano de la **ID3** se localiza en el **cromosoma 14q32**.

La desyodasa ID3 es también una selenoproteína con un residuo de selenocisteína (Sec), operante como su centro activo.

En definitiva, asumimos que la **T4 es una prohormona**; y que la **rT3 es metabólicamente inoperante**.

H. Otras vías metabólicas de las hormonas tiroideas

Entre otras vías metabólicas importantes destacan, la **desaminación oxidativa** y la **decarboxilación** de la cadena lateral de **T4** y **T3**, operaciones catalizadas por enzimas presentes en hígado y riñón

La **desaminación oxidativa** recae en la cadena lateral de alanina de **T4** y **T3**, que se transforman, respectivamente, en *tetrayodopiruvato* (**TETRAP**) y *triyodopiruvato* (**TRIP**), actuando como catalizador una *deshidrogenasa*:

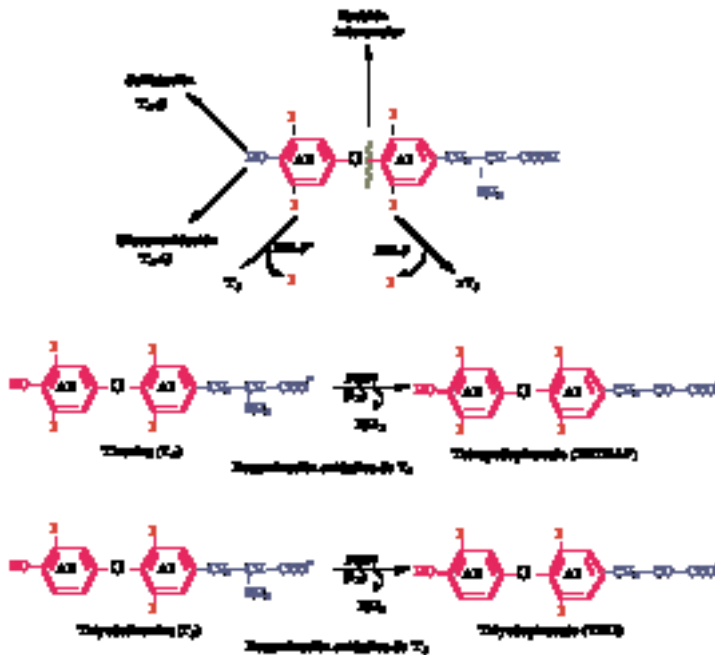
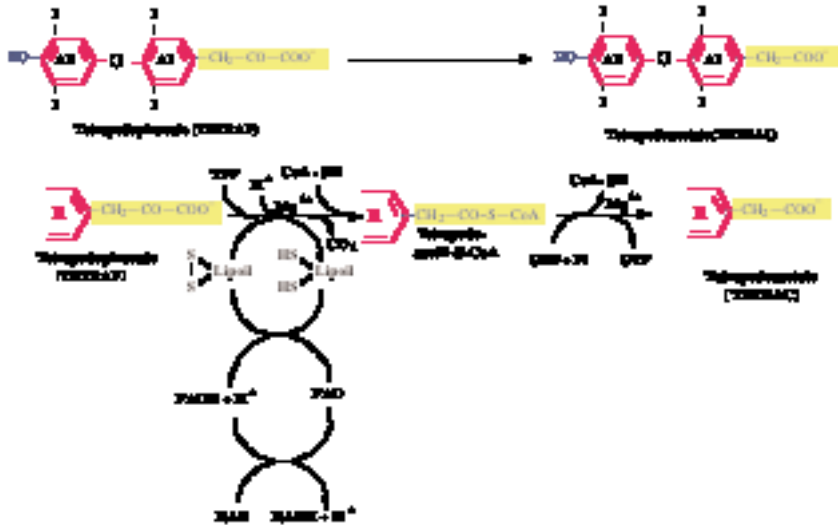
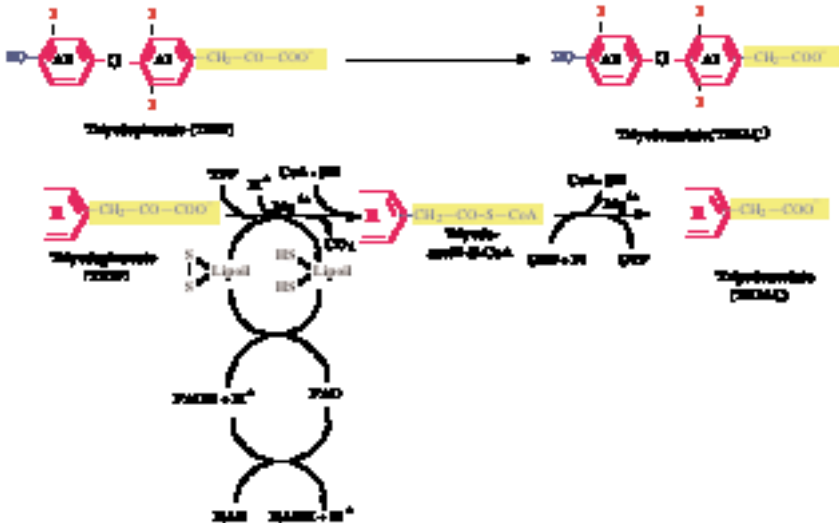


Fig 7.— VÍAS METABÓLICAS DE LAS HORMONAS TIROIDAS

La siguiente reacción, catalizada por una *carboxilasa*, transforma **TETRAP** y **TRIP**, respectivamente, en *tetrayodoacetato* (**TETRAC**) y *triyodoacetato* (**TRIAC**), productos con efectos biológicos dispares, cuando no opuestos:



TETRAC estimula el *consumo de oxígeno*, incrementando el metabolismo basal al activar el eje hipotálamo (**TRH**) - prehipófisis (**TSH**) - hormonas tiroideas (**T4**, **T3**), mientras que **TRIAC** restringe la acción estimulante de **TRH** sobre **TSH**; y consecuentemente, frena la secreción de **T4**; esta condición del **TRIAC** se aprovecha en clínica como agente coadyuvante frente al **hipertiroidismo**.



I. Capacidad de reserva de la tiroglobulina (Tg)

Resaltemos la extraordinaria capacidad de los folículos tiroideos para aprovechar al máximo el escaso yodo que accede hasta el coloide rico en Tg que contienen, pues por este efecto

quedaría garantizada la suficiente secreción de hormonas tiroideas, incluso con una dieta carente en yodo durante más de 3 meses.

J. Bloqueo de la yodación - gestación de las hormonas tiroideas

El *sulfocianuro* (SCN^-), perclorato y otras sustancias que compiten con yoduro (I^-), bloquean (v. ap. XV-D) tanto la captación de yodo y/o la actividad de la *tiroperoxidasa* (TPO) como el acoplamiento generador de residuos de T_4 y T_3 , obstaculizando las etapas antes referidas, que comprenden, desde la captación-incorporación de yodo a los residuos de tirosina, la oxidación de yodo inorgánico a yodo orgánico así como las reacciones de acoplamiento generadoras de residuos de T_4 y de T_3 , unidos aún por enlaces peptídicos dentro de la molécula de **Tg**. También resultan bloqueantes los alimentos goitrógenos (bociógenos), mandioca y otros referidos en el apartado V-A que contienen **ácido cianhídrico** (HCN) convertible en SCN^- .

VI.— EJE HIPOTÁLAMO-PREHIPÓFISIS-TIROIDES

Regulación de la secreción tiroidea. Sistema TRH-TSH- T_4 , T_3 y rT_3 .

La regulación de la función tiroidea constituye un complejo proceso en el que están implicados el hipotálamo, la hipófisis y la propia glándula tiroidea. Esta constelación neuroendocrina compone el llamado eje **hipotálamo-prehipófisis-tiroides** (v. fig. 8).

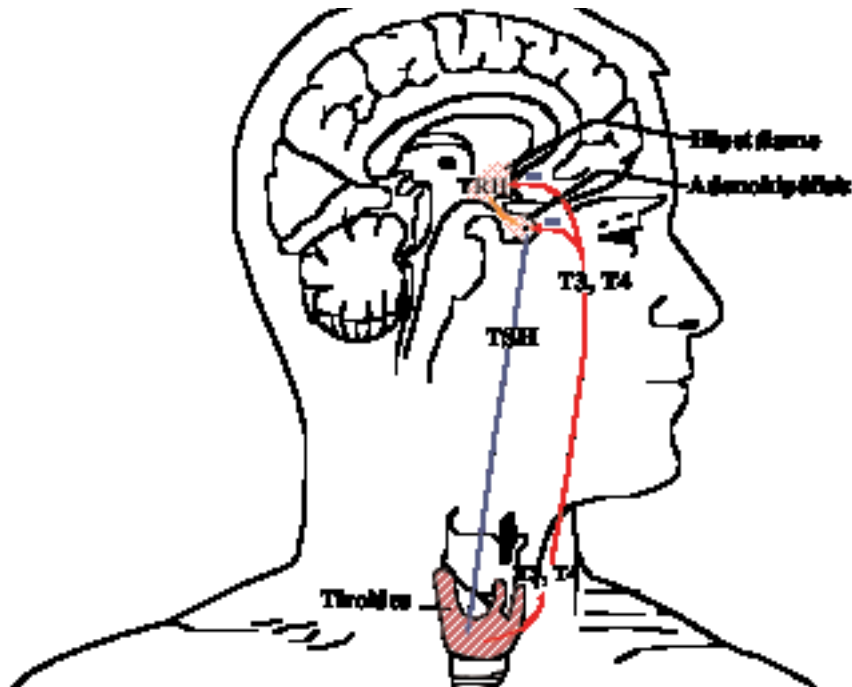


Fig 8.— EJE HIPOTÁLAMO-PREHIPÓFISIS-TIROIDES (consúltese texto, ap. VI).



Fig. 9.- Sistema hipotálamo-hipofisario: 1.- Neuronas del núcleo paraventricular (PV), 2.- Neuronas del núcleo supra-óptico (SO), 3.- Fascículo hipotálamo-hipofisario, 4.- Neurohipófisis, 5.- Arteria hipofisaria inferior y venas hipofisarias (en color azul), 6.- Neuronas del núcleo arcuato, 7.- Fascículo túbero-infundibular, 8.- Eminencia media, 9.- Arteria hipofisaria superior, 10.- Tallo hipofisario, 11.- Adenohipófisis. *Vasopresina (VP)*, desviada hacia la prehipófisis desde el fascículo hipotálamo-hipofisario, que ejerce un efecto *similcorticoliberina* o **CRH**.

res de las *células tirotrofas adenohipofisarias*, estimulando la formación de **RNA_m**, seguida de la biosíntesis-secreción de *tirotropina (TSH)*, mientras que otras hormonas como la *somatostatina* y la *dopamina* contrarrestan este efecto característico, restringiendo la secreción de **TSH**.

Además, la **TRH** ejerce, otros efectos significativos: potencia la producción de la **hormona del crecimiento (GH)** en la **acromegalia**; de **ACTH** en ciertos pacientes de Cushing; **activa la excitabilidad** de la *acetilcolina* sobre neuronas de la corteza cerebral; y **mejora la motilidad** en la **esclerosis lateral amiotrófica**. Otro dato muy significativo es que la **TRH** es liberada en sinapsis de muchas zonas del sistema nervioso central. Y más que eso: la **TRH** es coliberada con *serotonina* y *substancia P* ("*pain*") a nivel del rafe de la **formación reticular**, influyendo sobre neuronas sitas en las **astas anteriores, intermediolaterales y posteriores de la médula espinal**, lo que sugiere un influjo significativo del **sistema nervioso reticular** sobre el **sistema nervioso somático** (en astas anteriores y posteriores de la m. espinal) y también sobre el **sistema nervioso vegetativo** (astas intermediolaterales de la m. espinal). Todo estos efectos de la **TRH** constituyen algo más que un exponente de la influencia del sistema nervioso central sobre la *adenohipófisis (prehipófisis)*, atribuyéndosele, incluso, a la *tiroliberina* un rol *neurotransmisor-neuromodelador* de mucho mayor entidad.

Además, la **TRH** se produce no sólo en hipotálamo, sino también en sistema límbico, sistema estriado, troncoencéfalo, médula espinal, testículos, miocardio; y muy especialmente, en el tracto gastrointestinal y células beta del páncreas endocrino, influyendo sobre las secreciones ácida (gástrica) y alcalina

El hipotálamo produce la *tiroliberina u hormona liberadora de la tirotropina (TRH)*, que incidiendo sobre sus receptores (**TRH-R**) situados en la membrana de las *células tirotrofas* de la prehipófisis, suscita la síntesis-secreción de *tirotropina u hormona estimulante del tiroides (TSH)*, la cual, a su vez, actúa sobre sus receptores sitos en la membrana plasmática de los *tirocitos*, estimulando la función de la glándula, caracterizada por: la captación de yodo a partir del plasma sanguíneo y la síntesis - secreción de las propias hormonas tiroideas (v. figs. 3 y 6) *tiroxina (T4)* y *triyodotironina (T3)*.

La biosíntesis de las hormonas tiroideas exige, como mínimo, una ingesta superior a **60 mcg** diarios de yodo (v. ap. IV).

A. *Tiroliberina (TRH)*

La **TRH** es la **piro-glutamil-histidil-prolinamida (L-pGlu-His-Pro-NH₂)** sintetizable, mayoritariamente, en el **núcleo paraventricular (PV)** del hipotálamo (v. fig. 9), viaja a lo largo de axones peptidérgicos de la *eminencia media*, accediendo al *sistema capilar porta hipotálamo-hipofisario*, desde donde conecta por la sangre con los receptores

(pancreática), así como sobre la absorción intestinal de carbohidratos y lípidos. La **TRH** endógena activa la regulación secretora de glucagon, al tiempo que atenúa la secreción exocrina pancreática. Y experimentalmente, **T3** inhibe (Fragner y cols, 2001) la actividad promotora del *gen de TRH*.

La **TRH** circula en plasma a una concentración de **250-1000** pg/L. La placenta es permeable a la *tiroliberina (TRH)*; y obviamente al yoduro, material específico para la biosíntesis de las hormonas tiroideas.

B. *Tirotropina (TSH)*

La **TSH**, una hormona reguladora específica de la función tiroidea, sintetizada en los ribosomas de las *células tirotrofas prehipofisarias*, donde se almacena en finas granulaciones, es un dímero glicoproteico de **112 aa, 28 kD**, con dos cadenas α y β y una proporción variable de oligosacáridos. Su cadena α es idéntica a la cadena α tanto de la *gonadotropina coriónica humana (HCG)* como de las gonadotropinas prehipofisarias **FSH** y **LH**; y su gen común es **6q21.1-q23.1**. La cadena β es la que confiere especificidad biológica a la **TSH**, aunque para su operatividad sobre los **tirocitos**, ambas cadenas α y β de esta hormona deben permanecer unidas. La **TSH** circula en forma libre en el plasma, alcanzando concentraciones entre **0,5-5** mU/L. El gen para **TSH β** es el **1p22**. Y el gen de **TSH-R** es el **22q-13**.

La cadena β resulta específicamente responsable de la fijación-actuación de la **TSH** sobre sus receptores (Postiglione y cols., 2002) sitos en la membrana plasmática de los **tirocitos**, ejerciendo su actividad, tanto sobre el complejo proteína **GS-AMPC** como sobre la *cascada metabólica Ca²⁺-fosfatidil - ácido araquidónico-fosforilación* de proteínas celulares, con la consiguiente estimulación de la síntesis y secreción de las hormonas tiroideas (**T4, T3** y **rT3**).

La secreción de **TSH** se produce a las **12** semanas de vida intrauterina, mientras que la respuesta de **TSH** a **TRH** surge a las **25** semanas de vida fetal. La **TSH** estimula desde las etapas de captación de yoduro por el tiroides a los procesos de yodación de residuos tirosilo de la tiroglobulina (**Tg**), acoplamiento de tirosinas (**MIT, DIT**) para síntesis de **T3** y **T4**, endocitosis del coloide, proteólisis de la tiroglobulina, desyodación de tironinas y tirosinas, secreción de las hormonas tiroideas (**T4, T3, rT3**) por los tirocitos... La **TSH** inicia su actuación al unirse a su receptor (**TSH-R**), una proteína (Postiglione y cols, 2002) ubicada en la membrana plasmática de los **tirocitos**. Así, este receptor se acopla a una proteína **Gs** (estimuladora) de membrana, con las siguientes secuencias:

I.- **Proteína Gs-adenilciclase - AMPC-proteínkinasa C**. Este proceso fomenta las primeras operaciones: captación - acumulación de yoduro, oxidación - conversión del yodo inorgánico en yodo orgánico (v. aps. V). Mas, también estarían implicados otros agentes en secuencias más avanzadas:

II.- **Ca²⁺- fosfatidilinositol - ácido araquidónico - AMPC**. Y por este otro proceso se activarían-completarían efectos ulteriores, hasta consecución de la biosíntesis-secreción definitiva de las hormonas tiroideas **T4, T3**.

Los *receptores de tirotropina (TSH-R)* están ligados a la proteína **Gs** de membrana, utilizan **AMPC** y siguen la vía inositol fosfato de la cascada metabólica. Un detalle interesante

sobre los receptores de *tirotropina* (**TSH-R**) es que éstos pueden activarse y/o por el contrario bloquearse por **anticuerpos**, de lo que damos cuenta en el apartado **XV**, remplazando a la propia **TSH** (v. ap. **VI-B**), como acontece en la **enfermedad de Basedow-Graves**, de carácter autoinmunitario en la casi totalidad de los casos, motivada por **reacciones antigéno (TSH-R)-anticuerpo**, pero no por mecanismo tóxico.

Tanto la liberación de **TRH** por el **hipotálamo** para mantenimiento-regulación del sistema **prehipófisis** (adenohipófisis) - **tiroides**, como la síntesis de la propia **TRH** está regulada por la **T₃**, aunque no se descarta un posible retroefecto negativo a cargo de la **noradrenalina**.

Por otra parte, hay agentes como la **serotonina**, **dopamina** y **somatostatina** capaces de inhibir la liberación de **TRH**; y otros, a los que se les atribuye efectos análogos: **corticoliberina (CRH)** y **gamma-aminobutirato (GABA)**.

C.- Receptores de tiroliberina (TRH-R) y enzimas degradantes

Los **TRH-R** se hallan en las **células tirotrofas** y **mamotrofas** de la adenohipófisis (prehipófisis), aunque también han sido detectados en neuronas del sistema nervioso central. Los **TRH-R** pertenecen a la clase de **receptores G acoplados a membrana**, que constan de siete dominios transmembrana, una **zona N-terminal** extracelular y sitios de **N-glicosilación**. *El número de TRH-R decrece reversiblemente por efecto de las hormonas tiroideas y aumenta por la influencia de los estrógenos y glucocorticoides.*

La regulación de las acciones intra y extracelulares de **TRH** implican la inactivación intracelular y extracelular de este tripéptido. In vitro, se han *identificado varias enzimas que lo degradan: histidilprolilimidopeptidasa, prolilendopeptidasa, piroglutamil aminopeptidasas I, II y tiroliberinasas.*

La **TRH** que accede a la circulación portal hipofisaria resulta prontamente degradada hasta **His-Pro-NH₂** por la **tiroliberinasas**; mientras que a nivel sináptico, la **TRH** resulta atacada por la **piroglutamil aminopeptidasa II**.

En los mecanismos de acción de **TRH** sobre la secreción de **TSH** y de prolactina (**PRL**) está implicada la secuencia: **proteína Gs de membrana-renovación** ("turnover") **de inositol fosfolípido**: fenomenología que discurre en dos fases:

La primera, de **secreción hormonal** resultaría de:

La liberación de Ca²⁺ intracelular mediada por **inositol trifosfato**, a partir de su almacenamiento subcelular.

La función clave de la TRH se centra en la biosíntesis y liberación de **tirotropina (TSH)** por las **células tirotrofas** de la adenohipófisis, en contraste con los efectos inhibitorios que sobre este asunto ejercen la **somatostatina** y la **dopamina**.

A su vez, la **triyodotironina (T3)** opera disminuyendo: 1), la producción de **TRH** hipotalámica; 2), la densidad de receptores de **TRH** prehipofisarios; 3) la expresión genética de la subunidad de **TSH**; y, 4), la secreción de la propia **TSH**.

La fase segunda, más duradera, resultaría del influjo extracelular de Ca^{2+} -vía *canales voltaje-sensibles* activados por la *proteína kinasa C*, inducida por **1,2 difosfoglicerato (1,2-DG)**.

VII.— Circulación de las hormonas tiroideas

Por su bajo peso molecular, las hormonas tiroideas circulan en su casi totalidad ligadas a proteínas séricas, actuando de *almacén extratiroideo* (v. ap. **XII**) que las resguarda de su pérdida precoz por la orina, pues de otro modo se colarían prontamente a través del filtro glomerular. Mas, para ejercer su acción han de actuar como **T4** y **T3** libres, por lo que precisan desprenderse de sus proteínas transportadoras, operación que se efectúa fácilmente, ya que la ligazón entre ambos tipos de sustancias no es firme, sino de tipo covalente. Experimentalmente (Everson y Crowley, **2004**), han demostrado un notable descenso (v. ap. **I**) en la concentración de hormonas tiroideas circulantes de ratas privadas de sueño durante largos periodos.

Los niveles seroplasmáticos circulantes de hormonas tiroideas (v. tabla **6** y ap. **XII**) dependen no sólo de su producción directa por el tiroides, sino también en mucha mayor proporción de la desyodación periférica, que convierte la **T4** a **T3** y **rT3**, cuyos valores son: **T4, 50-120 mcg/L (65-150 nmol/L)**; **T3, 0,7-2 mcg/L (1,1-3 nmol/L)**; **rT3, 100-400 ng/L (0,15-0,60 nmol/L)**.

Tabla 6.- Concentraciones seroplasmáticas de HT en humanos

Edad	T4		T3		rT3		Tg*
	ng/L	nmol/L	ng/L	nmol/L	ng/L	nmol/L	mcg/L
1- 3 días	118-232	15.2-198	320-2160	0.5-3.5	-	-	-
3-10 d	90-220	127.5-282	520-2500	0.77-4	-	-	-
1- 5 años	73-160	94-193	1050-2690	1.6-4	-	-	-
10-15 a	56-117	72-150	830-2130	1.3-3.3	-	-	-
20 o más a.	50-120	65-150	700-2000	1.1-3	100-400	0.15-0.60	50

* La Tg ciculante es la que escapa de la glándula tiroides por vía linfática (v. ap.V-C)

A. Ligazón sérica de las hormonas tiroideas

La ligazón de las hormonas tiroideas se establece con diversos tipos de proteínas séricas, circulando un **60 %** como **TBG** o globulina fijadora de la **T4**; un **30 %** como **TBpA** o prealbúmina fijadora de la **T4**, actualmente denominada **transtirretina (TTR)** porque, además, transporta **retinol**

(vitamina A); y la **TBA** o albúmina fijadora. Las tres proteínas se sintetizan en los hepatocitos. Los estrógenos influyen significativamente en la regulación de **TBG**, incrementándose su producción y las concentraciones de **T3** y **T4**, tanto durante la gestación como por el consumo de anticonceptivos.

La **TTR** o **TbPA**, de **55 kD**, con una vida media de **6,5** días, cuyo gen se sintetiza en el *brazo largo* del **cromosoma 18** es una *globulina inter- α_1 - α_2* , de **60 kD**, que liga por molécula-gramo **T4** y **retinol** en la proporción de **1:1**, alcanzando una concentración seroplasmática de **250-300** mg/dL. Y hay, además, una **TTR** en el líquido cerebroarraquídeo, sintetizada en el plexo coroideo.

La **TBA**, de **69 kD**, con una vida media de **2,4** h día, fija un **10 %** de **T4** y un **30 %** de **T3**. Pero esta proteína fija, además de las hormonas tiroideas, otras sustancias importantes (ácidos grasos y bilirrubina).

Respecto a la ligazón de las **T3**-proteínas séricas hay significativas diferencias: **70 %** como **TBG**; aproximadamente, **30 %** como **TBA**; y .muy poco o nada, como **TbPA** o **TTR**.

Asimismo, las hormona tiroideas circulantes en plasma se fijan reversiblemente; y aunque en mínimas proporciones, a lipoproteínas: **HDL** o lipoproteínas de alta densidad, fijando **T3 > T4** .

En cambio, las **LDL** o lipoproteínas de baja densidad, fijan **T4 > T3**. Parece ser que, los receptores de estas lipoproteínas mediarían en el acceso de las hormonas tiroideas al interior de las células.

Las hormonas tiroideas libres **FT4**, **FT3** y **FrT3**, circulantes a concentraciones muy bajas, estarían capacitadas *per se*, al igual que las hormonas esteroideas (cortisol y otras) a penetrar en el citosol, atravesar la carioteca y unirse a receptores ubicados en el núcleo, actuando sobre el **DNA** y pasos a **RNA**m.

*El aumento en los pacientes hipertiroideos de los niveles de **T3** , junto a concentraciones normales de tiroxina **T4** y tiroxina libre **FT4** es indicativo de tirotoxicosis.*

*La triyodotironina inversa (**rT3**) muestra niveles séricos bajos en el hipotiroidismo. Y en cualquier afección tiroidea con valores de **rT3** normales o elevados hay que descartar se trate de un caso de hipotiroidismo.*

B.- TSH en suero

Por radioinmunoanálisis, los valores normales de **TSH** en suero son: **0,5-5** mcU/L en adultos; y **0,4-9** mcU/L, en neonatos. En condiciones normales, el nivel de **TSH** es inversamente proporcional al índice (v. ap. **IX**) de tiroxina sérica (**FTI**). Dichos valores aumentan tras la inyección de **TRH** y de algunos fármacos como la metaclorpropamida (v. Índice de tiroxina libre, ap. **IX**). Y la concentración sérica de la subunidad α de **TSH** es **0,5-2** mcg/L.

En el hipotiroidismo primario o de afección tiroidea directa se anotan incrementos de **TSH** sérica. Sin embargo, el hipotiroidismo secundario de origen hipofisario se caracteriza por valores bajos de **TSH** sérica. En los hipertiroideos la **TSH** sérica desciende a valores inferiores a **0,10** mU/ml. Y por su parte, se detecta un efecto supresor de **TSH**, que desaparece durante varias horas tras la administración de **T3** y/o de **somatostatina**.

C. Anticuerpos de los receptores de TSH

La hiperactividad tiroidea es obra de inmunoglobulinas o anticuerpos circulantes, denominados anticuerpos tiroestimulantes y designados internacionalmente por el anagrama **TSAb** ("Thyroid stimulating antibodies"). En pacientes de Basedow-Graves (hipertiroidismo atóxico) se han detectado, en general, anticuerpos tipo glicoproteínas (v. ap. **XV**) de la familia **G** con efectos agonistas simil-TSH, activadores de la producción de AMPc y responsables del hipertiroidismo. Sin embargo, otros muchos pacientes de dicha enfermedad sufren el impacto de anticuerpos tirobloqueantes (**TBAb**, "Thyroid blocking antibodies") que hasta pueden desencadenar hipotiroidismo.

La *detección de anticuerpos de receptores de TSH es de gran utilidad clínica*, pues permiten seguir la evolución del tratamiento farmacológico de los pacientes afectos por la *enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)*, pronosticando si recaerán o no en su tirotoxicosis.

Y asimismo, sirven para dirimir el diagnóstico diferencial entre la **EB-G** y otros procesos clínicos.

VIII.— Respuesta TSH a TRH. Valor diagnóstico

Constituye una prueba clave para valorar la función tiroidea. Una técnica muy utilizada consiste en inyectar intravenosamente un *bolus* de **200-500** mcg de **TRH** tras haber recogido una muestra de sangre basal. Posteriormente, se toman muestras de sangre a los **20** y **60** min o una sola muestra a los **30** minutos, valorándose en todas ellas la **TSH** seroplasmática. En condiciones normales, el aumento de la **TSH** es ya detectable a los **5** minutos postinyección de **TRH**, alcanzando una cima a los **20-30** min, retornando a valores normales al cabo de una **4** horas. La respuesta a la **TRH** alcanza concentraciones de **TSH** séricas entre **16-26** mcU/L en mujeres y algo inferiores en los hombres. Y también, tras la administración de **TRH** a personas normales aumentan los niveles de **T₃** hasta en un **70 %**; y en menor proporción, los niveles de **T₄**. Las respuestas a **TRH** son bastante más atenuadas en personas normales con más de **60** años.

La respuesta **TSH** a **TRH** es alta en el hipotiroidismo y baja o negativa en pacientes hipertiroides: *la falta de respuesta a TRH en el paciente no hipertiroides orienta más hacia una afección prehipofisaria que hipotalámica.*

IX.— Índice de tiroxina libre (ITL o FTI)

El nivel de tiroxina libre en suero es directamente proporcional al de tiroxina unida a proteínas e inversamente proporcional a los *sitios (loci)* de unión libres de la **TBG**. Es de gran utilidad diagnóstica para diferenciar claramente una situación normal de eutiroidismo respecto a hiper o hipotiroidismo. Para calcularlo conviene conocer los valores de captación de **T₄** y **T₃**. Los datos sobre captación de **T₃** con marcador radiactivo instruyen sobre los *sitios* de fijación libres de la **TBG**. No obstante, los métodos de valoración de **FTI** más utilizados son el de radioinmunoanálisis y el de diálisis de equilibrio.

Su valor normal es de **75-150** unidades. La **FTI** *aumenta en el hipertiroidismo y desciende en el hipotiroidismo.*

X.— Índice T4/TBG

La utilidad de este cociente es equiparable a la del índice de **FTI**. Es una guía para diagnóstico, tanto de hiper como de hipotiroidismo en el caso de alteraciones de las proteínas fijadoras de hormonas tiroideas. Este cociente oscila, normalmente, entre **6-16**. **T4/TBG** *aumenta en la tirotoxicosis y desciende en el hipotiroidismo.*

XI.— Tiroglobulina (Tg) en suero y anticuerpos.

Aunque es una proteína enclaustrada en los folículos, en donde representa el mayor componente del coloide tiroideo, resulta inevitable una mínima fuga de esta sustancia a la circulación, alcanzando valores que oscilan, normalmente, entre **25-45** mcg/L. *La expulsión de mayores proporciones puede ocasionar respuestas de autoinmunidad indeseables:* los anticuerpos frente a la **Tg** son **IgG** (v. ap. **XV**), depositables en la glándula tiroides, musculatura extraocular y glomérulos, que pueden causar lesiones importantes.

Los niveles séricos de **Tg** aumentan en la enfermedad de Basedow-Graves (v. aps. **XV** y **XV-B, C**), tiroiditis y bocio nodular (v. ap. **XV-C**).

El valor de **Tg** seroplasmático es un índice provechoso para evaluar específicamente: el resultado postoperatorio inmediato de la exéresis de un cáncer de tiroides; la procedencia de metástasis tumorales óseas y pulmonares; y el seguimiento de la terapia (no quirúrgica - no radiactiva) con anti-tiroideos de hipertiroidismo, situación en que persisten valores elevados de **Tg**, ya que los anticuerpos estimulantes del tiroides (**TSAbs**) proseguirán activando la liberación de más remesas de **Tg**.

XII.— Grado de concentración extratiroidea de T4, T3 y rT3

Como decíamos al comienzo del apartado **VII-A**, el transporte por proteínas séricas de las hormonas tiroideas constituye un almacenamiento extratiroideo significativo de éstas, especialmente de **T4**. Sus valores de **50-120** mcg/L (**65-130** mmol/L) indican que más de un **25** % de la **T4** extratiroidea es seroplasmática, está en el **espacio vascular**; y el resto, en los tejidos. En cambio, los valores seroplasmáticos de triyodotironina, **0,7-2** mcg/L, señalan que tan sólo **5-10** % de la **T3** extratiroidea se halla en el espacio vascular; y el grueso de la misma, en los tejidos; y el valor de la *triyodotironina inversa* (**rT3**), es de **0,1-0,4** mcg/L (**0,15-0,61** nmol/L).

XIII.— Acción del yodo - Hormonas tiroideas

La acción de las hormonas tiroideas es superponible con la del yodo, pues sin este elemento aquéllas no estarían completas estructuralmente. Las hormonas tiroideas; y por tanto, el yodo son esenciales para el crecimiento - diferenciación - desarrollo, especialmente del sistema nervioso central, consumo de oxígeno-termogénesis, metabolismo mineral; y, en general, metabolismo de glúcidos, lípidos y prótidos.

A.- Receptores de hormonas tiroideas (TR)

Actualmente (2004), se conocen dos tipos de receptores de hormonas tiroideas, α y β , codificadas por los genes **17** y **3**, respectivamente. Y a su vez, esta división se desglosa en las isoformas siguientes: **TR α 1** y **TR α 2**; **TR β 1** y **TR β 2**.

TR α 1 y **TR α 2** se ubican en el extremo carboxiterminal de la proteína, específicamente en los dominios **E/F** con *función activadora* de la transcripción, que es ligando-dependiente; y sus diferencias entre ambas son: 1) que la **TR α 1** es la auténticamente capacitada para unirse a la hormona; y 2) que la expresión del **RNA_m** de esta isoforma asienta en miocardio, musculatura esquelética y grasa parda .

TR β 1 y **TR β 2** se ubican en el extremo amino terminal, región **A/B**, que es ligando-independiente, con idénticas uniones al **DNA**. **TR β 1** es la isoforma más común a nivel visceral: hígado, riñón y cerebro, mientras que **TR β 2** corresponde a nivel neuroendocrino: hipotálamo, hipófisis,...

La mayoría de los receptores de hormonas tiroideas (**TRs**) asientan, mayoritariamente, en el núcleo celular y aparecen en el feto antes de que el tiroides comience a elaborar sus propias hormonas. Este hecho, que instó a pensar que son las hormonas tiroideas de la madre las adelantadas en actuar sobre los **TR**, desplegando sus significativos efectos precoces sobre la expresión génica, ha sido ya confirmado como una realidad. Tales receptores son *proteínas operantes ligadas al DNA* como factores de transcripción genética (**TTFs**; v. ap. **XIV-A**).

Las hormonas tiroideas aceleran el proceso de síntesis de **RNA** en hepatocitos. Todo esto se atribuye a la interacción de estas hormonas con un tipo de dominios específicos de **DNA** del genoma (un **TRE** o **ERT**, elemento de respuesta a la hormona tiroidea). Otra característica de los *receptores de hormonas tiroideas (TR)* es su marcada preferencia por la **T₃**, no inferior al **90 %**, relegándose a tan sólo casi el **10 %** la fijación de **T₄**.

Otros receptores intracelulares de hormonas tiroideas se han localizado en las **mitocondrias**, que son depositarias de la mayor potencia energética de la célula. En tal sentido se ha demostrado que el efecto más destacado que ejerce la administración de hormonas tiroideas es un pronto aumento del consumo de oxígeno; y con ello, la liberación de energía, mediante la cual los organismos pueden desplegar su poder calorígeno; y, consecuentemente, su defensa frente al frío, contribuyendo a mantener la **homeotermia** (v. ap. **V-G-D2**). *Este tipo de respuesta termogénica es una de las muestras más genuinas que en el curso de su actividad despliegan las hormonas tiroideas.*

Y por su parte, las hormonas tiroideas, que son sustancias hidrófobas cruzan por difusión simple la membrana fundamental celular, formando un *complejo hormona-receptor (HR o RH)*, lo confiere a estas hormonas un *cambio estereoisomérico*, facilitándoles su acceso al **genoma** por su paso previo a través de la **carioteca**, ligándose a una de las dos hebras del **DNA**, lo que sirve de molde para la formación de **RNA_m** que sale del núcleo y alcanza el *retículo endoplásmico rugoso*,

transmitiendo su información genética al **RNA**t para la consiguiente biosíntesis de proteínas en los ribosomas. *El funcionalismo de T₃ a nivel nuclear es trascendentalmente superior al de la T₃ citosólica.*

Los **TRs** poseen dominios específicos: **DBD**, para su unión con **DNA**; y **LBD**, para su unión con un *ligando* carboxiterminal (**LBD**). Cada dominio **DBD** de los receptores nucleares comprende dos dedos de **Zn** (v. Gandarias y Sabino: **ZINC**) separados por una secuencia polipeptídica de **15-17** aminoácidos (v. fig. 10).

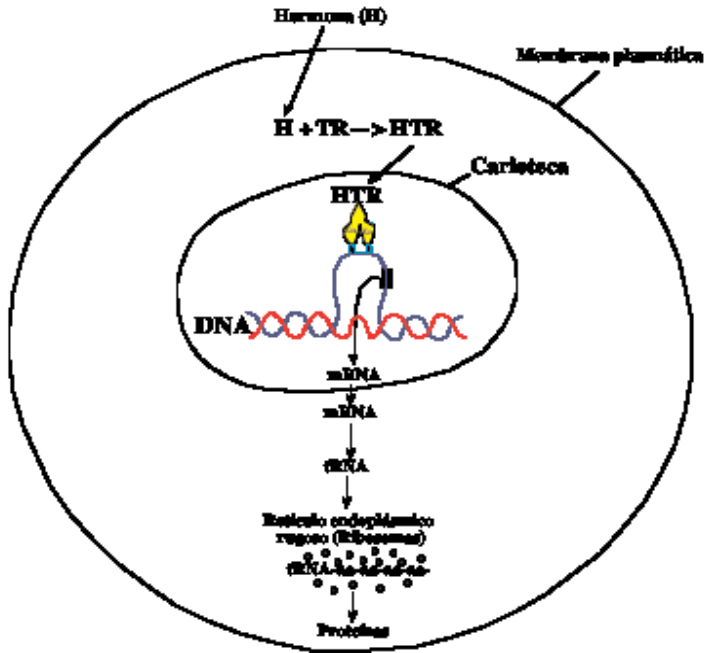


Fig 10.— Diagrama del complejo **HTR** entre receptores (**TR**) y hormonas tiroideas (**H**).
En amarillo, dedos de Zn y ligazón a una de las hebras del **DNA**. (Consultese texto).

El hermético criterio de que los elementos de respuesta tiroideos (**TREs**) identificados para los receptores de **T₃** constaban de dos mitades dispuestas como un hexámero en cada una con dos secuencias homodiméricas de los siguientes *tripletes*: **AGG TCA nnnn AGG TCA**, separados entre sí por varios (**3,4,5**) *nucleótidos* (**n**) ha sido superado-modificado tras una revisión y un “consenso” que datan del 28 de Noviembre de 2003 (Yen y Jamison), pues ya se han detectado, analíticamente, ejemplos de mitades-secuencias heterodiméricas.



Fig. 11. MIXEDEMA (cortesía del Prof Dr M Álvarez-Coca, Instituto G. Marañón, Madrid).

La **TR α 1**, es la auténticamente capacitada; su expresión génica del **DNA** asienta en miocardio, donde la hormona **T₃** incrementa-potencia el *inotropismo cardíaco* o *tono contráctil del miocardio*, lo que, en gran parte depende de las proporciones de diferentes tipos de miosina presentes en el músculo cardíaco; para ello, la **T₃** estimulará la transcripción génica de cierto(s) tipo(s) de miosina (s) a la vez que inactivará otros tipos de esta (s) proteína (s). En otro ejemplo (Barletta y cols, 2004) describen cómo intervienen los **TRs** en la regulación de la *calcitriol-24 hidoxilasa*.

XIV .— Hipotiroidismo: Alteraciones por deficiencia de yodo en humanos (ADY o IDD)

La **ADY**, cuyo anagrama internacional es **IDD** ("Iodine Deficiency Disorders"), no respeta edades, pues igual afecta al feto que al adulto (v. fig. 11) y el senil. En 1995, Hampel y cols detectaron una prevalencia de bocio en Alemania mucho mayor de la prevista. La campaña-prospección a nivel nacional abarcó a cerca de **7000** personas de ambos sexos; de **32** circunscripciones, recogiendo datos no sólo sobre prevalencia de bocio sino también sobre tamaño y estructura del tiroides, aportándose además información sobre el tipo de nutrición, consumo de sal yodada de mesa y/o de fármacos así como de productos conteniendo yodo o derivados. En sus resultados destacó: un aumento del tamaño de la glándula tiroides en el **50 %** del grupo con edades entre **18-70** años; **52 %** de los comprendidos entre **11 y 17** años, y en un **21 %** de en niños menores de **11** años. Asimismo se detectó la presencia de nódulos focales en **21 %** de hombres mayores de **18** años; en el **30 %** de mujeres y tan solo en el **2,5 %** de personas menores de **18** años. Y todo eso, aunque un alto porcentaje de las personas analizadas consumían habitualmente sal yodada de mesa, lo que evidencia que el grado de profilaxis hasta esa fecha no había sido suficientemente eficaz.

La deficiencia en yodo es superponible con un hipotiroidismo de grado variable, al igual que lo son las acciones del yodo y de las hormonas tiroideas, según indicábamos en el apartado precedente.

La deficiencia de yodo en mujeres gestantes genera neonatos de bajo peso con retraso en su desarrollo físico-mental: el tamaño del cerebro de estas criaturas es notablemente menor que el de un neonato normal. Y si la carencia prosigue se acusan, también, defectos en su sistema osteodentario y en el sistema nervioso: deficiente mielinización - desarrollo axodendrítico del sistema nervioso, con las consiguientes limitaciones y alteraciones sinápticas. Estas circunstancias justifican neurológicamente un definitivo retraso mental de los niños deficitarios, corriendo el doble riesgo en la adolescencia de contraer un bocio hipotiroideo y de padecer **cretinismo**.

A todo ello hay que sumar *el gran riesgo que corre la mujer yodo-deficiente durante su embarazo*, pues está expuesta tanto al aborto como a la reabsorción total o a la muerte del

feto. Mas, nos complace señalar que la suplementación de yodo a tales gestantes cobra un giro favorable tanto para la madre como para el feto; y consecuentemente, para el recién nacido.

Por otra parte, la deficiencia de yodo en el niño repercute en su desarrollo-crecimiento, sobre todo en sus dos primeros años de edad, pues si tal carencia no se trata a tiempo con suplementación yodada, surgirá a los **8-10** años, un **bocio**, cuyo grado de abultamiento oscilará en la escala de **1** a **3**, alcanzando su máximo tamaño en la adolescencia. El nivel más severo de **ADY(IDD)** es el **cretinismo endémico**, que cursa con una producción de hormonas tiroideas prácticamente nula y altos valores de **TSH**, lo que se patentiza por los rasgos siguientes: baja estatura, pelo seco-áspero, piel amarillenta (icteroide), mixedematosa (fig **11**), por infiltración subcutánea de *polisacáridos* que prestan a la cara un aspecto abotagado; más otros signos-síntomas, como lengua protrusa, escasa resistencia al frío y deficiencias psíquicas tan importantes que pueden llegar hasta el mutismo.

Además, el niño yodo-deficiente es apático, somnoliento, mostrando un coeficiente intelectual inferior respecto a sus compañeros normalmente nutridos, marcado por un pobre rendimiento escolar y hasta deficiencia mental. Y a todo ello se suman alteraciones graves en su desarrollo óseo como la de una precaria soldadura diafisioepifisaria.

A. Genética molecular del hipotiroidismo congénito.

El **hipotiroidismo congénito (HC)** deriva mayoritariamente de una *disgenesia tiroidea (DT)*, según lo testimonian (De Felice y cols, **1998**) diversas patologías: **ectopia del tiroides**, considerada como la causa más común; **atireosis** (ausencia de tiroides); **bloqueo completo de la hormonogénesis tiroidea...**

A nivel molecular, el **HC se debe a mutaciones genéticas**: de la **Tg** a nivel de secuencias nucleotídicas y mono-peptídicas (van de Graaf, **2001**); a los denominados factores de transcripción **TTF-1** (Moeller y cols, **2003**), **TTF-2**, **TTF-3** y **PAX-8** o factor de transcripción par (Di Lauro, **2003**), esenciales todos ellos para la organogénesis, lo que implica-entraña procesos de proliferación, desarrollo y diferenciación celulares, expresables en estructuras precursoras de los tirocitos (Pilar Santisteban, **2004**).

Mas por otro lado, en los procesos activadores fundamentales necesarios para la proliferación-diferenciación celular de la **organogénesis** participan genes clonadores-promotores de las siguientes proteínas específicas indispensables en la operatividad tiroidea: *tiroperoxidasa (TPO)*, *tiroglobulina (Tg)*, *receptor de la tirotropina (TSH-R)* y *transportador de yoduro (TI)*.

Resaltamos que la *tiroperoxidasa (TPO)*, una glicoproteína de **100 kD** (v. ap. **V-C**) ligada a la membrana de los **tirocitos** es una enzima "prodigiosa" implicada en la biosíntesis de hormonas tiroideas, pues cataliza tanto la oxidación del yoduro como la yodación de los residuos de tirosina, más el acoplamiento generador de las **yodotironinas** u **hormonas tiroideas T3** y **T4**.

Concretamente, la expresión específica tisular del gen codificador de la **TPO** se despliega mediante su unión-interacción con elementos *cis* actuantes del **DNA** de los factores de transcripción **TTF-1**, **TTF-2** y **PAX-8** (Esposito y cols., 1998).

Vale resaltar, también, que la expresión específica tisular de un gen clonador-precursor de la **Tg** y de cualquiera de las otras tres proteínas recién citadas, resulta análogamente inducida por su unión a elementos específicos *cis-DNA*-actuantes de los *factores de transcripción* **TTF-1**, **TTF-2** y **PAX-8** antecitados.

B. Síndrome de Pendred

Es una patología genética autosómica recesiva, descrita por este clínico en 1896, que afecta a la *tiroperoxidasa* (**TPO**), caracterizada por la asociación sordera-bocio hipotiroideo. Mapeada por el grupo de Sheffield y cols (2003), se le adscribe al cromosoma 7 en el espacio entre **GATA23FS** y **D7S687**.

C. Diagnóstico laboratorial recomendable en el hipotiroidismo

Dentro de las 24 horas de vida del neonato deben dosificarse ciertos parámetros: así, valores seroplasmáticos bajos de **T4** (< 6,5 mcg/dL; < 3,7 nmol/L); y altos de **TSH** (>20 mU/L), junto a *hiperbilirrubinemia no conjugada* y baja yoduria (< 15 mcg/24 h), requieren valorar los niveles de tiroxina libre, **FT4** y **TBG**.

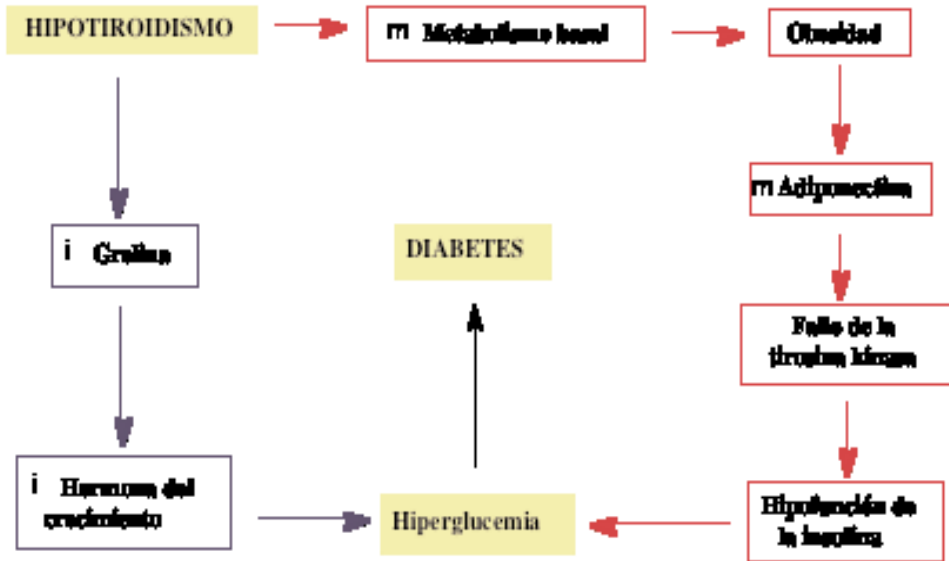
Valores bajos de **FT4** (< 0,03 nmol/L)) junto a normales de **TBG**, orientan hacia un diagnóstico de **hipotiroidismo secundario** (2º), o **terciario** (3º), dirimiéndose esta incógnita mediante valoración de la **tiroliberina**, **TRH**, cuyo nivel normal es próximo a 7 mcg/Kg de peso; y obviamente, si la **TRH** resultase distantesmente baja marcaría un **hipotiroidismo terciario**. Estas pruebas de laboratorio deberán repetirse cada dos semanas, hasta convencerse de que el valor de **T4 tiroxina libre** (**FT4**) tiende a normalizarse.

D.- Correlación entre la situación tiroidea y las hormonas grelina y somatotropa (GH).

Experimentalmente (Caminos, Diéguez y cols, 2002) se ha demostrado en ratas macho adultas hipotiroideas un significativo incremento en la expresión tanto de **RNA_m-grelina** a nivel de las células oxínticas del estómago como del contenido seroplasmático de grelina, frente a sus congéneres control o normales. Y lo contrario, en las ratas hipertiroideas se detectó un descenso, tanto en la expresión de **RNA_m-grelina** gástrica como de grelina seroplasmática circulante frente a sus congéneres normales o control...

Y por otra parte, en ratas enanas tipo Lewis, deficientes en hormona del crecimiento (**GH**), se constató un descenso notable en los niveles tanto de **grelina RNA_m gástricos** como de grelina seroplasmática circulante, frente a sus congéneres control o normales.

HIPOTIROIDISMO INDUCTOR DE HIPERGLUCEMIA-DIABETES.



Esquema de las dos vías conductoras a hiperglucemia-diabetes:

A la izquierda (en azul), por incrementos sucesivos de grelina y hormona del crecimiento.

A la derecha (en rojo), por obesidad, disminución de adiponectina, fallo de la tirosina quinasa, e hipoactividad de la insulina.

XV.— Hipertiroidismo. Enfermedad de Basedow-Graves (EB-G). Tirotoxicosis

Aunque su múltiple sinonimia evidencia una cierta pugna de criterios, destacaríamos que en una gran mayoría de los casos, el hipertiroidismo se debe a la *enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)*, afección autoinmune caracterizada por una hiperfuncionalidad de la glándula tiroides con extraordinaria producción de **T₄**, **T₃**; pero, no por hiperactividad de la tirotrópina (**TSH**), sino a causa de anticuerpos o inmunoglobulinas, conforme señalamos a continuación.

Se trata, pues, de reacciones antígeno-anticuerpo; esto es, entre **receptores de la tirotrópina (TSH-R)** con anticuerpos o inmunoglobulinas que elabora nuestro organismo imitando la función de la propia **TSH**, por lo que el resultado es una hiperactivación permanente del tiroides con el consiguiente aumento de la biosíntesis-secreción de **T₄**, **T₃**; o por el contrario, de inhibición (bloqueo) de esa funcionalidad tiroidea.

Pero no todos los anticuerpos reaccionantes con los receptores de la **tirotrópina (TSH-R)** son estimulantes, pues la mayoría de ellos resultan bloqueantes-inhibidores de esa hormona prehipofisaria.

Los **TSH-R** son glicoproteínas pertenecientes a la familia de proteínas **G** con un *centro activo* en su *dominio extracelular*, sobre el que inciden-enlazan *anticuerpos estimulantes (T-Ab-s)*/bloqueantes (**T-Ab-b**), con el correspondiente resultado final de activación/inhibición de la función tiroidea. Los *anticuerpos estimulantes (T-Ab-s)* o *inmunoglobulinas estimulantes de la función*

tiroidea (Igs-T) son, en su mayoría, una variante de la subclase **Ig-G1** que operan uniéndose al *residuo aminoteminal del dominio extracelular* del receptor, mientras que los *anticuerpos bloqueantes de receptores de la tirotropina (T-Ab-b)* o *inmunoglobulinas inhibitorias de receptores de tirotropina (Ig-I-T)* operan uniéndose al *residuo carboxiterminal del dominio intracelular* de dicho receptor.

De hecho, el resultado positivo-definitivo en la *enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)* es un ejemplo de *autonomía hiperfuncional tiroidea con hipersecreción de T4, T3*, pues no surge por el estímulo fisiológico de la **TSH**, sino por la reacción autoinmune entre *receptores de TSH-R* e *inmunoglobulinas estimulantes de la función tiroidea (Igs-T)*, con el consiguiente hiperefecto sobre la **proteína Gs** de membrana de los tirocitos y el correspondiente despliegue de la *cascada metabólica* (v. ap. **VI-B**). En suma, lo que acontece es una marcada biosíntesis-secreción de **T4, T3**, con predominio de **T3**; especialmente, en los denominados casos de *toxicosis T3*.

Clínicamente (v. fig. **12**), la *enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)*, suele cursar con: un **bocio** difuso y blando de la glándula tiroides, por infiltración leucocitaria, principalmente por linfocitos **T** y mucopolisacáridos; taquicardia e incluso fibrilación auricular, hipertensión arterial, temblor de lengua y dedos, exoftalmos (ojos saltones) por la protrusión de los globos oculares, propiciando fácilmente la aparición de edema palpebral y conjuntivitis; mixedema pretibial por acúmulo de mucopolisacáridos; insomnio, nerviosismo con *notable predominio del sistema nervioso simpático (irritabilidad noradrenérgica)*, hipersudación, fatiga, caída del cabello y/o presencia de pelo fino, piel delgada, húmeda y caliente, dismenorreas...



Fig. 12. ENFERMEDAD DE BASEDOW-GRAVES (cortesía del Prof. Dr. M. Álvarez-Coca, Instituto G. Marañón, Madrid)

Abundando más en este asunto, consignamos que los *pacientes de la EB-G muestran neta preferencia por el consumo de carbohidratos* (Pijl y cols. **2001**), lo que estos autores interpretan como la *secuencia de un marcado predominio del tono simpático y una merma de la neurotransmisión serotoninérgica*. Y a todo ello, postulan que el efecto potencial de las catecolaminas sobre la ingesta alimentaria se efectuaría a través de **α -adrenoceptores**.

Por otra parte, en el **hipertiroidismo** *decrece la secreción de grelina* (Riis y cols. **2003**) una hormona estimulante del apetito que segrega las células oxínticas del estómago,

La precitada infiltración del tiroides por linfocitos **T** y leucocitos neutrófilos se debería (Aust G y cols. **2001**) a la atracción ejercida por una *químioquina* resultante de la interacción de la *oncogén alfa regulador del crecimiento (GRO-alfa)* con su receptor **CXCR-2.A**.

Subclínicamente, tanto el *hipertiroidismo como el bocio tóxico nodular* (v. ap. **XV-C**) causan un deterioro morfofuncional del corazón (Biondi y cols. **2000**) afectándose, notablemente, el

ciclo cardíaco: con incremento especial de la masa ventricular izquierda y de su función sistólica, más una marcada prolongación de la subfase de relajación isovolumétrica.

A. Hipertiroidismo neonatal

El hipertiroidismo neonatal, resultante del paso transplacentario materno de *anticuerpos estimulantes (T-Ab-s)* o *inmunoglobulinas estimulantes del tiroidea (Igs-T)*, es casi siempre transitorio; y, por lo general, suele acusarse en la primera semana de vida, manifestándose por notable taquicardia, irritabilidad, ojos saltones (exoftalmos), bocio... Y en el plasma-suero neonatal: alto título de **T4** y/o de **FT4** y **T3**; y nulo, o casi nulo, nivel de **TSH**. Todo ello junto a unos altos niveles de anticuerpos de *receptores de TSH bloqueantes (T-Ab-b)* en sangre del neonato y/o de la madre, pueden corroborar la presencia de un **hipertiroidismo** de mayor o menor entidad.

B. Diagnóstico laboratorial recomendable

La **enfermedad de Basedow-Graves (EB-G)** muestra baja concentración seroplasmática de **TSH** junto con altos niveles de **T4**, **FT4**, **T3**, **Tg** (v. ap. **XV**) e índice de tiroxina libre (**ITL** o **FTI**). Pero, lo esencial, aún, es que las pruebas más sensibles y específicas modernas de bioensayo, demuestran que la **EB-G** presenta en la casi totalidad de los casos valores significativos de anticuerpos (**Ab**) a los *receptores de tirotopina (TSH-R)*, confirmando su origen autoinmune (v. ap. precedente).

Y por contra, *el hallazgo de altos niveles seroplasmáticos de TSH excluye se trate de un hipertiroidismo autoinmune; en tal situación convendría medir la subunidad α de la TSH y administrar infusión endovenosa de tiroliberina (TRH), para descartar se tratase de un hipertiroidismo terciario (3º), de origen hipotalámico; y en caso de no haber respuestas positivas a la TRH, el diagnóstico se orientaría hacia la presencia de un hipertiroidismo por adenoma prehipofisario, hiperproductor directo de TSH; o de otro modo, podría tratarse de una marcada resistencia selectiva de la prehipófisis a las hormonas T4 y T3 circulantes, incapaces, entonces, de ejercer el típico retroefecto (feedback) negativo de dichas hormonas sobre las células tirotofas prehipofisarias.*

C. Bocio tóxico multinodular (Enfermedad de Plummer)

También denominado *bocio tóxico solitario*, caracterizado por su alta captación de yodo radiactivo, más frecuente en la edad senil, es considerado como una variante de **hipertiroidismo no autoinmune** de naturaleza desconocida, pese a crecientes sospechas de que su origen radique en mutaciones genéticas de los *receptores de tirotopina (TSH-R)*. La autonomía hiperfuncional de los nódulos aislados acusa en las muestras analizadas: alto acúmulo de **tiroglobulina** (v. ap. **XI**) con bajas cuotas de **yodo**, **T4**, **T3**; más el desplazamiento hacia una relativa mayor proporción de **T3** que de **T4**.

Y en contraste, el nivel de **TSH** seroplasmático de estos pacientes es normal; sin incrementarse este valor durante la bociogénesis en áreas geográficas discretamente yodo deficientes.

Incluso *subclínicamente*, esta patología (v. ap. **XV**) causa un *deterioro morfofuncional del corazón* (Biondi y cols, **2000**), afectándose, significativamente, el *ciclo cardíaco*: con incremen-

to especial de la masa ventricular izquierda y de su función sistólica, más una marcada prolongación de la subfase de relajación isovolumétrica.

Por todo ello, esta patología exige la extirpación del foco o focos hiperfuncionantes autónomos precitados.

D.- Agentes antitiroideos

Bajo este título incluimos distintos tipos de *compuestos tirostáticos*, que operando a tres niveles distintos restringen-impiden la producción-liberación de hormonas tiroideas:

1) Agentes bloqueantes de la captación de yodo por la glándula

Además de las crucíferas (v. aps. V-A1; V-J) y otros productos goitrógenos naturales, hay sustancias químicas *bloqueantes de la bomba de yoduro*, entre las que destacan los percloratos, nitratos sulfocianuros o tiocianatos, que impiden la captación de yodo por el *tiroides*, induciendo, a cambio, la formación de una *masa estrumosa* cuyo abultamiento configura el **bocio hipotiroideo**.

2) Sustancias inhibidoras de la organificación del yodo

Se sabe que tras la captación del yoduro, la glándula procede a la organificación del yodo, comenzando por la formación de MIT y DIT (aminoácidos yodados), a la que sigue la elaboración de las hormonas tiroideas, T₄, T₃ y rT₃, operaciones que pueden *interrumpirse-frustrarse* por determinados agentes, como: *tiourea, metimidazol, tiouracilo*; y mucho más activo, aún, el *propiltiouracilo* y la *goitrina* (v. fig. 13).

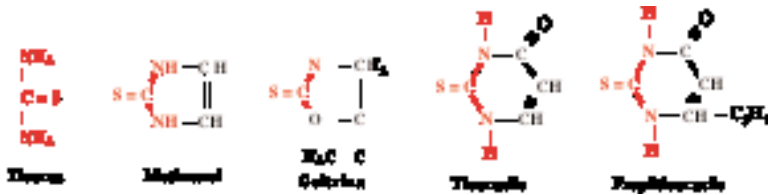


Fig 13.— Agentes antitiroideos: estructura química.

3). Sustancias que impiden la liberación de hormonas tiroideas (HT) a la circulación y su conversión periférica

Entre las sustancias que impiden tanto la liberación de HT a la sangre como la conversión de T₄ a T₃ figuran la *dexametasona* y el *propranolol*.

XVI.— Tiroiditis de Hashimoto. Tiroiditis de Quervain. Carcinomas

También llamada *tiroiditis autoinmune*, representa la causa más frecuente de hipotiroidismo primario; y es una inflamación crónica del tiroides que cursa con infiltración linfocitaria y

folículos linfoides de origen autoinmune, por lo que su prevalencia se acusa, especialmente, en personas con antecedentes cromosómicos patológicos de diversa entidad. Pero de cualquier modo, esta patología predomina en las mujeres, en un **80 %** de los casos y afecta mayoritariamente a personas de edad madura.

Clínicamente, se aprecia un bocio indoloro liso-nodular, de consistencia elástica al tacto. El inicio de esta patología, presenta niveles normales de *tirotropina* (**TSH**) y **T4**, con altos títulos de *anticuerpos de tirosina peroxidasa* (**TPO**). Pero, evolutivamente, el paciente se torna netamente hipotiroideo; y, consecuentemente, con niveles bajos de **T4** y altos de **TSH**.

El tratamiento de esta patología exige suplementar la deficiencia tiroidea, lo que reclama hormonoterapia tiroidea (**T4**).

A. Tiroiditis de Quervain

También conocida como *tiroiditis subaguda* es una patología inflamatoria con infiltración de células gigantes que desorganizan la típica trama folicular del tiroides, alterando el régimen secretor de esta glándula. Esta patología puede resolverse favorablemente en muchos casos; o, al contrario, mostrar un curso alternante: con *hipertiroidismo* (v. ap. **XV**) y sus correspondientes niveles altos de **T3, T4** y bajos de **TSH**; pasando ulteriormente a la situación de *hipotiroidismo* (v. ap. **XIV**), por masiva destrucción folicular, con los consiguiente bajos niveles de **T3, T4** e incremento de **TSH**.

B. Carcinomas papilar y folicular

Son neoplasias histológicamente semejantes en su estructura a la propia del tejido folicular tiroideo:

El **cáncer papilar**, propagable por vía linfática, es el más frecuente del tiroides, predominando en las mujeres jóvenes. De tamaño harto variable, puede exigir una tiroidectomía total, seguida de suplementación con **yodo radiactivo** y hormonoterapia tiroidea indefinida.

El **cáncer folicular**, más frecuente en mujeres de edad, de malignidad variable: en su forma apenas encapsulada es poco invasivo, frente a la forma invasiva, de malignidad porcentualmente significativa, propagable por vía hematógena, con múltiples metástasis que requiere medidas de tratamiento semejantes a las recién descritas sobre el cáncer papilar.

Y en cuanto al carcinoma folicular de tiroides en ratones, tanto espontáneo como mutante, el **gen receptor de TR β 2**, que es la isoforma más común a nivel neuroendocrino (v. ap. **XIII-A**), podría actuar como un agente supresor del tumor (Kato y cols, **2004**).

C. Carcinoma anaplásico

Es una tumoración no encapsulada, de células atípicas con numerosas mitosis; y por ello, de galopante crecimiento; en su consistencia, alternan tanto una dureza pétreo como una masa blan-

dengue; por su tendencia expansible, deforma la configuración del tiroides, invadiendo estructuras anejas: vasos, laringe, esófago, etc, lo que dificulta-compromete funciones trascendentes como la inspiración, deglución, etc. Es una patología muy dolorosa y de suma gravedad, abocando a la muerte a corto plazo.

D. Carcinoma medular del tiroides

Caracterizado histopatológicamente como una superproliferación de *células C* o *células parafoliculares* y excesiva producción de **calcitonina**, que repercute en descensos de los niveles seroplasmáticos de calcio y fosfato, revela radiográficamente cuantiosas calcificaciones dispersas. La gammagrafía isotópica detecta un nódulo (frío), que apenas atrapa yodo radiactivo, por más que esta neoplasia emite metástasis por vía linfática a numerosos territorios: hígado, pulmones, huesos, ganglios cervicales, mediastínicos, pélvicos...

Hay varias pruebas de laboratorio para identificar esta neoplasia: una, la respuesta de *altas concentraciones de calcitonina* seroplasmática tras la administración intravenosa de: calcio, pentagastrina y otros agentes; otra, que la administración intradérmica de *histamina* no provoca reacción eritematosa en los pacientes de carcinoma medular de tiroides.

Esta neoplasia se manifiesta de maneras diversas: esporádicamente; familiarmente y asociada a otras endocrinopatías, formando parte del llamado:

E. Síndrome de Sipple (Men-II): una **neoplasia endocrina múltiple** tipo **II-A**, en que simultáneamente, convergen: *carcinoma medular de tiroides feocromocitoma e hiperparatiroidismo*.

Los rasgos clínicos de este síndrome guardan relación con el tumor predominante, destacando como más frecuente el **carcinoma medular de tiroides**, de características ya reseñadas líneas atrás.

Por lo que atañe al **feocromocitoma**, neoplasia de células cromafines, localizado, mayoritariamente en la médula suprarrenal, es un tumor de signo hipertensor, por su gran producción de catecolaminas (noradrenalina, adrenalina, dopamina), cuya identificación obvia es la cuantificación en orina de estas sustancias, especialmente de la adrenalina; y/o de algún derivado (ácido vanilmandélico). Y como medida precautoria-obligada, vigilar la tensión arterial.

Y en cuanto al **hiperparatiroidismo**, sus signos seroplasmáticos más relevantes: son los altos niveles de parathormona, hipercalcemia e hipofosfatemia.

XVII.— Deficiencia de yodo en animales

El proceso afecta principalmente a los animales que como rumiantes y équidos, pastan en superficies cuyo suelo es pobre en yodo y donde el bocio es endémico. La características principales se centran en diversas alteraciones del desarrollo y crecimiento, de la piel-pelo-lana, menor resistencia al frío y anormalidad en la función reproductora.



Fig. 14. BOCIO POR DEFICIENCIA DE YODO EN UNA TERNERA. (Cortesía del Prof Dr Jürgen Döbereiner. Rondonópolis. Estado de Mato Grosso - Brasil).

A. Rumiantes

Entre los rasgos que sobresalen tanto o más que el propio **bocio** son:

1. Defecto congénito en el pelo o lana en el ganado ovino, que van desde su escasez y mala calidad hasta la alopecia total.
2. Retardo en el crecimiento, sobre todo de los huesos largos, lo que propicia la aparición de deformidades corporales, análogamente a lo que acontece en humanos (v. ap. **XIV**).
3. Acusada deficiencia, en el desarrollo cerebral de las crías desde su nacimiento, con la salvedad de que esta anomalía puede corregirse a condición de aplicar una pronta y continuada suplementación de yodo. Si se demora, o peor aún si no se atiende esta advertencia, surgirán alteraciones morfofuncionales del sistema nervioso central, como los defectos en el desarrollo dendrítico y consecuente función sináptica que originan trastornos neurológicos irreparables.
4. Intolerancia al frío, consecuente a un fallo en la termogénesis, derivado de un menor consumo de oxígeno, lo que representa una menor combustión de materiales energetógenos (grasas y carbohidratos, fundamentalmente). Todo esto es atribuible a un menor estímulo del catabolismo por oxidación a nivel de las mitocondrias. En relación con este punto, consúltese lo transcrito en los aps. **V-F** y **G**; y **XIV-A**, referente al mecanismo de acción de las hormonas tiroideas.

5. Diversos grados y modalidades de incompetencia reproductora, tanto en las hembras como en los machos. En las primeras: defectos en los ciclos estrales que se inician ya en las hembras jóvenes; muerte y/o reabsorción fetal, partos de fetos muertos; mayor duración de la preñez, partos distócicos. En los machos, merma de la libido y deterioro del semen.

Por lo demás, se denotan repercusiones en la producción de leche, tanto en cantidad como en calidad. Pérdida de apetito (anorexia) y signos de cetosis, sobre todo en la orina.

Toda esta patología podría evitarse aplicando suplementación de yodo a las madres gestantes, o combatirse si ya hubiera surgido, tratando a las crías afectadas desde su nacimiento; esto es, al inicio de los signos y síntomas precedentemente apuntados.

B. Ganado porcino

Destaca la patología en su esfera reproductora, con alta incidencia de abortos, reabsorciones fetales, detención del crecimiento con fetos nacidos muertos. Asimismo, los recién nacidos vivos muestran escaso crecimiento y desarrollo y otros signos de insuficiencia en yodo análogos a los descritos para el ganado vacuno en el apartado precedente y también algunos de los referidos en el apartado sobre **ADY** en humanos: pelo escaso y áspero, piel gruesa mixedematosa que le confiere un aspecto fofo, retraso en el crecimiento, languidez de movimientos, etc. La patología referida puede prevenirse, mejorar y hasta curarse por suplementación con yodo.

C. Équidos

La mayor parte de los signos y síntomas se asemejan a los anotados en los apartados precedentes referentes a humanos, rumiantes y ganado porcino, entre los que destacan el retraso del crecimiento, deformidades corporales, bocio, debilidad muscular que incapacita o cuando menos dificulta a los potros para mamar y hasta para mantenerse en pie; alteraciones reproductoras diversas, como ciclos estrales defectuosos, abortos y reabsorción fetal, prolongación del embarazo, partos distócicos; en los machos, merma de la libido, deterioro del semen, etc. Excelente resultados con suplementación yodada, tanto en la prevención como para la curación de la patología referida.

D. Aves

Las aves afectadas por la insuficiencia en yodo adolecen de alteraciones particulares, que conciernen tanto al plumaje como a la faceta reproductora de mayor repercusión económica, cual es la producción de huevos por las gallinas ponedoras. En lo referente al plumaje, señalar la pérdida del brillo y defectos en su muda. En cuanto al aspecto reproductor, puntualizar que en las gallinas se resiente la producción de huevos habidos, con menor tamaño de éstos y escaso peso de los embriones; en los machos, menor tamaño testicular, azoospermia y pobre crecimiento de la cresta, lo que significa no sólo una insuficiencia en la producción de gametos sino también una insuficiencia endocrina. Así pues, estos signos reveladores de los defectos en la esfera reproductora hay que relacionarlos con fallos hipotálamo-hipofisarios, por ende, fallos gonada-

les, y consecuentemente fallos de **gonadoliberina hipotalámica - hormonas gonadotropas (FSH, LH, LTH)** más el subsiguiente fallo de las hormonas femeninas (estróna, progesterona) y masculinas (testosterona). De otra parte, está demostrada la aparición de bocio en los pollos nacidos de gallinas sometidas a una dieta pobre en yodo. La suplementación con yodo es un buen remedio.

E. Deficiencia de yodo en otras especies animales

En cánidos (perros) y felinos domésticos (gatos), se detecta bocio, con mixedema, alopecia o pelo ralo con pérdida del brillo, retraso en el crecimiento, defectos en el desarrollo más pérdida de su viveza reaccional característica que se ve suplantada por marcada apatía. La aparición de la deficiencia en yodo en estos animales domésticos puede reflejar un paralelismo con la aparición de una deficiencia de yodo en humanos con los que conviven, ya que se nutren en la mayoría de los casos con agua y alimentos consumidos por sus propios amos. La suplementación con yodo obra excelentes resultados.

XVIII.— Suplementos de yodo

A. En humanos

Desde la década de los años **20** del siglo pasado, vienen recomendándose diversas medidas: la sal yodada como sal de mesa, la adición de yodatos y/o yoduros a los alimentos, la toma de aceite yodado por boca y/o la inyección de aceite yodado.

El uso habitual de la sal yodada, como sal de mesa, es una medida cómoda que está alcanzando creciente difusión, es la más aplicable y cómoda. Sus resultados son muy buenos, conforme se ha demostrado en zonas con bocio (cretinismo endémico). Sin embargo, como señalábamos en los aps. **I** y **XIV** en países muy avanzados como Alemania se comprobó **1995** una incidencia de bocio mucho mayor de la prevista, pese a que la población estudiada era consumidora de sal de mesa en un alto porcentaje.

En cuanto a los aceites yodados, la ventaja reside en que con una sola inyección de **1 ml**, que contiene casi **500 mg**, cada **3 años** para los niños es suficiente. En personas adultas, pueden espaciarse las inyecciones hasta **4-5 años**. Resultados muy buenos en zonas deprimidas con alta incidencia de bocio (cretinismo endémico), con la ventaja adicional de que en tales poblaciones garantiza un mejor control de la prevención. La ingestión de aceite yodado, método de más reciente administración, también parece eficaz.

XIX.— Bibliografía

Amma LL, Campos Barros A, Forrest D (2001). "Distinct tissue-specific roles for thyroid hormone receptors beta and alpha 1 in regulation of type 1 deiodinase expression". *Mol Endocrinol* **15**: 467-475.

Aust G, Steinert M, Boltze C, Kiessling S, Simchen C (2001). "GRO-alpha in normal and pathological thyroid tissues and its regulation in thyroid-derived cells". *J Endocrinol* **170** (3): 513-520.

- Bachurski C, Hu Yang G, Currier TA, Gronostajski RM, Hong D (2003). "Nuclear factor transcription factor 1 interactions modulate surfactant protein C transcription". *Molecular and Cellular Biology* **23**: 9014-9024.
- Barletta F, Dhawan P, Chriatkos S (2004). "Integration of hormone signaling in the regulation of human 25 (OH) D3-24 hydroxylase". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **286**: E598-E608.
- Bianco AC, Salvatore D, Berry MJ, Larsen PR (2002). "Biochemistry, cellular and molecular biology, and physiological roles of the iodothyronine selenodeiodinases". *Endocrinol Rev* **23**: 38-8
- Biondi B, Palmieri EA, Lombardi G, Perticone F (2000). "Endogenous subclinical hyperthyroidism affects quality of life and cardiac morphology and function in young and middle-aged patients". *J Clin Endocrinol* **85**: 4701-4705.
- Broedel O, Fuxius S, Baumgärtner A (2003). "Effects of hyper- and hypothyroidism on thyroid hormone concentration in regions of the rat brain". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **285**: E470-E480.
- Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, Prange AJ (1999). "Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism". *N Engl J Med* **340**: 424-429
- Burmeister LA, Pachucki J, St.Germain DL (1997). "Thyroid hormones inhibit type 2 iodothyronine deiodinase in rat cerebral cortex by both pre- and posttranslational mechanisms". *Endocrinology* **138**: 3359-3368.
- Caminos JE, Seoane LM, Tovar SA, Casanueva FF, Diéguez C (2002). "Influence of thyroid status and growth hormone deficiency on ghrelin". *Eur J Endocrinol* **147**(1): 159-63.
- Castro E (2004). "Encefalopatía tiroidea. www.ceselmed.com
- Celi FS, Canettieri G, Centanni (2002). "Structural organization and chromosomal localization of the human type II deiodinase gene". *Eur J Endocrinol* **143**: 267-271.
- Cummings CW, et al (1998): *Thyroid Anatomy in Otolaryngology*. 3rd Edition. St. Louis, Mo: Mosby. 1998: 2445-2449.
- Di Lauro R (2003). "Molecular genetics of congenital Hypothyroidism". *Endocrine Abstracts* 3 S4 Published by BioScientifica.
- Di Palma T...Zannini M (2003). "The paired domain-containing factor Pax-8 and the homeodomain-containing factor TTF-I directly interact synergistically to activate transcription". *J Biol Chem* **276**: 3395-3402.
- Espósito C, Miccadei S, Saiardi A, Civitareale D (1998). "PAX 8 activates the enhancer of the human thyroperoxidase gene". *Biochem J* **331**: 37-40.
- Everson CA, Crowley WR (2004). "Reduction in circulating hormones induced by sustained sleep deprivation in rats". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **286**: E106-E170.
- Fanelli A, Grollman E, Wang D, Philp N J (2003). "MCT 1 and its accessory protein CD 147 are differentially regulated by TSH in rat thyroid cells". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **285**: E1223-E1229.
- Fekete C, Gereben B, Larsen R, Lechan RM (2004). "Lipopolysaccharide induces type 2 Iodothyronine deiodinase in the Mediobasal Hypothalamus. Implications for the Nonthyroidal Illness Syndrome". *Endocrinology* **145**: 1649-1655.
- De Felice, Ovitt C, Biffali E, et al (1998). "A mouse model for hereditary thyroid dysgenesis and cleft palate". *Nature Genet* **19**: 395-399.
- Flamant F, Samarut J (2003). "Thyroid hormone receptors: lessons from knockout and knock-in mutant mice". *Trends Endocrinol Metab* **14**: 85-90.
- Fragner P, Lee SL, Aratan de Leon S (2001). "Differential regulation of the TRH gene promoter by triiodothyronine and dexamethasone in pancreatic islets". *J Endocrinol* **170** (1): 91-98.

Freitas FRS, Gouveia A (2003). "Spared bone mass in rats treated with thyroid hormone receptor TRb-selective compound GC 1". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **285**: E1135-E1141.

Gandarias de JM,...Sabino, E, Casis L (1995), "Yodo (I)". *Monografía. Publicaciones Científicas de la Real Academia de Medicina del País Vasco*. BILBAO.

Gandarias de JM,...Sabino, E, Casis L (2003), "ZINC". *Monografía. Publicaciones Científicas de la Real Academia de Medicina del País Vasco*. BILBAO.

Gereben B, Bartha T...Larsen PR (1999). "Cloning and expression of the chicken type 2 thyronine 5'-deiodinase. *J Biol Chem* **14**: 13768-13776.

Gereben B, Salvatore D,...Larsen PR (2001). "The Human but not Rat, dio 2 Gene is stimulated by Thyroid Transcription factor -1 (TTF-1)". *Molecular Endocrinology* **15** (1): 112-124.

Gereben B, Kollar A, Jarney JW, Larsen PR (2002). "The mRNA structure has potent regulatory effects on type 2 deiodinase expression". *Mol Endocrinol* **16**: 1667- 1679

Hampel R, Kulberg I, Jesichow IU, Pichmann EO, Clausen V, Schmidt I (1995). *Medizin Klin* **90**: 324-329.

Hercbergs A, Mason J, Reddy C, Elson P (2004). "Lung cancer and thyroid hormones: Primary hypothyroidism in prognostically significant for survival". Paper presented in the *International symposium on Predictive Oncology and Intervention Strategies*. Nice (France), 7-10 february 2004.

Huang SA, Tu HM,... Larsen PR (2000). "Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas". *N Engl J Med* **343**: 185-189.

Kato Y et al. (2004). *Endocrinology*, **145**: 4430-4438.

Kuiper GG, Klootwijk, Visser TJ (2002). "Substitution of cysteine for a conserved alanine residue in the catalytic center of type II iodothyronine deiodinase alters interaction with reducing cofactor". *Endocrinology* **143**: 1190-1198.

Leonard DM, Stachelek SJ...Leonard JL (2002). "Cloning, expression, and functional characterization of the substrate binding subunit of rate type II iodothyronine 5'-deiodase". *J Biol Chem* **275**: 25194- 25201..

Miccadei S, De Leo R, Zammarchi E, Natali PG, Civitareale D (2002). "The synergistic activity of thyroid transcription factor I and Pax 8 relies on the promoter/enhancer interplay". *Mol Endocrinol* **16**: 837-846.

Moeller LC, Kimura S, Kusakabe T, Liao XH, Refetoff S (2003). Hypothyroidism in Thyroid Transcription Factor 1. Haploinsufficiency is caused by Reduced Expression on the Thyroid-Stimulating Hormone Receptor". *Mol Endocrinol* **17**: 2295-2232.

Nguyen TT, Mol KA, Di Stefano JJ (2003). "Thyroid hormone production rates in rat liver and intestine in vivo: a novel graphic theory and experimental solution". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **285**: E171-E181.

Pezzi V,...Ando S (2001). "Effects of triiodothyronine on alternative splicing events in the coding region of cytochrome P450 aromatase in immature rat Sertoli cells. *J Endocrinol* **170**: 381-393.

Pijl et al. (2001). "Food choice in hyperthyroidism: Potential influence of the autonomic nervous system and brain serotonin precursor availability" *J Clin Metab Nutr* **66**: 5848-5863.

Plasqui G, Kester DM, Westerdorp KR (2003). "Seasonal variation in sleeping metabolic rate, thyroid activity, and leptin". *Am J Physiol (Endocrinol Metaab)* **285**: E338-E343:

Postiglione MP, Parlato R,...Di Lauro (2002). "Role of the thyroid stimulating hormone receptor signaling in development and differentiation of the thyroid gland". *Proc Natl Acad Sci USA*. **99**: 15642- 15647.

- Riiset al. (2003). "Hyperthyroidism is associated with suppressed circulating levels" *J Clin Endocrinol Metab* **88** (2): 853-857.
- Ritchie JW, Shi YB Hayashi Y (2003). "A role for the thyroid hormone transporters in transcriptional regulation by thyroid hormone receptor". *Mol Endocrinol* **17**: 653-661.
- Santisteban P (2004). "Factores específicos del tiroides son claves en su función glandular". **XLIII** Congreso de la Sociedad de Endocrinología y Nutrición. Santiago de Compostela (España).
- Sheehan TE, Kumar PA, Hood DA (2004). "Tissue - specific regulation of cytochrome c by oxidase subunit expression by thyroid hormone". *Am J Physiol (Endocrinol Metab)* **286**: E968-E974.
- Sheffield VC et al (2003). "Pendred Syndrome maps to chromosome 7q21-34 and it is caused by an intrinsic defect in thyroid iodine organification". *Nat Genet (Letters)* **12**: 424
- Siffroi-Fernández S, Delom F, Nlend MC, Lanet J, Franc JL, Giraud A (2001). "Identification of thyroglobulin domain (s) involved in cell-surface binding and endocytosis". *J Endocrinol* **170** (1): 217-222.
- Solis-S JC, Villalobos P, Orozco A. Valverde-R C (2004). Comparative kinetic characterization of rat thyroid iodotyrosine dehalogenase and iodothyronine deiodinase Type 1". *J Endocrinol* **18** **1**: 385-392.
- Steel-Perkins G,...Gronostajski RM (2003). "Essential role for NFI-C/CTF transcription -replication factor in tooth root development". *Mol Cell Biol* **23**: 1875-1084.
- van de Graaf SA, Ris-Stalpers C,...de Vijlder JJ (2001). "Up to date with human thyroglobulin". *J Endocrinol* **170** (2): 307-321.
- van der Putten HH, Friesema EC (2003). "Thyroid hormone transport by the rat fatty acid translocase". *Endocrinology* **144**: 1315--132.
- Williams GR (2000). "Cloning and characterization of two novel hormone beta isoforms". *Mol Cell Biol* **20**: 8329-8342.
- Yen PM (2001). "Physiological and molecular basis of thyroid hormone action". *Physiol Rev* **81**: 1097-1142.
- Yen PM, Feng X, Flamant F (2003). Effects of Hormonal Status and Thyroid Hormone Receptor isoforms on Hepatic Gene Expression Profiles in TR knockout Mice". *EMBO reports* **4**: 581-587.
- Yen PM y Jamison JL (2003). "Cellular Action of Thyroid Hormone". The Thyroid and its Diseases http://www.thyroidmanager.org/chapter_3-3d-text..htm.
- Zhang J, Lazar MA (2000). "The mechanism of action of two thyroid hormones". *Annu Rev Physiol* **62**: 439-466.

A. OTRAS REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Nolan LA, Thomas CK. A, Levy A (2004). "Pernissive effects of thyroid hormones on rat anterior pituitary mitotic activity". *J Endocrinol* **182**: 35-43.
- Solis-S JC, Villalobos P, Orozco A. Valverde-R C (2004). Comparative kinetic characterization of rat thyroid iodotyrosine dehalogenase and iodothyronine deiodinase Type 1". *J Endocrinol* **18**: 385-392
- Voigt C, Holzapfel HP, Meyer S, Paschke R (2004). Increased expression of G-protein receptor kinase 3 and 4 hyperfunctioning thyroid nodules: *J Endocrinol* **182**: 173-182.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



HIERRO (FE)

JM DE GANDARIAS, E SABINO, E ARILLA.

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. CONTENIDO, DISTRIBUCIÓN DEL HIERRO Y DATOS APLICATIVOS

A. *Distribución del hierro*

B. *Datos aplicativos*

III. FUENTES EN LA NATURALEZA

IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS

V. HOMEOSTASIS DEL HIERRO

A. *Absorción digestiva del hierro*

A1. *Formas reducida y oxidada del hierro*

A2. *Rivales en la absorción del hierro*

A3. *Fitasa*

B. *Mecanismos de absorción del hierro: identificación de genes*

B1. *El Nramp-2 responsable del transporte o captación del hierro en el intestino*

B2. *Estructura de la **DMT-1***

B3. *Mecanismo de absorción del hierro hemínico*

B4. *Mecanismo de absorción del hierro no hemínico: identificación de genes*

B5. *Absorción del hierro divalente*

B6. *Primera etapa: Ingreso del hierro divalente (Fe^{2+}) en el citosol de los enterocitos*

B7. *Segunda etapa*

B8. *Anemia por mutación genética de Hp*

B9. *Tercera etapa*

B10. *Absorción del hierro férrico o hierro trivalente (Fe^{3+}). El fondo común de hierro*

- C. *Mecanismo regulador. Tandem apoferritina-transferrina*
- D. *La hepcidina, proteína mediadora entre necesidad de hierro y absorción; y activación-potenciación del sistema inmunológico.*
 - D1. *Situaciones inductoras de la producción-actividad de hepcidina.*
- E. *Hemojuvelina (HJV), una nueva proteína que contrarresta la expresión de la hepcidina*

VI. CIRCULACIÓN DEL HIERRO POR LA SANGRE

- A. *Sideremia (SI)*
 - A1. *Variaciones patológicas*
- B. *Receptores de transferrina (TfR)*
 - B1. *Variaciones fisiológicas de la transferrina*
 - B2. *Variaciones patológicas de la transferrina*
- C. *Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)*
- D. *Ferritina sérica como índice de sobrecarga de hierro*
 - D1. *Variaciones fisiológicas de la ferritinemia*
 - D2. *Variaciones patológicas de la ferritinemia*
- E. *Hemoglobina (Hb). El hierro de los hematíes*
- F. *Mutaciones genéticas de la hemoglobina: Anemia falciforme*
- G. *Laboratorio*

VII. ERITROPOYESIS

- A. *Células progenitoras. Línea eritroblástica*

VIII. PROTEÍNAS DE DEPÓSITO

- A. *Ferritina. Reserva de primera línea*
- B. *Hemosiderina*
- C. *Mioglobina*

IX. ELIMINACIÓN DE HIERRO

X. DEFICIENCIA DE HIERRO. ANEMIAS

- A. *Anemia ferropénica por defecto de hepcidina y/o por exceso de hepcidina*
 - A1. *Causas genéticas*
 - A2. *Causas no genéticas*
- B. *Datos sobre déficit de hierro*

XI. CONTROL POR LABORATORIO

XII. SUPLEMENTACIÓN DE HIERRO

- A. *Suplementos dietéticos. Enriquecimiento con hierro de los alimentos*
- B. *Suplemento medicamentoso de hierro*

XIII. SOBRECARGA DE HIERRO

XIV. HEMOCROMATOSIS HEREDITARIA (HH)

- A. *Diversidad de las claves genéticas*
- B. *Funciones específicas de DMT-1, HFE, Hefestina (Hp), Ferroportina-1, hepcidina y hemojuvelina*
- C. *Hemocromatosis y especies reactivas de oxígeno (radicales libres)*
- D. *Hemocromatosis: Diagnóstico por el laboratorio*
- E. *Complicaciones de la hemocromatosis*
- F. *Tratamiento racional de la HH*

XV. REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

I.— Introducción

El hierro, el segundo mineral más cuantioso de la corteza terrestre, es asimismo abundante en humanos y animales. Las reacciones del organismo en que la presencia del hierro es indispensable abarcan a todos los campos de la bioquímica. La carencia de hierro, popularmente conocida como **anemia**, alcanza-afecta a un **20 %** de la población mundial.

La importancia del hierro en los organismos es fundamental para la realización de numerosas funciones biológicas, como componente de la **hemoglobina** (pigmento respiratorio del eritrocito o hematíe), por su triple misión de **fijar, transportar y ceder oxígeno**, clave para el sistema cardio-respiratorio; **mioglobina** (pigmento muscular) que fija-almacena oxígeno a partir de la hemoglobina, **citocromo oxidasas** y **proteínas ferrosulfuradas** de la *cadena respiratoria*, agentes esenciales del metabolismo aerobio para el transporte de electrones a nivel celular-tisular, implicados en las reacciones de oxidación de sustratos y de reoxidación de coenzimas reducidas, fenomenología acoplada al proceso de **fosforilación oxidativa** por la que se genera **ATP**, el más relevante fosfato de alta energía. Pero, el hierro es además componente de otras enzimas, entre las que destaca la *xantino oxidasa* (con **8** átomos de hierro), implicada en la producción de ácido úrico.

El hierro se almacena como **ferritina** y **hemosiderina** (v. ap. **VIII**) en médula ósea, bazo e hígado, principalmente. Y la deficiencia de hierro afecta a la biosíntesis de neurotransmisores, proteínas y ácidos nucleicos; e induce alteraciones metabólicas, especialmente perturbadoras para el transporte mitocondrial de electrones. Por ello, debe mantenerse un suficiente aporte en la dieta, estimable en **5-6** mg de hierro por cada **1000** Kcal (v. ap. **IV**) que ingresen en el organismo (Beard, **2001**).

*La carencia de hierro, popularmente conocida como **anemia**, que alcanza-afecta a más del 20 % de la población mundial, es una patología que cursa con palidez, inapetencia (anorexia), insomnio, pérdida de energía, bajo nivel metabólico y rendimiento intelectual e insuficiente capacidad inmunitaria.* La deficiencia de hierro es, pues, la causa más común de **anemia**, debida a la depleción de su contenido en los órganos de depósito o/a defectos en la síntesis de **Hb**.

La anemia por inflamación crónica (**ACD**), una de las variantes más frecuentes puede tratarse con éxito bloqueando (v. ap. **X-A2**) un gen **HFE** (Roy y Andrews (**2004**).

La deficiencia de hierro es habitual en los pacientes de **anemia falciforme** (Prasad, **2002**). Su forma más frecuente en el hombre es una **anemia hipocrómica** o **anemia ferropénica**; así llamada por su baja tasa de producción de **Hb**, consecuente al agotamiento de los depósitos de hierro. Entre los animales del entorno doméstico, los cerdos, especialmente sus lactantes, son los más proclives a padecer dicho tipo de anemia (véase ap. **X**). La mayor proporción de hierro en el sistema nervioso se centra en los oligodendrocitos, células indispensables para la producción de mielina (Beard y Piñero, **1998**). Por ello, la deficiencia de hierro induce hipomielinización del sistema nervioso. Investigaciones practicadas en animales desvelan que la deficiencia de hierro en el cerebro antes del destete deteriora el comportamiento y la memoria dejando efectos en parte irreparables (Felt y Lozoff, **1996**); no así, cuando dicha carencia acaece tras el destete (Erikson y cols, **1997**). Por su

parte (Pollitt, 1997) ha detectado desarreglos psicomotores en niños deficientes en hierro; si bien, muchos de ellos, afortunadamente, alcanzaron la normalidad por una suplementación prolongada de hierro.

Por contra, la ingesta excesiva de hierro y/o su almacenamiento masivo pueden causar patologías severas: **hemocromatosis** (v. ap. XIV), **cáncer** y **cardiopatías**. Y genéticamente, una afección metabólica del hierro, como la **hemocromatosis hereditaria (HH)**, que cursa con una exagerada absorción del hierro presente en la dieta, incrementa extraordinariamente su depósito en distintos órganos: hígado > miocardio > páncreas. Actualmente destaca el caso de familias afectas de una mutación en el gen de **hepcidina** (v. ap. V-D), causante de una severa **hemocromatosis juvenil** (Roetto y cols, 2003). En la patogenia de esta afección participa, a su vez, la **hemojuvelina** (v. ap. V-E), una nueva proteína moduladora de la **hepcidina** (Papanicolau y cols. 2003).

II.— Contenido, distribución del hierro y datos aplicativos

El contenido total de **Fe (CTFe)**: es de **5- 8 g (89-143 mM)** en el varón adulto normal de **70 Kg**. El **CTFe** es sensiblemente más bajo en la mujer; y en el recién nacido es tan solo de **70 mg (1,25 mM)** (v. ap. VI-A). Dentro de las células, salvo en los eritrocitos que contienen toda la **Hb**, el hierro se almacena, principalmente, en forma de **mioglobina** (v. ap. VIII-C), **ferritina** y **hemosiderina** (v. aps. VIII-A y B).

A. Distribución del hierro

- 1) **65 %**, hierro de la **hemoglobina** en los hematíes o eritrocitos (v. ap. VII-E).
- 2) **25 %**, almacenado en el *sistema retículo endotelial (SRE)* del hígado, bazo y médula ósea en forma de **ferritina** y **hemosiderina** (v. ap. VIII-A y B).
- 3) Casi un **10 %**, en la **mioglobina** (pigmento muscular); citocromos y diversos enzimas: *peroxidases, catalasas, lipoxigenasas, xantina oxidasa*, etc.
- 4) El resto, comprende la **transferrinemia** o hierro trivalente (**Fe³⁺**) seroplasmático transportado por la, **transferrina** (v. aps. V-B10 y VII-A y B); más alguna otra fracción del hierro correspondiente al denominado “grupo lábil”.

B. Datos aplicativos

El hierro, **Fe**, es un elemento metálico de transición, con peso atómico, **55,85**; número atómico **26**. Isótopos radiactivos: ⁵⁵Fe (2,6 años) ; ⁵⁹Fe (45 d) ; ⁵²Fe (8,2 h).

Cálculo: mg/dL x **179** = mM/L; mM/L x **5,6** = mg/dL

IV.— Fuentes en la naturaleza (Tabla 1)

Hay dos formas importantes de hierro: **orgánico**, mayoritariamente **hierro hemínico**, abundante en carnes, pescados y aves; e **inorgánico**, en los vegetales, sobre todo en cacao, legumbres (garbanzos, lentejas, alubias, habas), pipas de girasol y de calabaza; pistacho, sésamo, perejil (v. tabla 1).

Tabla 1.— Contenido en hierro por 100 g de porción comestible

Animales	mg	Vegetales	mg
Almejas, chirlas	26,00	Cacao	12,00
Mejillón	24,00	Garbanzos	7,20
Cerdo (riñones)	13,00	Pipas de girasol y de calabaza	7,00
Ostras, caviar	18,00	Lentejas, alubias, habas	7,00
Cordero (riñones)	10,00	Copos de maíz	6,70
Huevo	8,00	Almendras (sin cáscara)	4,40
Pollo (riñones)	7,90	Pastas de té, pure de patata	4,00
Ternera (riñones)	5,00	Coco	3,60
Bacalao seco	3,60	Acelgas, trufa	3,50
Besugo, caballo, ternera	3,00	Uva pasa	3,30
Buey (carne)	2,90	Grelos	3,10
Cordero, jamón york	2,70	Espinacas, higos secos	3,00
Cerdo (carne, jamón)	2,50	Ciruela seca	2,90
Chorizo, gambas, pavo, pato	2,00	Berro	2,50
Arenque ahumado	1,80	Haba fresca	2,30
Calamares y similares	1,70	Cacahuets, pan integral	2,20
Butifarra, salchicha fresca	1,60	Dátil seco, nueces, piñones	2,10
Atún, gallina	1,50	Guisantes frescos	1,90
Sardina fresca	1,20	Avellanas (sin cáscara)	1,70
Yogurt de fruta	1,10	Granada, magdalenas, pasta	1,50
Conejo, merluza, leche de vaca	1,00	Zanahoria	1,20
Anchoas	0,90	Moras	1,00
Queso Manchego	0,80	Miel	0,50
Pollo	0,70	Mermeladas con azúcar	0,20

IV-A.— Requerimientos dietéticos (RDA: 1989)

Tabla 2.— Requerimientos diarios de hierro en humanos

Grupos	Edad (años)	mg	mcmol
*Lactantes (> 6 meses)		10	180
Niños	1-10	10	180
Adolescentes:			
Muchachos	>11	10-12	180-215
Muchachas	>11	15	270
Adultos:			
Varones		10	180
Mujeres		15	270

* Durante los 6 primeros meses de vida, los niños en lactancia natural cubren sus necesidades en hierro con la leche materna. Y sinó, con preparados o fórmulas con un contenido en hierro de 4-12 mg/L, recomendadas por la Sociedad Americana de Pediatría. No es recomendable la lactancia exclusiva con leche de vaca en los primeros 10 meses, por su pobreza en hierro y porque hasta puede resultar lesiva para el segmento gastrointestinal del niño. Sin embargo, en los niños de corta edad continúa siendo una gran exigencia el aporte de hierro por absorción digestiva (v. ap. V).

V.— Homeostasis del hierro

La regulación u homeostasis del hierro guarda una relación casi total con su ingreso o absorción por vía digestiva; y lo que es más, la absorción del hierro representa el mecanismo fisiológico fundamental por el que se asegura su normal almacenamiento (v. ap. **VIII**). En cambio, la excreción o eliminación del hierro (v. ap. **IX**) por orina, sudor y renovación por exfoliación de células intestinales representa, proporcionalmente, poco en su homeostasis, excepción hecha de las pérdidas menstruales en la mujer. Asimismo, en los niños de corta edad la aportación exterior del hierro resulta casi tan importante como en la mujer fértil (v. absorción; ap. **V-A**).

Y a nivel genético-molecular se asegura que en la homeostasis están implicadas entre otras moléculas: *ferri-reductasa* (v. ap. **V-B6**) *citocromo- b duodenal* o *dcyt-b* (v. ap. **V-B6**); una proteína *transportadora de metales divalentes (DMT-1)* a nivel intestinal (v. aps. **V-B1, B2**), el gen codificador de **HFE** (v. ap. **XIV**), la hefestina (v. aps. **V-B8, B9**), ferroporfina (v. ap. **V-B8**), hepcidina y hemojuvelina (v. aps. **V- C, D, E**).

A. Absorción digestiva del hierro

Como indicábamos en apartado **III** y tabla **1**, el hierro componente de la dieta se encuentra en dos formas: **hierro orgánico**, especialmente el *hierro hemínico*, de procedencia animal, abundante en moluscos, ostras, carnes de mamíferos (especialmente lomo y carne roja de buey), pescados (atún, salmón, ...) y aves, se absorbe con independencia del **pH**, en alta proporción; y el **hierro inorgánico**, menos absorbible, presente en vegetales, especialmente.

La absorción del hierro inorgánico cursa, principalmente en forma reducida, de hierro ferroso o **Fe²⁺**, efectuándose mayoritariamente en duodeno; en menores proporciones, en yeyuno superior; y apenas, en íleon.

El promedio de la absorción digestiva del **hierro inorgánico** que ingresa con la dieta guarda relación inversa con el contenido en los depósitos de este mineral, previniendo así al organismo tanto contra el déficit como contra la sobrecarga de hierro, para lo cual cuenta con la **hepcidina** (v. ap. **V-D**), una nueva hormona (v. aps. **V-D** y **E**). Normalmente, su grado de absorción suele oscilar entre **10-15 %**. El porcentaje de absorción es notablemente superior en los niños de corta edad (v. ap. **IV**, incluida su tabla), conforme lo exigen sus requerimientos de crecimiento-desarrollo, mientras que en el adulto resulta cuantitativamente más importante, aún, el hierro proveniente de la desintegración de su hemoglobina que el que ingresa por vía intestinal.

A1. Formas reducida y oxidada del hierro

La absorción de hierro inorgánico exige que éste se encuentre en forma soluble, circunstancia que resultará *favorecida* por: **1**), un **pH** ácido gracias al **HCl** gástrico que desagua en la primera porción del duodeno, facilitando su ionización y consiguiente solubilización: el proceso se inicia en el estómago, previa liberación del **Fe** de los alimentos por acción del ácido clorhídrico (**HCl**), ionizándose a su estado ferroso, **Fe²⁺**, que es la forma más apta para su absorción; **2**), la formación de complejos solubles con los ácidos ascórbico, pirúvico, láctico, cítrico, málico, succínico, ciertos aminoácidos: cisteína, metionina, valina, lisina e histidina; así como los dipéptidos y tri péptidos, que contienen algunos de los aminoácidos recién citados.

Concretamente, el ácido ascórbico (vitamina **C**) incrementa la biodisponibilidad del hierro inorgánico, sobre todo del **Fe²⁺**: experimentalmente, se demostró que la incorporación del hierro por vía digestiva es cuantiosa en las ratas inyectadas con dosis variables de ácido ascórbico (Gandarias). Tal efecto favorable podría atribuirse a que el ácido ascórbico y, en general cualquier ácido, impiden la tendencia de los fitatos, quelatos y taninos a la formación de compuestos insolubles que restringen notablemente la absorción gastrointestinal del hierro.

*La medida más natural y conveniente para potenciar la pobre absorción del hierro inorgánico de los alimentos se consigue incluyendo en su ingesta productos ricos en **hierro hemínico** o **hierro orgánico** (carnes, pollo, pescado, moluscos); esta asociación es practica habitual, al tomar un plato de legumbres (alubias, lentejas,...) seguido de otro de carne, pescado. Y lo más fácil aún para conseguir el beneficio deseado, lo es una paella con pollo, o mariscos; o un plato de arroz con almejas,...*

Una situación contraria es la que, precisamente, acaece en la hipoclorhidria; y más aún, en la aclorhidria, en que se denota una escasa absorción del hierro; concretamente, en el cáncer de estómago y en la anemia perniciosa, procesos clínicos que cursan con una acidez gástrica prácticamente nula, la absorción de hierro es del todo defectuosa.

A2. Rivales en la absorción del hierro

Entre los minerales y oligoelementos, compiten con el hierro los siguientes: **Cu, Pb, Zn, Co, Ca, Cd, Mn y Si**.

Asimismo restringen la absorción intestinal de hierro las siguientes sustancias: oxalatos, quelantes como el **EDTA** (etilendiamino tetraacético), taninos, antiácidos, almidones, ovoalbúmina, arcilla, polifenoles y fosfatos, proclives todos ellos a la formación de compuestos insolubles al **pH** reinante en el intestino delgado.

Y moléculas como los *fitatos*, abundantes sobre todo en cereales no refinados (fibra alimentaria), también obstaculizan la absorción intestinal del hierro y calcio. *Merece resaltarse a este respecto que la ingesta excesiva y prolongada de fibra alimentaria puede restringir significativamente la absorción de hierro y de calcio, induciendo, a largo plazo, anemia e importante déficit de calcio.*

A3.- Fitasa

En nutrición animal, especialmente, los cerditos alimentados con semillas de harina de soja ricas en fitatos acusan una grave restricción de hierro y de fosfato, asunto que el grupo norteamericano de House (**2001**) ha resuelto satisfactoriamente, adicionando la enzima *fitasa* a la ingesta de dichos animales.

B. Mecanismo de absorción del hierro: Identificación de genes

La particularidad o precisión del mecanismo de transporte, de cómo se capta o se absorbe el hierro, venía siendo un asunto muy debatido desde hacía largo tiempo, aunque con pocos avances concluyentes, hasta que se aplicaron técnicas de clonación-identificación *in vivo* de **genes clave**, que han permitido obtener resultados fructíferos y convincentes:

B1. El *Nramp-2* responsable del transporte o captación del hierro en el intestino.

En **1997**, el grupo de investigación de Nancy Andrews clonó un gen **Nramp-2** codificador de una proteína **DMT-1** (“transportadora de metales divalentes-1”) o **DCT-1** (“transportadora de cationes divalentes”), responsable de varias misiones claves: una, del transporte-ingreso del hierro divalente (**Fe²⁺**) a través de la membrana apical de los enterocitos a su citosol (v. ap. **V- B6-B7** y fig. **1**); y otra final, también del transporte-ingreso de hierro divalente (**Fe²⁺**) hasta las mitocondrias de los eritroblastos, células que llevan a efecto la **eritropoyesis** (v. aps. **V- B10** y **VII**). El gen **Nramp-2** pertenece a la amplia familia **Nramp** (“Natural resistance associated macrophage protein”).

B2. Estructura de la DMT-1

La **DMT-1** es una proteína con **12** dominios transmembrana y **561** aminoácidos, actuante como cotransportadora de cationes divalentes por acoplamiento con **H⁺** a favor de gradiente electroquímico; de esta forma, se asegura el cotransporte de cationes divalentes e hidrogeniones (**H⁺**), rebajando estos últimos el **pH** hasta un nivel adecuado para que se mantenga la solubilidad del hierro **Fe²⁺** antes de que se una a las proteínas de los enterocitos. El transporte del hierro corresponde al **IV** bucle intracelular; y las *mutaciones* que afecten a este dominio serán las que realmente comprometan la función de la **DMT-1**.

La **DMT-1** no sólo se encuentra en los enterocitos, sino también en riñón, cerebro, hígado, bazo, médula ósea, miocardio, testículos, mucosa gástrica y pulmones.

Pero, una mutación genética de **Nramp-2** codifica **C185Y**, una variante proteínica de la **DMT-1** que a nivel **185** de su cadena polipeptídica contiene **glicina** en vez de **arginina**. Y, precisamente, una mutación genética codificada del **Nramp2** como la de **G185R** es la que, además, ha permitido identificar la reponsabilidad de una defectuosa captación celular o absorción del hierro tanto por el *ratón microcítico* (**mk**) como por la *rata b* (rata de Belgrado), pacientes ambos roedores de **anemia microcítica hipocroma**. En estos prototipos de roedores, se detectó un defecto en el transporte de hierro, no sólo a nivel de los enterocitos sino también en la transferencia del *hierro trivalente* (**Fe³⁺**) seroplasmático aportado por la *transferrina* hasta los eritroblastos, donde la **DMT-1** lo incorporan, a su vez, a las **mitocondrias**, orgánulos en los que se efectúa la **eritropoyesis** (v. aps. **V-B1** y **VII**).

Ulteriormente, el hierro, de nuevo en forma de *hierro divalente* (**Fe²⁺**) se engarza con los nitrógenos de los grupos pirrólicos del **HEM** o grupo prostético de la **hemoglobina** (v. ap. **VI-E**; fig.3). Y la unión del **HEM** con una proteína tipo *histona* configura la *hemoglobina* (**Hb**) o pigmento de la sangre, cuyo color rojo se debe al hierro; y es, precisamente, este *hierro divalente* (**Fe²⁺**) de la **Hb** el que lleva a efecto su cometido más relevante de: fijación, transporte y cesión del oxígeno, triple función crucial al servicio de la respiración.

B3. Mecanismo de absorción del hierro hemínico.

El hierro **orgánico**, especialmente el *hierro hemínico*, de procedencia animal - abundante en moluscos, ostras, carnes de mamíferos (lomo y carne roja de buey); de aves; y pescados (atún, salmón, ...)- se absorbe, con independencia del **pH** reinante, en la proporción, de un **25 %** o más. Y aunque su mecanismo de absorción no está aún bien establecido, se cita la evidencia de un **receptor/transportador del HEM** o grupo prostético de la hemoglobina (v. ap. **VI**), detectado en las células intestinales *Caco -2* (Worthington y cols, **2001**).

Una vez dentro de los enterocitos (**2**), la **ferroprotoporfirina** (**HEM**) resulta escindido por la acción de una **HEM-oxigenasa**, liberando **Fe²⁺**, que forma parte —junto con el **hierro inorgánico** o **hierro no hemínico**— del denominado *fondo común del hierro* (*Iron pool*) de los enterocitos, al que nos referimos también en los siguientes apartados.

B4. Mecanismo de absorción del hierro no hemínico: Identificación de genes

La absorción del **hierro inorgánico** o **hierro no hemínico** procedente de diversos alimentos y presente en la luz intestinal se absorbe de dos formas distintas: mayoritariamente, como hierro divalente (**Fe²⁺**); y minoritariamente, como **hierro trivalente** (**Fe³⁺**). La absorción de hierro inorgánico o no hemínico resulta escasa, entre **10-15 %** del total que ingresa por aporte de la dieta en el aparato digestivo.

B5. Absorción del hierro divalente.

Hay una situación previa en la que opera la *ferrit reductasa dcyt-b* (fig.1). Para su absorción, el **hierro inorgánico** o **hierro no hemínico**, presente en la luz intestinal, principalmente en su **segmento duodenal**, ha de transformarse previamente del **hierro férrico** o **trivalente** (Fe^{3+}) en **hierro ferroso** o **hierro divalente** (Fe^{2+}). A tal fin cooperan la propia *ferrit-reductasa citocromo-b duodenal* (**dcyt-b**) expresada en las vesículas de la membrana apical con ribete en cepillo de los enterocitos (McKie, 2001) y otros agentes reductores que forman complejos solubles con los ácidos: ascórbico, pirúvico, láctico, cítrico, málico, succínico; con ciertos aminoácidos: cisteína, metionina, valina, lisina e histidina; así como con los dipéptidos y tripéptidos que contienen algunos de los aminoácidos recién citados, contribuyendo todos ellos a la estabilización del hierro ferroso (Fe^{2+}).

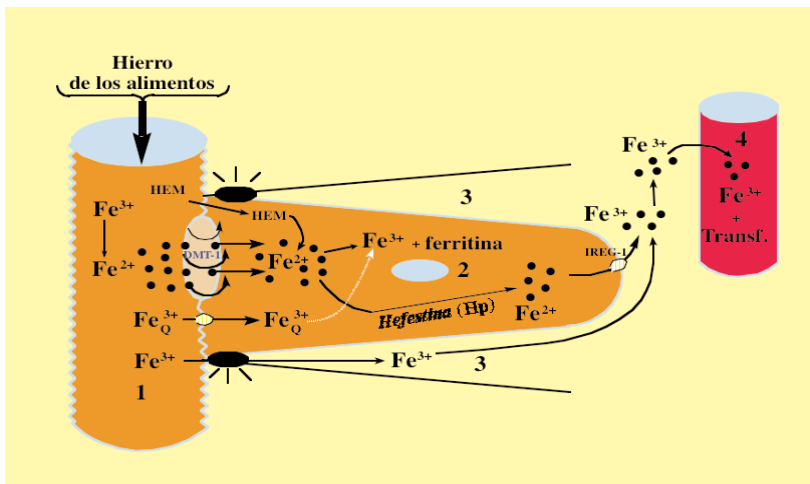


Fig. 1. Diagrama de las etapas de absorción del hierro (consúltese texto)

B6. Primera etapa: Ingreso del hierro divalente (Fe^{2+}) en el citosol de los enterocitos (fig. 1)

A nivel molecular, la primera etapa de la **absorción intestinal** cursa (fig. 1) con el paso del hierro inorgánico divalente (Fe^{2+}) desde la luz intestinal (1), a través de la membrana apical con ribete en cepillo de los enterocitos, hasta el citosol (2) de los enterocitos, mediante la proteína **DMT-1** (“Dimetal transporter protein-1” o *proteína transportadora de metales divalentes- 1*); una proteína de **561** aminoácidos, también llamada **DCT-1** (“Dicationic transporter protein-1”) o *proteína transportadora de cationes divalentes-1* (v. aps. **V-B1** y **B2**), codificada por el gen **Nramp-2**, clonado por Nancy Andrews (1997). La denominación **DCT-1** alude a que esta molécula es apta para transportar no sólo el Fe^{2+} , sino también otros cationes divalentes: **Cu**, **Zn**, **Mn**, **Ni**, **Co**, **Cd**...; el **Cu**, especialmente. El Fe^{2+} ingresado en el citosol forma parte de un *fondo común del hierro* (iron pool), del que también tratamos en la segunda etapa de absorción.

Una vez dentro del enterocito, el hierro se combina con la **apoferritina** generando **ferritina**, una proteína de almacenamiento (v. ap. **VIII**).

B7. Segunda etapa (fig.1).

Con su acceso al plasma intersticial o medio interno, el hierro logra, ya, su absorción efectiva.

Tanto el hierro orgánico hemínico como el hierro inorgánico ingresados en los **enterocitos** entran a formar parte componente del denominado *fondo común del hierro* (*iron pool*) de estas células intestinales.

En esta segunda etapa de absorción intestinal, el hierro sale de los *enterocitos* (2) a través de su membrana basolateral hasta el *plasma intersticial* (3) o medio interno, del modo siguiente: el hierro divalente (Fe^{2+}) para salir de los enterocitos (2) ha de oxidarse previamente, convirtiéndose de Fe^{2+} en Fe^{3+} por efecto (Vulpe y cols, 1999) de una *ferrioxidasa*, denominada **hefestina** (**Hp**). Tras este efecto, el Fe^{3+} es ya apto para su conducción por la **ferroportina 1** (Donovan y cols, 2000), también denominada **IREG 1** (McKie y cols, 2000), a través de la membrana basolateral de los enterocitos, alcanzando el *plasma intersticial* (3) o *medio interno*, con lo que *se consuma así la absorción o asimilación efectiva del hierro*.

La **Hp** es una proteína de 1157 aa, análoga a la **ceruloplasmina**, pues contiene 6 átomos de cobre (v. **COBRE**, ap. **IX-E**) y convierte también el **hierro divalente** (Fe^{2+}) en **hierro trivalente** (Fe^{3+}). Un defecto del gen de **Hp** frustra dicha conversión de Fe^{2+} en Fe^{3+} , motivando un defecto clave en la absorción intestinal del hierro que describimos en el apartado siguiente.

En suma, el hierro ingresa, mayoritariamente, como Fe^{2+} desde la luz intestinal (1) al citosol de los enterocitos (2) a través de su membrana apical con ribete en cepillo; pero, sale como Fe^{3+} de los enterocitos (2) a través de su membrana basolateral hasta el plasma intersticial (3) o medio interno, que es cuando el hierro ha conseguido, ya, su absorción o asimilación efectiva.

B8. Anemia por mutación genética de Hp

Un defecto del gen de **Hp** codifica una **hefestina** incompetente: una **ferrioxidasa** incapaz de convertir el Fe^{2+} en Fe^{3+} , con lo que se incapacita la salida del hierro (v. fig. 1 y aps. **V-B** y **XIV-B**) desde los *enterocitos* (2) al *plasma intersticial* o *medio interno* (3), frustrándose la consumación efectiva de la absorción del hierro, según explicábamos en el apartado anterior. Tal fallo abocaría, consecuentemente, a la aparición de una **anemia microcítica hipocroma** (v. ap. **X-A**).

Y análogamente, una mutación del gen de **Hp** es causa en el ratón de la **anemia ligada al sexo** (**sla**), caracterizada como una severa **anemia microcítica hipocroma** (v. ap. **X-A**).

B9. Tercera etapa

Tras su paso al **plasma intersticial** (3), el Fe^{3+} es captado por los **receptores de transferrina** (**TfR**); y seguidamente, la **transferrina** (4) transporta el Fe^{3+} por vía seroplasmática a sus des-

tinios: **órganos de depósito** (hígado, bazo,...), donde funcionan los denominados *reguladores de almacenamiento*; y hasta los **eritroblastos**, donde funcionan los *reguladores eritroides*. A nivel de estas estructuras el hierro trivalente (Fe^{3+}) aportado por la **transferrina** experimenta la acción de *ferri-reductasas* que lo convierten en Fe^{2+} , para que la **DMT-1** lo incorpora en los hepatocitos y otras células de los demás órganos de depósito; y asimismo, incorporarse en las mitocondrias de los **eritroblastos**, donde cunde la **eritropoyesis** (v. aps. **V-B1** y **VII**).

En las células de las **criptas de Lieberkühn** del duodeno se expresan las mutaciones de la proteína **HFE** (v. ap. **XIV**) y de otras proteínas génicas (v. ap. **XIV** y su tabla) en los pacientes de **hemocromatosis hereditaria (HH)**, patología genético-metabólica, caracterizada por un creciente almacenamiento excesivo de hierro (v. ap. **XIV**).

En condiciones normales, el gen codifica la proteína **HFE** (v. ap. **XIV**), que denota una gran avidez por los *receptores de transferrina (TfR)*, que es la proteína seroplasmática transportadora del Fe^{3+} , compitiendo-recortando la apetencia de la **transferrina** por sus propios receptores (**TfR**). De este modo, logra frenarse el creciente almacenamiento excesivo de hierro, característico de la **hemocromatosis** (v. ap. **XIV**). Experimentalmente, la delección de dicho gen (Rothenberg y Voland, **1996**) induce, análogamente, una sobrecarga intracelular del hierro semejante a la de la propia **hemocromatosis hereditaria (HH)**, descrita en el apartado **XIV**.

B10. Absorción del hierro férrico o hierro trivalente (Fe^{3+}). El fondo común del hierro

Este proceso, descrito por Conrad y Umbrecht (**1998**) y revisado por Umbreit, Conrad y cols (**2001**), es minoritario. El hierro trivalente (Fe^{3+}) que permanece soluble en el estómago - gracias al pH ácido que presta el clorhídrico secretado por las células parietales u oxínticas - resulta *quelado* por las mucinas gástricas (glicoproteínas protectoras) y pasa al duodeno, a cuyo nivel cunde su máxima absorción, mediante el paso del Fe^{3+} desde la luz intestinal (**1**) a los enterocitos (**2**) a través de su membrana con ribete en cepillo, gracias a la interacción de la **mobilferrina** con la **β 3-integrina** de la que se sirve como de un vehículo-conductor para su travesía. Una vez en el citosol, el Fe^{3+} se asocia a un complejo de **520 kD** denominado **paraferritina** que contiene **integrina**, **mobilferrina** y una *flavínmonooxigenasa*. Este complejo opera como una *ferri-reductasa*, que convierte el **hierro trivalente (Fe^{3+})** en **hierro divalente (Fe^{2+})**, entrando a formar parte del *fondo común del hierro* (iron pool) de los *enterocitos*, disponible, ya, para ulterior formación de compuestos tipo **HEM**, como el grupo prostético de la **hemoglobina** (v. ap. **VI-E**), y de otros **HEM**- compuestos hemínicos.

C. Mecanismo regulador. Tándem apoferritina-transferrina

La penetración de hierro en los enterocitos obedece a las normas que rigen los procesos de transporte activo (v. ap. **V-A**). El hierro que ingresa en los enterocitos activa la producción de una proteína denominada **apoferritina**, a la que se une en parte, formando **ferritina**, un complejo de almacenamiento (v. ap. **VIII**). El resto de apoferritina así como el excedente de ferritina no convertido en **transferrina** se eliminan, a causa de procesos exfoliativos de la mucosa duodenal. El equilibrio del **tándem apoferritina - ferritina** es dinámico. Recalquemos que la

absorción del hierro aumenta en proporción a sus necesidades, influyendo directamente su concentración en los enterocitos. El hombre y los animales carenciados por hemorragias, o los que padecen anemia hipocrómica o ferropénica, absorben altas proporciones de hierro (hasta un 20 % del aportado por la dieta) frente al 5-10 % de los seres normales. Y al contrario, cuando el contenido de hierro en los enterocitos es normal o elevado su absorción está restringida.

Los niveles de hierro y **transferrina** son notablemente elevados en el líquido cefalorraquídeo de los cerebros perinatales (Beard y Piñero, 1998). El cerebro parece obtener hierro principalmente a través de **transferrina** de las células endoteliales microvasculares (Connor y Benkovic, 1992). Las mayores concentraciones de hierro en el s. n. c. se localizan en los ganglios de la base (globus pallidus, núcleo caudado, putamen y substantia nigra).

El **tándem apoferritina-ferritina** operaría como un *mecanismo regulador* para impedir una absorción de hierro desproporcionada e inconveniente. Aunque este problema dista aún de resolverse, hay ciertas novedades científicas muy sugestivas a partir del descubrimiento de la **hepcidina**, un polipéptido regulador del que tratamos en el apartado inmediato.

D. La hepcidina, hormona mediadora entre necesidad de hierro y su absorción; y activadora-potenciadora del sistema inmunológico

Park y cols (2001) identificaron en sangre y orina la **hepcidina** o **HAMP** (“hepcidin antimicrobial peptide”), un polipéptido antimicrobiano y antifúngico de 25 aminoácidos, con predominante expresión génica hepática. *La hepcidina ejerce el siguiente doble efecto sobre el hierro circulante*: su restricción drástica por intensa absorción intestinal más un cuantioso secuestro de hierro por los macrófagos, con la consiguiente merma progresiva de hierro seroplasmático (hiposideremia creciente), hasta surgir una anemia ferropénica de grado variable (v. ap. X-A).

En suma, *por los efectos recién citados, la hepcidina tiende a rebajar los niveles de sideremia y de los depósitos de hierro.*

D1. Situaciones inductoras de la producción-actividad de hepcidina:

1.- En los procesos inflamatorios crónicos, **PIC** (cáncer, artritis...) se multiplica extraordinariamente la producción de **hepcidina**, con su doble efecto de restricción drástica de la absorción intestinal de hierro y cuantioso secuestro de hierro por los macrófagos, creándose la *anemia de la enfermedad crónica (AEC)*, una anemia ferropénica (v. ap. A).

2.- El incremento de los niveles de **transferrina (Tf)**, proteína seroplasmática transportadora del **Fe³⁺**, induce una pronta producción hepática de **hepcidina**, con el doble efecto precitado en el punto anterior. Consecuentemente, la sobreproducción de **hepcidina** induciría **anemia**. Incluso, han sido detectados **hepcidinomas** (del Castillo y de Portugal, 2003) hepáticos (adenomas de hígado) causantes de intensa anemia hipocroma refractaria al hierro, que sólo responde satisfactoriamente a la extirpación de esas tumoraciones.

Y lo contrario, un **déficit de hepcidina** o sus **mutaciones genéticas** causarían diferentes tipos de variantes de **sobrecargas de hierro**, que referimos a continuación:

La mutación del gen de **hepcidina 19q** (Roetto y cols, 2003) genera una **hemocromatosis juvenil severa** (v. ap. XIV-A); otro ejemplo es el de la **HFE2B** por mutaciones en el gen **HAMP** codificador de la **hepcidina** (Papanicolau y cols., 2003); y otro, el de los ratones con delección génica de **hepcidina** (Viatte y cols., 2003) que desarrollan una severa sobrecarga de hierro similar a la hallada en la **hemocromatosis hereditaria humana** (v. ap. XIV-A) y a la del ratón mutante **HFE-1**.

Una variante extra del ingreso de hierro es su *anclaje en los fagocitos de la capa submucosa intestinal* y en la *red de linfáticos regionales*, sobre todo cuando acceden al intestino altas y repetidas proporciones de este mineral, lo que se interpreta como una *activación-potenciación del sistema inmunológico ejercida por la hepcidina*.

E. La hemojuvelina (HJV), una nueva proteína que contrarresta la acción de la hepcidina

El gen de la **HFE-2** encauza la producción de **hemojuvelina (HJV)**, una proteína de **426** aminoácidos. Papanikolau y cols (2003) identificaron el gen de la **hemojuvelina (HJV)** en el cromosoma **1q21 (HFE2A; 602390)**: la **HJV** mutante **G320V** contrarresta la actividad de la **hepcidina**, inactivando su función característica (v. ap. precedente, V-D) de restringir la absorción intestinal de hierro y activar el efecto de los macrófagos que lo atrapan (v. ap. V-D y X-A), con lo que se aboca a la **hemocromatosis juvenil** (v. aps. V-D, E y XIV-A), dolencia muy extendida en Grecia

Aunque sobre la regulación de la **HJV** por la **hepcidina (HEP)** no haya una clara definición funcional, entendemos que la **hepcidina tiende** a producir **hiposideremia**, mientras que la **hemojuvelina tiende** a producir **hipersideremia**, según lo indican las flechas adjuntas:



VI.— Circulación del hierro por la sangre

A. Sideremia (SI)

El hierro, sale (v. fig 1) a través de la membrana basolateral de los enterocitos (2) al líquido intersticial (3), cruza la pared capilar (v. fig 1 y ap. V-B9) y se incorpora al plasma sanguíneo (4), en donde por acción de la **ceruloplasmina** resulta oxidado hasta su forma férrica, **Fe³⁺**, uniéndose en la proporción de **2:1** a la **transferrina (Tf)** o **siderofilina**, una **β₁**- globulina de **80 kD** que lo transporta a los depósitos (hígado, bazo,...) y eritroblastos de la médula ósea; a este nivel, el **Fe³⁺** ha de convertirse nuevamente en **Fe²⁺**, propiciando la **eritropoyesis** y la **biosíntesis de hemoglobina** (Blacque Belair y cols, 1991). Este hierro férrico (**Fe³⁺**) o hierro seroplasmático, comunmente conocido como **sideremia (SI** o “Plasma Iron”), alcanza una concentración media

de **120 mcg/dL** en el hombre y de **105 mcg/dL** en la mujer (v. ap. **VI**), mostrando un ritmo circadiano con valores máximos desde la madrugada hasta media mañana; y mínimos, desde media tarde hasta el anochecer. Este ritmo se altera por el estrés y la fatiga; e incluso, se invierte en los trabajadores nocturnos.

Hay variaciones fisiológicas de la sideremia, anotándose valores medios elevados en el recién nacido que superan los **200 mcg/dL**. Por el contrario, la sideremia desciende en la mujer gestante a partir de los **4 meses** de embarazo.

A1. Variaciones patológicas:

Aumentos:

Anemias hemolíticas.
 Anemias megaloblásticas consecuentes a carencias de vit. **B12** y/o ácido fólico.
 Talasemia.
 Hemocromatosis.
 Hepatitis.
 Leucemias agudas
 Nefritis
 Estrógenos y Contraceptivos orales.
 Intoxicaciones agudas por terapia férrica excesiva.
 Transfusiones repetidas.

Descensos:

Anemias ferropénicas.
 Hemorragias reiteradas en distintos lugares (digestivas, urinarias, respiratorias).
 Malabsorción.
 Procesos inflamatorios y cancerosos.
 Nefrosis.

La transferrina distribuye hierro por todo el organismo: a los eritroblastos de la médula ósea, principalmente, y en menores proporciones a los hepatocitos y linfa. Así, el hierro accede por endocitosis a través de los receptores de membrana de los eritroblastos de la médula ósea, cuyas mitocondrias lo aprovechan incorporándolo a la **protoporfirina III**, en el curso de una reacción catalizada por una *ferroquetalasa*, (v. ap. **VI-E**) para completar la síntesis de **ferroprotoporfirina** o **HEMO**, o grupo prostético de la **Hb** (fig. 3). Así, más del **75 %** del hierro inorgánico se convierte prontamente en hierro orgánico o hierro hemínico que se une a las proteínas correspondientes para generar **hemoglobina** y **mioglobina**. El hierro inorgánico se *aprovecha*, además, para formar hemosiderina, citocromos y enzimas no hemínicos o proteidos ferrosulfurados. La porción de hierro excedente se almacena en forma de **ferritina** (v. ap. **XI-A**). Asimismo, en las hembras gestantes la transferrina aporta hierro a la **placenta**, desde donde pasa al plasma sanguíneo distribuyéndose por los tejidos del feto. En los últimos meses de la gestación, el traspaso de hierro al feto se estima en **2-4 mg** diarios, lo que significa una pérdida significativa para la madre.

B. Receptores de transferrina (TfR)

Están situados en hoyitos de la membrana de eritrocitos y de otras células en los que anclan las moléculas de transferrina, aportando hierro que, posteriormente, la proteína **DMT-1** (v. ap. **IV-B1**) despacha a las **mitocondrias** de los **eritroblastos**, células inmaduras precursoras de los **eritrocitos** o **hematíes**. La estructura de estos receptores es un dímero glicoproteico de **90 kd** con sus dos polipéptidos interconectados por puentes disulfuro. El gen de estos receptores ocupa un *locus* situado al final del brazo largo del cromosoma **3**.

B1. Variaciones fisiológicas de la transferrina

Los valores de **transferrina** son bajos en el neonato y anciano, aumentando a partir de los **6 meses-1 año**. En todo caso, en el líquido cefalorraquídeo de los neonatos los niveles de hierro y transferrina son altos (Cornforth. et al., **1982**)

B2. Variaciones patológicas de la transferrina

Aumentos:

Hiposiderosis por diversas causas (malabsorción, sangrías reiteradas y otras).

Síndrome porto-cava (cirrosis).

Contraceptivos orales y medicación prolongada de estrógenos.

Descensos:

Nefrosis.

Hipoproteinemia global por dieta hipoproteica.

Procesos infecciosos y tumorales malignos.

Insuficiencia hepática severa.

Atransferrinemia congénita.

Terapia esteroidea prolongada (corticosteroides, sexosteroides).

C. Capacidad total de fijación del hierro (CTFH)

Conocida internacionalmente por el anagrama **TIBC** (“Total Iron Binding Capacity”) o *Capacidad total de fijación de hierro (CTFH)*, se valora en suero la cantidad de hierro que puede fijar la transferrina. Su valor normal ronda entre **300 - 360 mcg/dL**; valor medio, **330 mcg/dL**) de suero.

Normalmente, la *saturación de la transferrina (STf)* dista de ser completa, pues sólo fija entre **35-40 %** de cuanto es capaz. Según un ejemplo, la **STf** resulta de dividir el valor de la **side-remia: 120 mcg/dL**, como valor medio en el hombre; y de **105 mcg/dL**, en la mujer por el de la **TIBC(330 mcg/dL**, como valor medio):

$$\text{STf} = \text{SI} \times 100/\text{TIBC} = 120 \times 100/330 = 36 \% \text{ de saturación}$$

A la **STf** se le conoce también como *capacidad no saturada de fijación del hierro (CNSFH)*; y también, por el anagrama internacional **UIBC** («Unsaturated Iron Binding Capacity») o *Capacidad de fijación del hierro insaturado (CFHI)*.

Por tanto:

$$\text{SI} + \text{CNSFH} = \text{CTFH} \quad \text{o} \quad \text{SI} + \text{UIBC} = \text{TIBC}$$

D. Ferritina sérica como índice de sobrecarga de hierro

Sus valores normales son: **120** mcg/dL en hombres y **105** mcg/dL en mujeres. La importancia de su presencia en suero o plasma merece anticiparse en esta sección, ya que es un índice específico del nivel de los depósitos de hierro.

D1. Variaciones fisiológicas de la ferritinemia

Valores elevados en el neonato hasta los **6** meses-**1** año, descendiendo a partir de esta edad hasta los **8-10** años en que se alcanzan niveles como los del adulto. Valores más bajos en la mujer hasta la menopausia, exclusive.

D2. Variaciones patológicas de la ferritinemia

Por sobrecarga de hierro, la **ferritina** puede alcanzar concentraciones enormes: de **1.000-2.500** mcg/dL en pacientes sometidos a cuantiosas transfusiones; y hasta de **5.000** mcg/dL en pacientes que acumulan excesivas proporciones de hierro (hemocromatosis, hemosiderosis). Para más detalles, consúltese los apartados **XI-A y B**, **XVI** y **XVII**.

Aumentos

Procesos infecciosos y cancerosos.
Anemias hiposiderémicas.
Enfermedad de Hodgkin.
Hepatitis.
Alcoholismo.
Artritis reumatoide.

Descensos

Anemias hiposiderémicas.
Hiposideremia del embarazo en gestantes con carencia en hierro.
Malabsorción.
Hemodializados.

E. Hemoglobina (Hb). El hierro de los hematíes

La hemoglobina, **Hb** (v. fig. 2), es una hemoproteína de **64,5 kD**, constituida como todas ellas por un grupo prostético, el **hem** o **hemo** y un grupo proteico, la **globina**. La *biosíntesis* de la **Hb** se efectúa en los *eritroblastos* o eritrocitos (hematíes) inmaduros.

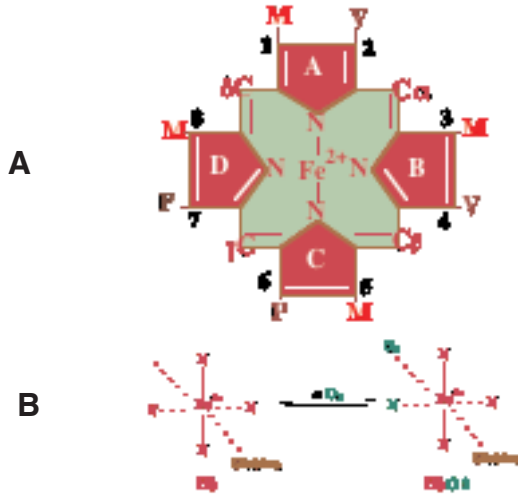


Fig. 2.— En A, **ferroprotoporfirina** o **HEM**: 1,3,5,8-tetrametil 2,4-divinil 6,7-dipropionil-ferroporfirina. **M**, metílico; **P**, propiónico; **V**, vinílico. En **B**, diagramas de hemoglobina (**Hb**) y oxihemoglobina (**HbO₂**), con flecha de interconversión entre ellas por efecto del **O₂**.

Biosíntesis del HEM

El **HEM** inicia su proceso de síntesis (v. fig. 3) con estas dos reacciones: 1), formación de **delta-aminolevulinato** por reacción entre **glicina** y **succinil-CoA**, en operación catalizada por la **delta-levulinatosintetasa**, actuando como coenzima el **piridoxalfosfato**; y el **Mg²⁺** como cofactor; y 2), formación de **porfobilinógeno (PBG)** por conversión de dos moléculas de delta-amino-levulinato en una de **PBG**, en operación catalizada por la **delta-aminolevulinato deshidrogenasa** o **porfibilinógeno sintetasa (PBGS)**.

La unión entre cuatro porfobilinógenos (**4 pirroles**) genera el **uroporfirinógeno III**, a partir del cual se forma **coproporfirinógeno III**. La cooperación entre la **uroporfirinógeno III sintetasa** y la **uroporfirinógeno I sintetasa** genera, finalmente, **protoporfirina IX**, molécula que gracias a la acción catalítica de una **ferroquetalasa** fija un átomo de **Fe** a sus nitrógenos pirrólicos generando el grupo prostético **HEM** o **ferroprotoporfirina**. Ulteriormente, la unión de **HEM** más globina forma la **hemoglobina, Hb**.

La fijación de oxígeno por la **Hb** es proporcional a la tensión del **O₂** presente, alcanzando, por ello, un máximo de **1,34 ml de O₂/g de Hb**, alcanzando en sangre arterial oxigenada y a nivel pulmonar una concentración de **O₂** del **20 %**. Y por el contrario, a nivel periférico, en que la tensión de **O₂** es mínima, la **HbO₂** se disocia en **Hb** y **O₂**, aprovisionando de este gas a los tejidos, con lo que la sangre arterial se transforma en sangre venosa, con una proporción de **O₂** entre **14-15 %**.

ro en forma ferrosa o divalente (Fe^{2+}) puede fijar, transportar y ceder O_2 . La proporción de **Hb** en sangre es de # **14-15 g/dL** en el hombre y de **13-14 g/dL** en la mujer, lo que totaliza **750 g** en los **5** litros de sangre del hombre; algo menos en la mujer, que totaliza unos **600 g** en sus **4,5** litros de sangre. El hierro de la **Hb** entra en la proporción de **0,334 Fe %**, con lo que asciende a **2,55 g** en el hombre y **2 g** en la mujer. Por tanto, el grueso del hierro presente en los hematíes o eritrocitos como hierro (Fe^{2+}) **hemínico**, componente del grupo prostético de la **Hb**, representa en el hombre # **65 %** del **CTFe** (v. ap. **II**); algo menos en la mujer, # **60 %**.

Este hierro, que se halla en forma reducida, Fe^{2+} , dota a la **Hb** de la *insustituible cualidad de fijar, transportar y ceder oxígeno, lo que representa la infraestructura bioquímica esencial de la respiración.*

La duración de la vida de los eritrocitos o hematíes es muy variable: desde **204** días, en pollos y patos a **140-150** días en rumiantes y équidos; y unos **120** días en humanos. Al final de esos plazos, los eritrocitos son fagocitados, principalmente, en bazo e hígado, catabolizándose la molécula de **Hb** con liberación del hierro que se une a la **transferrina sérica**, distribuyéndose por todo el organismo. Una gran proporción de este hierro es reaprovechado por los eritroblastos para nuevos procesos de síntesis de **Hb**.

Pruebas básicas de laboratorio para diagnóstico de anemias

1.-Valores hematimétricos

VCM (Volumen corpuscular medio). Normal, **82-92** micras cúbicas:valor específico para diferenciar las anemias: normocítica, macrocítica y microcítica.

HCM (hemoglobina corpuscular media). Normal, **27-32** pg.

Valores < **27** pg, **anemia microcítica**.

Valores > **35** pg, **anemia macrocítica**.

CMHC (Concentración media de hemoglobina corpuscular). Normal, **32-36 %**

Valores < **32 %**, **anemias normocrónica e hipocrónica**.

Valores > **36 %**, **anemia hiperocrónica**.

2.- Recuento de hematíes

Mujeres: 4,5-5 millones/mm³.

Hombres: 5-5,5 millones/mm³

3.- Hemoglobina:

Mujeres: 13-14 g/dL

Hombres: 14-15 g/dL

4.- Valor hematocrito

Mujeres: 42 %

Hombres: 47 %

5.-Reticulocitos

Niños: 2- 6 %

Hombres: 0,5- 2 %

6.- Ferritina sérica

Mujeres: 105 g/dL.

Hombres:120 g/dL

7.-Transferrina.- Porcentaje de saturación

Mujeres: 35 %

Hombres:35 %

8.- Capacidad total de fijación de hierro (CTFH o TIBC)

Mujeres: 300-360 mcg/dL

Hombres: 300-360 mcg/dL

9 .- Reticulocitos. Hierro sérico (SI)

Mujeres: 105 mcg/dl.

Hombres: 120 mcg/dL

F. Mutaciones genéticas de la hemoglobina: Anemia falciforme

Se distinguen varios tipos de hemoglobinas con defectos estructurales, de los que transcribimos los tres siguientes: **HbC**, **HbE** y **HbS**, todas ellas por mutaciones genéticas que afectan a las cadenas de beta-globina.

La mutación genética en la **HbC** corresponde a la posición **6**, con sustitución de **glutamina** por **lisina**. La mutación genética de la **HbE** afecta a la posición **26**, con sustitución de **glutamato** por **lisina**. La mutación de la **HbS** se describe a continuación, bajo el título de:

Anemia falciforme o anemia drepanocítica, hemoglobinosis S

Es una anemia hemolítica crónica de carácter genético que afecta a la raza negra. Esta patología resulta de una mutación de la **hemoglobina S**, en la que a nivel **6** de sus *cadena polipeptídicas beta*, la **valina** sustituye al **glutamato** con lo que la **HbS** se torna menos soluble que la hemoglobina normal o **HbA**, precipitando fácilmente en cristales alargados que deforman la figu-

ra de los hematíes o eritrocitos adquiriendo un característico *aspecto de hoz* y una *fragilidad* acusada; de ahí, sus títulos respectivos de **anemia falciforme** y **anemia drepanocítica**. Tal deformación de los eritrocitos causa alteraciones circulatorias en la red capilar; y consecuentemente, una baja capacidad de oxigenación tisular (Arilla, **1997**). En suma, resulta sensiblemente afectado el intercambio gaseoso a nivel capilar, comprometiendo la oxigenación tisular; y por tanto la capacidad para realizar ejercicios físicos intensos y/o sostenidos. Esta situación se agrava en zonas geográficas altas con atmósferas hipobáricas, donde la presión de oxígeno ambiental disminuye progresivamente a medida que aumenta la altitud. Por ello, es obligado informar de este riesgo a los pacientes de dicha patología.

Se distinguen dos variantes principales de **anemia falciforme**: *homocigótica* y *heterocigótica*. La *variante homocigótica*, menos frecuente, de carácter grave, intensamente hemolítica, cursa con hipohemoglobinemia y reticulocitosis, a lo que se asocia un cuadro aparatoso de isquemia, trombosis repetidas, obstrucciones microcirculatorias consecuentes a la rigidez de sus hematíes que entorpecer su circulación por los capilares, causando crisis vasoclusivas e infartos diversos: pulmonares, esplénicos, mesentéricos, abdominales (con vómitos repetidos) y repercusiones en distintos territorios: sistema nervioso central, afectando a diversos pares craneales, síndrome doloroso del dorso de manos y pies, artrosis diversas, necrosis osteoarticulares...

Otros rasgos frecuentes y también destacados son los siguientes: retardo-deterioro del crecimiento y desarrollo, hipogonadismo masculino, hiperamonemia, deficiente inmunidad celular y pobre adaptación a la oscuridad, que mejoran en muchos casos por suplementos con sales de zinc (Gandarias y Sabino, **2002: ZINC**, aps. **I** y **X-C**). De hecho (Prasad, **2002**), ha constatado una frecuente deficiencia de zinc en pacientes de anemia falciforme. Y también se han detectado en gran número de estos pacientes altos niveles de **homocisteinemia**; esto constituye un serio **factor de riesgo cardiovascular**, que suele acompañarse de deficiencias en **B6**, **folato** (vit. **B9**) y **B12**, vitaminas todas ellas que previenen contra la **hiperhomocisteinemia** (Gandarias y Sabino, **2000: COBALTO (Co)-VITAMINA B12 Y FOLATO**, ap. **VI-C**). Y como contraprueba, resalta felizmente el hecho de que la **situación hipercisteinémica**, en una gran proporción de estos pacientes, responde favorablemente al aporte asociado de **B6**, **B9** y **B12**.

La variante **heterocigótica (Hb AS)**, más frecuente, no grave; cursa con **hipostenuria** y aunque sus eritrocitos son falciformes no acusa hemólisis

G. Laboratorio

Células en hoz o falciformes; *valor hematócrito* < **30**, por la severa anemia hemolítica Poiquilocitosis, anisocitosis; cuerpos de Howell-Jolly, policromatofilia. **Hemoglobina** < **10** g/dL. Reticulocitos: en torno al **10** %; leucocitosis, trombocitosis, salvo durante las crisis vasoclusivas en que se denota **trombocitopenia**. *Incrementos en la actividad fibrinolítica* y del factor **VIII** u **VIIIc** de la coagulación. *Incrementos en la actividad enzimática de lactato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina*. Bilirrubinemia moderada, **2-3** mg/dL. Frecuente **hiperamoniemia**. *Hipoactividad enzimática de la carbonato anhidrasa* de los hematíes y de la *timidín kinasa* en tejido conjuntivo cutáneo, así como notable déficit de colágeno.

Pruebas electroforéticas: predominio de la HbS, ausencia de HbA y proporción normal de HbA2.

La variante *heterocigótica* (**HbAS**), en que coexisten las dos formas de hemoglobina, **A** y **S**, cursa sin hemólisis; y con anemia leve, lo que le hace más tolerable. Es moralmente obligado advertir-resaltar que *el mayor riesgo para estos pacientes es la práctica de ejercicios físicos intensos, ya que sus hemáties no pueden afrontar elevados consumos de oxígeno por su merma de capacidad de oxigenación consecuenta a las defectuosas características morfofuncionales de dichas células.*

HbS- beta talasemia o enfermedad de Coolie

El proceso clínico es dual, por concurrencia genética de **HbS** y de **talasemia beta**, por lo que junto al aspecto falciforme de los eritrocitos se aprecia una anemia microcítica hipocrómica de signo leve.

VII.— Eritropoyesis

Los eritrocitos o glóbulos rojos se generan en el curso de la denominada **eritropoyesis**, complejo fenómeno compensatorio frente a la **hemólisis fisiológica** o *muerte natural de los hemáties*, cuya vida en humanos dura, normalmente, unos **120** días. Y obviamente, la cuantía de la eritropoyesis se multiplica compensatoriamente como respuesta a las eventuales pérdidas de sangre por hemorragias.

La asociación vitamina **B12-folato** (v. Gandarias y Sabino, **2.000: COBALTO (Co)-VITAMINA B12 y FOLATO**, ap. **VI-E**) coparticipan en el proceso de metilación generadora del nucleósido **timidina**, molécula clave para la biosíntesis de **DNA**, contribuyendo a la **eritropoyesis**; y colaboran, además, en la biosíntesis de *purinas y pirimidinas* (**adenina, guanina, citosina, metilcitosina, uracilo, timina**), componentes de los ácidos nucleicos (**RNA y DNA**), favorecedores de la formación celular y de su funcionalismo, especialmente en sus aspectos genéticos y de biosíntesis de proteínas.

Y por contra, *la deficiencia en ambas vitaminas y/o simplemente en una de ellas deterioran los procesos de división celular y consiguiente maduración, motivando una detención de la eritropoyesis a niveles de inmadurez celular en la médula ósea, con megaloblastos, apareciendo en sangre un anemia macrocítica.*

La **eritropoyetina**, activa como lo indica su nombre, la **eritropoyesis** o elaboración de glóbulos rojos (eritrocitos). Esta hormona, producida mayoritariamente en el riñón y en menor escala en el hígado, es una glicoproteína rica en **glucosamina** y **ácido siálico**. La anemia y la hipoxia estimulan la producción de eritropoyetina. La intensa administración de eritropoyetina en el tratamiento de la anemia ocasionada por tumoraciones y/o radioterapia y quimioterapia es causa de una alta incidencia de trombosis (Xagena, **2003**). La **eritropoyetina** es muy codiciada como *doping* en los deportes, especialmente en el ciclismo.

A. Células progenitoras. Línea eritroblástica

Los **proeritroblastos** (eritroblastos primitivos) o **megaloblastos**, así denominados por su gran tamaño, son las primeras células (nucleadas) que surgen durante el primer mes de la vida fetal en el mesénquima del **saco vitelino**, conformando los llamados **islotos sanguíneos**.

Posteriormente, a partir de los **40-50** días de embarazo, el **hígado** se erige como el órgano hematopoyético principal de la vida embrionaria-fetal, gestándose los **eritroblastos definitivos**, transformables, ya, en eritrocitos o hematíes (glóbulos rojos no nucleados). Hacia el **IV - V** mes de vida fetal, compiten, aunque a distancia, con el **bazo** y los **órganos linfoides**. Y es al final de la gestación, cuando decrece el protagonismo del hígado en la **hematopoyesis**, asumiéndolo en forma creciente la **médula ósea**. Por último, tras el parto, cesa el hígado en esta misión y es la médula ósea el único órgano dotado de **plena función hematopoyética**, con capacidad para generar hematíes o eritrocitos, granulocitos y plaquetas.

En la **línea eritroblástica** se suceden las siguientes células de la *serie roja* :

Proeritroblasto → *eritroblasto basófilo* → *eritroblasto policromatófilo* → *eritroblasto acidófilo* → *reticulocito* → *eritrocito o hematíe* (globulo rojo).

La deficiencia de hierro afecta con más frecuencia a recién nacidos, niños de corta edad, personas seniles, mujeres embarazadas y más aún a las que amamantan a sus hijos.

Marcador de la eritropoyesis

Se obtiene midiendo, fluorimétricamente, en *sangre total* (Labbe y Rettmer, 1987) la relación entre *Zinc-protoporfirina* y *HEM*, **ZnPP/HEM**. El aumento de esta relación significa un acúmulo de **ZnPP** en las *células precursoras de los hematíes*, lo que marca un defecto en la marcha de la eritropoyesis por insuficiencia de hierro.

VIII.— Proteínas de depósito

El hierro se acumula (v. ciclo metabólico del hierro, en fig. 4) en forma de **ferritina** y **hemosiderina** en hígado y médula ósea, principalmente; en menores proporciones, en bazo, músculo y miocardio. Así, se almacenan **250 -1.500** mg del hierro total del organismo.

A. Ferritina. Reserva de primera línea

Es una ferroproteína de **450 kD**, que consta de una cubierta proteica de *apoferritina* integrada por **24** subunidades o polipéptidos y de una cavidad interior de **7** nm de diámetro con **Fe³⁺** en cristales de **hidroxifosfato férrico**. La cubierta proteica actúa como membrana selectiva que dispone de canales con poros de **6-8** nm tolerantes al paso (ingreso y salida) de hierro y moléculas de sacarosa, ácido ascórbico, monosacáridos, flavinmononucleótidos y desferrioxamina. En estos canales opera, además, una importante actividad enzimática, oxidando hasta **Fe³⁺** al **Fe²⁺**

que ingresa. Normalmente, el contenido en hierro de la ferritina es de **20-25 %**. Consecuentemente, la **ferritina** sérica está disminuida por escasez de hierro; y lo contrario acaece por defecto en la utilización del hierro.

La ferritina constituye la **reserva de primera línea**, disponible desde sus depósitos tan pronto urge el aporte de hierro tras una hemorragia o de un largo proceso clínico consuntivo. Esta respuesta de socorro, estimulante de la eritropoyesis, repercute, a su vez, en los receptores de membrana, *alertando* a la **apoferritina** que como responsable principal de la homeostasis operará de forma que la mucosa intestinal, en su afán incesante de restituir el equilibrio, propicie el ingreso de proporciones de hierro superiores a las correspondientes de una situación normal. La mucosa intestinal y el músculo almacenan menos hierro. Conviene resaltar que el *intercambio* de hierro entre ferritina y transferrina es *reversible*.

Los valores de ferritina en suero sanguíneo son indicadores puntuales del nivel de los depósitos de hierro del organismo (véase ap. **IX**).

Se distinguen más de dos docenas de **isoferritinas**, en sus dos variantes principales: **ferritina H** con monómeros de **20 kD**, predominante en miocardio, cooperadora en la biosíntesis del **HEM** y dotada de ciertas **actividad inmunosupresora**; y **ferritina L** con monómeros de **18 kD**, participante en el traspaso de hierro desde el sistema retículo endotelial (*células de Kupffer*) a los hepatocitos. Valores altos de **isoferritina H** en suero suelen detectarse en carcinomas, linfomas y otros procesos malignos.

B. Hemosiderina

Es una proteína de depósito, poco hidrosoluble, presente en los lisosomas, semejante a la ferritina, aunque con un contenido de hierro superior, entre **10 y 45 %** de su peso. La hemosiderina contiene mayores proporciones de cristales de hidroxifosfato férrico que la ferritina. La saturación de la apoferritina determina que el exceso de hierro se acumule en forma de hemosiderina.

C. Mioglobina

Es una hemoproteína de reserva de **O₂** del músculo, de tipo monomérico con un **pm** de **16,9 kD**. El hierro de la mioglobina representa en el hombre # **10 %** del **CTFe** del organismo (v. ap. **II**). Este hierro, también ferroso o divalente, **Fe²⁺**, como el de la **Hb** (v. ap. **VII-B**), cumple la eficaz misión de fijar y ceder **O₂** en un órgano como el músculo tan necesitado de la provisión de este gas. Para comprender mejor esa misión esencial y salvadora, referimos cuanto sigue. La **lactiogénesis** se efectúa en ambiente anaerobio, ya que el **O₂** previene del acúmulo excesivo de ácido láctico en el músculo, para el que resulta tóxico y paralizante. *La foca, el manatí, los delfines y otros mamíferos buceadores efectúan inmersiones prolongadas gracias a la cuantiosa reserva de O₂ que les proporciona el hierro de su abundante mioglobina.*

IX.— Eliminación de hierro

Las pérdidas de hierro habituales, salvo por hemorragias, son discretas: **1 mg** diario en el hombre por exfoliación de células gatrointestinales. En la mujer, el equivalente a **1,5 mg** diario a

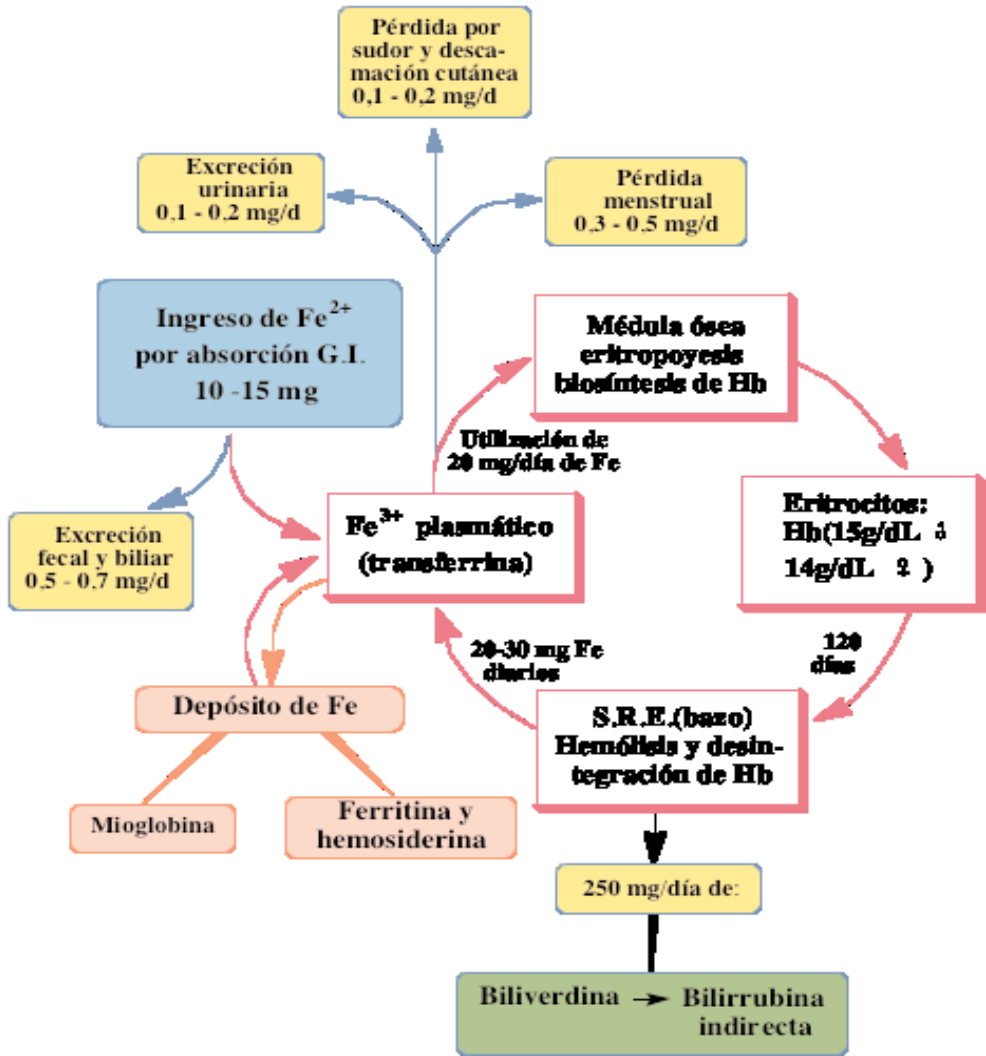


Fig. 4.— Homeostasis y ciclo metabólico del hierro. Consultar los textos correspondientes.

causa de la hemorragia menstrual, aunque por este motivo hay grandes variaciones: de unas a otras mujeres, la pérdida de sangre oscila entre **20** y más de **100 ml** en cada regla.

Las pérdidas más importantes corresponden a la **Hb** contenida en la sangre, evacuada por: el canal gastrointestinal, la bilis, el sudor, la exfoliación de células gastrointestinales y la orina.

Por todo esto insistimos en que, *normalmente*, para la **homeostasis del hierro** (v. ciclo del hierro) *lo es casi todo* el aporte dietético seguido de su absorción o aprovechamiento, *pero cuenta muy poco* la cuantía de su eliminación.

X.— Deficiencia de hierro. Anemias

El término **anemia** alude a *sangre pobre*, causada por: *descenso* en el número de hematíes o glóbulos rojos/mm³ y/o baja concentración de la *hemoglobina*; insuficiente *eritropoyesis*; *hemorragias* persistentes con hipovolemia; *hemólisis* intensa; déficit vitamínicos y/o de oligoelementos (**folato**, **B12**, **B6**, **C**; **Fe**, **Cu**, **Zn**); *defectos genéticos*; *hipoinmunidad*; o por la asociación de varias de estas causas.

El hierro de la sangre, salvo una mínima proporción que circula en el plasma vehiculado por la transferrina (**Tf**) ligada a sus receptores (**TfR**), se halla en su casi totalidad en la *hemoglobina*, **Hb** (v. ap. **VI-E**), pigmento del eritrocito o hematíe al que confiere su coloración y una irremplazable operatividad funcional de *captación*, *transporte* y *cesión* de **O₂**.

Consecuentemente, la anemia apremia a los aparatos circulatorio y respiratorio, tendentes especialmente a compensar la deficiencia de oxígeno o hipoxia reinante. Por lo demás, una anemia con severa hemoglobinemia (**Hb** < 10 g/dL de sangre) cursa con múltiples signos-síntomas: debilidad-fatigabilidad, somnolencia, cefalalgias, mareos, mermado equilibrio estato-dinámico,... Pero, la tipificación de las anemias sólo se consigue mediante pruebas de laboratorio.

Nuestro propósito se orienta hacia el hierro, que es la temática que nos ocupa; y, consecuentemente a las anemias ferropénicas.

Como señalábamos en la *homeostasis del hierro* (v. ap. **V**), lo más significativo es su absorción digestiva, que normalmente cubre las necesidades del organismo: pero, si aumentan los requerimientos de hierro ha de incrementarse: la cuantía de su absorción gastrointestinal (**GI**); su mecanismo de transporte seroplasmático hasta la médula ósea por la *transferrina* (**Tf**) con sus *receptores* (**TfR**); y la subsiguiente *eritropoyesis* (v. ap. **VII**) o elaboración de hematíes o eritrocitos por la médula ósea.

Consecuentemente, la deficiencia de hierro puede surgir por: 1) insuficiente ingreso-aprovechamiento **GI**; 2) por incompetente transporte seroplasmático de transferrina; y, 3) por una eritropoyesis ineficaz.

1º.- *Anemia por deficiente absorción gastrointestinal (GI) del hierro*

Atribuible, salvo lesiones o alteraciones morfofuncionales, a defectos genéticos: que afectan a cualquiera de las diversas etapas que rigen la absorción **GI** del hierro: sea por defecto de un gen codificador de una incompetente **DMT-1**, *proteína transportadora de hierro divalente* (**Fe²⁺**) con la que, normalmente, penetra en el citosol de los enterocitos

(v. ap. **V**); sea por otras alteraciones genéticas causantes de un déficit de **hefestina** o un exceso de **hepcidina**, según se transcriben en el ap. **V-D**.

2º.- Anemia por defectuoso transporte del hierro

Sería una anemia por fallos en lo concerniente al transporte seroplasmático de **hierro tri-valente (Fe³⁺)** que efectúa la **transferrina** y sus receptores (**TfR**), aportándolo a los eritroblastos de la médula ósea. Precisamente, la concentración de receptores de transferrina **TfR** no es sólo un fiel reflejo del nivel férrico seroplasmático sino que también orienta, sobre el estado de la *eritropoyesis en la médula ósea* (v. ap. **VII**), conforme apuntamos en el siguiente apartado.

3º.-Anemia por incompetente aprovechamiento del hierro

En este caso, la anemia resulta de una eritropoyesis incapaz de aprovechar-utilizar el hierro recibido. Esta situación se acusa: directamente, por la aparición de **sideroblastos** o eritroblastos cuyas mitocondrias están repletas de hierro inutilizado-inutilizable; e indirectamente, por el cuantioso acúmulo en el plasma de *receptores de transferrina (TfR)*.

La anemia por inflamación crónica (“anemia of chronic disease”, **ACD**), que es la segunda más frecuente después de la producida por déficit de hierro se inicia en sus comienzos como *normocítica-normocrómica*, pese a que cierto porcentaje de pacientes muestren *eritrocitos hipocrómicos*, con bajas concentraciones de *hemoglobina corpuscular media*. Posteriormente, la deficiencia de hierro predominante en el hombre es una **anemia hipocrómica** o **anemia ferropénica**, caracterizada por una escasa producción de **Hb**, subsiguiente al agotamiento de los depósitos de hierro.

En la médula ósea de la **ACD** contrasta su elevada concentración de hierro en los macrófagos con su marcada escasez en los sideroblastos. La concentración seroplasmática de ferritina cursa paralelamente al nivel de hierro almacenado en los depósitos: los bajos valores de ferritina alertan de un pobre almacenamiento de hierro en los depósitos. En suma, la *concentración seroplasmática de ferritina* es un índice-marcador del grado de reserva de hierro almacenado; y orienta de la evolución de la anemia, junto con el análisis laboratorial de más parámetros (saturación de la transferrina, receptores de transferrina...) descritos en otros apartados.

Entre los animales domésticos, el cerdo, principalmente los lechones que sólo se alimentan con leche materna, muy pobre en hierro, corren gran riesgo de padecer una anemia ferropénica.

La mayor proporción de hierro del *sistema nervioso central* se halla en el **sistema estriado** (globus pallidus, núcleo caudado, putamen; y sobre todo, en la *substantia nigra*) con un máximo en los oligodendrocitos, células indispensables para la producción de mielina. Consecuentemente, la deficiencia de hierro aboca a una *hipomielinización del sistema nervioso*: investigaciones en animales y en humanos desvelan que la deficiencia de *hierro* antes del destete ocasiona secuelas cerebrales, irreparables en parte; no así, cuando dicha carencia acaece tras el destete (Beard J, Stolfuss R, **2001**).

A. Anemia ferropénica por defecto de hefestina y/o por exceso de hepcidina

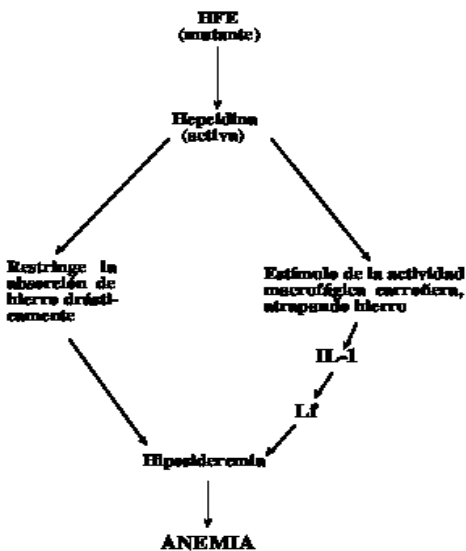
Se caracteriza por escasez de hierro, baja concentración de **Hb** y producción de eritrocitos de pequeño tamaño, por lo que también se le conoce como **anemia microcítica**. Sus causas más frecuentes, genéticas y no genéticas se describen a continuación:

A1.- Causas genéticas:

1), insuficiente aprovechamiento gastrointestinal de hierro, por defecto en el gen de **hefestina (Hp)** que codificó una **Hp incompetente** para convertir el Fe^{2+} en Fe^{3+} , lo que incapacita el paso de este hierro desde los enterocitos al *plasma intersticial*, o *medio interno*, frustrándose la consumación efectiva de la absorción del hierro (v. ap. **V- B-9**) causando una **anemia microcítica hipocroma**.

Y por otra parte, una mutación del gen de hefestina **Hp** es causa en el ratón de *anemia ligada al sexo (sla)*; de una severa **anemia microcítica hipocroma**.

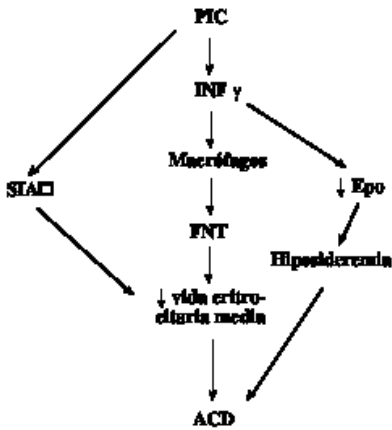
2), por exceso de **hepcidina** (v. ap. **V- D**): en la denominada **anemia por enfermedad crónica (AEC o ACD)** (infecciones, cáncer, artritis, procesos autoinmunes...) en que se multiplica extraordinariamente la producción de esta proteína, restringiéndose drásticamente la absorción digestiva de hierro, al tiempo que cunde un cuantioso *secuestro de hierro por los macrófagos que actúan como carroñeros* ("scavengers"); en suma, la consecuencia es que se priva así del acceso normal de hierro a los eritrocitos o hematíes, con la consiguiente **anemia ferropénica**.



En este esquema se parte de **HFE** mutante que codifica **hepcidina activa**, que restringe la absorción intestinal de hierro, a la vez que estimula la actividad macrofágica carroñera, atrapando hierro, induciendo esto último al efecto de la **interleucina 1 (IL-1)** → **lactoferrina (Lf)**, convergiendo ambas ramas en **hiposideremia** → **anemia**.

A2.- Causas no genéticas:

1), por escaso aporte de hierro alimentario; 2), por pérdidas de sangre: menstruación en muchachas adolescentes, además de mal nutridas; en mujeres durante el parto; hemorragias gastrointestinales (úlceras sangrantes), hemorroides, procesos malignos; y, 3), por aumento de las necesidades de hierro, como acontece en la gestación y lactación.



En el esquema adjunto, se parte de la **cronicidad de procesos inflamatorios (PIC)** que interesan la intervención de **interferón γ** y de **sustancia inductora de anemia, SIA** (proteína de **50 kD**). El **interferón** promueve las secuencias: **macrófagos** \rightarrow **factor necrosante tisular (FNT)** que acorta la vida eritrocitaria media \rightarrow **anemia**. El interferón, a su vez, inhibe la producción de **eritropoyetina (EPO)**, promoviendo **hiposideremia** \rightarrow **anemia de enfermedad crónica (ACD)**.

Clásicamente, la **anemia** causada por enfermedad crónica (Cindy Roy y cols, **2004**), que viene tratándose con aporte de hierro y/o de **eritropoyetina**, no alcanza su eficacia si hay **exceso de hepcidina**, según apuntábamos líneas atrás.

Y por otra parte, en los ratones transgénicos, la falta de **HFE mutante repercute en una inactivación de la hepcidina**; y, consecuentemente, **aumenta extraordinariamente la absorción intestinal de hierro al tiempo que se restringe drásticamente el secuestro del hierro por los macrófagos**, situación, que de persistir, podría causar **hemocromatosis** (v. aps. **V-D** y **XIV-A**).

Y, en humanos, la **anemia** por inflamación crónica (**ACD**), según referimos en el apartado **X-A** podría evitarse o mejorarse substancialmente bloqueando el gen de **HFE** mutante, que inactiva a la **hepcidina**, con lo cual cambia totalmente la situación, de forma que el resultado es un incremento del aflujo intestinal del hierro junto con una restricción drástica del secuestro de hierro por los macrófagos.

Sin embargo, no sería aconsejable la supresión total de **HFE**, pues esto conlleva la inactivación total de la hepcidina, ya que esta hormona desempeña una notable **misión inmunológica** (v. ap. **V-D**).

Y por otra parte, una mutación del gen de hepcidina (**Hp**) es causa en el ratón de anemia ligada al sexo (**sla**): una severa **anemia microcítica hipocroma**.

B. Datos sobre déficit de hierro

*La insuficiencia en hierro compromete la oxigenación de los tejidos, ya que éstos se aprovisionan del **O₂** que aporta la **HbO₂**. Consecuentemente, en la anemia ferropénica el descenso en los niveles de hemoglobina (**Hb**) ha de afectar a este proceso esencial de aporte de **O₂** a los tejidos.*

El hierro de la sangre, salvo una mínima proporción que circula en el plasma, se halla en su casi totalidad en la **hemoglobina, Hb** (v. ap. **VI**), pigmento del hematíe al que confiere su coloración y una operatividad funcional irremplazable: de fijación, transporte y cesión de oxígeno.

Consecuentemente, una baja concentración de **Hb** y/o un escaso número de hematíes serán nítidos marcadores expresivos de **anemia**.

La deficiencia de hierro es habitual en los pacientes de **anemia falciforme** (Prasad, 2002). La deficiencia de hierro afecta con más frecuencia a recién nacidos, niños de corta edad, personas seniles, mujeres embarazadas y más aún a las que amamantan a sus hijos. Y entre los animales domésticos, el cerdo, principalmente los lechones, corren gran riesgo de padecer este tipo de anemias (véase ap. **X-A**). La mayor proporción de hierro en el s.n.c. se halla en el **sistema estriado** (globus pallidus, núcleo caudado, putamen y sobre todo en la *substantia nigra*) con un máximo en los oligodendrocitos (v. ap. **I**), células indispensables para la producción de mielina. Consecuentemente, la deficiencia de hierro aboca a una hipomielinización del sistema nervioso. Investigaciones practicadas en humanos y animales desvelan que la *deficiencia predestete de hierro* ocasiona secuelas cerebrales, en parte irreparables; no así, cuando dicha carencia acaece *tras el destete* (Beard y Piñero, 1998).

XI.— Control por laboratorio

Aparte, la morfología celular que nos orienta sobre su tamaño, debemos explorar el contenido de los depósitos de hierro, la posible hiposideremia y la concentración de **Hb**, por lo que conviene valorar: la **ferritina**, que como índice específico de los depósitos de hierro (v. ap. **IX-A**) constituye la mejor prueba diagnóstica; la **ST** o **saturación de la transferrina** (v. ap. **VIII**) y la concentración de **Hb** (v. ap. **VII**).

XII.— Suplementación de hierro

Puede satisfacerse por alimentación y por medicación.

A. Suplementos dietéticos. Enriquecimiento con hierro de los alimentos

Recomendables especialmente en niños, seniles y mujeres embarazadas, se basan fundamentalmente en el enriquecimiento de los alimentos con hierro, a lo que las naciones más avanzadas se han aplicado desde hace tiempo. En Norteamérica se ha enriquecido el pan con **28** mg de hierro por Kg de masa antes de la cocción. En la misma línea se han enriquecido el arroz y otros cereales. Sin embargo, conviene subrayar que estos alimentos son vehículos que apenas favorecen la absorción del hierro con que se les ha enriquecido.

A cambio, otros como la salsa de pescado, polvo de diversas especias (pimienta, clavo, azafrán, etc) azúcar, sal, propician una cuantiosa absorción del hierro con que son enriquecidos.

B. Suplemento medicamentoso de hierro

Aplicable si los suplementos dietéticos de hierro no consiguen elevar las concentraciones de **ferritina**, **Hb**, **sideremia** y **transferrina** a valores normales.

Debe administrarse, preferiblemente por vía oral, una sal ferrosa en forma de: sulfato, lactato, gluconato. El tratamiento ha de iniciarse con dosis bajas y en **3-4** tomas al día, preferiblemente entre comidas, hasta ingerir un total de **40-50** mg diarios de hierro. La eficacia del tratamiento se asegura mejor administrando, además, al paciente **250-500** mg diarios de ácido ascórbico que potencian su absorción (véase ap. **VI-A** y **C**). El objetivo es lograr una absorción mínima diaria de **10-15** mg de hierro, con lo que se **intensifican, primeramente, la respuesta reticulocitaria** al cabo de **8-10** días y **posteriormente, la producción de Hb**. Cuando no se obtienen mejorías ni respuestas hemáticas positivas hay que averiguar si la absorción de hierro es defectuosa o si se debe a procesos concomitantes como hemorragias ocultas, infecciones o una neoplasia. El inconveniente más frecuente de esta terapia es la irritación gástrica que produce la ingestión de hierro; en tal caso, puede aplicarse el fármaco por vía parenteral.

XIII.— Sobrecarga de hierro

El ingreso excesivo de hierro, sea por hiperabsorción, sea consecuente a inyección parenteral persistente, es un acúmulo exagerado de **ferritina** y **hemosiderina** en los tejidos. Tal acúmulo puede cursar sin lesión tisular como acontece en la **hemosiderosis**; o dañar a los tejidos, especialmente al tejido hepático como ocurre en la **hemocromatosis**, en que el grado de almacenamiento llega a superar los **20 g** de hierro. Su aparición surge antes en el hombre (entre los **25-50** años) que en la mujer (con **>50** años). Los signos-síntomas descollantes son: artritis, dolorimiento abdominal, baja energía-fatiga por insuficiencia suprarrenal, impotencia sexual, arritmias, piel bronceada. Como secuelas: hepatomegalia, cirrosis, cáncer, hipotiroidismo...

XIV.— Hemocromatosis hereditaria (HH)

El almacenamiento de hierro, sea por causa genética (**hemocromatosis hereditaria, (HH)** o no (**hemocromatosis secundaria**) produce alteraciones tisulares importantes en: hígado, corazón, páncreas, serosas (líquido sinovial), hipófisis..., donde se acumula el hierro progresivamente. Y eventualmente, si no hay un tratamiento elemental (sangrías) que frene este proceso acumulativo, resultarán diversas patologías: cirrosis hepática y hasta cáncer, cardiomiopatía con arritmias, diabetes (diabetes bronceada), artritis, hipogonadismo,...

Aunque el efecto genético nace con la persona, en muchos casos no se manifiesta hasta edades superiores a los **25** años en el hombre y después de los **50** en la mujer, prácticamente después de la menopausia; y hasta hay casos en que nunca se manifiestan los síntomas.

Entre los signos-síntomas típicos y de pronta aparición figuran: artritis, dolorimientos abdominal y articular, fatiga crónica, hiperglucemia, hipertensión, impotencia sexual, hipotiroidismo. Y en etapas avanzadas: diabetes, cirrosis, arritmias cardíacas, cáncer hepático.

A. Diversidad de las claves genéticas

HFE es el gen que controla el hierro que se absorbe a partir de los alimentos. Los primeros índices genéticos acreditados sobre el mismo datan de **1996** (Feder et al., **1996**), al clonar el

gen **HFE** de la *hemocromatosis hereditaria*, ubicado en el brazo corto del cromosoma **6p21.3**, próximo al gen ligado al complejo principal de histocompatibilidad (**MHC**, *Major histocompatibility gene*). Y en **1998** (Pitermo et al.; Burke et al.), hallando dos mutaciones: **C285Y** y **H63D**, que detallamos más adelante. Desde entonces al momento actual se han hallado muchas más mutaciones de **HFE** y de otros genes (v. tabla **3**) responsables de **hemocromatosis hereditaria**.

La **HH** es una patología genético-metabólica, la más frecuente en caucásicos occidentales (poblaciones continentales europeas, en gran parte), en Norteamérica, conjunto céltico de las Islas Británicas (Escocia, Gales, Norte de Inglaterra e Irlanda) y países descendientes (Australia, Canadá...). La **HH** afecta a **1** de cada **200-400** personas.

En condiciones normales, destaca la operatividad previsor de la proteína **HFE**, merced a su avidez por los *receptores de transferrina* (**TfR**), compitiendo con la afinidad que por los **TfR** muestra la propia transferrina (**Tf**), proteína transportadora del hierro seroplasmático trivalente (**Fe³⁺**) al que conduce hasta los órganos de depósito: hígado, bazo, páncreas, ...); y, singularmente hasta la médula ósea, donde se efectúa la **eritropoyesis** (v. ap. **VII**). Gracias a esta apetencia de la **HFE** (v. ap. **V-B10**) por los **TfR** se frena la creciente tendencia al almacenamiento excesivo de hierro, característico de la **hemocromatosis**. Y análogamente, la delección génica experimental de **HFE** (Rothenberg y Voland, **1996**) induce también una sobrecarga intracelular del hierro semejante a la de la propia *hemocromatosis hereditaria* (**HH**).

Por tanto, normalmente, la efectividad frenadora de la proteína **HFE** se manifiesta analíticamente por *moderados porcentajes de saturación de la transferrina* (**Tf**) que, normalmente, no deben exceder de **40 %**, previniéndose así el creciente-excesivo depósito intracelular de hierro que caracteriza a la **hemocromatosis**.

En suma, la **hemocromatosis hereditaria** (**HH**), *resultante de mutaciones del gen HFE se caracteriza por altos porcentajes de saturación de la transferrina, con creciente sobrecarga o almacenamiento excesivo de hierro*. Sus signos-síntomas descolantes son: dolorimientos articular y abdominal, baja energía-fatiga, trastornos cardiovasculares

Las tres primeras mutaciones del gen **HFE** detectadas fueron: la **C282Y**, que contiene **cisteína** a nivel **282** de su cadena polipeptídica, presente mayoritariamente en caucásicos, como casos homocigóticos clínicamente diagnosticados de **hemocromatosis hereditaria** muy grave; y la **H63D**, que contiene **histidina** a nivel **63** de su cadena polipeptídica, responsable de ningún caso de **HH** para algunos científicos (Majore et al., **2002**); y la **S65C**, con **serina** a nivel **63** de su cadena polipeptídica, implicada en muy bajo porcentaje de casos.

Pero además, se han detectado muchas otras mutaciones causantes de **HH** por distintos genes entre las que destaca la mutación de la **HFE2** (Roetto et al., **1999**) causante de la hemocromatosis juvenil, afección sumamente grave. (v. aps. **V-D** y **E**).

La **hemocromatosis juvenil** es una, patología autosómica recesiva que afecta, preferentemente, a jóvenes entre los **10-20** años, caracterizada por sobrecarga de hierro, complicada con miocardiopatía, diabetes e hipogonadismo. Por su parte (Papanikolaou y cols, **2003**) han reportado su *locus génico* posicional en **1q21** y su “mapeo” genético en familias con **hemocromatosis juvenil** de ascendencia griega, identificando la codificación por **HFE2** de la proteína **hemojuvelina**, moduladora de la **hepcidina**, afección sumamente grave (v. aps. **V-D** y **E**).

Asimismo, la **TfR2** del receptor de *transferrina- 2*, (Camaschella et. al., **2000**), también opera aumentando la absorción intestinal del hierro. Pero además de las mutaciones genéticas primeramente aceptadas y referidas a **HFE**, en la actualidad hasta julio de **2003** se reconocían, ya, **18**, así repartidas: **12** de **HFE**; **4** de receptores de *transferrina*, **TfR2**; y **2** de *ferroportina*, **FPN1**, transcritas todas ellas en la tabla **3**.

TABLA 3

Relación de **18** mutaciones que afectan a los genes de: **HFE**, *receptores de transferrina- 2 (TfR 2)* y *ferroportina (FPN 1)*.

1. HFE V53M	10. HFE W169X
2. HFE V59M	11. HFE C282Y
3. HFE H63D	12. HFE Q283P
4. HFE H63H	13. TfR2 E60X
5. HFE S65C	14. TfR2 M172K
6. HFE Q127H	15. TfR2 Y250X
7. HFE P160 del C	16. TfR2 AVAQ594-597del
8. HFE E168Q	17. FPN1 N144H
9. HFE E168X	18. FPN1 V162de

Datos recogidos hasta 28/07/03. www.annovum.nl/Ziegtbeelden/hemochromatose.html

B. Funciones específicas de DMT-1, HFE, Hefestina (Hp), Ferroportina -1, hepcidina y hemojuvelina

La proteína **HFE** ejerce una función reguladora del metabolismo del hierro, pero no de su transporte, pues esta misión corre a cargo de la **DMT-1** (“Transportadora de metales divalentes-1”) o **DCT-1** (“Transportadora de cationes divalentes-1”), a la que se le atribuye, como exponíamos en el apartado **VI-B1**, dos misiones clave: una, la captación de hierro a nivel intestinal (absorción intestinal), pues a medida que los enterocitos de las criptas intestinales empobrecidas en hierro emigran hasta la punta de las vellosidades intestinales, se activa el gen **Nramp-2**, codificador de la proteína **DMT-1** (descrita en el ap. **V-B1** y **B2**), potenciando la absorción intestinal del hierro; y otra, que la **DMT-1** capta el hierro que acarrea la **transferrina** a los *eritroblastos*, introduciéndolo en las mitocondrias de estas células precursoras de los eritrocitos o hematíes, para la formación del **HEM** (v. fig. **2**) o

grupo prostético de la **hemoglobina (Hb)**, que por unión con su globina, una proteína tipo histona, genera la **Hb**:



Investigaciones recientes han demostrado un incremento en la producción de **DMT-1** en pacientes de **HH** (Andrews, 1999; Worthington y cols, 2000; Simovich y cols, 2002). Pero además, en la patogénesis de la **HH** participa otro gen responsable de la codificación de **ferroportina 1** (Donovan y cols., 2000), también denominada **IREG 1** (McKie y cols., 2000), que exporta hierro (v. ap. **V-B9**) desde los enterocitos a la sangre, a través de la membrana basolateral; y ello repercute en una **hipersideremia** o incremento de la concentración del hierro seroplasmático transportado por la **transferrina (Tf)** circulante que lo aporta a los depósitos y la médula ósea.

Otra participación clave en el proceso de absorción intestinal del hierro es el que corresponde a la segunda etapa (fig. 1, ap. **V-B9**), mediante la acción concertada-sucesiva de dos proteínas: la **hefestina** y la **ferroportina-1**: el hierro para salir de los enterocitos (2) al plasma intersticial (3) ha de transformarse de divalente (Fe^{2+}) en trivalente (Fe^{3+}) por el *efecto ferrioxidásico* desplegado (v. ap. **V-B9**) por la **hefestina (Hp)**; y tras esta operación participa la **ferroportina 1** conduciendo el Fe^{3+} a través de la membrana basolateral de los enterocitos hasta el plasma intersticial, con lo que se consuma la absorción efectiva del hierro.

Un defecto del gen de la hefestina (**Hp**) causa un fallo (v. ap. **V-A9**) en el cometido normal de esta hormona, surgiendo una **anemia microcítica hipocroma** tanto en la especie humana como en el ratón, conocida en este último como **anemia ligada al sexo (sla)**. Y mutaciones genéticas codificadoras de las ferroportinas **FPNI** anormales son responsables de ciertos tipos de **hemocromatosis** (v. ap. **XIX** y su tabla en la que figuran con los números **17** y **18**).

La **hepcidina**, polipéptido antimicrobiano, de **25** aa, identificado por Park y cols (2001), contribuye a regular el nivel de hierro en el organismo al restringir su absorción intestinal (v. ap. **V-D**), y fomentar la actividad de los macrófagos que lo atrapan (v. ap. **V-D**), previniendo contra la **hemocromatosis hereditaria** (v. ap. **XIV-A**). Roetto y cols (2003) han identificado mutaciones en el gen de **hepcidina 19q**, causantes de una nueva variante de **hemocromatosis juvenil severa**. Y, concretamente, la **HFE2B** resulta de mutaciones (v. aps. **V-D**, **E**) en el gen **HAMP** codificador de la **hepcidina** (Papanicolau y cols, 2003).

El gen de la **HFE-2** encauza la producción de hemojuvelina (**HJV**), una proteína de **426** aminoácidos. Papanikolau y cols (2003) identificaron el gen de la **hemojuvelina (HJV)** en la zona correspondiente a la **hemocromatosis juvenil** sobre el cromosoma **1q21(HFE2A; 602390)**. Y la mutación (**G320V**) codifica una **HJV** que contrarresta la actividad de la **hepcidina**, inactivando su función característica de restringir la absorción intestinal de hierro y activar el efecto de los macrófagos que lo atrapan (v. ap. **V-D** y **X-A**), con lo que se aboca a la **hemocromatosis juvenil** (v. aps. **V-D**, **E** y **XIV-A**), dolencia muy extendida en Grecia.

C. Hemocromatosis y especies reactivas de oxígeno (radicales libres)

El ritmo de acumulación de hierro en los pacientes de **HH** es **0,5 - 1 g/año**, lo que supera la capacidad de que pueda ser neutralizado por los quelatos; y con ello, hay una gran proporción de hierro en su forma libre, que le confiere un efecto aún más nocivo, pues resulta tóxico por la formación de **especies reactivas de oxígeno (ROS)** o **radicales libres de oxígeno (RLO)**, que ejercen un efecto peroxidante sobre los lípidos de membrana con la consiguiente lesión celular y alteración irrefrenable de la función de los órganos que padecen esta sobrecarga. *Un grave riesgo añadido en estos pacientes es el consumo de alcohol.* En los alcohólicos crónicos, la casuística de cirrosis hepática alcanza porcentajes estremecedores.

D. Hemocromatosis: Diagnóstico por el laboratorio

Determinación de ferritina. Un valor > **160 mcg/dL**, en hombres; >**125 mcg/dL**, en mujeres.

Test de saturación de transferrina (STf). Un valor > **60%**. Valores normales **35-40 %**.

Determinación genético - molecular: Es la específica y, por tanto, la más segura para el diagnóstico: Técnica de la **PCR (Polimerase Chain Reaction)**, discriminatoria específica de la mutación o mutaciones responsables: homocigótica, heterocigótica..., referidas en el apartado precedente.

En suma, el diagnóstico de **hemocromatosis** más certero es la evidencia de cualquiera de las distintas mutaciones genéticas anotadas en la tabla **3**.

E. Complicaciones de la hemocromatosis

Las más frecuentes son :

- Cirrosis hepática
- Miocardiopatías
- Hiperpigmentación de piel y mucosas
- Diabetes mellitus
- Hipogonadismo
- Poliartropatías

F. Tratamiento racional de la HH

El tratamiento es combinado: sangrías semanales de unos **500 ml** que comportan una pérdida de **250 mg** de hierro hasta que la sideremia se mantenga por bajo de **150 mcg/dL (27 mcmol/L)** y administración endovenosa de *desferrioxamina-B*, un agente quelante que facilita la eliminación de hierro por vía renal.

En la actualidad, por su carácter invasivo se descarta la técnica de **punción hepática**.

XVII.— Referencias y lecturas recomendadas

- Andrews NC (1997). *Nat Genet* **16**: 383-386.
- Andrews NC (1999). *N Engl J Med* **341**: 1986-1995.
- Andrews NC (2000). *Dig Liver Dis* **32**: 56-61.
- Arilla E (1998). "Hemoglobinas Anormales". *Bioquímica Clínica* 455-481.
- McGRAW-HILL-INTERAMERICANA. MADRID
- Beard J, Stolfuss R (2001). *J Nutr* **131**: 563S.
- Beard J, Stolfuss R (2001). *J Nutr* **131**: 563S.
- Brissot P, Deugnier I (2001). *En Tratado de Hepatología Clínica: Rodés y cols., 2ª Ed. Masson SA. Barcelona.*
- Brunner AB,... Brandt J (1996). *Lancet* **348**: 992-996.
- Camaschella C,... Carella M (2000). *Nat Genet* **25**: 14-15.
- Casey JL, Henntze M-W, Koeller DM (1988). *Science*, **240**: 924-928.
- Castillo A de, de Portugal J (2003). "Hepcidina, una nueva proteína en la homeostasis del hierro" *Ann Med Interna (Madrid)* **20**: 605-606.
- Connor JR, Benkovic SA (1992). *Progress in Food and Nutrition Science* **17**:183-221.
- Conrad ME (1991). *Gastroenterology*, **55**: 129-136.
- Cornforth EM, Braun LD, Oldenforf WH (1982). *Pediatric Research* **16**: 324-328.
- Deugnier Y,... Guinot M (2002). *Med Sci Exerc* **34**: 876-880.
- Donovan A y coils (2000). *Nature* **403**: 776-781
- Drakesmith H, Townsend A (2000). *Bioessays* **22**: 595-598.
- Eisenstein RS (2000) *Annu Rev Nutr* **20**:627-662.
- Edwards C-Q, Kushner JP (1993). *N Eng J Med*, **328**: 1616-1620.
- EL-Serag HB, Inadomi JM, Kowdley KV (2000). *Ann Intern Med* **132**: 261-269.
- Erikson KM, Piñero DJ, Connor JR, Beard (1997). *J Nutr* **127**: 2030-2038.
- Fairweather Tait SJ, Wright A J (1990). *Br J Nutr* **64**:547-552.
- Feder JN,...et al. (1996). "A novel MHC class I-like gene is mutated in patients with hereditary haemochromatosis". *Nat Genet* **13**: 399-408.
- Felt BT, Lozoff B (1996). *J Nutr* **126**: 693-701.
- Finch C (1994). *Blood* **84**: 1697.
- Gandarias JM de (1961)" Influencia del ácido ascórbico en la absorción del hierro en ratas de ambos sexos". *Rev Clín Españ* **LXXX**: 347-359.
- Gandarias JM de, Sabino E, Baroja A, Fernández B, Casis L. (2000). "COBALTO (Co) - VITAMINA B12-FOLATO". *Publicaciones Científicas: Monografías de la Real Academia de Medicina del País Vasco. MM. Bilbao.*
- Gandarias JM de, Sabino E, Irazusta J, Silveira PF, Sánchez C, Hallett D,Casis L. (2002). "COBRE". *Publicaciones Científicas: Monografías de la Real Academia de Medicina del País Vasco. MMIII. Bilbao.*
- Ganz T (2003). "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation". *Blood* **102**: 783-788.
- Gimferrer E, Úbeda J, Marco N, Marigó GJ, Royo MJ (1995). *La ferropatología Clínica multidisciplinaria: un reto para el nuevo siglo y milenio*: 12-20. Boehringer Mannheim, Barcelona.
- GibsonRS, MacDonald AC,Smith-Vanderkooy (1988). *J Can Dietet Assoc* **49**:23.27.
- Hallberg L, Rossander L, Skonberg A B (1987). *Am J Clin Nutr* **45**: 988-996.
- Hemochromatose (july, 2003) www.annovum.nl/Ziegebeelden/hemochromatose.html
- House WA (2001). *Servicio de Investigación Agrícola (ARS)* 20/7/2001.
- Labbe RF, Rettmer RL (1987). "Zinc protoporphyrin: A product of iron deficient erythropoiesis". *Semin Hematol* **26**: 40-46.
- Leggett B-A ...Powell LW (1990). *Br J Hematol*, **74**: 525-531.

- Lozoff B, Jiménez E, Wolf AW (1991). *N Eng J Med* **325**: 687-695.
- McKie A et al (2000). *Molecular Cell* **5**: 299-309.
- McKie A y cols (2001) *Science* **291**: 1758-1759.
- Mann SK, Kaur S, Bains K (2002). *Food Nutr Bull* **23**: 57-64.
- McLaren Ch-E... Brittenham GM (1995). *Blood*, **86**: 2021-2027.
- Martínez Torres C, Layrisse M (1970). *Blood*, **35**: 669-682.
- Nicolas G y cols (2003). "Constitutive hepcidin expression prevents iron overload in a mouse model of hemochromatosis". *Nat Genet* **34**:97-101.
- Nyajou OT,... et al. (2001). "A mutation in SLC11A3 is associated with autosomal dominant hemochromatosis". *Nat Genet* **28**: 213-214.
- Olynyk J et al (1999). *N Eng J Med* **341**: 718-724.
- Papanikolaou G y cols (2003). *Nat Genet* **36**: 77-82
- Pissia M...Papanikolaou G (2004). "Prevalence of the G320V mutation of the HJV gene, associated with juvenile hemochromatosis, in Greece". *Haematologica* **89**: 742
- Pollitt E (1997). *Nutr Rev* **55**: 133-140
- Provan D (1999). *Br J Haematol* **105**: (Suppl 1) **34**: 275-278.
- Roetto A, Totaro A, Cazzola M,... et al. (1999). "Juvenile hemochromatosis locus maps to chromosome 1q". *Am J Hum Genet* **64**: 1388-93.
- Roetto A, (2002). *Blood* **100**: 733-734.
- Roetto A y cols (2003). "Mutant antimicrobial peptide hepcidin is associated with severe juvenile hemochromatosis". *Nat Genet* **33**: 21-22.
- Roy C, Custodio A, Akpan I, Andrews N (2004). "Hemochromatosis, inflammation and anemia". European Molecular Biology Laboratory: Office of Information and public affairs, 15 of June, 2004.
- Sanyal AJ, Hirsch JI, Moore EW (1990). *J Lab Clin Med*, **116**: 76-86.
- Schumacher YO,... Bultermann D (2002). *Med Sci Exerc* **34**: 869-875.
- Scrimshaw NS (1998). *Nutr Res* **18**: 351-379:
- Silva DM de,...Kaplan J (1995). *J Biol Chem* **270**: 1098-1101.
- Simovich NJ, ... Smith HK (2002). *Am J Hematol* **69**: 164-170.
- Steinberg KK, Cogsell ME, Chang JC (2001). *JAMA* **285**: 2216-2222.
- Tallkvist J, Bowlus CL, Lonnerdal B (2000). *Am J Clin Nutr* **72**: 770-775.
- Umbreit JN, Conrad ME, Moore EG, Latour LF (1998). "Iron absorption and cellular transport: the mobilferrin/paraferritin paradigm". *Semin Hematol* **35**: 13-26.
- Vulpe CD de (2001), *Genetics* **21**: 195-199.
- Weaver CM, Rajaram S (1992). *J Nutr* **122**: 782-785.
- West AP, ...Bjorkman PJ (2001). *J Mol Biol* **313**: 385-397
- Worthington MT,... Luo R (2000). *Am J Physiol* **279**: G1265-G1273.
- Zhdanova EV (2002). *Klin Lab Diagn* **5**:3-6.
- Zoller H, Pietrangelo A, Vogel W, Weiss G (1999). *Lancet* **353**: 2120-2123.

Otras referencias bibliográficas

- Biassiotto G y cols (2003) *Clin Chem* **49**: 1981-1988.
- Ganz T. (2003). *Blood* **102**: 783-788.
- Hetet G (2003). *Blood* **102**: 1904-1910.
- Knutson M (2003). *Blood* **102**: 4191-4197.



FLÚOR (F)

JM DE GANDARIAS, E SABINO, FJ GOIRIENA DE GANDARIAS, I SOLER, PF SILVEIRA, GA ORTIZ

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN**
- II. DATOS DE INTERÉS**
- III. FUENTES EN LA NATURALEZA**
- IV. REQUERIMIENTOS DE FLÚOR**
- V. HOMEOSTASIS**
 - A. *Absorción*
 - B. *Circulación*
 - C. *Distribución*
 - D. *Excreción*
- VI. ACCIÓN BIOLÓGICA DEL FLÚOR**
 - A. *Osteogénesis y osteolisis*
 - A1. *Matriz osteoide o matriz orgánica*
 - A2. *Mineralización*
 - B. *Odontogénesis*
 - B1. *Proteínas de la matriz dentaria*
- VII. CARENCIA EN FLÚOR**
- VIII. TOXICIDAD EN HUMANOS**
 - A. *Toxicidad aguda en humanos*
 - A1. *Por ingestión*
 - A2. *Por inhalación*
 - B. *Toxicidad crónica: fluorosis ósea*
 - B1. *Fluorosis endémica*
 - B2. *Fluorosis ósea profesional*
- IX. TOXICIDAD EN ANIMALES: FLUOROSIS**
- X. EVALUACIÓN**
- XI. DETERMINACIÓN ANALÍTICA DEL FLÚOR**
- XII. BIBLIOGRAFÍA**

I.— INTRODUCCIÓN

Los primeros conocimientos sobre este oligoelemento proceden de la patología. Por una parte, en la década de los **30** del siglo **XIX** se detectó una intoxicación que dañaba huesos y dientes (v. ap. **VIII**) en el ganado que consumía hierbas y forrajes con alto contenido en flúor, a la que se denominó **fluorosis**. Análogamente, siglo y medio después, Desai y cols (**1986**) detectaron casos equivalentes tanto en personas expuestas largo tiempo al polvo y/o humos contaminados con altas concentraciones de flúor (**fluorosis profesional**); y también en comarcas endémicas (v. ap. **VII-B**), donde la población consume agua y alimentos vegetales procedentes de terrenos con alto contenido en flúor (**fluorosis endémicas**), dejando graves secuelas (v. ap. **VII-B**) sobre huesos y articulaciones: deformaciones óseas paralizantes, compresiones vertebrales sobre la médula espinal y restricción funcional articular severa.

Hay datos recientes (Ado y Tamer, **2003**) sobre la *densidad mineral ósea (BMD)* en **mujeres postmenopáusicas precoces** afectas de **fluorosis esquelética endémica** (v. ap. **VII-B**). La medida de la **BMD** es un arma valiosa para el diagnóstico y seguimiento de esta afección invalidante.

Por otra parte, la prevalencia de **fluorosis dental** viene aumentando en Norteamérica y países occidentales (Warren y Levy, **2003**), lo que obliga a tomar medidas preventivas-restrictivas sobre: control de fluoruros en las agua potables, rebajando el nivel de fluoruración (Levy, **2003**); y sobre todo, reduciendo la ingesta de flúor en la infancia.

Y en sentido opuesto, se evidenció una correlación entre la *incidencia de caries y escasez de flúor en el agua de bebida de numerosas poblaciones*. Afortunadamente, todo esto se corroboró además tras la prodigiosa contraprueba del uso creciente de pastas dentífricas fluoruradas (v. ap. **II**) y la **fluoruración** (v. ap. **III**) del agua potable (**WHO** u **OMS, 1984**), que repercutió en una drástica remisión de esta patología dental.

Como señalan Hodge y Smith (**1981**) el flúor muestra una apetencia específica extraordinaria por el sistema osteodentario. En cuanto a la nutrición se refiere, *el flúor según Anke y cols (1991) es un oligoelemento esencial para el crecimiento y desarrollo de algunas especies animales*. Mas, en la especie humana continúa siendo muy debatida la **esencialidad nutritiva del flúor** (**WHO, 1984, 1986**). Otra cosa es el innegable aporte beneficioso de fluoruros y fluorofosfatos para la protección dental y resistencia a las caries. Y también, un criterio prácticamente unánime defiende que un aporte discreto de flúor retarda-inhíbe una acelerada-intensa desmineralización del sistema óseo.

II.— DATOS DE INTERÉS

Flúor (**F**) es un gas halógeno, amarillo-verdoso pálido de olor penetrante-irritante para: piel, ojos y vías respiratorias. Masa atómica, **18,998**; número atómico, **9**. Auque ampliamente distribuido en la naturaleza, no existe como tal elemento **F** debido a su alto poder de reacción (Fuwa, **1981**), sino en combinación como diversos compuestos extraordinariamente peligrosos:

Fluoruro de hidrógeno o ácido fluorhídrico (HF), incoloro, muy tóxico, irritante-queманte-necrosante; **fluoruro sódico (NaF)**, muy soluble en el agua; **fluoruro estannoso (SnF₂)** y monofluorofosfatos, muy utilizados como dentífricos y colutorios para enjuagues preventivos de caries dentales; fluoruro potásico (**KF**); **fluorita o fluoespato (CaF₂)**; **criolita o fluor aluminio sódico (Na₃AlF₆)**, primera materia para la producción de aluminio; monofluorofosfatos; fluorapatita u ortofosfato tricálcico-fluoruro cálcico **3Ca₃(PO₄)₂-CaF₂**, constituyente de fosfatos rocosos, frecuentemente implicado en la polución-producción de **fluorosis endémicas** (v. ap. **VIII-A**). Los compuestos fluorurados de silicio se utilizan en la fluoruración de las aguas (v. ap. **III**).

Los fluoruros sódico y potásico (solubles) son mucho más tóxicos que los fluoruros cálcico y de aluminio (insolubles).

Elementos metabólicos sinérgicos del **F**: **Mo**, **Fe**. Antagonistas: **Cl**, **Na**, **Ca**, **Mg** y **Al**. Isótopo: **¹⁸F (3,2 horas)**.

Contenido total de Flúor (CTF), 2,5-6,5 mg/70 Kg de peso; 36-93 mcg/Kg de peso.

III.— FUENTES EN LA NATURALEZA

Como señalábamos al inicio del apartado precedente, el flúor está ampliamente distribuido en la naturaleza en forma de diversos compuestos; pero, no como **F** libre, considerando su alto poder de reacción.

Tabla 1.— Contenido en mcg de fluoruro por 100 g. de porción comestible

Animales	mcg	Vegetales	mcg
Bacalao fresco	700	Soja en grano	130
Arenque ahumado	350	Berros, miel	100
Cangrejo enlatado	200	Almendras	90
Clara de huevo	150	Rábanos	80
Pollo	140	Harina integral	70
Cordero (costillas), huevo entero	120	Cebolla, Guisantes, judías secas	60
Ternera	90	Berenjena, zanahoria	40
Ostras	65	Pomelo	36
Yema de huevo	59	Avellanas, nabos	30
Gambas	44	Avena, cerezas	25

El agua es el principal producto que aporta habitualmente fluoruros; y obviamente más, si es un agua *ya* tratada con fluoruros (**WHO u OMS, Organización Mundial de la Salud, 1984**); de los que uno de los más utilizados es un compuesto fluorurado de silicio. Para una prevención eficaz frente a la caries dental, sobre todo en el período de desarrollo dental, es aconsejable que la fluoruración alcance una concentración final en este líquido **1-2 mg/L (1-2 ppm)**.

Respecto al contenido de flúor en alimentos (véase Tabla 1); considerando la nutrición humana hay que consignar la riqueza en fluoruros tanto en el reino vegetal -manzanilla, té y algas marinas- como en el reino animal -en harinas de pescado y huesos.

IV— . REQUERIMIENTOS DE FLÚOR (v. tabla 2)

Es muy conveniente que el aporte suficiente de flúor (v. tabla 2 y columna primera de tabla 3) esté garantizado desde la vida intrauterina, ya que el fluoruro atraviesa la barrera placentaria, pudiéndose, de este modo, prevenir la **osteoporosis** (v. ap. VII), una afección propia-típica de la menopausia.

El aporte apropiado de fluoruros garantiza una protección contra las caries. Pero, el aporte excesivo de fluoruros en lactantes y niños menores de **6** años, etapa crucial para la formación dentaria, puede generar **fluorosis dental**.

Igualmente se ha comprobado que las aves alimentadas con dietas abundantes en este mineral ponen huevos con una yema especialmente rica en flúor.

Tabla 2.— Requerimientos diarios de fluoruro *

Grupos	Edad
Lactantes (< 6 meses)	0,22 mg/Kg/día
Niños (6 meses-6 años)	0,12 mg/Kg/día
Niños (7- 14 años)	0,5-2,5 mg/día
Adolescentes	1,5-2,5 mg/día
Adultos	1,5-3,5 mg/día

Datos basados en: European Commission , Health and Consumer Protection Directorate - General, Scientific Committee and Food , 2003.

*Recientemente se ha sustituido el título de RDA por el actual de **Reference Nutrient Intakes (RNI)**, que hace referencia a la proporción o cantidad de un nutriente valadero para un 97 % de la población.

La aportación de flúor en los animales proviene habitual y normalmente: 1), del agua de bebida, cuya concentración debe ser de **1-2 ppm** de flúor; **2)**, de origen vegetal (piensos y forrajes), con una concentración de **1-3 ppm**; **3)**, de procedencia animal con **1-4 ppm**, si no contiene huesos; **4)**, de la ingesta de harina de huesos muy rica en flúor, que por vía digestiva aporta la máxima proporción y cuantía de este mineral.

Está comprobado que las aves alimentadas con dietas apropiadas de fluoruros ponen huevos con una yema suficientemente rica en flúor.

V.— HOMEOSTASIS

En la regulación del contenido total de flúor (CTF) en el organismo así como de su concentración en sangre juegan un rol destacado: la absorción, la eliminación renal (v. ap. D) y el depósito ósteo-dentario, donde se deposita más del **90%** del flúor, sobretudo el fluoruro cálcico (v. ap. C).

A. ABSORCIÓN

Tiene lugar (fig. 1) mayoritariamente en **intestino delgado**, aunque en el hombre es también significativa su absorción en **estómago**; y en animales poligástricos, en el **rumen** (fig. 2). La absorción es precoz y cuantiosa, hasta un **90%** de lo ingerido, con un pico de concentración máxima en plasma en menos de **30 min**; y sobre todo, si el compuesto de flúor es muy soluble en agua; y por ende, soluble en el medio gastrointestinal, cual es el caso del fluoruro sódico. *La presencia de aluminio restringe drásticamente la absorción de flúor, circunstancia aprovechable para prevenir y/o combatir la intoxicación por flúor* (v. aps VIII y IX).

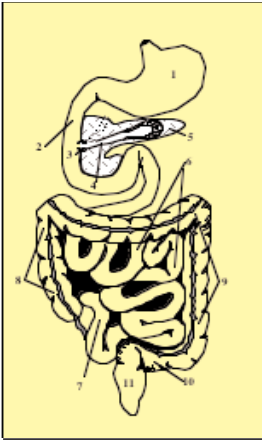


Fig. 1.- ABSORCIÓN DE FLÚOR EN HUMANOS Y ANIMALES MONOGÁSTRICOS. (Consúltese texto, ap. V-A). 1, estómago; 2, duodeno; 3, esfínter de Oddi-ampolla de Vater; 4, conducto de Wirsung; 5, páncreas; 6, yeyuno; 7, íleon; 8, colon ascendente; 9, recodo esplénico del colon trasverso y colon descendente; 10, asa sigma; 11, conjunto rectoanal.

La absorción preferente-predominante corresponde a ciertos fluoruros: de sodio (**NaF**), potasio (**KF**) y fluorosilicato sódico (**Na₂SiF₆**); resulta, en cambio, escasa la absorción de fluoruro

cálcico (**CaF₂**), fluoroaluminato de sodio (**Na₂AlF₆**) y de fluoroapatita (véase su estructura en ap. II), abundante en la harina de huesos. Como antagonistas a la absorción del flúor destacan el **Ca**, **Mg** y **Al**.

El proceso absorptivo del flúor (fig. 3) en el tubo digestivo (1) se efectúa, indistintamente, como **transporte activo**, según Sato y cols (1986) y en forma de **difusión pasiva**, según Paolaggi (1991), adentrándose (2) en los **enterocitos**, **células gástricas** y **células ruminales**, desde donde pasa, sucesivamente, al **líquido intersticial**(3) y a la **sangre**(4). Posteriormente, He y cols (1998), han demostrado que el flúor se absorbe en el conejo común a través de la membrana con borde en cepillo de los enterocitos mediante un mecanismo de

difusión facilitada por una **proteína transportadora** ("carrier").

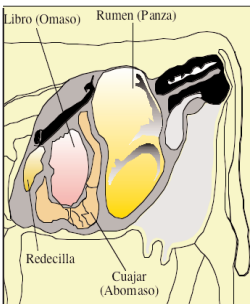


Fig. 2.- ABSORCIÓN EN ANIMAL POLIGÁSTRICO (Consúltese texto, ap. V).

Conviene asimismo aludir a la absorción o inhalación del flúor por vía pulmonar (WHO, 1984), que acaece en recintos industriales polucionados, cuya atmósfera contiene altas proporciones de este gas causante de una invasión diaria en el organismo superior a los **5 mg**. Y también, significar que el flúor como la urea son sustancias que rebasan cualquier membrana, incluida la pla-

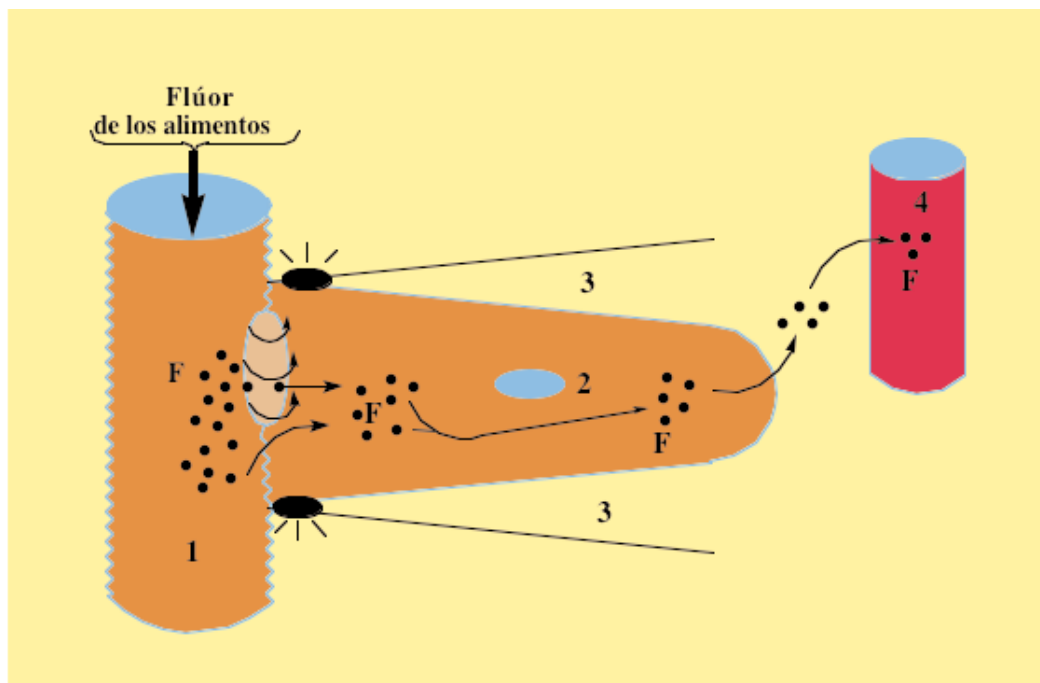


Fig. 3.-HOMEOSTASIS DEL FLÚOR . (Consúltese texto, ap. V).

centaria, circunstancia aprovechable para administrar suplementos de fluoruro a la madre gestante, adelantándose así a prevenir la caries dental de los niños, becerros, corderos, etc.

B. CIRCULACIÓN.

En el **plasma**, el flúor circula en dos formas principales: una, la **fracción inorgánica** o **fluoruremia**, verdadera forma activa, resultante de la reacción precoz y mayoritaria con el calcio del plasma, formándose fluoruro cálcico (CaF_2), cuyo nivel varía ampliamente, desde **0,4-0,6 mM/L** hasta **5** o más mmol/L; y otra, la **fracción orgánica**, no ligada a proteínas, presente como ácidos grasos fluorurados.

La fluoremia guarda estrecha correlación con la concentración de fluoruros en el agua que se consume (v. ap. III); y más aún con el depósito osteodentario y la excreción urinaria o **fluoruria**. En todo caso, la fluoremia es un buen indicador, pues refleja de inmediato la entrada de flúor, sea por ingestión o absorción digestiva, sea por inhalación. En la mujer y hembras de animales en general, la **fluoremia** asciende en los casos de **osteoporosis** (v. ap. VII), tanto por la **osteolisis** reinante como por descenso de la **fluoruria**.

C. DISTRIBUCIÓN

El fluoruro cálcico circulante en plasma se distribuye en su casi totalidad por los tejidos duros, **huesos** y **dientes**, asentándose en su trama cristalina e incorporándose a la **hidroxiapatita**

formándose la **fluoroapatita**, al sustituir el grupo **OH** de la **apatita** por **F** (véase su estructura en apartado **II**). *En definitiva, los cuatro minerales: flúor, calcio, fosfato y magnesio, se depositan mayoritariamente en hueso y dientes.* El depósito de flúor en el hueso aumenta con la edad del individuo. La concentración de flúor se expresa en ppm (mcg/g) de cenizas del hueso: su cuantía normal en el ganado vacuno es de **350-700** ppm; y en el ovino, de **300-600**. En el **líquido cefalorraquídeo**, la concentración de flúor se aproxima al **50 %** de la fluoremia (v. ap. **B**). En el cabello, los valores publicados son muy dispares, entre **1,9-6,5** mcg/g (**100-350** nM/g)

Los tejidos blandos, en cambio, como placenta y riñón almacenan discretas proporciones de fluoruros cálcico y magnésico, dado que el flúor atraviesa y/o recorre, con toda facilidad estas estructuras reaccionando con dichos elementos. Otras estructuras blandas, como la aorta y tendones también acumulan pequeñas proporciones de fluoruros por la presencia abundante de **Ca** y **Mg** en las mismas. *El depósito cuantioso de fluoruro cálcico en partes blandas origina calcinosis.*

D. EXCRECIÓN

En situación normal, la vía principal de evacuación del flúor es la orina (v. ap. **X**), en donde su concentración depende tanto del aporte que ingrese por absorción como del depósito de fluoruros en huesos y dientes. Por tanto, el triángulo absorción - depósito osteodentario - evacuación renal (**fluoruria**) constituye el eje de su **homeostasis**, aunque ¡con esta matización! : no menos del **50 %** del flúor absorbido se excreta por la orina; lo que permanece en el organismo está almacenado en su casi totalidad en huesos y dientes.

VI.— ACCIÓN BIOLÓGICA DEL FLÚOR

Desde el punto de vista de la nutrición, el **flúor** es un oligoelemento esencial para el crecimiento-desarrollo de la rata (Anke y cols, **1991**), pero no hay certeza de que lo sea también para la especie humana. Otro dato a consignar a este respecto son los resultados experimentales de Hoshi y cols (**1998**) sobre la influencia coadyuvante del flúor al poder inmunitario de aves frente a ciertos antígenos: la **ingestión de flúor** incrementaba significativamente la concentración del anticuerpo **IgG** en el suero sanguíneo de pollos a los que se administraba el antígeno **seroalbúmina bovina (BSA)**.

Sin embargo, donde el flúor alcanza su mayor efecto es sobre huesos y dientes. En primer lugar, constatemos que el hueso es una estructura viviente, rígido-elástica, constituida por una **matriz osteoide** o **matriz orgánica** endurecida por su riqueza mineral, abundante en sales fosfocálcicas y otras (v. ap. **A₂**). Atendiendo a su constitución, se distinguen dos variedades: el **hueso compacto** o **cortical**, denso y poco activo metabólicamente y el **hueso esponjoso** o **trabecular**. El **hueso** consta de: **osteoblastos**, **osteoclastos** y **osteocitos**; **matriz osteoide**; y **minerales**, pues el organismo almacena en el hueso cuantiosas proporciones de flúor; calcio; fosfato y magnesio (v. tabla **3**).

Tabla 3.— Concentraciones (%) de los principales minerales del hueso

Flúor	Calcio	Fosfato	Magnesio
>95	90	80	70

Como estructuras vivientes, los huesos y dientes están sujetos a dos procesos importantes: uno, de **modelado**, con su crecimiento y configuración durante la infancia y adolescencia; otro, durante toda la vida, de **remodelación**, consistente en operaciones tanto de reabsorción mediante **osteolisis** y/o **odontolisis** como de reparación (reconstrucción) mediante **osteogénesis** y/o **odontogénesis** (v. aps. inmediatos y sucesivos).

A. *Osteogénesis y osteolisis*

Los **osteoblastos activos**, ricos en *fosfatasa alcalina*, son reconocidos como **células osteogénicas**, que efectúan dos misiones cruciales: una, que tras experimentar su mitosis y alcanzar su plenitud al igual que los odontoblastos (v. ap. **B**) del sistema dentario, segregan componentes orgánicos, entre los que, a saber, destacan el colágeno, los lípidos y proteoglicanos de la **matriz extracelular (ECM)** no mineralizada, a la que se denomina habitualmente **matriz osteoide** y también matriz orgánica (v. ap. **A₁**); otra, que actúan como mediadores de la mineralización (v. ap. **A₂**) por depósito de Ca^{2+} , HPO_4^{2-} y F^- . Así, resultan los **osteocitos**, que son osteoblastos recubiertos por una matriz mineralizada o calcificada.

Los **osteoclastos**, de procedencia varia (tejido conjuntivo, células hematopoyéticas, células mesenquimales), abundantes en *fosfatasa ácida*, son **células osteolíticas**, pues se encargan de la reabsorción-disolución (**osteolisis**) del hueso.

Un predominio de la **osteolisis** sobre la **osteogénesis** aboca a una pérdida sustancial de la masa ósea, de la que un ejemplo característico es la **osteoporosis** (v. ap. **VII**).

A₁. *Matriz osteoide o matriz orgánica*

El **flúor**, insistimos una vez más, ejerce sus principales efectos sobre huesos y dientes, donde, como señalábamos líneas atrás, se deposita en máximas proporciones (v. tabla **3**). El **flúor** estimula la producción de la **matriz osteoide** o **matriz orgánica**, constituida (v. tabla **4**) por colágeno, con más del **80 %**, proteína que aunque poco fijadora de Ca^{2+} , conforma el armazón fundamental de la matriz osteoide, favoreciendo su síntesis el **calcitriol** (v. ap. **A₂**); proteoglicanos, que mediante sus unidades de condroitin sulfato interaccionan con grupos ϵ -amino de **lisina** e **hidroxilisina** del colágeno al que confieren su firmeza y estabilidad. Otras proteínas: **osteocalcina** o **proteína Gla*** (rica en ácido gamma-carboxiglutamato-ligadora de Ca^{2+}), **trombospondina**, **fibronectina**, **osteonectina** y **osteopontina** (las cuatro son proteínas fijadoras de las células óseas a la matriz osteoide); **osteocalcina**, proteína fijadora de Ca^{2+} , también denominada **proteína Gla* del hueso** o **BGP** (“Bone-Gla protein) por su contenido en **gamma-carboxiglutamato**; y **proteína Gla de la matriz MGP** (“Matrix Gla-protein”), más rica aún en **gamma-carboxiglutamato**.

A₂. *Mineralización*

Sobre todo este material blando, que presta flexibilidad a la **matriz osteoide**, cursa la **mineralización** o depósito (v. tabla **4**) de sales fosfocálcicas, fluorofosfocálcicas y carbonatos: **hidroxiapatita**, **brushita** ($\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$), **fluorapatita** (v. ap. **II**), fosfato octocálcico, más **carbo-**

atos de calcio, magnesio, sodio y potasio, confiriendo todos ellos la auténtica dureza y resistencia características de los huesos y dientes

Tabla 4.— Componentes de la matriz osteoide

Matriz osteoide	Minerales
Colágeno	Hidroxiapatita
Proteoglicanos	Brushita
Osteocalcina o Proteína Gla	Fluorapatita
Trombospondina	Fosfato octocálcico
Fibronectina	Carbonatos de Ca, Mg, Na y Mg
Fibronectina	—
Osteonectina	—
Osteopontina	—
BGP	—
MGP	—

Consúltense apartados **II, VI-A1 y A2**

Este proceso de **mineralización**, más conocido como **calcificación**, concierne a los huesos; y también a los dientes de los niños, becerros, corderos, cabritos, potros, lechones, etc., alcanzando suma importancia en la dentición y formación del **esmalte** o sustancia dura de sus dientes; no así, ya *tanto*, después de la dentición.

La **mineralización depende de la cantidad de Ca^{2+} y PO_4^{2-} disponibles en plasma y de medio ácido-base; un pH ácido torna soluble al Ca^{2+} , favoreciendo la osteolisis o reabsorción ósea, mientras que un pH alcalino favorece el depósito mineral sobre el hueso.**

Como sustancias que estimulan la mineralización (v. primera columna de la tabla **5**) o frenan la osteolisis, referimos las siguientes: **flúor**; **Ca^{2+}** y **PO_4** ; **calcitonina (CT)**, producida por las **células parafoliculares** tiroideas, es una hormona dotada de la siguiente doble acción: **1)** decisiva para el crecimiento óseo, tanto por inhibición de la osteolisis o reabsorción ósea, como por estímulo de la osteogénesis (v. ap. **A1**), elaborándose más tejido óseo; **2)** incrementadora, al mismo tiempo, de la mineralización osteodentaria por aumento del aflujo de Ca^{2+} desde el plasma sanguíneo a huesos y dientes; **calcitriol (1,25-bis(hidroxi)-calciferol)**, el metabolito más significativo derivado de la **vitamina D**, inductor de la biosíntesis de **osteocalcina** (v. ap. **A1**), que propicia la disponibilidad de Ca^{2+} plasmático para el hueso, favorece la formación de una **proteína fijadora del calcio ("Ca-Binding Protein")** o proteína responsable de la absorción digestiva transmembrana de calcio y fosfato; y fomenta, además, la síntesis de colágeno; **vitamina K**, de la que depende la actividad de la **osteocalcina**, **BGP*** y **MGPB**** (v. ap. **A1**), al favorecer la gamma-carboxilación de estas tres proteínas a las que confiere la facultad de quelación o ligazón con **Ca^{2+}** ; **prostaglandina E1**; **estrógenos** y, mejor aún, **estrógenos más progesterona**, razón por la que se recomiendan estas sustancias junto con fluoruro sódico y otras medidas para prevenir y, también, para tratar la **osteoporosis** motivada por la menopausia; **insulina**, que favorece tanto la

cartilagénea como la osteogénesis; **somatotropa** u hormona del crecimiento (**GH**), con efectos tanto sobre el crecimiento-desarrollo general como sobre el crecimiento del esqueleto.

Entre las sustancias que estimulan la osteolisis o inhiben la mineralización (v. segunda columna de la tabla 5), sobresalen las siguientes: **parathormona (PTH)**, **calcitriol**, **hormonas tiroideas (T3 y T4)**, **glucocorticoides** y algunas **citoquinas: interleucina-1 (IL-1)**, **factores de necrosis tumoral- α (TNF- α)** e **interferón γ** , siendo este último tanto inhibidor de la osteolisis como estimulante de la síntesis de colágeno.

Entre las sustancias locales que intervienen en la remodelación ósea (v. tercera columna de la tabla 5) con operaciones, a lo largo de toda la vida, de osteogénesis y osteolisis, destacan las siguientes: **vitamina A (retinol)**, **factor transformante del crecimiento- β (TGF- β)**; **interleucina 1 (IL-1)**; **factores similinsulínicos de crecimiento ILGF-1 e ILGF-2**; **factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF)**; **β 2-microglobulina** y los **factores de necrosis tumoral TNF- α y TNF- β** .

Tabla 5 .— Agentes que favorecen y/o estimulan la modelación y remodelación del hueso

Osteogénesis (Agentes)	Osteolisis (Agentes)	Remodelación (Agentes)
Flúor	PTH	Vit-A
Ca ²⁺	Calcitriol	TGF- β
PO ₄ ²⁻	T ₃ y T ₄	IL-1
Calcitonina	Glucocorticoides	IGF-1
Vit-D-calcitriol	IL-1	PDGF
Osteocalcina	TNF- α	β 2-Microglobulina
rostaglandina E1	Interferón γ	TNF- α
Ca-BP	—	TNF- β
Vit-K	—	—
Estrógenos + progesterona	—	—
Insulina	—	—
Somatotropa	—	—

La significación de los anagramas aparece en los apartados VI - A1 y A2 del texto.

B. Odontogénesis

1. Proteínas de la matriz dentinaria

Los **odontoblastos**, al igual que los **osteoblastos** (v. ap. A), segregan los componentes de la matriz extracelular (**ECM**) o **predentina** (estructura no mineralizada), entre los que destacan mayoritariamente el colágeno, proteoglicanos y lípidos. La transformación de predentina, no mineralizada, en **dentina**, ya mineralizada, es cuestión de horas, por depósito de cristales de apatita alrededor y entre las fibras de colágeno.

La dentina contiene dos proteínas importantes (Butler, 1998), ambas segregadas como una misma proteína originaria que se diferencian después en: **dentina fosfoproteína (DPP)**, también llamada fosforina, y dentina sialoproteína (**DSP**). La **DPP** contiene abundantes unidades de **fosfoserina** y de **ácido aspártico**, capaz de ligar grandes proporciones de iones calcio, por lo que esta proteína desempeña un papel crucial en la iniciación y promoción de la mineralización y también en la configuración de las piezas. La **DSP**, sólo presente en la dentina, elaborada por los **odontoblastos** y **preameloblastos** es una glicoproteína rica en ácidos aspártico y glutámico, ambos a cual más fijadores de Ca^{2+} sirviendo como excelentes quelatos .

VII.— CARENCIA EN FLÚOR

La deficiencia de flúor repercute en un defecto del crecimiento y desarrollo así como una menor longevidad (Anke, Groppe y Krause, 1991). A este respecto, remitimos al lector al apartado **IV** sobre **requerimientos**, ya que las **caries dentales** e incluso las **deficiencias óseas (osteoporosis, otosclerosis)** por carencia de flúor, pero no por otras múltiples causas, han dejado de ser un problema en nuestra sociedad si se cumple la normativa allá transcrita. Sobre estos asuntos hay multitud de aportaciones, aludiendo en este momento a la de Rosalen y cols (1997).

La osteoporosis es un proceso con predominio progresivo de la osteolisis sobre la osteogénesis (v. ap. **VI-A**) que afecta a determinadas zonas del hueso con pérdida creciente de su característica resistencia rígido-elástica, en contraste con el resto del hueso que, aún, mantiene dentro de límites normales o cuasi normales sus proporciones entre matriz orgánica (osteóide) y riqueza mineral.

La merma considerable de masa ósea puede interpretarse como un predominio de la **osteolisis** sobre la **osteogénesis** (v. final del ap. **VI-A1**). Histológicamente, aparece más afectado el **hueso trabecular** o **esponjoso** que el **hueso compacto**, circunstancia que propicia especialmente las **fracturas de vértebras por aplastamiento**, como resultado de una gran compresión vertical. También son frecuentes las fracturas de cadera, fémur, húmero, cúbito y radio, particularmente en la articulación distal (fractura de Colles).

Entre las múltiples causas responsables de **osteoporosis**, mencionamos: una, harto frecuente, que surge durante la **menopausia**; otra, la que nos concierne, la **osteoporosis** por insuficiente aporte de fluoruro al organismo.

Clínicamente, los signos- síntomas más corrientes son: deformaciones de columna vertebral con acortamiento de la estatura por lordosis cervical y/o cifosis dorsal con dolor de espalda agudo y repentino, sobre todo a nivel dorsolumbar, zona de las vértebras afectas que se irradia lateralmente, pudiendo llegar al abdomen.

Radiológicamente, en humanos a nivel de columna vertebral destaca: una trabeculación vertical consecuente a la desaparición de gran parte de las trabéculas horizontales del hueso; varias vértebras en cuña, predominantemente en columna dorsal; biconcavidad de los cuerpos vertebrales; hundimiento vertebral de ambos platillos; marcado resalte de los contornos vertebrales como resultado de la baja densidad ósea de los cuerpos vertebrales. Un dato elocuente, según Duró

(1986) es la clara definición de la cresta ilíaca a través de la cuarta o quinta vértebras lumbares, ya que evidencia una marcada disminución de la densidad ósea de los cuerpos vertebrales de referencia. La **TAC** constituye una técnica refinada para la medición de la densidad ósea, especialmente de la columna vertebral.

Bioquímicamente, pueden orientar hacia el diagnóstico de una osteoporosis los siguientes datos: Aumentos de las relaciones **calcio/creatinina** e **hidroxiprolina/creatinina** en orina son expresivos del **balance negativo del calcio** y del **intenso ritmo de osteolisis o reabsorción ósea**; **hipofluoremia** e **hipofluoruria** junto con **hipercalcemia**, **hiperfosfatemia** también, pueden constituir un dato apreciable, aunque no tan significativo como los aumentos de las dos relaciones primeras.

Como recomendaciones terapéuticas se aconseja la administración diaria de: **50 mg** de fluoruro sódico o **200 mg** de monofluorofosfato sódico (no administrables en caso de insuficiencia renal o de osteomalacia), más **1 g** de calcio; **colecalfiferol (vitamina D₃)**, **50.000 UI** **2** veces/semana; calcitonina, **100 UI**, **10** días seguidos al mes, más **1 g** de calcio (esta medida puede ser más útil en niños osteoporóticos; ejercicio físico; y en el caso de menopausia coexistente, **estrógenos + progesterona**, a dosis ponderadas por un especialista.

B. *Otospongiosis-Otosclerosis*

Esta patología afecta tanto al oído medio consecuente a un bloqueo de la platina del estribo a nivel de la ventana oval, como de la cóclea, a lo que se debe la sordera por merma o pérdida de la percepción acústica.

Evoluciona en tres fase: **vascular**, de **otospongiosis** y de **otosclerosis**; de estas dos últimas, que son las más significativas por su mayor pérdida de masa ósea. Entre otros remedios propuestos para tratar esta patología, referimos como terapia actual la administración de **50 mg** diarios de fluoruro sódico por vía oral.

VIII.— TOXICIDAD EN HUMANOS

En humanos, el riesgo de contraer fluorosis, salvo intoxicación accidentales por ingestión de venenos (raticidas), surge especialmente en trabajadores de factorías dedicadas a la producción de cerámica, vidrio, industrias siderometalúrgicas, fundiciones de aluminio, producción de fertilizantes, etc.

A. *Toxicidad aguda en humanos*

A1. Por ingestión

Causada voluntariamente con fines suicidas o por accidente, al ingerir preparados de uso doméstico: insecticidas, fungicidas, herbicidas y otros preparados corrosivos que contienen alguno de los siguientes productos: fluoruros, ácido fluorhídrico, tetrafluoruro de silicio, fluosilicatos, etc. Dosis letal para una persona de **70 Kg** de peso, a partir de **2, 5 g** de fluoruro.

El cuadro clínico agudo tras la ingestión por el adulto de unos **150 mg** de fluoruro no es típico, pues cursa con manifestaciones comunes a intoxicaciones superponibles causadas por otros agentes (mercurio, arsénico, bario, etc.), manifestándose por: sialorrea, anorexia, náuseas, vómitos, necrosis mucosa gastrointestinal con incontinencia fecal y urinaria, disnea, cianosis, espasmos musculares, parálisis, alteraciones cardiovasculares, shock y coma.

A2. Por inhalación

Poco frecuente, suele acaecer en casos de accidente por inhalación cuantiosa de flúor (F_2) o derivados como **óxido de flúor (F_2O)**, **fluoruros**, **ácido fluorhídrico (HF)**, etc. Cursa con una grave afectación del aparato respiratorio manifestada por intensa irritación, sensación de ahogo, estertores, edema pulmonar e incluso, muerte. Asimismo, pueden afectar a la piel con graves quemaduras.

Entre las complicaciones por alteraciones bioquímicas, destaca: la fibrilación ventricular con estado de shock resultante de la hipopotasemia causada por sustracción de iones K^+ al formarse compuestos fluoropotásicos; y parálisis por alteración del ciclo excitación/reposo neuronal al perturbarse las travesías iónicas transmembrana de K^+ , Na^+ y Ca^{2+} .

B. Toxicidad crónica: fluorosis ósea

Resultante de la prolongada ingestión o inhalación de dosis subletales, conducente a la aparición respectiva de **fluorosis endémica** o de **fluorosis profesional**. En ambas formas, la patología de fondo es la **fluorosis ósea**. Esta patología se agrava, sobre todo en los niños, por la hiponutrición y especialmente por la deficiencia proteica, lo que afecta al crecimiento y desarrollo así como al sistema inmunitario de estos pacientes.

B1. Fluorosis endémica

Causada por ingestión persistente de agua con alta tasa de fluoruro(s) o infusiones de té. Según la **Organización Mundial de la Salud (OMS)** se consideran concentraciones altas de fluoruros en el agua de consumo las comprendidas entre **2-10 mg/L**.

Hay **zonas endémicas**, así definidas por la elevada concentración de fluoruros en las aguas de consumo. Y también hay poblaciones con toda una tradición habitual y frecuente toma de té: China, India, Países árabes y orientales, en general.

La **fluorosis endémica** es particularmente dañina en los niños, pues los afecta con severas deformaciones invalidantes: **piernas arqueadas**, **tibias en sable**, **exóstosis** a nivel articular y desviaciones de columna vertebral con signos de compresión meduloespinales causantes de signos neurológicos importantes: neuralgias, parestias y parálisis, más alteraciones del equilibrio y la marcha.

Una particularidad importante es la **fluorosis dentaria** (v. fig. 4), una dolencia manifiesta por dientes moteados, que afecta al **esmalte** y **dentina** subyacente, especialmente, de los **ameloblas-**



FIG. 4.- FLUOROSIS DENTAL ENDÉMICA POR CONSUMO DE AGUA CON ALTO CONTENIDO EN FLÚOR. (Prof. Iñaki Soler); Consúltese ap. VIII-B1

tos que *retardan su mineralización*, por lo que cuando los dientes brotan ya son incompetentes en diversos grado, por defecto en su dureza y resistencia.

Akdo y Tamer (2003) han detectado una mayor densidad mineral ósea (BMD) en las vértebras lumbares L₂-L₄, así como en **cuello** y **trocánter del fémur**, de mujeres turcas afectas de menopausia precoz, hallando una correlación positiva entre dichos datos patológicos y sus concentraciones séricas de fluoruros.

B2. Fluorosis ósea profesional

Esta afección se ceba en los trabajadores dedicados a: la fabricación de aluminio a partir de la **criolita** (v. ap. II) así como a la producción de superfosfatos y de magnesio. El cuadro clínico se caracteriza por gran condensación-espesamiento y desmineralización de los huesos, especialmente de vértebras y huesos pelvianos, lo que genera deformaciones invalidantes de columna vertebral con poliartralgias y movimientos penosos e inadecuados. El diagnóstico radiológico evidencia los signos ósteoarticulares precitados. La biopsia ósea acredita la condensación ósea trabecular.

Afortunadamente, en la actualidad, la mejora creciente de las condiciones higiénicas en los lugares de actuación de los trabajadores ha conseguido rebajar drásticamente la incidencia de dicha patología.

B3. Fluorosis dentaria

Atribuible al consumo de agua con una concentración de fluoruros $>2,5$ mg/L, caracterizada por lesiones dentarias más o menos simétricas que muestran placas gredosas y manchas calizas blanquizas del esmalte dentario que se tornan pardoamarillentas, seguidas con el paso del tiempo, con dientes picados por orificios puntiformes y hasta pérdida de masa dentaria por caries avanzadas. La fluorosis afecta al **esmalte** y **dentina** subyacente durante la formación del diente, especialmente, a los **ameloblastos** que experimentan *retardo y/o inhibición en su proceso de mineralización*; consecuentemente, desde que los dientes brotan, ya son incompetentes por defectos tanto de su forma y tamaño como de su dureza y resistencia características. La dosificación del **F** en cenizas de hueso de los afectos de fluorosis endémica supera los **5.000** mcg/g.

IX.— TOXICIDAD EN ANIMALES: FLUOROSIS

La tolerancia al flúor es menor en los animales poligástricos que en los monogástricos. Y entre los primeros, el ganado vacuno es el más sensible. La fluorosis en terneros, por aporte prolongado en la dieta de **40** mcg/g (**40** ppm) puede causar alteraciones osteodentarias



FIG. 5. CASO DE FLUOROSIS ÓSEA EN BOVINOS (Aportación del Prof. Souza Graça. Belo Horizonte, MG). Consúltese texto (ap. IX).

(v. figs. 5 y 6), con exóstosis mandibulares y signos patológicos en los incisivos; en las vacas, su tolerancia es ligeramente mayor, resintiéndose, principalmente su coordinación neuromuscular y locomoción así como su producción de leche por aportes de flúor superiores a los 40 mcg/g antecitado.

Swarup y cols (1998) han publicado un artículo, comunicado que en un colectivo de ganado vacuno residente largo tiempo en un área próxima a una fundición de aluminio, emisora de vapores de fluoruros, surgió una patología osteodentaria, causada tanto por las emanaciones como por ingesta de pastos contaminados, con las siguientes características en gran parte de los animales: **fluorosis ósea**, con engrosamiento de metatarso, metacarpo, costillas y mandíbula; y **fluorosis dental**, desde moderada a severa. Entre los datos de laboratorio destacan: hiperfluoruria marcada (26,45 mcg/ml) en los animales más próximos a la citada fundición, y en el plasma de todos los afectados un aumento en la actividad de la fos-

fatasa alcalina, fosfato inorgánico y creatinina, junto con una marcada caída de la **triyodotiro-nina (T3)**.



FIG. 6. CASO DE FLUOROSIS DENTARIA EN BOVINOS (Aportación del Prof. Souza Graça. Belo Horizonte, MG). Consúltese texto (ap. IX).

La tolerancia al flúor en ganado ovino es mayor, hasta 150 mcg/g (150 ppm) en ovejas. Por encima de este valor, se acusan manifestaciones neuromusculares (cojera, rigidez muscular) y defectos en la producción y calidad de lana; en corderos, la tolerancia es menor, pero si ésta se sobrepasa surgen las supradichas alteraciones osteodentarias, sobre todo (exóstosis mandibulares) y otros signos patológicos ya referidos anteriormente.

En mamíferos monogástricos (ganado porcino y equino), las manifestaciones patológicas son un tanto semejantes a las de los animales poligástricos, sobre todo las lesiones osteodentarias. La tolerancia al flúor es mucho mayor en el cerdo, que soporta ingresos de este mineral a 150 mcg/g (150 ppm). El riesgo en porcinos surge con relativa frecuencia por tratamientos antiparasitarios con fluoruro sódico, sobre todo vermífugos intestinales (administración de fármacos ascaricidas...)

En aves, la tolerancia al flúor es desorbitante si se compara con la antecitada de los mamíferos. Obviamente, si se supera su límite además de la patología más o menos común referida líneas atrás, la repercusión distintiva se centra en la influencia negativa sobre el plumaje y la producción de huevos en su cantidad y calidad.

Pero, para comprobar la especificidad de esta patología, nada mejor que evaluar el contenido de flúor en plasma, orina y hueso (v. ap. **X**).

X.— EVALUACIÓN

Para detectar la situación de normalidad o anormalidad del **contenido total en flúor (CTF)**, véanse aps. **II** y **V**, de un organismo hay que evaluar distintos datos analíticos del contenido en flúor de la orina y de los huesos, además de los signos ostensibles que puedan mostrar como fluorosis dental, dientes moteados, desgaste exagerado de piezas dentales, osteofluorosis, engrosamientos óseos, frecuentes en mandíbula.

Como señalábamos en el apartado **IX**, tanto en el hombre como en los animales hay una correlación entre contenido de flúor en orina y aporte dietético de este mineral, hasta el punto de que normalmente se evacua por esta vía el **50 %** del mismo. En el ganado vacuno normal, la concentración de flúor en orina no supera los **4-5** mcg/ml. Valores por encima de **15-25** mcg/ml constituyen un índice motivador para ahondar en las exploraciones y en otro tipo de pruebas analíticas y clínicas. Una fluoruria superior a los **25** mcg/ml, ya revela una toxicidad indiscutible (v. ap. **IX**), lo más probable, una fluorosis.

Respecto al contenido de flúor en los huesos hay que diferenciar según de qué tipo de ganado se trata. Los valores de fluorosis son muy superiores en el vacuno que en el ovino. En el primero, se detectan niveles de flúor superiores a los **5** mg/g en el hueso compacto. En el ganado ovino, los niveles que desencadenan fluorosis rondan los **2-3** mg/g.

XI.— DETERMINACIÓN ANALÍTICA DEL FLÚOR

Para determinar la fluoremia o fracción inorgánica (v. ap. **V-B**) así como **fluoruria** (ap. **V-D**), los métodos potenciométricos con electrodo de fluoruro (cristal de lantano), son los preferidos, siguiendo la técnica de Singer y Armstron (**1968**), o la más perfeccionada de Fuchs y cols (**1975**). Para la valoración de los resultados obtenidos en los análisis del contenido en flúor, conviene atenerse a los datos transcritos en los apartados **V-B** y **X**.

XII.— BIBLIOGRAFÍA

- Akdo M, Tamer N (**2003**). "Bone mineral density of spine and femur in early postmenopausal Turkish women with endemic skeletal fluorosis". *Int J Paediatr Dent* **13**: 85-92.
- Anke M, Groppe B, Krause U (**1991**). *Trace elements in Man and Animals*: 26-9. Edit Menzilovic. B. Zagreb. IMI.
- Butler WT (**1998**). *Eur J Oral Sci* **106**: 204-10.

- Coetzee CB, Casey NH, Meyer JA (1997). *Br Poult Sci* **38**: 597-602.
- Desai VK, Bhavsar BS, Mehta NR, Savena DK, Khantaria SL (1986). *Studies in environmental Science* Vol **27**: 193-99. Elsevier. Amsterdam
- Duró JC(1985). *Med Clín* **85**: 506-9.
- Dwevedi, Dey S, Swarup (1998). *Sci Total Environ* **27**: 105-9
- Fuwa K (1986). *Studies in environmental Science* Vol **27**: 3-14. Elsevier. Amsterdam.
- Fuchs C, Dorn D, Fuchs CA, Henning HV, McIntosh C, Scheler F (1975). *Clin Chim Acta* **60**: 157-67.
- García Beltrán L (1998). *Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos*: 261-74. Edit. por Cocho JA, Escanero JF, González Buitrago JM. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. Barcelona
- Haraguchi H (1986). "Fluoride research". *Studies in environmental science* **27**:31-41. Elsevier, Amsterdam.
- He H, Ganapathy V, Isales PM, Whitford GM (1998). *Biochim Biophys Acta Biomembranes* **1372**: 244-54.
- Hodge HC, Smith F (1981). *Disorders of mineral Metabolism*. Vol **1** : 440-72. A. Press.
- Hoshi S, Saito N, Kusanagi K, Ihara T, Ueda S (1998). *Veterinary Immunology and Immunopathology* **63**: 253-63 .
- Janse van Rensburg SD, van der Merwe CA, Lighthelm AJ (1992). *J Dent Assoc Southafr* **47**: 445-9.
- Levy SM (2003). "An update on fluoride and fluorosis". *J Can Dent Assoc* **69**: 286-291.
- Martínez-Mier EA, Soto-Rojas AR, Urena-Cirett JL, Stookey GK, Dunipace AJ (2000). "Fluoride intake from foods beverages and dentifrice by children in Mexico". MEDLINE. *Community Dent Oral Epidemiol* **31**: 221-230.
- Osheim DL, Rasmusson MC (1998). *J AOAC Int* **81**: 839-43.
- Paolaggi S (1991). *Le Fluor et les oligoéléments in Medicine et Biologie* . Edit Chappuis, citado por García Beltrán.
- Rosalen PL, Bowen WH, Pearson SK (1997). *Arch Oral Biol* **42**: 317-22.
- Sato T, Yoshitake K, Hitomi G (1986). *Studies in environmental Science* Vol **27**: 325-32. Elsevier. Amsterdam.
- Swarup D, Dwived SK, Dey S, Ray SK (1988). *Indian J Animal Sciences* **68**: 605-8.
- Varner JA, Jensen KF, Horvath W, Isaacson RL (1998). *Brain Res* **784**: 284-98.
- Warren JJ, Levy SM (2003). "Current and future role of fluoride in nutrition". *Dent Clin North Am.* **47**: 225-43.
- WHO, 1984 (World Health Organization). *O.M.S.*, 1984 (Organización Mundial de la Salud) o Fluorine and Fluorides. Geneva. Vol **1**: 130

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



COBRE (Cu)

JM DE GANDARIAS, E SABINO, J. IRAZUSTA, P. F. SILVEIRA, CLARA SÁNCHEZ, D. HALLETT, L. CASIS.

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. DATOS DE INTERÉS
- III. FUENTES EN LA NATURALEZA
- IV. REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS
- V. HOMEOSTASIS CELULAR DEL COBRE Y GENES ATP-7A Y ATP-7B
- VI. HOMEOSTASIS GENERAL O GLOBAL DEL COBRE
 - A. *Absorción del cobre*: Criterio clásico sobre este asunto
 - A1. *Visión actual de la absorción del cobre*
 - B. *Metalotioneínas (MTs)*
- VII. CIRCULACIÓN Y ALMACENAMIENTO
- VIII. EXCRECIÓN DEL COBRE
- IX. FUNCIONES DE LAS PROTEÍNAS Y ENZIMAS QUE CONTIENEN COBRE (CUPROENZIMAS)
 - A. *Función antioxidante. Superóxido dismutasa (SOD)*
 - B. *Tirosinasa y formación de melanina*
 - C. *Dopamina beta-hidroxilasa*
 - D. *Monoaminoxidasas (MAO). Catabolismo de catecolaminas y serotonina*
 - E. *Ferroxidasa I o Ceruloplasmina y Ferroxidasa II*
 - F. *Citocromo c oxidasa y cadena respiratoria*
 - G. *Lisil oxidasa y tejido conjuntivo. Osteoporosis*
- X. DEFICIENCIA DE COBRE EN HUMANOS
 - A. *Sistema inmunitario*
 - B. *Distonía idiopática*
 - C. *Síndrome de Menkes*
- XI. DEFICIENCIA EN ANIMALES

XII. TOXICIDAD POR ACUMULACIÓN DE COBRE

A. *Intoxicación aguda*

B. *Enfermedad de Wilson*

XIII. TOXICIDAD POR COBRE EN LOS ANIMALES

A. *Rumiantes*

XIV. REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

I.— Introducción

El cobre, ampliamente distribuido en los reinos animal y vegetal, es un oligoelemento esencial para todos los seres vivos; un componente de numerosos enzimas (**metaloenzimas y cuproproteínas**) operantes en reacciones metabólicas oxidorreductoras, entre las que destaca la privilegiada actividad catalizadora de la **ceruloplasmina** o **ferroxidasa**, para la conversión del *hierro ferroso* (Fe^{2+}) en *hierro férrico* (Fe^{3+}); de esta forma, el cobre contribuye a la movilización del Fe^{3+} , al ser fijado en este estado por la **transferrina**, que lo trasporta (v. **HIERRO**, ap.s **VI-A** y **B**) tanto hasta los órganos de depósito como a la médula ósea donde se utiliza para la eritropoyesis y consecuente biosíntesis de hemoglobina (v. ap. **IX-E**). Por tanto, el cobre está crucialmente implicado en el metabolismo y utilización del hierro. Y también su rol en la producción energética, con la **citocromo c oxidasa** (ap. **IX-F**), enzima dependiente del cobre, generador de un gradiente bioeléctrico del que se sirven las mitocondrias para elaborar al final de la cadena respiratoria adenosintrifsfato (**ATP**), donador universal de energía en todos los organismos.

Otra metaloenzima trascendente que contiene cobre es la **lisil oxidasa** (v. ap. **IX-G**), esencial para el mantenimiento de la organización morfofuncional de **elastina** y **colágeno**, imprescindible para el despliegue por las paredes vasculares de la fuerza tensil característica de sus fibras elásticas, tras cuyo fallo pueden surgir **aneurismas**. Pero la **lisil oxidasa** coparticipa, además, en muchas otras actividades heterogéneas: transporte de electrones, respiración subcelular, funciones de **RNA** y **DNA**; biosíntesis de **noradrenalina**; inactivación de las **catecolaminas** (dopamina, noradrenalina y noradrenalina); efectos contra *especies reactivas de oxígeno* (**ROS**) o *radicales libres de oxígeno*, merced a la **superóxido dismutasa**, una metaloenzima mixta que contiene cobre (**Cu**) y zinc (**Zn**), designada internacionalmente como **CuZnSOD**, que en cooperación con la vitamina **C**, participa en la protección de la membrana de neuronas; y, especialmente, de eritrocitos, previniéndolo contra su ruptura y la consiguiente hemólisis. En la actualidad, Vozenin-Brotson et al (2001) han demostrado un efecto de la **CuZnSOD** frente a la **esclerodermia** o **fibrosis cutánea**, una afección

genética expresada por el factor fibrogénico de la **citokina TGB- beta 1** (v. ap. **IX- A**). El cobre se fija con el zinc a las **metalotioneínas (MTs)**, proteínas de reserva de estos metales (v. ap. **VI-B**), ejerciendo un efecto antitóxico frente al cadmio, plomo y otros metales pesados. Un apunte previo más enfila al cobre en su rol al servicio de la defensa inmunitaria del organismo (v. ap. **X-A**).

Entre la patología genética ya clásica más importante del cobre en la especie humana y con nuevas aportaciones de Harris (2000), destacan dos afecciones (aps. **IX-A** y **XII**): el **síndrome de Menkes**, por deficiencia de cobre en niños (aps. **V** y **IX-A**); y la **enfermedad de Wilson** o **degeneración hepatolenticular** (aps. **V** y **XII**), por acúmulo cuantioso de cobre en **hígado** y **núcleo lenticular** del sistema nervioso de adolescentes y jóvenes.

Deficiencias no genéticas de cobre en la especie humana vienen observándose en pacientes sometidos a diálisis peritoneal y nutrición parenteral total (**NPT**), así como en niños prematuros nutridos con lácteos incompletos. Y por otra parte, se detectan acúmulos excesivos de cobre de causa no genética en hígado de pacientes con cirrosis y otras afecciones hepatobiliares diversas.

Una importante patología animal por deficiencia de cobre es la **ataxia endo-zoótica neonatal**, caracterizada por incoordinación muscular severa que afecta a crías de équidos y rumiantes (v. ap. **XI**).

II.— Datos de interés

El cobre (**Cu**) adopta dos formas: como ión cuproso **Cu⁺**; y como ión cúprico **Cu²⁺**

Peso atómico, **63,5 Da**; Número atómico, **29**

Isótopos estables: **⁶³Cu** y **⁶⁵Cu**; Isótopos de larga vida: **⁶⁷Cu (60 h)** y **⁶⁴Cu (12,9 h)**

mg x **1,57** = μmol ; μmol x **63,5** = μg .

Minerales antagonistas metabólicos del **Cu**: **Mo, Fe, Zn, Cd** y **Pb** (véase ap. **V**).

Minerales competidores en la absorción del **Cu**: **Mo, Fe, Zn, Ca, Cd** y **S**.

Contenido **de cobre** en plantas terrestres, **14 ppm**; en plantas marinas, **11 ppm**; peces y otros animales marinos, entre **4-50 ppm**, mayoritariamente en cefalópodos; en animales terrestres, **2-4 ppm**, mayoritariamente, en hígado.

El contenido en cobre del cuerpo humano oscila entre **90-130 mg/70 Kg** de peso (**1,4 y 2 mmol/Kg** de peso); **1,3-1,8 mg /Kg** de peso (**20-38,5 mcmmol/Kg** de peso). Las mayores concentraciones de **Cu** se hallan en sistema nervioso central, hígado, miocardio y riñones.

III.— Fuentes en la naturaleza (Tabla 1)

Tabla 1.— Contenido en cobre por 100 g de porción comestible

Animales	mg	Vegetales	mg
Ostras	4,40	Nuez	2,25
Hígado(ternera)	2,82	Girasol(pepitas)	1,85
Calamar	1,89	Avellanas(secas)	1,53
Langosta	1,66	Almendras	1,10
Riñón (ternera)	0,68	Piñón	1,03
Cangrejo	0,66	Cacahuets tostados	0,67
Corazón, hígado de cerdo	0,63	Castañas	0,45
Pulpos	0,43	Cereales desayuno	0,44
Almejas	0,34	Coco	0,43
Gambas, seso de ternera	0,26	Ciruela seca	0,42
Lengua(ternera)	0,22	Soja en grano hervida	0,40
Anchoas	0,21	Uva pasa	0,36
Sardina de lata	0,18	Garbanzos hervidos	0,35
Bacalao seco	0,17	Pan integral	0,32
Lomo de cerdo	0,16	Higos secos	0,31
Butifarra, salchicha	0,14	Aceitunas	0,26
Arenque ahumado	0,13	Haba fresca cocida	0,25

Los requerimientos de **Cu** aumentan por incremento en la dieta de **Fe**, **Mo**, **Zn**, **Ca**, **Cd** y **S**, ya que dificultan la absorción del **Cu**.

La absorción del **Cu** resulta favorecida por las bajas concentraciones en los pastos o forrages de sus antagonistas **Mo** y **S**. En los forrajes, la proporción de **Mo** debe ser inferior a un **25 %** de la del **Cu**.

IV.— Requerimientos dietéticos
(RDA: 1989)

Tabla 2.— **Requerimientos diarios de Cobre en humanos**

Grupos	Edad (años)	mg	mmol
Lactantes		0,6-0,7	9,6-11,2
Niños	1-5	0,7-1	11,2-16
	6-10	1-2	16-32
Adolescentes	11-18	1,5-2,5	24-40
Adultos	>18	1,5-3	24-48

En animales se recomienda la ingestión de cobre en partes por millón (ppm) o microgramos por gramo (mcg/g) respecto al peso de la dieta transcritas en la Tabla 3.

Tabla 3.— **Requerimientos de Cobre en animales**

Requerimientos en diversas especies	ppm (mg/g) de dieta ingerida	nmol/g
Équidos	10	160
Ganado vacuno	8	128
-- vacas lecheras	10	160
Ganado ovino	8-11	128-175
Aves (pollos, gallinas, pavos)	8	128
Ganado porcino	4-6	64-96
Roedores (rata, ratón)	4-5	64-80

Datos basados en las series de NRC Nutrient Requirements (1989)

V.— Homeostasis celular del cobre y genes ATP-7A y ATP-7B

La homeostasis del **Cu** a nivel celular corre a cargo de una serie de proteínas y pequeños péptidos de membrana denominados *chaperonas* (Harris, 2000). El cruce transmembrana del **Cu** es selectivo: cursa a través de canales que forman las proteínas de membrana por las que los iones **Cu** efectúan su entrada al citosol o su salida de las células, en procesos catalizados por **ATP-*asas***, que son enzimas codificadas, respectivamente por los genes, **ATP-7A** y **ATP-7B**, respectivamente. Por tanto, estas **ATP-*asas*** catalizan, respectivamente, el acceso del **Cu** al citosol de las células y la expulsión del **Cu** desde el citosol al medio pericelular.

Patológicamente, una mutación del gen **ATP-7A** afectará a la **ATP-*asa*** que cataliza la absorción del **Cu**, surgiendo, consecuentemente, una **deficiencia de cobre** (v. apartado. **X-A**, **síndrome de Menkes**); y al contrario, una mutación del gen **ATP-7B**, afectará a la **ATP-*asa*** que cataliza la salida del **Cu**, produciéndose consecuentemente, un excesivo acúmulo celular de **Cu** (v. ap. **XII-B**, **enfermedad de Wilson**). Huffman y O'Halloran (2000) han publicado un extraordinario trabajo sobre la energética del tráfico del cobre entre una *metalo-chaperona* y el transportador intracelular de cobre.

VI.— Homeostasis general o global del cobre

En la regulación homeostática general del cobre *influye, principalmente, el aparato digestivo, mediante los procesos de absorción intestinal y excreción fecal, sobre todo por este último* (v. aps. **III** y **VIII**).

A.- Absorción del cobre: Criterio clásico sobre este asunto

En humanos, el proceso se efectúa en intestino delgado, en duodeno principalmente, aunque mínimas proporciones de cobre también se absorben desde el estómago. La cuantía que se absorbe es muy variable, **15-60 %**, pues guarda relación inversa con su abundancia en la dieta y con el contenido de los depósitos de cobre del individuo. Esto indica que *en la homeostasis del cobre un factor muy influyente es la magnitud de su excreción fecal* (v. ap. **VIII**).

EL cobre se absorbe en proporciones poco cuantiosas en la mayoría de las especies animales; mínimas, en los rumiantes. La absorción es mayor en los ani-

males jóvenes (>15%), que en los adultos (<10%); la absorción máxima se efectúa en duodeno, salvo en ganado ovino que tiene lugar en intestino grueso.

La absorción del cobre en los animales guarda relación con su forma química, y la presencia en intestino de diversos agentes. El cobre se absorbe tanto al estado de ión cúprico Cu^{2+} como asociado a diversos aminoácidos, especialmente en forma de complejos **Cu-histidina**, **Cu-metionina**, **Cu-cisteína**; y escasamente, como sales de cobre.

Favorecen la absorción de cobre los aminoácidos y proteínas; y asimismo, el escaso aporte de **Mg**, que repercute no sólo en un incremento en la absorción de cobre (**Cu**), sino también la de otros iones divalentes (**Fe**, **Zn**, **Ca**, **Mn**), como han comprobado Planells y cols (2000) por experimentación en ratas.

En cambio, restringen significativamente la absorción de **Cu** diversas sustancias: fitatos, yema de huevo y consumo excesivo de azúcar. Y analogamente, actúan las altas proporciones de metales competidores: **Mo**, **Zn**, **Fe**, **Ca**, **Cd**, **Hg** y **S** (v. ap. II). El aporte elevado de molibdeno (**Mo**) menoscaba la absorción del **Cu**, ya que éste resulta expulsado copiosamente por vía fecal (v. ap. VIII). Por ello, el **Mo** constituye el mayor rival de **Cu**: basta que la proporción del contenido de **Mo** en la dieta alcance tan solo un 25 % de la del **Cu** para que éste sea evacuado por las heces fecales. Tal circunstancia puede resultar especialmente crítica en ganadería, ya que los terrenos ricos en molibdeno representan un riesgo para el ganado que se alimenta con productos de esta procedencia. Y asimismo, una elevada ingesta de zinc (**Zn**) restringe notablemente la absorción de **Cu** (v. ap. VI-B).

En la absorción del **Cu** ingerido, también influye negativamente el propio cobre endógeno segregado por el intestino. Igualmente, pueden restringir significativamente la absorción del cobre las dosis elevadas de ácido ascórbico (vit. C). Atención a esta circunstancia, pues hay muchas personas que ingieren diariamente megadosis de 1 g o más de esta vitamina.

A-1. Visión actual de la absorción del cobre

Respecto al transporte del **Cu** y de otros metales divalentes (v. **HIERRO**, ap. VI-B) hay que constatar la trascendencia del gen **Nramp-2**, un miembro

de la familia **Nramp** (*Natural resistance associated macrophage protein*), clonado por el grupo de investigación de Nancy Andrews en **1997**. El gen **Nramp-2** codifica la **DMT-1** (“Divalent metal transporter”-1), una proteína transmembrana de **561** aminoácidos, que podría transportar diversos metales divalentes (**Fe, Cu, Zn, Mn, Ni, Co, Cd y Pb**).

La **DMT-1**, que consta de **12** dominios transmembrana, no sólo se encuentra en los enterocitos, sino también en otros tejidos: túbulo renal, cerebro, hígado, médula ósea, bazo, miocardio, testículos, mucosa gástrica y pulmones.

Con estos nuevos datos, cabe añadir que la absorción al estado de **Cu²⁺** (v. fig. 1) es un proceso de **transporte mediado** que desde la luz intestinal (1) y en el seno de la citada proteína transportadora **DMT-1**, lo descarga en el **citósol del enterocito (2)**, tras lo cual, atravesando su membrana basolateral, pasaría al líquido intersticial (3); y, a continuación, a la sangre (4), donde por la circulación portal se desplaza hasta los hepatocitos (5), uniéndose una buena parte a la **ceruloplasmina** (v. aps. VII y IX-E), una α_2 -globulina de **150 kDa** que transporta la mayor parte del cobre seroplasmático (fig. 1).

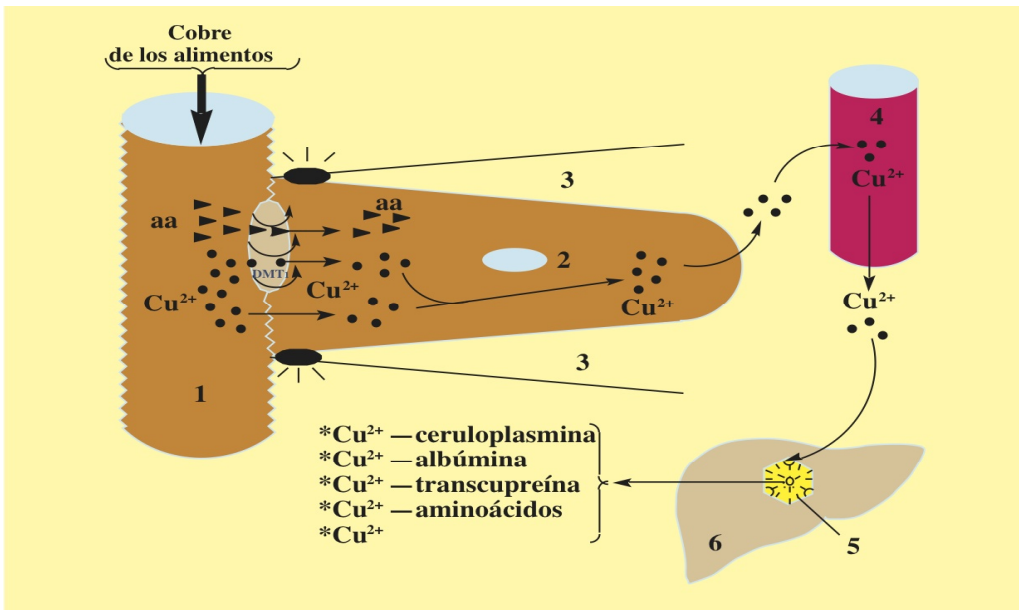


Fig. 1. Diagrama de la homeostasis del cobre, en sus principales etapas (consúltese texto)

Las pérdidas por malabsorción se deben a diversas patologías: **esprúe** o **enfermedad celíaca** y **Kwashiorkor**, entre otras.

B. Metalotioneínas (MTs)

Son proteínas de unos **10 kDa**, ricas en cisteína por cuyo grupo sulfhidrilo fijan diversos iones divalentes, principalmente iones **Cu** y **Zn**. Las metalotioneínas humanas están codificadas por una familia de genes que comprenden múltiples isoformas funcionales y no funcionales. Las metalotioneínas despliegan sus efectos relevantes tanto a nivel intestinal como a nivel de los túbulos renales.

El **Zn** es el principal contrincante que para su absorción tiene el **Cu** a causa del poder de fijación que las **MTs** ejercen sobre ambos iones divalentes, aunque es notablemente mayor su preferencia sobre el **Cu**. El hecho de que un aporte dietético cuantioso de zinc (de **50 mg** o más) estimule extraordinariamente la producción de **MTs**, por las que el **Cu** muestra la máxima apetencia, condiciona que una gran proporción de este metal quede atrapado en el seno de estas proteínas, contrarrestando marcadamente su absorción (v. ap. **VI-A**).

Asimismo, la presencia de abundantes sales inorgánicas de hierro restringe la capacidad de absorción del cobre. El aporte elevado de molibdeno menoscaba el aprovechamiento del **Cu**, pues aunque no afecte su capacidad de absorción da lugar a un expolio fecal de este oligoelemento (v. ap. **VIII**). También pueden restringir seriamente el aprovechamiento del cobre las dosis elevadas de ácido ascórbico (vitamina **C**). Lanzamos este aviso, porque en la actualidad, se abusa de las megadosis vitamínicas, sobre todo de ácido ascórbico; hay personas que ingieren diariamente **1 g** o más de esta vitamina.

VII.— Circulación y Almacenamiento

La concentración seroplasmaica de cobre, ligeramente superior en mujeres **90-140 mg/dL** que en hombres, **85-135 mg/dL**, comprende las siguientes fracciones:

1) **Ceruloplasmina**, con **6** átomos de **Cu** por molécula (véase aps. **VI**, **VII-A** y **VIII**), **18-40 mg/dL**; 2), **Cu** ligado a la **albúmina**; 3), **Cu** ligado a la **transcupreína**, una proteína de **280 kDa**; 4), **Cu** unido a los aminoácidos **treonina**, **histi-**

dina y **glutamina**; y, 5), **Cu** libre en plasma, que representa la denominada **cupremia**, de **60-120 mg/dL** (**9,5-19 μ mol/L**). La presencia de cobre en plasma es ligeramente superior en mujeres, **90-150 mg/dl**, que en hombres, **85-140 mg/dL**.

Su presencia en los hematíes es significativa, ya que es junto con el **Zn** un componente de la *superóxido dismutasa* (**CuZnSOD**), enzima que desempeña un rol importante en la defensa contra el ión superóxido, uno de los radicales libres más nocivos (v. ap. **IX-A**).

El contenido total de cobre (**CTCu**) en el cuerpo humano oscila entre **90 y 130 mg/ 70 Kg** de peso; **1,3-1,8 mg/Kg** de peso (**25-30 mmol/Kg** de peso). Se almacena principalmente en hígado, sistema nervioso central, riñones, mucosa del tubo digestivo y corazón. La concentración de cobre es de **25-50 mg/Kg** de hígado.

Las formas de almacenamiento más importante son las **metalotioneínas** (**MTs**), referidas en El apartados **III. VI-B**; y las proteínas simil-MT.

VIII.— Excreción del cobre

El **Cu** afluye al duodeno con la bilis y el jugo pancreático, uniéndose ambas fracciones al cobre de la dieta no absorbido. Parte del cobre forma complejos con proteínas, eliminándose por las heces al igual que el **Cu** que permanece en estado libre. Como señalábamos en el ap. **VI**, la excreción fecal de **Cu** representa el principal factor contribuyente a la homeostasis (v. ap. **VIII**).

La circulación enterohepática del **Cu** no es, sin embargo, significativa. La expulsión del **Cu** por vía fecal es la más importante. *El molibdeno incrementa peligrosamente la excreción fecal del cobre*. Este dato es de suma importancia en ganadería, sobre todo por lo que atañe a los animales que consumen piensos, hierbas y forrages con alto contenido en molibdeno: un contenido de **Mo** en la dieta que represente el **25 %** del contenido en **Cu** basta para que surja un acusado expolio excretor fecal del cobre (v. aps. **VI-A, B**).

En menor proporción, el cobre se elimina por orina, unido, principalmente, a diversos aminoácidos: **10 y 40 mcg** (**0,2-0,8 mcmol**). Sin embargo, las lesiones que afectan a la absorción tubular, provocando proteinuria se acompañan de pér-

didadas de **ceruloplasmina**, rica en cobre (v. aps. **III**, **VII** y **IX-E**). La salida de cobre por el sudor es, habitualmente, mínima.

En suma, en la regulación de la homeostasis del cobre influyen principalmente dos funciones digestivas: la absorción; y más aún, la excreción fecal.

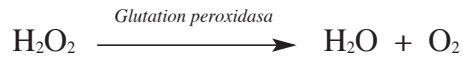
IX.— Funciones de las proteínas y enzimas que contienen cobre (cuproenzimas)

A . Función antioxidante . Superóxido dismutasa (SOD)

La *superóxido dismutasa* o **SOD** (**EC 1.15.1.1**) metaloenzima que contiene iones **Cu**, **Zn**, **Fe**, **Mn**, internacionalmente representada como **CuZnSOD**, resulta sumamente eficaz contra las *especies reactivas de oxígeno (ROS)* o *radicales libres de oxígeno*, presentes en eritrocitos, neuronas, hepatocitos y otras células, donde opera como un **carroñero** (“scavenger”), que atrapa el material nocivo, catalizando la siguiente reacción que convierte el peligroso ión superóxido en *agua oxigenada* o *peróxido de hidrógeno* (H_2O_2) y oxígeno molecular, O_2 :



Posteriormente, en otra reacción catalizada por la *glutación reductasa*, el **peróxido de hidrógeno** se desintegra en agua y oxígeno:



Mediante ambas reacciones, células como el eritrocito resultan protegidas frente a la acción sucesiva de dos tipos de *especies reactivas de oxígeno (ROS)*: el **ión superóxido** y el **peróxido de hidrógeno**, que de no ser contrarrestados por las reacciones recién transcritas, podrían lesionar la membrana celular con el resultado de **hemólisis** y consiguiente pérdida de la triple función trascendental de la hemoglobina, de: **fijar**, **transportar** y **ceder oxígeno**.

Hay dos formas de **CuZn SOD**: 1), intracelular, presente en eritrocitos, neuronas y otras células; y, 2), extracelular, abundante en pulmón; y en plasma, aunque en menor cuantía.

Otro enzima eficaz contra las **ROS** es la *glutación peroxidasa*, que contiene selenio, catalizadora igualmente de la desintegración del **peróxido de hidrógeno** en **H₂O** (v. **SELENIO**, ap. **VI**).

B. Tirosinasa y formación de melanina

En los **melanocitos** de los mamíferos se elabora, a partir de la tirosina, la **melanina**, pigmento responsable de la coloración del pelo, piel y ojos (coroides, cuerpo ciliar y retina). En los peces, anfibios y reptiles, la melanina se elabora en los **melanóforos**. En todo caso, el fenómeno de formación de la melanina es semejante, interviniendo la *tirosinasa*, enzima que cataliza el proceso (v. fig. 2) a través de la formación de varios productos intermedios :

Tirosina k **DOPA** (dioxifenilalanina) k **dopamina** k **dopaquinona** k **melanina**

La dotación de melanina marca, en gran parte, las diferencias raciales; obviamente, los negros y otras personas de tez morena disponen de altas proporciones de melanina, en contraste con la escasez de este pigmento en los albinos y los rubios nórdicos europeos.

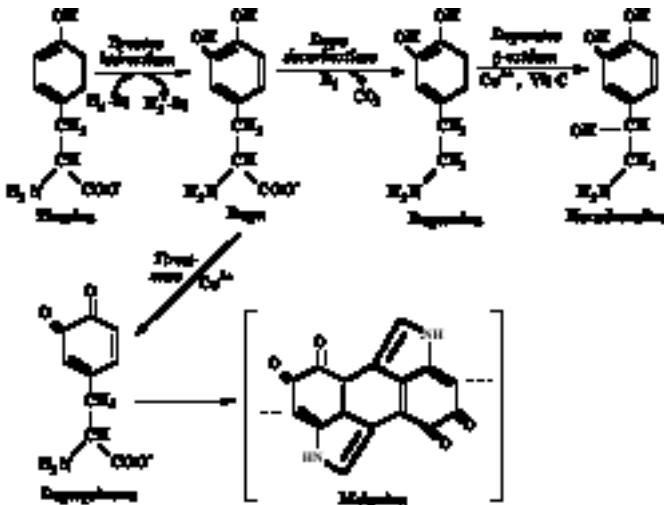


Fig. 2.— Formación de melanina. Consúltese texto.

Hipopigmentación.- La deficiencia en *tirosinasa* es causa del **albinismo**, afección hereditaria autosómica recesiva en que los melanocitos son incapaces de sintetizar melanina. El pelo blanco, la piel pálida y el color rosado de los ojos figuran entre los rasgos más llamativos de esta enfermedad.

Los albinos deben resguardarse del sol para evitar quemaduras y usar gafas oscuras durante el día en los parajes soleados.

Hiperpigmentación.- El grado extremo de producción pigmentaria lo muestran los **melanomas**. Estos tumores son más frecuentes en piel, coroides, membranas mucosas y sistema nervioso.

C. Dopamina beta-hidroxilasa

Es un enzima, muy rico en cobre, que cataliza la conversión, en médula suprarrenal, epífisis y vesículas de las fibras adrenérgicas, de **dopamina** en **noradrenalina**, neurotransmisor del sistema simpático, convertible, a su vez, en adrenalina. El aumento en la concentración sanguínea de estas últimas sustancias estimula la formación de **AMPc**, desencadenándose notables acciones catabólicas: en hígado, un efecto glucogenolítico inductor de hiperglucemia con glucosuria; en músculo, tal efecto promueve una mayor producción de lactato con la consiguiente hiperlactacidemia.

Dopamina y enfermedad de Parkinson.- La dopamina es un neurotransmisor clave del sistema nervioso para la función reguladora-moderadora de los movimientos voluntarios; su deficiencia es responsable del temblor y de la marcha que caracterizan a la enfermedad de Parkinson.

D. Monoaminoxidasas (MAO). Catabolismo de catecolaminas y serotonina

Las **MAO** son enzimas que participan en el catabolismo de las **catecolaminas** (dopamina, noradrenalina y adrenalina) y de **serotonina** o **5-hidroxitriptamina**, (**5-HT**), inactivando a todas ellas. Las **MAO**, ampliamente distribuidas y asociadas a las mitocondrias, abundan en los hepatocitos, encéfalo, nervios adrenérgicos y mucosa intestinal. La desaminación que efectúan estas enzimas origina las correspondientes formas aldehídicas inactivas. Así, de la noradrenalina, p. ej., resulta un *aldehído* que se convierte, prontamente, en el ácido **3,4-dihidroxi-**

mandélico. En general, estos enzimas, actúan sobre las catecolaminas en cooperación con las *catecol-ortometiltransferasas (COMT)*, contribuyendo entrambas a un efecto catabólico más acabado de dichas sustancias.

En sentido opuesto operan: las **IMAO** (inhibidores de las **MAO**), como la feniltiazina, isocarboxacida y otros agentes inactivadores de las **MAO** entre los que descuellan los antidepresivos tricíclicos (imipramina) y tetracíclicos.

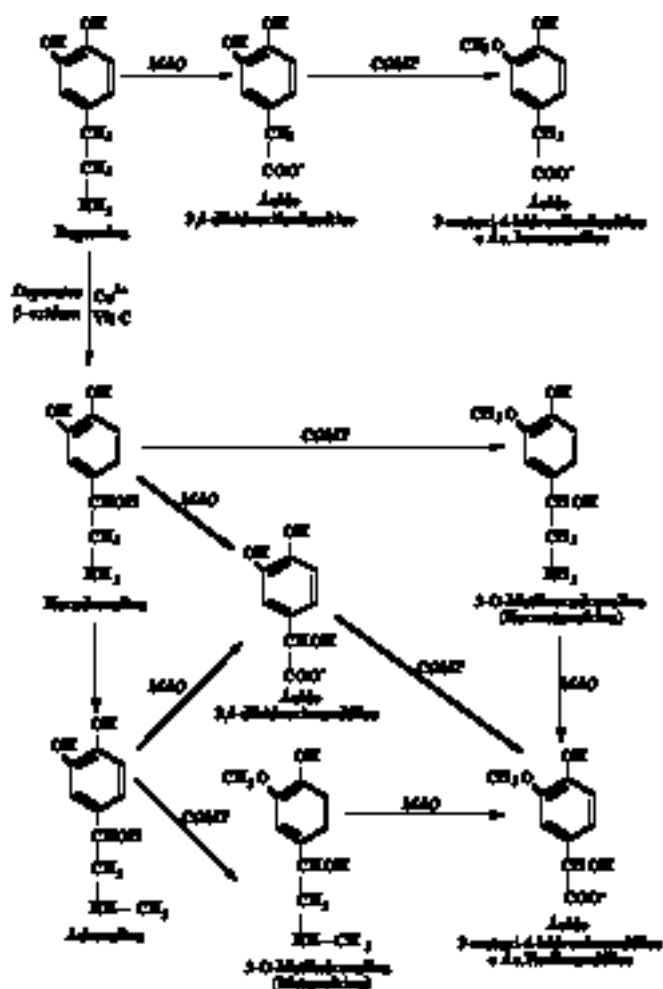


Fig. 3.—Catabolismo de catecolaminas. Consúltese texto

E. *Ferroxidasa I* o *Ceruloplasmina* y *Ferroxidasa II*

Hay dos *ferroxidasas*, **I** y **II**. La *ferroxidasa I* o **ceruloplasmina**, una α_2 -glicoproteína de **150 kDa**, elaborada en el hígado (con **6** átomos de **Cu/mol**), que contiene y transporta la mayor parte del cobre plasmático en humanos y demás vertebrados (Meyer y cols, **2001**), muestra una actividad diversa. Como enzima, la **ceruloplasmina** es una *ferroxidasa* que cataliza la oxidación del hierro ferroso (**Fe²⁺**) a hierro férrico (**Fe³⁺**), ligable a la transferrina, que lo transporta hasta la médula ósea, donde cunde la **eritropoyesis** o génesis de eritrocitos y biosíntesis de hemoglobina; y hasta el hígado y otros órganos de depósito en que se almacena como **ferritina** y **hemosiderina** (v. **HIERRO**, aps. **VIII - A** y **B**). Este efecto corrobora el clásico criterio de una estrecha **interrelación cobre-hierro**.

En suma, por la deficiencia de cobre, componente esencial del enzima *ferroxidasa* surge una **anemia**, pues el hierro se acumula en el hígado y no se cataliza su oxidación a **Fe³⁺**, lo que le incapacita para ser transportado por la **transferrina** (siderofilina) hasta la médula ósea, restringiéndose consecuentemente la *eritropoyesis* y la *biosíntesis de hemoglobina*. Hay, además, una *ferroxidasa II*, que como la *ferroxidasa I* también cataliza el proceso oxidativo hasta **Fe³⁺** que venimos refiriendo. Obviamente, estos tipos de anemia responden positivamente a la suplementación de cobre.

Sin embargo, la *ferroxidasa I* o **ceruloplasmina** no participa en la propia *homeostasis del cobre* según han demostrado Meyer y cols (**2001**). Estos autores experimentaron con ratones normales y *ratones aceruloplasmínicos*, emplearon el isótopo ⁶⁴**Cu** y practicaron análisis por espectroscopía de absorción atómica, sin hallar diferencias cuantitativas en la homeostasis del cobre (absorción gastrointestinal, transporte, distribución y excreción) entre ambos grupos de ratones, ni en el contenido de cobre en el cerebro, corazón, bazo y riñón. Sólo constataron un nivel de hierro más elevado en hígado de *ratones aceruloplasmínicos*, al ser incapaces de movilizarlo y transportarlo a la médula ósea para eritropoyesis-biosíntesis de hemoglobina (v. **HIERRO**). La *aceruloplasmínemia* es una patología neurodegenerativa consecuente a mutaciones genéticas.

F. *Citocromo c oxidasa y cadena respiratoria*

Este enzima es un complejo integrado por los *citocromos* α_1 y α_3 . Los citocromos, por su parte, son heme-proteínas componentes de la cadena respiratoria transportadora de electrones. La *citocromo c oxidasa*, desempeña un rol esencial en la producción de energía celular. Este enzima cataliza la reducción del oxígeno molecular, O_2 , con formación de agua, generándose un gradiente eléctrico que aprovechan las mitocondrias para que la *ATP-sintasa* catalice la biosíntesis de ATP, máxima molécula almacenadora de energía. La *citocromo c oxidasa* propicia en el sistema nervioso la formación de **mielina** al contribuir a la biosíntesis de fosfolípidos que son sus componentes esenciales.

G. *Lisil oxidasa y tejido conjuntivo. Osteoporosis*

Este metaloenzima despliega sobre **lisina** e **hidroxilisina** una actividad catalítica desaminativa oxidativa, indispensable para la trama entre cadenas de colágeno y de elastina, que culmina con la formación de un tejido conjuntivo flexible y muy resistente, cualidades requeridas por el miocardio, paredes vasculares, especialmente las paredes arteriales; aunque también precisan de estas cualidades otras estructuras: piel, pulmones, articulaciones, dientes, huesos, etc. El cobre es, por tanto, fundamental para la organización estructural y función de colágeno y elastina. La deficiencia congénita de este enzima (v. aps. **I** y **X**) repercute en una sensible merma de la fuerza tensil de diversas estructuras: por fallos de la pared vascular, surgen aneurismas con o sin desgarramiento en grandes vasos como la **aorta**; en los jóvenes, pueden surgir artritis por afectación de las placas de crecimiento óseo, habiéndose detectado **osteoporosis** en casos de severa deficiencia de cobre tanto en niños como en adultos; y también un marcado defecto de colágeno en la queratinización del cabello (enfermedad de Menkes; v. ap.),...

X.— *Deficiencia de cobre en humanos*

Los datos más objetivos para el diagnóstico de una insuficiencia en cobre son la **hipocupremia**, el descenso en la concentración de **ceruloplasmina** (véase ap. **VI**) en sangre y baja actividad de la enzima *superóxido dismutasa* o **CuZn SOD** (v. ap. **IX-A**), de *lisil oxidasa*, y otros.

El déficit de cobre, más concretamente de **ceruloplasmina** o *ferroxidasa I* y también de *ferroxidasa II* (v. ap. **IX-E**) afecta a la biosíntesis de **Hb**; y en definitiva, a la **interrelación cobre-hierro**, lo que repercute en la aparición de una **anemia hipocrómica** acompañada de **leucopenia**; más concretamente, **neutropenia** o disminución de leucocitos neutrofilos. La neutropenia en sí se interpreta como una deficiencia de cobre y también como un signo clínico de baja defensa inmunitaria (v. ap. inmediato siguiente).

El cobre resulta fundamental para la organización estructural y función de colágeno y elastina, en cuyo proceso participa el enzima *lisil oxidasa*. La deficiencia de este enzima malogra el entrecruzamiento del colágeno con la elastina y la conversión de **proelastina** en **elastina**, con una grave merma en la fuerza tensil de las fibras elásticas, afectando a diversas estructuras: en la pared vascular pueden surgir aneurismas; a nivel del esqueleto, en los jóvenes, artritis con afectación de la placa de crecimiento; asimismo, defecto marcado en la queratinización del cabello (síndrome de **Menkes**; véase apartado-C).

El déficit de cobre menoscaba también la defensa contra especies reactivas de oxígeno (radicales libres de oxígeno) por baja actividad de antioxidantes como la *superóxido dismutasa* o **CuZnSOD** (v. ap. **IX-A**), también llamada **hemocupreína**, lo que ocasiona lesiones inflamatorias tisulares de carácter tóxico.

Otros datos analíticos que pueden aparecer conciernen al metabolismo de los lípidos: por deficiencia en cobre se denota incremento del **LDL**-colesterol y descenso del **HDL**-colesterol.

Como rasgos comunes de la deficiencia de cobre destacan: anemia y leucopenia con neutropenia. Asimismo, se anota una serie diversa de signos: neurológicos, hipopigmentación, anorexia, diarrea, retardo en el desarrollo-crecimiento, osteoporosis, artritis, lesiones óseas a nivel de metáfisis, fracturas, enfisema, degeneración cardiovascular que afecta principalmente al miocardio y al sistema arterial con aparición de aneurismas de grandes vasos a niveles crebral y abdominal, con o sin desgarró. Percival et al. (1999) han demostrado que en la **fibrosis quística** suele haber deficiencia de cobre.

A.- Sistema inmunitario

Como referíamos líneas atrás, la deficiencia de cobre cursa con neutropenia, índice de una baja competencia del sistema inmunitario; y estos efectos de la deficiencia de cobre son más acusados, aún, en las etapas de crecimiento- desarrollo; y por tanto, en los niños. Por su parte, la experimentación clínica en adultos que siguieron una dieta escasa en cobre durante **3-6** semanas acusaron una baja condición en la calidad de respuesta defensiva de sus monocitos (Kelly et al., **1995**).

B.- Distonía idiopática

En esta afección neurológica, la exploración electrofisiológica y las neuroimágenes han constatado una marcada hiperactividad de las áreas motoras frontocorticales (áreas **4** y **6**) por fallo del efecto moderador que los ganglios de la base del cerebro (sistema estriado) ejercen sobre tales superficies corticales. Normalmente, dichos ganglios de la base (sistema estriado) emiten impulsos moderadores sobre las citadas áreas motoras corticofrontales. Pero, Becker et al. (**2001**) han demostrado en estos pacientes - mediante técnicas de análisis neuroquímico de su tejido cerebral estimulado por ultrasonidos transcraneales - un alto contenido de cobre acumulado en el núcleo lenticular y globus pallidus, estructuras componentes cruciales del sistema estriado, algo semejante a lo que caracteriza a los pacientes (v. ap. **XII-B**) de la **enfermedad de Wilson** o **degeneración hepatolenticular** (**pseudosclerosis de Westpfal/Strümpel**).

Los datos clínico-analíticos son un trasunto de lo hallado tanto en personas sometidas a *nutrición parenteral total* (**NPT**) como en prematuros y lactantes alimentados, exclusivamente, con leche.

C. Síndrome de Menkes

Es una deficiencia de cobre congénita (ligada al cromosoma **13**), poco frecuente, que afecta a los niños, más conocida como **enfermedad del “cabello de alambre - ensortijado”** (**kinky-steele hair disease**), causada por insuficiente absorción del cobre, debido a una mutación del gen **ATP-7A**, cuya **ATP-asa** (Harris, **2000**), en condiciones normales cataliza el ingreso de cobre en las células (v. ap. **V**), cursa con: deficiencia de cobre libre en plasma-suero (hipocupremia) e hígado; deficiencia, entre otras, de los siguientes **metaloenzimas**



Fig. 4.— Síndrome de Menkes. Enfermedad del “cabello en alambre - ensortijado” (*kinky-steele hair disease*).

(v. aps **IX-B-F-G**, respectivamente): *tirosinasa*, con hipopigmentación de la piel; *citocromo c oxidasa*, con hipotermia; y *lisil oxidasa*, con defectuosa formación de queratina y elastina, crecimiento-desarrollo retardado, artritis, osteoporosis y alteraciones neurodegenerativas, acompañadas de trastornos psiconeurológicos: deterioro mental progresivo, ataques epilépticos, hipotonía e hiporreflexia.

Junto a las bajas concentraciones de la **ceruloplasminemia** y escasa proporción de cobre en hígado y sistema nervioso central, se detectan acúmulos de **Cu** en músculo, riñón, bazo y enterocitos. Los pacientes del síndrome de Menkes aquejan frecuentes infecciones graves, muestra de su baja situación inmunitaria (v. apartado precedente).

Entre otras patologías en humanos, por insuficiencia en la actividad de enzimas que contienen **Cu**, destacan: la *tirosinasa*, relacionada con alteraciones de la pigmentación (v. ap. **IX-B**; y la *dopamina β-hidroxilasa* en la enfermedad de Parkinson (v. a. **IX-C**).

XI.— Deficiencia en animales. Alotriofagia

Ante todo, se caracteriza por: pérdida del apetito (**anorexia**), o más bien, perversión del apetito (**alotriofagia**), tal como se aprecia en la fig. 5, con vacas lamiento el suelo. Este gesto se acompaña de: escaso crecimiento y anemia, agravada, a su vez, por el déficit de **ceruloplasmina** que afecta al metabolismo del hierro con la consiguiente alteración en la biosíntesis de hemoglobina.

Dicho cuadro, se caracteriza además por: fragilidad ósea, así como por merma tanto de la actividad osteoblástica como de la mineralización de la matriz proteica del hueso, todo ello acompañado de fragilidad ósea que se revela por frecuentes fracturas y/o repercusión en las articulaciones, especialmente de las extremidades posteriores con el resultado de una incapacidad para mantener una estática normal, adoptando los animales obligadas posturas flexoras; defecto de la coloración del pelo (fig. 5) y queratinización del cuero, lana, plumaje, pelo (grisáceo), que recuerda el

característico pelo de alambre esnsortijado (propio del síndrome **de Menkes**; v. ap. **X-C**); trastornos nerviosos y cardiovasculares; menoscabo de la función reproductora.

A.- **Ataxia enzoótica**

Este proceso se caracteriza por cifosis o giba (“Sway-back”) en las crías de los animales: corderos, cabritos, potrillos nacidos de madres alimentadas con dietas deficientes en cobre.



Fig. 5.— Vacas deficientes en cobre, lamiendo el suelo (alotriofagia). Piracuruca. Estado de Piauí. Brasil. (Cortesía del Prof. Carlos H. Tocarnía.

La enfermedad cursa con incoordinación muscular: marcha rígida, dolorosa, que afecta preferentemente a las patas delanteras; los animales tratan de caminar y pastar hasta de rodillas. La incoordinación muscular se debe a lesiones del sistema nervioso: desmielinización del cerebelo y médula espinal, lesiones cavitarias de la corteza cerebral, apoptosis neuronal, aplasia mielínica ...

XII. Toxicidad por acumulación de cobre

A. Intoxicación aguda

Producida por ingestión excesiva de cobre, desencadena un aparatoso cuadro digestivo, con náusea-vómitos, diarrea, espasmos intestinales e incoordinación neuromuscular acusada, junto con temblores, convulsiones y mialgias, abocando

en los casos más graves a necrosis hepato-pancreática, lesiones renales con oliguria, coma, colapso, circulatorio y muerte. Analíticamente, destaca una anemia hemolítica grave junto con marcada hipo actividad de la *glucosa 6-fosfato deshidrogenasa*, *glutación reductasa* y de otros enzimas eritrocitarios.

B. Enfermedad de Wilson

La **enfermedad de Wilson** o **degeneración hepatolenticular** (**pseudosclerosis de Westfal/ Strümpel**) es una afección genética autosómica recesiva, de curso progresivo, que se detecta en niños desde **5-6** años, así como en adolescentes y jóvenes adultos de ambos sexos. La enfermedad es, realmente una toxicosis caracterizada por acúmulo excesivo de **Cu** en hígado y sistema nervioso central (sistema estriado: globus pallidus, putamen; y, especialmente, en núcleo lenticular o lentiforme); y muy baja concentración de **ceruloplasmina** en plasma/suero (v. aps. **VII** y **IX-E**), con episodios de hematuria e hipercupruria por lesiones de los túbulos renales; y *anillo corneal de Kayser-Fleischer*, de color gris verdoso, por acúmulo de cobre.

El exceso de cobre acumulado resulta de un defecto en la salida del **Cu** de las células, por una mutación del gen **ATP-7B**, localizado en el cromosoma **13**), que codifica una **ATP-asa** (Harris, **2000**), que en el individuo normal cataliza un eflujo de **Cu** desde las células al medio pericelular, lo que repercute en un acúmulo excesivo de cobre, sobre todo en el hígado y sistema estriado (núcleo lenticular). La enfermedad cursa con hepatitis crónica activa, acompañada de esplenomegalia, ascitis, angiomas, anemia hemolítica *Coombs negativa*, leucopenia y trombocitopenia, junto con muy baja concentración de ceruloplasmina en plasma/suero; en gran proporción de casos, los pacientes acusan incoordinación de movimientos dificultades en la escritura y alteraciones en la pronunciación del lenguaje a causa de las lesiones del sistema estriado, transcritas unas líneas atrás. Esta afección remite en muchos casos por tratamientos diversos: penicilamina; trientina; y hasta trasplante de hígado

XIII.— Toxicidad por cobre en los animales

Los más sensibles son los rumiantes; los menos, las aves y el ganado porcino. Las características de la intoxicación son: náuseas, vómitos, incoordinación neuromuscular con convulsiones tónico-clónicas, parálisis, signos distróficos musculares, trastornos cardiovasculares y muerte, en la intoxicación aguda.

A. Rumiantes

La intoxicación por cobre es tanto más severa cuando más rica es la alimentación en cobre, pobre en molibdeno y/o azufre. Este efecto agravante del proceso tóxico alimenticio acaece, frecuentemente, cuando el ganado vacuno y ovino, sobre todo terneras y corderos, ingieren pastos nacidos en terrenos pobres en **Mo** y **S**, que han sido fertilizados, además, con abonos ricos en sales de cobre (sulfato de cobre, por ejemplo). Por otra parte, la presencia de **Zn** en el alimento obra en sentido opuesto al **Mo** y **S**, protegiendo al animal frente al exceso de **Cu**. Otras causas de intoxicación por cobre surgen tras los tratamientos de parásitos intestinales con purgantes antihelmínticos.

XIV.— REFERENCIAS Y LECTURAS RECOMENDADAS

- Amesano F..., O'Halloran TV (2001) *J Biol Chem* **276**: 41365-41376.
 Becker G, Berg D..., Naumann MD (2001). *Neurology* **57**: 2290-2294.
 Bremner L (1987). *J Nutr* **117**: 19-29.
 Brewer GJ (2001). *Exp Biol Med* **226**: 665-673.
 Brody T (1994). *Nutritional Biochemistry* : 581-592.
 Castillo-Durán C, Uruay R (1988). *Am J Clin Nutr* **47**: 710-714.
 Cox WD *Am J Hum Genet* **56**: 828-834.
 Danks DM (1988). *Modern Nutrition in Health and Disease*: 239.
 Davis GJ, Mertz W (1987). *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*: 301-366.
 Dubik Ma, Yu GS, Majundar AP (1989). *J Nutr* **119**: 1165-1172.
 Eisenstein RS (2000). *Annu Rev Nutr* **20**: 627-662.
 Hamza I..., Gitlin JD (2001). *Proc Natl Acad Sci* **98**: 6848-6852
 Harris ED (2000). *Annu Rev Nutr* **20**: 291-300.
 Holden JM, Wolf WR, Mertz W (1979). *J Am Diet Assoc* **75**: 23-28.
 Joo ST, Betts M (1996). *Nutr Res* **16**: 41-52
 Huffman DL, O'Halloran TV (2000). *J Biol Chem* **275**: 18611-18614.
 Kelly DS et al (1995). *Am J Clin Nutr* **62**: 412-416.
 Lee J, Prohaska JR, Thiele DJ (2001). *Proc Natl Acad Sci* **98**: 6842-6847.
 Lu ZH, Solioz M (2001). *J Biol Chem* **276**: 47822-47827
 Luk EEC, Culotta VC (2001). *J Biol Chem* **276**: 475556-47562
 Menkes JH (1988). *Brain Dev* **10**: 77-79.
 Meyer LA, Durlay AP, Prohaska JR, Harris ZL (2001). *J Biol Chem* **276**: 36857-3681.
 Pennington JAT, Wilson DB (1990) *J Am Diet Assoc* **90**: 375-381.
 Peña MOP, Lee J, Thiele DJ (1999). *J Nutr* **129**: 1251-1260.
 Percival SS et al. (1999). *J Am College Nutr* **18**: 614-616.
 Planells E..., Llopis J (2000). *J Physiol Biochem* **56**: 217-222.
 Prohaska IR, Luksasewycz OA (1989). *J Nutr* **119**: 922-931.
 Schmidt PJ, Gómez-Ramos M, Culotta VC (1999). *J Biol Chem* **274**: 36952-36956.
 Searcy DG, Whitehead JP, Maroney MJ (1995): **318**: 251-263.
 Shils ME, Olson JA, Shike M (1994). *Modern Nutrition in Health and Disease*: 342-357.
 Schoenemann HM, Failla ML, Steeke NC (1990). *Am J Clin Nutr* **52**: 147-154.
 Smithgall JM (1985). *J Am Diet Assoc* **85**: 609-611
 Turukund JR, Keen CL, Smith RG (1990). *Am J Clin Nutr* **51**: 658-664.
 Underwood EJ, Mertz W (1987). *Trace Elements in Health and Disease*: 301-366.
 Vandenwerf SM, Cooper MJ, Lutsenko S (2001). *J Biol Chem* **276**: 36289-36294.
 Vozenin-Brotos MC y cols (2001). *Free Radical-Biol -Medicine* **30**: 30-42.
 Winzerling JJ, Law JH (1997). *Annu Rev Nutr* **17**: 501-526.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



BORO (B)

JM DE GANDARIAS, E SABINO, PF SILVEIRA, GA Ortiz

SUMARIO

- I. INTRODUCCIÓN
- II. DATOS DE INTERÉS
- III. FUENTES DE BORO EN LA NATURALEZA
- IV. REQUERIMIENTOS DE BORO
- V. HOMEOSTASIS DEL BORO
- VI. ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL BORO
- VII. CARENCIA DE BORO
 - A. *La deficiencia de boro afecta especialmente a la reproducción y desarrollo*
- VIII. CARENCIA DE BORO Y ENFERMEDAD DE KASHIN-BECK (KBD)
- IX. SUPLEMENTOS DE BORO
- X. TOXICIDAD DEL BORO
- XI. BIBLIOGRAFÍA

I.— INTRODUCCIÓN

El **boro**, mineral indispensable para los vegetales, también podría ser considerado un oligoelemento esencial en humanos y animales al favorecer la absorción de calcio y magnesio, y restringir sus pérdidas por vía urinaria, conforme lo acreditan los siguientes datos:

Nielsen et al. (1987), demostraron (v. aps. **V** y **VIII**) que la suplementación de boro (3 mg/día) a mujeres postmenopáusicas que habían seguido una prolongada dieta escasa en este elemento, contribuía a prevenir la **osteoporosis**, al frenar la desmineralización ósea y pérdida de calcio por la orina, al tiempo que incrementaba el nivel de estrógenos circulantes en plasma. Asimismo, Hunt, Herbal y Nielsen (1997), demostraron incrementos en la absorción de calcio y magnesio en mujeres postmenopáusicas que a la vez de seguir una dieta normal-baja de magnesio recibían suplementos de boro y aluminio.

Otro apunte más reciente aún, según Gallardo-Williams (2003), que las mujeres postmenopáusicas nutridas con adecuado aporte de boro se benefician de una mayor resistencia-dureza ósea preventiva de fracturas (v. ap. **V**).

Con respecto al mundo animal, dos aportaciones importantes. La suplementación de boro a ratas sometidas durante 12 semanas a una dieta escasa en este elemento, incrementaba (Keenan, 1994) sus niveles sanguíneos de calcio y fosfato. Realmente, el boro refuerza las funciones de otros nutrientes: por ej., se ha comprobado en pollitos que la adición de boro a una dieta discretamente deficiente en **calciferol** (vitamina-**D**) logra incrementar significativamente la mineralización de sus placas de crecimiento (McBride, 1997).

En lo referente al reino vegetal, ya se conocía desde hace tiempo que el boro era un nutriente indispensable, destacando, además que resulta esencial para la fijación de nitrógeno por las plantas vasculares, diatomeas, ciertas algas marinas flageladas y cianobacterias.

Pero, donde el boro muestra su mayor alcance es en la agricultura, desempeñando un rol de primera magnitud (Sheng-Bin Ho, 2000), tanto en la biosíntesis, lignificación y almacén estruc-

tural de las cubiertas o paredes celulares como en la integridad morfofuncional de la membrana plasmática. Incluso se atribuye al boro una implicación metabólica trascendente, con efectos biológicos en cascada comparables a los de las fitohormonas.

Nielsen (2000) señala que el boro resulta beneficioso cuando no preciso para importantes procesos vitales: embriogénesis, crecimiento-desarrollo, e incluso coordinación psicomotora y funciones cognitivas (v. ap. V). Por su parte, Zhang y cols (2001) asocian el consumo adecuado de boro con un menor riesgo al cáncer de próstata (v. ap. V).

Schauss (1996) alude a una mayor incidencia de artritis en las poblaciones cuyos terrenos y agua de bebida son escaso en boro (v. aps. II y V). Y Gupta (2003) subraya que un consumo de boro inferior a 2 mg diarios incrementa el riesgo de artritis; afirma, incluso, que un aporte de 8-10 mg diarios de boro lograrían erradicar dicha patología (v. ap. V).

De otra parte, Hunt e Idso (1999) dan cuenta de sustanciales efectos fisiológicos del boro sobre la función inmunitaria y diversos procesos metabólicos tanto en humanos como en animales (v. ap. V).

Y otro dato importante en veterinaria, que data de largo tiempo atrás, lo aportan Littledike et al (1969), quienes mediante inyecciones de borogluconato cálcico (v. ap. VIII) lograron superar la paresia de vacas parturientas deficientes en sus niveles plasmáticos de calcio-fosfato.

Referencias aportadas por Peng y cols (2000), tras resultados obtenidos en distintos grupos de niños, correlacionan (v. ap. VII) la deficiencia de boro (B) y germanio (Ge) con la **enfermedad de Kashin Beck (KBD)**.

II.— DATOS DE INTERÉS

El boro, de símbolo **B**, con peso atómico **10,8** y número atómico **5**, es un metaloide que en polvo muestra una coloración pardo-oscura, mientras que su forma cristalina es rojo brillante. El boro es obtenible a partir de óxido bórico (B_2O_3), pues no está presente en la naturaleza como tal elemento libre, sino al estado de ácido bórico, o de boratos y derivados: perborato sódico, tetrahidrato ($BO_3Na \cdot 4 H_2O$) y bórax o tetraborato sódico decahidrato ($Na_2B_4O_7 \cdot 10 H_2O$), un compuesto utilizable en medicina, agricultura, industrias del vidrio, esmaltes, cerámica y también como depurador de aguas.

Suplementos muy utilizados y eficaces para los suelos pobres en boro son: el bórax, añadido en la proporción de **12-14 Kg/hectárea**; y el borosilicato, especialmente adecuado en terrenos arenosos y expuestos a copiosas lluvias, ya que es un compuesto que se libera muy lentamente del lugar en que asienta. En las áreas áridas el boro suele ser abundante tanto en el suelo como en el agua de bebida (Schauss et al., 1996) han constatado una correlación inversa entre cuantía de boro en el suelo y agua de bebida e incidencia de artritis (v. ap. V) en humanos y/o animales.

III.— FUENTES DE BORO EN LA NATURALEZA

El boro abunda en frutos secos (nueces, pistacho, avellanas, almendras,...), 10-20 mg/100g; en vino tinto; 5-10 mg/dL. También, abunda en frutas, legumbres, hortalizas; alfalfa, trébol y hojas verdes en general, siempre que procedan de plantas procedentes de terrenos un tanto áridos (v. ap. precedente). Asimismo, en el agua hay una gran variabilidad de contenido en boro en consonancia con los terrenos de donde mana.

IV.— REQUERIMIENTOS DE BORO

Destacan sobre este asunto las aportaciones de Sutherland y cols (1998, 1999). El aporte dietético recomendable para ambos sexos y diferentes edades se transcribe en la tabla 1, estimándose en 1 mg para lactantes y niños de corta edad: 2 mg para niño(a) entre 5-10 años; 2-3 mg para niño(a)s de 11-13 años y 4-6 mg para persons de ambos sexos > de 15 años. Obviamente, no menos de 6 mg para mujeres lactantes y/o en lactación. Conviene manifestar que en los países del primer mundo, con sus dietas habituales, una gran parte de la población no aporta un ingreso de boro suficiente. A cambio, la *dieta mediterránea* puede ser idónea para satisfacer los requerimientos de boro.

Tabla 1.— Relación de ingesta de boro por edades (RNI)*

	Lactantes (meses)	Niño(a)s (años)	Niño(a)s (años)	Adolescentes (años)	Adultos y demás edades (años)
EDADES	0-12	1-10	11-13	14-18	20 ó más
Ingesta					
Recomendable	1	2	3	4	4-5

*Recientemente se ha sustituido el título de RDA por el actual de **Reference Nutrient Intakes (RNI)**, que hace referencia a la proporción o cantidad de un nutriente valadero para un 97 % de la población.

** En cuanto a las dosis de boro., remitimos al lector al ap. VI, donde las cifras recomendadas llegan a 8-10 mg., valores que podrían justificarse de acuerdo con la finalidad estimada por los autores correspondientes.

En todo caso, actualmente hay preparados farmacéuticos que cubren plenamente el suministro de boro; y, en general, el de todos los micronutrientes: oligoelementos, vitaminas y minerales requeridos.

Meachant y Hunt (1998), investigadores del grupo de Eckhert realizaron un seguimiento de los requerimientos de boro, al tiempo que analizaron el contenido de este oligoelemento en los alimentos de personas de distintas edades. Para ello practicaron una digestión química de los alimentos, tratándolos con $\text{NO}_3\text{H } 16 \text{ M}$ y H_2O_2 al 30 %, analizando el contenido en boro por espectroscopía plasmática inductiva - acoplada (ICP). Los alimentos consumidos por estas personas fueron: leche y derivados, zumos y bebidas. El contenido medio total de boro (B) de las dietas oscilaba desde 548 mcg para los niños (de 2 años) a 883 mcg para los adultos (60-65 años). Los niños consumieron 3,7 veces más boro (B) que los mayores del mismo sexo, correlacionándose tanto el consumo de B con el peso corporal como el de B con respecto a unidades energéticas: 1,8 mcg /KJ (kilojulio) o 0,43 mcg/Kcal.

Destacan los resultados experimentales aportados por Eckhert y su grupo de investigadores (1998-2000), referentes tanto al requerimiento del boro para la normal embriogénesis del pez-cebra como a la acción estimulante que este oligoelemento ejerce sobre la embriogénesis de la trucha arco iris y las lesiones en los fotorreceptores retinianos de animales adultos por carencia de boro (v. ap. VI).

V.— HOMEOSTASIS

El balance del boro guarda relación con la ingesta y la excreción; sobre todo, con la excreción urinaria que representa >90 %; y en menor escala, por excreción fecal y sudor. Asimismo, Sutherland y cols (1999) han constatado una interrelación entre ingesta de boro y metabolismo mineral del hueso, midiendo en humanos durante 6 semanas mediante el siguiente cálculo: boro en la dieta - (boro en orina + boro fecal), detectándose una excreción urinaria de **3,18** mg de **B** frente a una excreción fecal de **0,29** mg de **B**. Los resultados de esta investigación corroboraron que la excreción urinaria de boro responde, prontamente, a los cambios en la cuantía del boro ingerido. *Asimismo, la excreción urinaria de calcio también resultó significativamente elevada.*

VI.— ACCIÓN FISIOLÓGICA DEL BORO

El ácido bórico al 3 % activa notablemente la curación de las heridas por sus efectos sobre la matriz extracelular. Este hallazgo (Benderdour y cols, 2000) ha sido corroborado por experimentación in vitro, tratando fibroblastos humanos y cartílagos de embrión de pollo con derivados de ácido bórico como el *borato de trietilamina* y otros. Tales compuestos inducen un descenso en las concentraciones intracelulares de proteínas y proteoglicanos, sustancias que son despojadas al medio de cultivo, denotándose a la vez un marcado incremento en la actividad de las *polipeptidasas* intra y extracelulares. Los favorables resultados experimentales obtenidos con dichos derivados del ácido bórico animan a creer que el boro pueda ejercer beneficiosos efectos curativos en las heridas.

Por otra parte, se ha constatado que ciertos procesos metabólicos en humanos y animales resultan beneficiados por la administración de proporciones fisiológicas de boro. Travers y cols (1990) aporta resultados experimentales sobre una correlación boro-artritis; y Schauss (1996) alude a una mayor incidencia de *artritis* en las poblaciones cuyos terrenos y agua de bebida son escasos en boro (v. ap. II). Y de Fabio (1990) refiere que *la incidencia de osteoartritis es mayor cuando la dieta es baja en boro*. En pro de este criterio está la evidencia de que el **boro** de la dieta coopera en el control de procesos inflamatorios experimentales como la *artritis* inducida por antígenos en ratas (Hunt e Idso, 1999).

Asimismo, Gupta (2003) refiere que un consumo de boro inferior a 2 mg diarios incrementa el riesgo de artritis, añadiendo que el aporte de 8-10 mg diarios lograría, incluso, erradicar esta patología. Tal acción beneficiosa podría atribuirse a los efectos restrictivos y hasta supresores que el boro ejercería sobre ciertas actividades enzimáticas característicamente elevadas en el curso inflamatorio. Hay ejemplos de estos efectos beneficiosos del boro sobre signos llamativos de los procesos inflamatorios, como: tumefacciones articulares, restricción de movimientos, fiebre, pro-

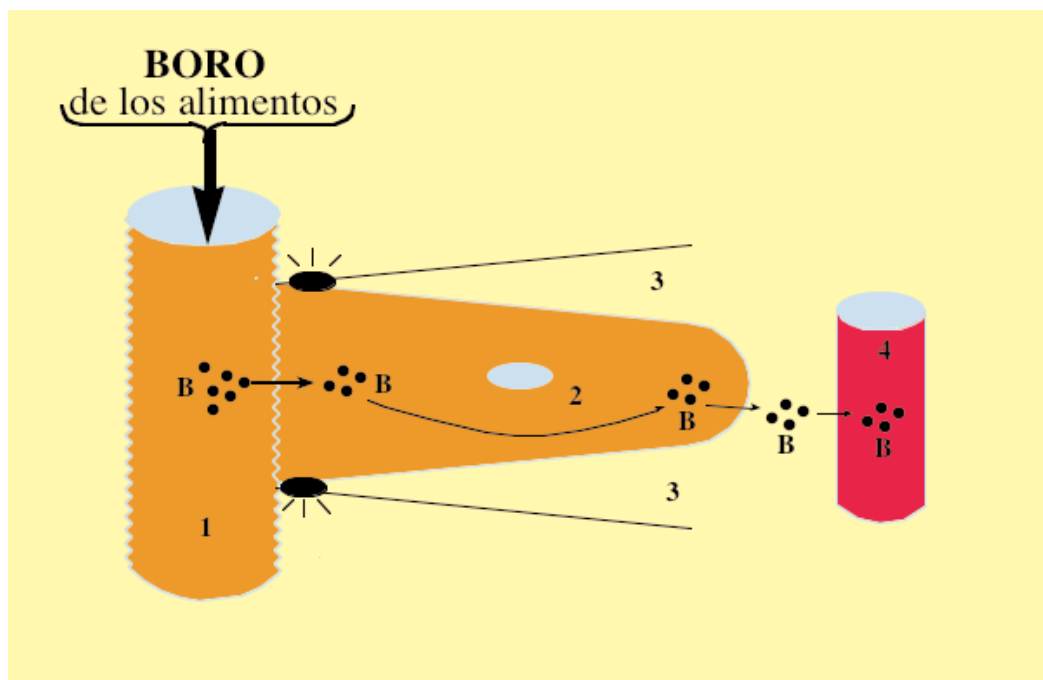


Fig. 1.-HOMEOSTASIS DEL BORO . (Consúltese texto, ap. V).

ducción de anticuerpos, hemostasis, actividades de *serinproteasas* y *lipoxigenasas* así como del metabolismo de *leucotrienos*.

Desde un punto de vista clínico-terapéutico en humanos, Travers y cols (1990) comunicaron notables mejorías de diferentes variantes de artritis por la administración de 6-9 mg diarios de boro.

Hunt e Idso (1999) afirman que parece evidente la acción favorable del boro sobre la *función inmunitaria*; y en cuanto a los efectos inmunomoduladores positivos que el boro ejerce, dichos autores aportaron los siguientes resultados experimentales: descenso de neutrófilos circulantes e incremento en la relación **CD8/CD4**, que son, respectivamente, **células supresoras-citotóxicas** y **células-inductoras-facilitadoras** de la producción de *anticuerpos*.

Entre los beneficiosos mecanismos bioquímicos ejercidos por el boro sobre los procesos inflamatorios, cuenta tanto la inhibición enzimática de los enzimas *leucocito 6 - fosfogluconato deshidrogenasa*, *gamma-glutamil transpeptidasa (GGT)*, *cicloxigenasas* y *serinproteasas (elastasa, cimasa, catepsina G y trombina)*, como la inhibición de los factores procoagulantes **IXa**, **Xa** y **XIa**.

Se afirma que la vitamina **D** o *colecalfiferol* precisa de la cooperación del boro para ejercer su influencia (Nielsen, 1988; v. ap. I) sobre la absorción del calcio y los consiguientes efectos ulteriores sobre el metabolismo del hueso. Nielsen demostró, experimentalmente en ratas, dicha

cooperación del boro para que la vitamina **D** pueda desempeñar su rol especial en la secuencia reaccional: “**Parathormona** \subset **vitamina D** \subset **25-OH-colecalciferol** \subset **1,25 (OH)₂-colecalciferol**” (v. ap. **V**), influyendo así aunque indirectamente, sobre el metabolismo del calcio, fosfato y magnesio, los tres minerales más cuantiosos del hueso. Tal cooperación atribuible al boro, se debería sobre todo al efecto estimulante de este oligoelemento sobre la actividad enzimática que, a nivel del riñón, cataliza la conversión del **25-hidroxicalciferol** o *calcifediol* en **1,25 (OH)₂-colecalciferol** o *calcitriol*, que es el metabolito más activo derivado de la **vitamina D₃**.

Keenan (1994) demostró que la suplementación de **3 mg** diarios a mujeres con edades entre **48-83** años atenuaba significativamente sus pérdidas de calcio y magnesio por orina. Concretamente, a los **8** días de iniciada dicha pauta suplementaria la cantidad de magnesio excretada en orina se redujo en un **33 %**; y la de calcio, descendió drásticamente hasta en un **40 %**. *Conviene precisar que esta beneficiosa acción del boro queda sin efecto si, paralelamente, se administra magnesio*. Gupta y cols (2003) conceden gran importancia a las dietas abundantes en boro (v. ap. **I**), considerándolas como las más beneficiosas tanto para fortalecimiento de la dureza-resistencia ósea como para prevención de fracturas.

Por su parte, Hunt, Herbal y Nielsen (1997), demostraron incrementos en la absorción de boro, calcio y magnesio en mujeres postmenopáusicas que a la vez de seguir una dieta normal-baja de magnesio recibían suplementos de boro y aluminio.

También llama la atención la referencia de Zhang et al. (2001) sobre un menor riesgo de cáncer de próstata por ingesta elevada de boro, asunto pendiente de resultados experimentales irrefutables para ser aceptado inequívocamente.

El **boro** activa, además, (Nielsen y cols, 1992) la secreción de testosterona y de β -estradiol, el más poderoso estrógeno natural, efecto que ha sido aprovechado beneficiosamente para la prevención y tratamiento, en su caso, de la *osteoporosis climática* o *postmenopáusica*.

Por otra parte, Schauss et al (1996) señalan la importancia del boro como favorecedor-potenciador de la memoria, función cognitiva y coordinación psicomotora (v. ap. **I**), especialmente entre visión y motilidad-habilidad manual.

VII.— CARENCIA DE BORO

La deficiencia de boro es causa de:

Escasa producción de estrógenos (v. ap. **I**), especialmente de β -estradiol (v. aps. **V** y **VIII**) y de testosterona.

Defectuoso metabolismo mineral de calcio, fosfato y magnesio.

Copiosa excreción urinaria de dichos minerales. Y consecuentemente, inicio precoz de **osteoporosis** por pérdidas de dichos minerales.

Afectación del metabolismo de las *especies reactivas de oxígeno (ROS)* o *radicales libres de oxígeno*, evidenciable por una menor concentración de la *superóxido dismutasa* eritrocitaria

A. La deficiencia de boro afecta especialmente a la reproducción y desarrollo

Una dieta muy escasa en boro se acompaña de: bajo rendimiento psicomotor; deficiente ejecutoria de tareas; pérdida de la destreza, capacidad de atención, percepción y merma de la memoria “a corto plazo”. En suma, el boro es un micronutriente importante para la función neuropsicomotora y neuropsicológica en sus diversas modalidades (Penland, 1994, 1998).

Eckhart y Rowe (1999) demostraron que la deficiencia de boro repercute en dos etapas del ciclo vital del pez-cebra. Efectivamente, las manifestaciones patológicas por carencia de boro afectan a la membranas en dos estadios, pues en la etapa embrionaria surge displasia tanto durante el período zigótico como durante el período de división, en el que al iniciarse ya surgen ampollas en las membranas y extrusión (expulsión forzada) del citoplasma en los embriones deficientes; pero, no en los embriones suplementados con 45 mcmoles de B. Y los escasos embriones deficientes que sobrevivieron, al llegar al estadio de peces-cebra adultos, acusaron trastornos de la visión, histológicamente caracterizados como de distrofia fotorreceptora retiniana.

Fort y cols (1999) han demostrado experimentalmente que una dieta escasa en boro afecta severamente a la reproducción en la rana adulta (*Xenopus laevis*). Las ranas utilizadas en este experimento fueron separadas en tres grupos: I, dieta de hígado y pulmón de buey con 310 mcg de boro/Kg de peso; II, dieta suplementada con 1850 mcg de boro/Kg de peso; y, III, dieta escasa en boro (de sólo 45 mcg/Kg de peso) durante 120 días.

En los grupos de ranas I y II, alimentadas con apreciables proporciones de boro se obtuvieron los siguientes resultados: 11,3 y 12,2 % respectivamente, de huevos necrosados; gastrulación anormal en < 4% de los huevos fertilizados de ambos grupos; y asimismo, 75 % de supervivencia larvaria a las 96 horas en dichos grupos. Como contraste, en las ranas del grupo III, alimentadas con dieta escasa en boro, hubo un 54 % de huevos necrosados; 26,8 % de gastrulación anormal en los embriones fertilizados de ranas de este grupo; y > 80 % de embriones muertos en menos de 96 horas de supervivencia, amén de una alta incidencia de malformaciones en sus embriones frente a lo acaecido en los grupos I y II, beneficiados con suficiente y hasta superabundante suplementación de boro.

VII.— CARENCIA DE BORO Y ENFERMEDAD DE KASHIN-BECK (KBD)

Los datos aportados por Peng y cols (2000), tras los resultados obtenidos en distintos grupos de niños sugieren que la deficiencia de boro (B) y germanio (Ge) puede contribuir a la etiología de la KBD. Los autores analizaron el contenido de selenio (Se), boro (B) y germanio (Ge) en el cabello de tres grupos de niños: I, de niños afectos con KBD; II, de niños sanos, aunque habitantes en zonas endémicas de KBD; y, III, de niños sanos, habitantes en zonas sin KBD. Los

resultados hallados fueron éstos: bajo contenido de los **3** oligoelementos (**Se, B y Ge**) en el cabello de los niños del grupo **I**; contenido normal en **Se**, aunque más bajo en **B** y **Ge** en el cabello de estos niños que en el cabello de los niños del grupo **III**. Y un dato más a considerar: la suplementación de selenio a los niños no causó variaciones significativas en el contenido del cabello en **boro** y **germanio**.

VIII.— SUPLEMENTACIÓN DE BORO

La suplementación de boro mejora significativamente el metabolismo de calcio, fosfato y magnesio.

Una dosis de **2-3** mg diarios de boro en mujeres postmenopáusicas (v. ap. **I**) que consumían una dieta muy escasa en este elemento (**0,25** mg/día) promueve los procesos de síntesis de estrógenos y testosterona (Nielsen, **1987**). Y hay más, Young (**1988**) *demostró que la suplementación de boro a mujeres menopáusicas incrementa hasta en un 50 % sus niveles plasmáticos de β -estradiol, el estrógeno más activo.*

Por su parte, Littledike y cols (**1969**) lograron superar la crítica situación parálitica de vacas parturientas con deficientes niveles plasmáticos de calcio-fosfato (v. ap. **I**) mediante la administración - inyección - de borogluconato cálcico.

Favorece la correlación parathormona- vitamina **D₃** o **colecalfiferol c 25 OH- colecalfiferol c 1,25 (OH)₂- colecalfiferol** con el resultado de incremento en la absorción de calcio-fosfato (v. ap. **V**).

El boro restringe significativamente las pérdidas de calcio, fosfato, magnesio y estrógenos. *Pero conviene resaltar que la administración de boro resulta ineficaz si también se administra magnesio.*

IX.— TOXICIDAD DEL BORO

Una ingesta de boro entre **1-10** mg/día no causa efecto secundario significativo alguno. Como dosis tóxica, a partir de **300-400** mg de boro diarios surgen signos-síntomas reveladores de toxicidad: dolorimiento gastrointestinal, náuseas, vómitos, diarreas, temblores, aturdimiento, etc.

La toxicidad del boro por vía oral, es baja: Dixon et al (**1974**) suministrando a ratas agua de bebida a concentraciones de **0,3; 1,0; 6,0** durante **90** días no afectó a su crecimiento ni causó signos-síntomas anómalos.

X.— BIBLIOGRAFÍA

Beattie JH, Peace HS (**1993**). "The influence of a low boron-diet and boron supplementation on bone, major mineral and sex steroid metabolism in postmenopausal women". *Brit J Nutr* **69**: 871-884. **FASEB** **1**: 394-397.

- Benderdour M, Van-Bui T, Hess K, Dicko A, Belleville F, Dousset B (2000). "Effects of boron derivatives on extracellular matrix formation". *J Trace Elem in Exp Med* **14**: 168-173.
- De fabio A (1990). "Treatment and prevention of osteoarthritis". *Townsend Letter for Doctors* February-March: 143-148.
- Eckhert CD (1998). "Boron stimulates embryonic trout growth". *J Nutr* **128**: 262-270.
- Eckhert CD, Rowe RI (1999). "Embryonic dysplasia and adult retinal dystrophy in boron-deficient zebrafish". *J Trace Elem in Exp Med* **12**: 213-219.
- Fort DJ, Stover EL, Xtrong PL, Murray FJ, Keen CL (1999). "Chronic feeding of a low boron diet adversely affects reproduction and development". *J Nutr* **129**: 2055-2060
- Hunt CD, Herbel JL, Nielsen FH (1997). *Am J Clin Nutr* **65**: 803-813.
- Hunt CD, Idso JP (1999). "Dietary boron as a physiological regulator of the normal inflammatory response: A review and current research progress". *J Trace Elem in Exp. Med* **12**: 221-233.
- Keenan MJ (1994). "Effects of dietary boron in rats fed a vitamin D-deficient diet". *Environmental Health Perspectives* **102**: Supplement 7.
- Kelly G (1997). "Boron: A Review of its Nutritional Interactions and Therpeuc Uses". *Alt Med Rev* **2**: 48-52.
- McBride J (1997). "Boron suport Bone growth". Scientific Contact: Curtiss Hunt , USDA-ARS Grand Forks Human Nutrition Research Center. Grand Forks, N.D.
- Meachant SL y cols (1995). "Effect of boron supplementation on blood and urinary calcium, magnesium and phosphorous, urinary boron in athletic and sedentary women". *Am J Clin Nutr* **61**: 341-345.
- Meachant SL, Hunt CD (1998). "Dietary boron intakes of selected populations in the United States". *Biol Trace Elem Res* **66**: 65-78.
- Nielsen FH, Hunt CD, Mullen LM, Hunt JR (1987). "Effect of dietary boron on mineral, estrogen, and testosterone metabolism in postmenopausal women". *FASEB J* **1**: 394-397.
- Nielsen FH, Gallagher SK, Johnson LK, Nielsen EJ (1992). "Boron enhances and mimicxs some of the effects of estrogen therapy in postmenopausal women". *J Trace Elem Exp Med* **5**: 237-246.
- Nielsen FH (1997). "Boron in Human and Animal Nutrition". *Plant Soil* **193**: 199-202.
- Nielsen FH (2000). "Emergence of Boron as Nutritionally Important Throughout the Life Cycle". *Nutrition* , **7/8**: 512-514.
- Pahl MV, Culver BD, Strong PL, Murray FJ, Vaziri ND (2001). "The effect of pregnancy on renal clearance of boron in humans: A study based on normal dietary intake of boron". *Toxicological Sciences* **60**: 252-256.
- Peng X, Zeng LX, Schrauzer GN, Xiong G (2000). "Selenium, Boron and Germanium deficiency in the etiology of Kashin-Beck disease". *Biol Trace Elem Res* **77**: 193-197.

Penland JG (1994). "Dietary boron, brain function, and cognitive performance". *Environ Health Perspect* **102**: (Suppl 7): 65-72.

Penland JG (1998). "The importance of boron nutrition for brain and psychological function". *Biol Trace Elem Research* **66**: 299-318.

Rowe RI, Eckhart CD (1999). "Boron is required for zebrafish embryogenesis". *J Exp Biol* **202**: 1649-1654.

Schauss AG (1996). "Minerals, Trace Elements and Human Health" Life Sciences Press: Tacoma (WA).

Sutherland B, Strong P, King JC (1998). "Determining human dietary requirements for boron". *Biol Trace Elem Res* **66**: 193-204.

Sutherland B, Woodhouse LR, Strong P, King JC (1999). "Boron balance in humans". *J Trace Elem in Exp. Med* **12**: 271-284.

Travers RL, Rennie GC (1990). "Clinical trial boron and arthritis: The result of a double blind pilot study". *Townsend Letter for Doctors*. June: 360-362.

Travers RL, Rennie GC, Newnham RE (1990). "Boron and arthritis: The results of a double-blind pilot study". *J Nutr Med* **1**: 127-132.

Young JE (1988). "Boron" *Vitamin Research Products* . Vol 3.

Zhang ZF, Winton MI, et al. (2001). "Boron is associated with decreased risk of human prostate cancer". **Experimental Biology**. Orlando.

REAL ACADEMIA DE MEDICINA DEL PAÍS VASCO
EUSKAL HERRIKO MEDIKUNTZAREN ERREGE AKADEMIA



SILICIO (Si)

JM DE GANDARIAS, FJ Goiriena de Gandarias, CE Sánchez, M Barranquero y E SABINO

SUMARIO

I. INTRODUCCIÓN

II. DATOS DE INTERÉS

A. *El silicio en tejidos, articulaciones, huesos y faneras*

B. *Silicateína alfa en esponjas*

III. INTERRELACIÓN SÍLICE-CARBOHIDRATOS

A. *Materiales híbridos Silicio-carbohidratos*

A1. *Polímeros y oligómeros*

A2. *Pequeñas moléculas: complejos hipervalentes*

A3. *Hidroxilación enzimática: carbohidratos nacientes*

A4. *El silicio inorgánico en el sistema Schüssler*

A5. *El silicio orgánico*

IV. CONTENIDO DE SILICIO Y REQUERIMIENTOS

V. HOMEOSTASIS DEL SILICIO

A. *Absorción digestiva*

A1. *Silicio: Captación gastrointestinal de ácido silícico y su excreción renal en humanos*

A2. *Formación inducida de fosfato cálcico in vivo por preparados de sílica sol-gel*

A3. *Importancia de la cerveza sobre bebedores sanos*

A4. *Los oligómeros de silicio, pero no sus monómeros, impiden la absorción de aluminio en humanos*

B. *Circulación, distribución y depósito*

C. *Excreción del silicio*

VI. ACCIÓN BIOLÓGICA DEL SILICIO. SINERGISMO F-Si Y ACCIÓN CONFLUYENTE CON Ca-P

A. *Silicio (Si) y germanio (Ge), parcialmente reemplazables en la mineralización ósea*

A1. *La ingestión de silicio incrementa la densidad ósea en humanos*

A2. *Los suplementos de silicio incrementan sus concentraciones en plasma y leche de yegua; y de sus crías*

B. *Transmutación del silicio en calcio*

C. *Silicio en huesos y articulaciones*

D. *Silicio y salud cardiovascular*

E. *El silicio y el tejido conjuntivo*

VII. COLÁGENO(S)

A. *Procolágeno: el silicio propicia las operaciones intracelulares de hidroxilación y glicosilación*

A1. *Hidroxilación. Interrelación Si-Cu-Ca-Fe-ascorbato*

B. *Glicosilación. Interacción procolágeno-proteoglicanos*

C. *Paso de procolágeno a tropocolágeno*

D. *Tropocolágeno*

E. *Constitución definitiva del colágeno*

VIII. ELASTINA

IX. SILICIO Y OSTEOGÉNESIS

X. DEFICIENCIA EN SILICIO

A. *Aporte combinado de silicio*

XI. TOXICIDAD

A. *Enfermedades pulmonares intersticiales crónicas difusas: neumoconiosis y silicosis*

A1. *Neumoconiosis*

A2. *Silicosis*

A2a. *Etiología y patogenia*

A2b. *Anatomía patológica. El nódulo silicótico*

A2c. *Forma cristalina de sílice*

A2d. *Tipos de silicosis más frecuentes*

XII. BIBLIOGRAFÍA

I.— INTRODUCCIÓN

El silicio es, tras el oxígeno, el segundo elemento componente más abundante-distribuido en la naturaleza (v. ap. **II**); donde opera como un oligoelemento esencial tanto para los microorganismos como para plantas y animales superiores.

Y asimismo constituye, el tercer componente mineral como oligoelemento del organismo humano, asociado principalmente al tejido conjuntivo, considerándolo fundamental para la formación y mantenimiento normal de huesos, vasos sanguíneos, estructuras nerviosas y piel, donde desempeña un activo *rol* metabólico activando la **biosíntesis de colágeno, elastina y glicosaminoglucanos**.

Pero, sobre todo el **Si** representa además, un extraordinario componente estructural de espongiarios, diatomeas y esponjas... Abunda también en las aguas duras y salobres (Farmer, **1986**), así como en el reino vegetal, particularmente en forrajes, hierbas, hojas, tallos raíces. El silicio en forma de dióxido silícico (SiO_2), desempeña misiones relevantes en la naturaleza (Tanaka y Kawamoto, **1994**; Exley, **1998**; Morse, **1999**). No obstante, Carlisle (**1984**) defendió su esencialidad en nuestra especie, al detectar que su contenido en la piel y paredes vasculares disminuye significativamente con el avance de la edad, por lo que en la actualidad viene afianzándose la idea de que el **Si** junto con *el ácido ascórbico* (vit. **C**), *calcio, cobre y hierro, contribuyen decisivamente a la salvaguarda de la arquitectura y elasticidad del tejido conjuntivo*.

Su cualidad de **oligoelemento** esencial (*essential trace element*) resulta significativa para el desarrollo y crecimiento de la rata (Schwartz y Milne, **1972**); y del pollo (Carlisle, **1972**). Experimentalmente, la restricción de silicio en la dieta de ratas (Sprague-Dawley) causa un notable descenso en las concentraciones de calcio y magnesio en los huesos de estos animales (Seaborn, Nielsen, **2002**).

Por otra parte, se atribuye al silicio un efecto preventivo-protector contra la **aterosclerosis, ateromatosis, osteoporosis** y procesos de envejecimiento, lo que en gran parte se atribuye al efecto selectivo que este oligoelemento (Anke, **1984**), despliega en la biosíntesis de mucopolisacáridos y colágeno componentes del tejido conjuntivo.

Anke (**1984**) también apreció el rol protector del silicio frente a la aterosclerosis y procesos de envejecimiento en conejos, atribuyéndose tal beneficio al efecto positivo que este oligoelemento despliega en la síntesis y organización estructural de las **fibras de elastina** componentes de las paredes vasculares. Sin embargo, los intentos de extrapolar tales efectos beneficiosos del **Si** en humanos y mamíferos superiores continúan siendo discutibles, pues no ha podido comprobarse plenamente hasta el presente que sea un oligoelemento nutritivo biológico esencial. No obstante, Carlisle (**1984**) defendió su esencialidad en nuestra especie, al detectar que su contenido en la piel y paredes vasculares disminuye significativamente con el avance de la edad, por lo que en la actualidad viene afianzándose la idea de que el **Si** junto con *el ácido ascórbico* (vit. **C**), *calcio, cobre y hierro, contribuyen decisivamente a la salvaguarda de la arquitectura y elasticidad del tejido conjuntivo*.

Por su parte, la restricción de **Si** en la dieta de ratas Sprague-Dawley genera crecimiento óseo defectuoso y errónea formación del cartílago articular, debido tanto a un notable descenso en las concentraciones de calcio y magnesio de sus huesos (fémur), vértebras y heridas, como a la escasez del colágeno e hidroxiprolina, en ciertas etapas del desarrollo de dichos animales (Le Magazine, **2003**).

Los datos precitados junto con otros muchos sobre moléculas responsables de la *biomineralización* del silicio (Tanaka y Kawamoto, **1999**; Potera, **2001**) han contribuido a gestar un área de investigación interdisciplinaria entre **biotecnología**, química del silicio y ciencias de la salud (Bond y McAuliffe, **2000**), abocando al estudio de cómo cursa el procesamiento del silicio en la biosfera; y hasta la importancia que alcanza la formación enzimática entre enlaces silicio-carbono. (v. ap. **III**)

Mas, pese a los importantes datos relevantes recién descubiertos, lo más conocido, destacado y difundido del silicio en humanos continúa siendo su **toxicidad**, sobre todo por su condición de agente responsable de la **silicosis**, enfermedad de carácter fibrosante que afecta a mineros y otros grupos expuestos por largo tiempo a la inhalación de polvo rico en **silíce** (v. aps. **II** y **XI**). En cuanto a su nocividad en animales destacan los **cálculos renales**, frecuentes en rumiantes (bovinos, ovinos, caprinos, ...), ya que son los seres que contraen más riesgo a este respecto al pastar y/o consumir hierbas y forrajes, nacidos en terrenos ricos en silicio.

II.— DATOS DE INTERÉS

El silicio, **Si**, fue aislado por primera vez, por el químico sueco **Jöns Jakob BERZELIUS** (**1779-1848**).

El silicio, está clasificado como **metaloides**, con: **número atómico 14; peso atómico, 14; punto de fusión, 1410 °C; punto de ebullición 2355 °C; número de protones/electrones 14; número de neutrones,14; estructura cristalina, cúbica.**

Isótopos estables: ²⁸Si; ²⁹Si; ³⁰Si.

El contenido total de silicio (**CTSi**) del cuerpo humano asciende hasta máximos de **6-8** mg por **100** g, formando parte de glicoproteínas (*mucopolisacáridos*), componentes de sus principales compuestos estructurales, predominando mayoritariamente en el tejido conjuntivo de tráquea, aorta, piel, tendones, ... a los que presta su característica resistencia mecánica.

El silicio existe en la naturaleza como: **silíce** inorgánica o cristalina (**SiO₂**), de la que una forma pura, cristalina y característica es el **cuarzo**, el mineral más abundante de la **corteza terrestre**, cuyos ejemplos más corrientes son: granito, feldespato, mica y arena;

Entre las variedades de silíce cristalina, el cuarzo es la más abundante: la piedra arenisca contiene más del **95** por **100** de cuarzo.

Los derivados del sílice por combinación con óxidos de sodio, calcio, magnesio, aluminio, potasio, etc., forman **silicatos diversos** (*trisilicato de magnesio*, $\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ y *trisilicato de aluminio* (SiO_3Al_2), utilizados como fármacos (v. ap. **V-A**); más otros tipos de silicatos: amorfos, cristalizados e hidratados, configurantes de distintos modelos de **fibras** (de amianto, antrofilita, tremolita...).

El *agua del suelo* contiene sílice, mayoritariamente como *ácido silícico* u *ortosilícico* $\text{Si}(\text{OH})_4$, muy difusible a concentraciones **0,1- 0,6 mM** en uniones con potasio, calcio y otros nutrientes vegetales (Epstein, **1994**).

Asimismo, el silicio presente en la sangre y otros medios líquidos del organismo; es también un componente natural, abundante sobre todo en las aguas duras y salobres.

El *agua del suelo* resulta ávidamente absorbido por las plantas terrestres, donde alcanza concentraciones de ácido silícico oscilantes entre **1% - 10 %**; y pese a su notable efectividad sobre el crecimiento, fortalecimiento mecánico y protección de las plantas frente a las plagas parasitarias, especialmente de hongos, no cuenta como un producto considerado *esencial*.

El silicio establece uniones preferentes con el aluminio y el hierro de carácter muy reactivo; no así, sus uniones con el calcio y el magnesio. Por otra parte se sabe que el ácido fluorosilícico (SiH_2F_6) es un compuesto utilizado en la fluoruración-potabilización de las aguas de consumo.

A. El silicio en tejidos, articulaciones, huesos y faneras

El tejido conjuntivo cuenta con células productoras de fibras proteicas de colágeno y elastina así como de unas redes hidratadas de *glucosaminoglicanos (GAG)* y *mucopolisacáridos (MPS)*, componentes sobre los que el silicio colabora en su estabilización.

Y por su parte se ha comprobado que la glucosamina, producto necesario para la biosíntesis de los *glucosaminoglicanos (GAGs)* resulta eficaz en el tratamiento de la artritis y de otras dolencias que afectan al tejido conjuntivo.

B. Silicateína alfa en esponjas

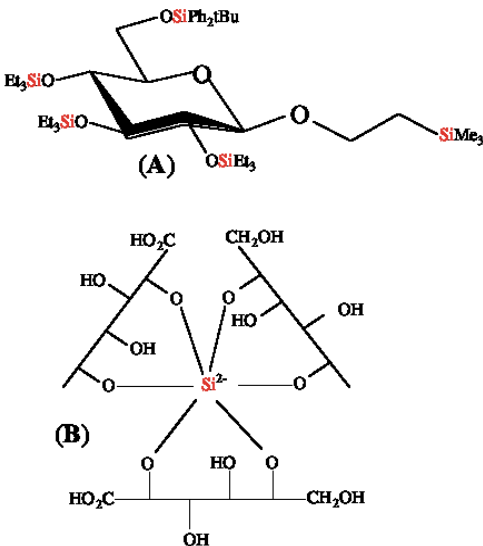
Se trata de una proteína tipo **similcatepsina L**, íntimamente asociada a la biosílica de las espículas de la esponja *Tehya aurantia* que representan el **75 %** de su peso en seco (Shimizu y cols **1998**).

Radioscópicamente se aprecia que cada espícula consta de un filamento proteico (catepsina) que configura una unidad estructural repetida con regularidad. La escisión de esta unidad origina tres subunidades: **silicateínas alfa, beta y gamma**. La secuencia del **DNAc** de la silicateína alfa revela que esta proteína se asemeja a la catepsina L y la papaína, familia de las proteasas, aunque, el grupo activo de las proteasas citadas es la **cisteína**, mientras que en la silicateína alfa es la **serina**.

La silicateína alfa también cuenta con un conjunto de múltiples hidroxilos clave propiciadores de mecanismos de biosilificación y promoción-condensación de sílica y de polímeros siloxánios (siliconas) con los correspondientes silicohalcóxidos. Estos datos, sugieren la posibilidad de un atributo operativo de las silicateínas espículas en los procesos de silificación y apertura de nuevas rutas sintetizadoras de polímeros silosánicos a las bajas temperaturas y presión al **pH** neutro, del medio ambiente marino reinante.

III.— INTERRELACIÓN SÍLICE-CARBOHIDRATOS

Teniendo en cuenta la organización morfofuncional del tejido conjuntivo, trataremos en otros apartados de sus principales componentes moleculares: **colágeno**, **glicosaminoglucanos** y **elastina**.



Aunque el silicio predomina en el mundo mineral; y en la biosfera predominan, los carbohidratos; éstos, especialmente la celulosa y hemicelulosas, pueden actuar en la naturaleza como agentes protectores del silicio (Kinrade y Knight, 2002), contribuyendo así a la bioacumulación de este oligoelemento (v. la interconexión silicio-carbohidratos en la doble figura 1: A y B).

Kröger y cols (1997) demuestran que la celulosa influye en la agregación de coloides de sílice in vitro, lo que refuerza el argumento de que los carbohidratos podrían desempeñar un rol activo en el depósito de biosilicatos (Perry y Lu, 1992; Harrison, 1996). Asimismo, se ha demostrado una fácil formación de complejos pentavalentes y hexavalentes de carbohidratos ácidos con silicatos (Benz y Lindqvist, 1977).

Fig. 1.-DIFERENTES PERSPECTIVAS SOBRE LA INTERCONEXIÓN SÍLICE-CARBOHIDRATO.

Por su parte, las plantas ricas en celulosa y hemicelulosas acumulan-atesoran silicio en los **fitolitos**, depósitos que además de cumplir un *rol* estructural, ejercen protección contra predadores y agentes micóticos (Epstein, 1994). Y lo más importante actualmente es la creciente acreditación del silicio en Agricultura, especialmente en lo concerniente al cultivo y crecimiento de arroz y caña de azúcar (Datnoff, Snyder y Korndörfer, 2001). Y también, que el silicio es un componente estructural de los *proteoglucanos* en la superficie celular, influyendo en el metabolismo intermediario de estos compuestos (Evenson DP y cols, 1993).

A. Materiales híbridos Silicio-Carbohidratos

La combinación de materiales básicos de carbohidratos y silicio configura compuestos híbridos representando para el futuro un esfuerzo estimulante-esperanzador en los planos económico y científico. Estos materiales han sido clasificados en tres grupos: **Polímeros y oligómeros**;

compuestos nanoestructurales y de pequeñas moléculas, de los que describimos sólo el primer grupo:

A1. Polímeros y oligómeros

Polímeros de silicona (fig. 2) como el *polidimetilsilosano (PMDS)* son agentes surfactivos dotados de excelentes cualidades *humectantes, antiespumosos y dispersantes*.

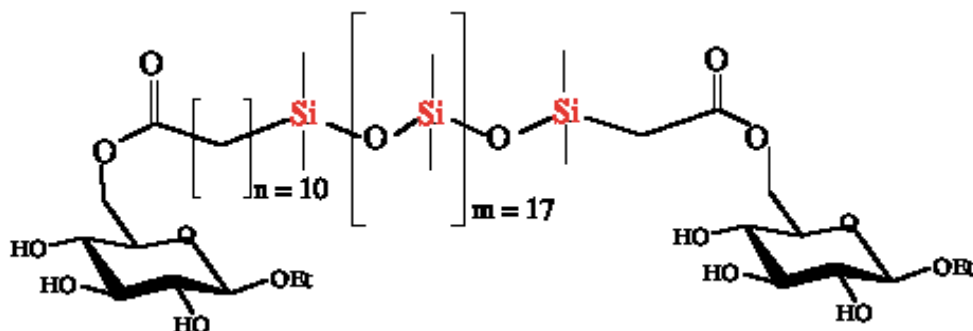


Fig. 2.- Copolímero (gemelar) polihidroximetilsiloxano-etil glicósido.

Así, los silosanos anfifílicos-carbohidrato-funcionales poseen, además de las típicas cualidades surfactantes y emulsionantes, su potencial privilegio de autoengarzarse (sintetizarse) en complejos supramoleculares (Jonas y Stadler R, **1992**).

Otro ejemplo es la *silación* de celulosa y almidón con terhexildimetilclorosilano que produce material anfifílico de excelentes propiedades filmformadoras; y mejor aún: *que la desilación de este film (película) lo convierte en membranas polisacáridas ultrafinas*.

Y también, que los polisacáridos silícicos muestran cualidades de aplicación médica: un derivado heparín-silicado adherente a superficies hidrófobas logró reparar un tejido (Zamora y cols, **2002**) merced a la liberación paulatina del *factor fibroblástico básico de crecimiento (bFGF)*.

La interrelación científica entre silicio y carbohidratos representa nada menos que una gran promesa para el futuro desarrollo de la biotecnología, vislumbrándose, incluso, una posibilidad excelente para investigar la interacción silicio-sistemas biológicos.

A2. Pequeñas moléculas: complejos hipervalentes

El silicio se diferencia del carbono por su extraordinaria facultad-versatilidad para formar complejos hipervalentes con cinco o seis sustituyentes: los silatranes pentavalentes que contienen un enlace más de sílice-nitrógeno son muy reactivos. El *fenilsilatrán* (v. fig. 3), de doble toxicidad que la estricnina, opera imitando a las reacciones de transición-transferencia fosforilizantes (Sculimbrene y cols, **2001**).

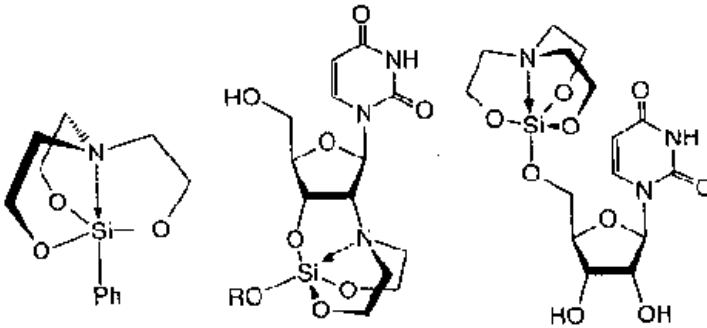


Fig. 3.- Modelo de complejo hipervalente con cinco o seis asustituyentes.

A₃. Hidroxilación enzimática: carbohidratos nacientes

La dihidroxilación enzimática de compuestos aromáticos a formas *cis*-diol suministra precursores para la síntesis de carbohidratos inexistentes hasta la fecha (Hudlicky T y cols, **1999**) consiguiéndose con esta pionera metodología la conversión de *arilsilanos* en los correspondientes *silanos-cis-diols*, cuyas fórmulas se transcriben en fig. 4. Así, se han logrado excelentes rendimientos en la síntesis de nacientes carbohidratos: *C-glicósidos*, *carboazúcares* y *C-azúcares* ramificados, abriéndose la posibilidad (Shimizu K y Morse D.E., **2000**) de muchas transformaciones subsiguientes, entre las que se incluyen: hidroxilaciones, reacciones de cicloadición todo ello gracias a esta química tan auténticamente prodigiosa del silicio.

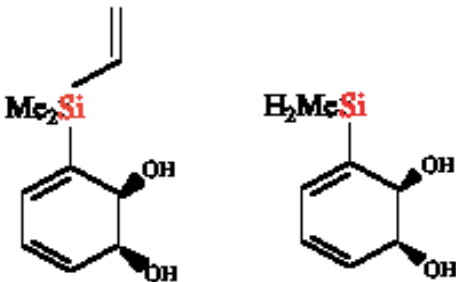


Fig. 4.- Modelos *cis*-diol a partir de arilsilanos.

El organismo humano es incapaz de transformar el **Si** mineral (**inorgánico**) en el **Si orgánico** que, mayoritariamente aportan los vegetales.

La **cola de caballo** (*Equisetum Arvensis*), familia de las Equisetáceas, es una planta herbácea, constituida por un tejido filamentosos rico en *flavonoides* y **silicio** como **ácido ortosilícico**, (**SiOH**)₄, parcialmente soluble, al que se le han atribuido (Kieffer, **2000**) múltiples aplicaciones preventivo-terapéuticas: hipotensora, antiinflamatoria, antiséptica, antiulcerosa, astringente, diurética, entre otras...

A₄. El silicio inorgánico en el sistema Schüssler

El biólogo Schüssler administró en terapéutica humana dosis infinitesimales de silicio inorgánico, como remedio para fortalecer-generar el **tejido conjuntivo**, siguiendo un método próximo al sistema *homeopático* de Hahnemann (siglos **XVIII-XIX**). Y así se empleó para mejorar casos de constituciones humanas mal nutridas por insuficiencia asimiladora de lo que actualmen-

te conocemos-denominamos *nutrientes*; lo que equivale a un nutriente plástico (biosintetizador-generador, como las proteínas).

Y conviene señalar que si bien las dosis mínimas de silicio pueden ser biológicamente favorables, el impacto masivo-persistente de inhalación de silicio contenido, por ejemplo, en chorros de arenisca es altamente nociva al generar fibrosis pulmonar (véase **silicosis**, ap. **XI-A₂**) que afecta a distintos grupos de trabajadores (mineros, personal de la construcción...).

*En otras palabras, los efectos del silicio inorgánico son, pues, subdividibles: las dosis mínimas (infinitesimales) son **beneficiosas** (terapéuticas); las dosis altas son **tóxicas**.*

A5. Silicio orgánico

Otros compuestos son los silanos o hidruros de silicio; finalmente, polímeros de un radical monovalente como las siliconas. Isótopo usual: ³¹Si.

El silicio guarda una **correlación sinérgica funcional** con el calcio, cobre, hierro y ácido ascórbico, pero **antagónica** con el aluminio. Las propiedades químicas del silicio se asemejan a las del germanio (Seaborn y Nielsen, 1994).

Pero además, el **silicio** al revelar una extraordinaria analogía con el carbono, en cuanto a su estructura y enlaces similares, puede desempeñar un *rol* decisivo en los procesos metabólicos celulares (v. **Polímeros y Oligómeros**; v. ap. **III- A₁**) no sólo en diatomeas, esponjas y otras especies inferiores sino también a nivel celular, incluso, en mamíferos superiores y humanos. La ingesta de silicio en la dieta - como *ácido ortosilícico* **Si(OH)₄** presente en el agua de bebida - promueve la *densidad ósea básica* (**BMD**) en humanos, incluidas mujeres menopáusicas, lo que evidencia la correlación de este oligoelemento con las hormonas sexuales; y por su parte, los silicatos solubles favorecen la formación de colágeno.

El silicio está capacitado para formar compuestos tan complejos que pueden resultar insolubles; y por tanto, poco aplicables. Mas, este inconveniente puede vencerse mediante la actividad desplegada por microorganismos propios de la *flora del (humus)* del suelo, así como la de algunos sistemas enzimáticos de diversas plantas que propician la despolimerización y solubilización del **silicio** en compuestos orgánicos vegetales, generándose productos plásticos resistentes a los ataques de insectos, hongos, bacterias y virus. Y análogamente, la flora bacteriana intestinal podría ejercitar una misión semejante (v. ap. **III**).

IV.— CONTENIDO DE SILICIO Y REQUERIMIENTOS

La mayor proporción de silicio en la naturaleza se halla, principalmente, en las partes fibrosas de cereales integrales: cascarilla de arroz (> **20 mg/Kg**), cubierta de avena (> **15 mg/Kg**), salvado de trigo (> **1,5 mg/Kg**), cebada, mijo; así como en otros vegetales: pulpa de remolacha (> **20 mg/Kg**), alfalfa (> **12 mg/Kg**), soja, patatas...

Otro alto contenido de silicio se halla, principalmente, en bebidas y diversos productos de origen vegetal: aguas embotelladas de consumo (**2-10 mg/L**); y más aún, en las aguas duras y salobres (**10-25 mg/L**), cervezas (**1-2 mg/L**).

A nivel molecular, los glicosaminoglucanos contienen significativas proporciones de silicio orgánico: heparán sulfato (>1,10 mg/Kg), condroitín sulfato, dermatán sulfato...

Y por contra, otras fuentes como las aguas corrientes de consumo han perdido su natural concentración de silicio al ser *potabilizadas* por la adición de sales de aluminio. Y a todo esto debemos añadir que la proporción de silicio y otros minerales en la dieta alimentaria de la sociedad industrializada actual es muy inferior a la de los pueblos primitivos, Todas estas circunstancias confluyen en una muy acusada merma del contenido de silicio en nuestros tejidos (v. ap. X), repercutiendo lamentablemente en la aparición de: estreñimiento, hernias, divertículos, cáncer de colon...

Sobre los requerimientos de silicio no hay un acuerdo concluyente, recomendándose en Norteamérica (Pennington JA, **1991**) una ingesta de **19 - 40 mg** diarios para mujeres y hombres, respectivamente. El silicio disponible de los alimentos es notablemente superior en las plantas que en los alimentos de procedencia animal.

En opinión de Forrest N Nielsen, extraordinaria personalidad científica norteamericana en materia de Nutrición (**1989**), *la dieta moderna de la sociedad actual resulta insuficiente en silicio, generando una carencia generalizada de este micronutriente.*

V.— HOMEOSTASIS DEL SILICIO

En la regulación del silicio, habitualmente influyen: su **ingreso por vía digestiva** y su **pronta excreción por heces fecales y por vía renal**, caracterizada por una eficaz filtración con un grado de reabsorción tubular escaso, casi mínimo. Contingentemente, hay también absorción de silicio por vía placentaria; y, circunstancialmente, por vía pulmonar, extraordinariamente.

En la homeostasis del silicio participa una regulación endocrina importante, apreciándose notables descensos del silicio plasmático tras la extirpación tanto de los ovarios, como de las suprarrenales, o del tiroides; y muy importante: a la ovariectomía le sucede una *extraordinaria caída del silicio en el plasma sanguíneo.*

El silicio es un antídoto contra la toxicidad del aluminio, contribuyendo, además, a su excreción por vía urinaria (Reffitt y cols (**1999**)). Estos autores postulan que el ácido ortosilícico ingerido en humanos se absorbe a nivel gastrointestinal resultando expulsado por el riñón.

A. Absorción digestiva

En humanos y la mayoría de monogástricos la absorción de silicio se efectúa, principalmente, en el segmento duodenoyeyunal (fig. 5); y en los poligástricos, mayoritariamente, en el colon.

El silicio se absorbe principalmente en forma de **silíce** o *anhídrido silícico* (SiO_2); también como ácido **silícico** u *ortosilícico*, $\text{Si}(\text{OH})_4$, así como a partir del agua, de otras bebidas y de productos vegetales que lo contienen (v. ap. **III**). Tales compuestos cruzan por *difusión simple* la membrana con ribete en cepillo de los enterocitos.

El grado de absorción varía según la estructura molecular de los compuestos que se ingieren: así, el metilsilano, CH_3SiH_3 y derivados como el salicilato de metilsilanotriol se absorben en proporciones superiores al **50 %**; y el dihidróxido de silicio, $\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$, abundante en hierbas y forrajes de algunas comarcas donde pacen rumiantes (bovinos, ovinos, caprinos), también se absorbe fácilmente. Asimismo, es significativa la notable absorción de *silicio orgánico* por la piel. Tanto en la mujer ovariectomizada como en la mujer menopáusica es muy baja la concentración de silicio en sus tejidos.

Afortunadamente, en cambio, algunos fármacos (v.ap. **II**): trisilicato de magnesio, ($\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) y trisilicato de **aluminio** (SiO_3) Al_2 , dispensados como antiácidos, se absorben escasamente.

El silicio es un oligoelemento asociado al tejido conjuntivo, especialmente en huesos, piel y vasos sanguínea. La mayor parte del silicio de la dieta, mayoritariamente de origen vegetal, (cereales y/o derivados como la cerveza), son convenientemente desintegrados y absorbidos a nivel gastrointestinal en forma de **ácido ortosilícico** (Sripanyakom y cols, 2005).

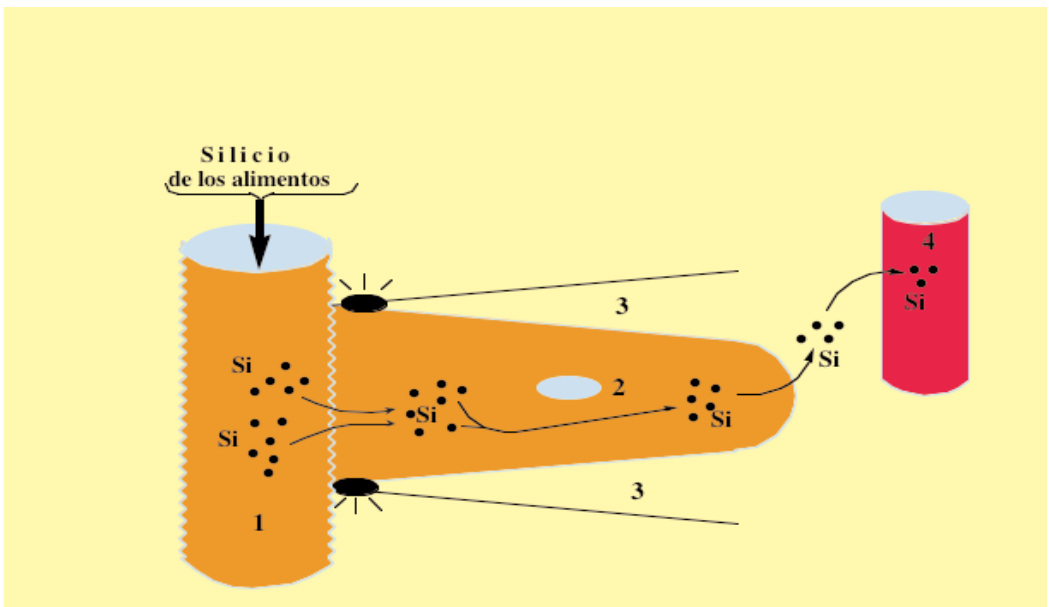


Fig. 5.-HOMEOSTASIS DEL SILICIO . (Consúltese texto, ap. **V**): 1, tramo intestinal; 2, enterocito (célula intestinal); 3, plasma intersticial (medio interno), donde, ya, se ha iniciado la absorción; 4, plasma sanguíneo (continuación del medio interno), donde se completa la absorción digestiva o asimilación del silicio.(Sabino y Gandarias).

A₁. *Silicio: Captación gastrointestinal de ácido silícico y su excreción renal en humanos*

El grupo londinense del “Gastrointestinal Laboratory” (Jugdaohsingh y cols, **2002**) en el St. Thomas Hospital ha investigado, separadamente, en hombres y mujeres, la ingesta de silicio procedente de diversos alimentos, que en hombres fue de **30-35 mg/d**; y en mujeres, de **24-25 mg/d**, interpretándose la subsiguiente captación gastrointestinal de silicio, valorando éste en su excreción por la orina, lo que se constató como una equivalencia de absorción media gastrointestinal silicio de un **41 %**, al apreciar la correlación entre aclaramiento (clearance) de creatinina y niveles de **Si** en suero y/o en orina. Las principales fuentes alimentarias de silicio fueron: cerveza y plátanos en los hombres; y alubias corrientes, en mujeres.

A_{1a}. **Efectos a corto plazo del silicio orgánico sobre la trama ósea trabecular del hueso en ratas maduras ovariectomizadas.**

En esta experimentación, los autores (Hott M. de Polak y cols, **1993**) realizaron un tratamiento preventivo con silicio orgánico (silanol) en ratas maduras ovariectomizadas para detectar sus efectos sobre la trama trabecular del sistema óseo.

Y por otra parte, actuaron sobre los siguientes dos grupos de ratas de **3** meses de edad: *ovariectomizadas*, inyectándoles **0,1 mg de Si**; y/o *pseudoovariectomizadas*; y tratadas todas ellas con: β -estradiol; **10 mcg/Kg/d** ; o con **1 mg de Si/Kg/d** o **0,1 mg de Si/Kg/d**.

A₂. *Formación inducida de fosfato cálcico in vivo por preparados de sílica sol-gel*

La implantación de tapones porosos de **silica sol-gel** en el fémur de cabras ha demostrado, tras **12** semanas, la formación de **fosfato cálcico** (Panjian Li, y cols, **2004**) tanto en los tapones de sílica como en el interior de los poros de estos tapones: Los autores interpretan este hallazgo como un *posible efecto catalítico de nucleación del fosfato cálcico ejercido por una superficie silícica altamente hidratada*.

A₃. *Importancia de la cerveza sobre bebedores sanos*

El consumo dietético de silicio de la cerveza por su contenido de ácido ortosilícico **Si(OH)₄** resulta favorable para el crecimiento y desarrollo del sistema óseo; y en general, del tejido conjuntivo de consumidores sanos.

La cerveza representa un importante modelo de bebida-ingesta de Silicio. Estos autores investigaron la cuantía de silicio de **75** marcas de cerveza, con contenido muy próximo entre todas ellas.

Se valoró el grado de absorción de *ácido ortosilícico (OSA)* en consumidores voluntarios sanos; su ingesta: **600 ml (22 mg de Si; 4,6 %)**, determinándose tras **6** horas sus niveles de **Si** en suero y orina que alcanzaron una concentración de **19,2 mg/L**.

El efecto de referencia estimativa fue que: los niveles de silicio en suero y orina aumentaron notablemente tras la ingestión de cerveza o de una solución de **OSA**, pero no tras la ingestión de agua, ni, de etanol al **4,6 %**.

La estimación final sobre este trabajo es: que el **Si** presente en la cerveza en su forma monomérica (**OSA**) es netamente biodisponible (bioaprovechable).

A4. Los oligómeros de silicio, pero no sus monómeros, impiden la absorción de aluminio en humanos.

La sílica soluble, un componente ubicuitario de la dieta, puede ser el ligando natural del aluminio de la dieta y hasta puede impedir su acumulación y toxicidad en animales. Sin embargo, investigaciones previas sobre estos asuntos han dado resultados discutibles, cuando no contrapuestos.

Y por si fuera poco, estos autores han identificado un oligómero de silicio soluble, dotado de mucha mayor afinidad por el aluminio que el monómero de silicio; y que es capaz de secuestrar al aluminio, asunto demostrado experimentalmente por Burden TJ y cols (1995) que se sirvieron de un trazador isotópico de aluminio (^{26}Al) e investigaron los efectos del silicio en dos formas, como oligómero y como monómero sobre la biodisponibilidad del aluminio (experimento 1); y comparando la disponibilidad del silicio a partir de sus formas oligomérica y monomérica en el complejo gastrointestinal humano donde acaeció la correspondiente incorporación-captación.

B. Circulación, distribución y depósito

En plasma y otros medios líquidos biológicos, el silicio se halla, principalmente, en forma de ácido silícico, $\text{Si}(\text{OH})_4$; y también como anhídrido silícico (SiO_2) sin ligazón a proteínas, que difunden con toda facilidad, distribuyéndose igualmente por plasma y hematíes a concentraciones variables.

Adler (1986), tras la administración de ácido silícico radiactivo $^{31}\text{Si}(\text{OH})_4$ por vía intracardíaca en ratas, detectó un nivel medio circulante en plasma de **26,5 ± 1,7** mcg/dL, demostrando que el alto grado de difusión del silicio facilita su amplísima distribución por los diferentes tejidos, tendiendo a un equilibrio en su concentración con la de la sangre.

Y como además, hay una pronta eliminación por orina (v. ap. siguiente), el depósito de silicio es de corta duración, salvo en ciertas estructuras como referimos en las siguientes líneas:

Carlisle (1986) ha demostrado en ratas que el mayor almacenamiento de silicio en el organismo se halla en la piel, mucosas y tejido conjuntivo por su riqueza en colágeno, elastina y glicosaminoglucanos: así, los tendones, el árbol traqueobronquial y las paredes vasculares, especialmente las de la aorta, albergan un contenido de silicio que asciende a **1,0-1,5** mg/100 g. Entre las vísceras, el riñón almacena considerable proporción de silicio por su condición de órgano excretor principal de esta sustancia. Obviamente, los pulmones de las personas expuestas a la inhalación de silicio contienen proporciones extraordinarias de este mineral.

El silicio se acumula estratégicamente en la plantilla del hueso en formación-crecimiento, abundante en *colágeno* y *substancia fundamental* - denominada **zona osteoide**, sobre la cual cunde la mineralización por depósito de calcio/fosfato conducente a la producción de **cris-tales de apatita** y **dolita**, garantes de la más fiable resistencia y dureza características del hueso.

Sobre la influencia de la edad en el mantenimiento del contenido de silicio almacenado hay disparidad de opiniones, pareciéndonos más fiable la de Carlisle (1982): por sus resultados experimentales en humanos, este autor ha demostrado que la piel y paredes arteriales de los niños; poseen un contenido de silicio muy superior (4 veces) al de los seniles (Loeper y Fourtilla, 1971). (Duke, 1998). denotó con el avance de la edad esta correlación:

Menor producción de estrógenos - descenso en la absorción intestinal de silicio-progresiva tendencia a la descalcificación propia de la menopausia.

C. Excreción del silicio

La excreción de silicio cursa prontamente por vía renal: Adler (1986) demostró su expulsión por orina en ratas de más del 75 % al cabo de unas 4 horas tras la inyección intracardiaca de ácido ortosilícico radiactivo $^{31}\text{Si}(\text{OH})_4$. A lo que hay que señalar, además, la particularidad de que *tras la filtración glomerular de este compuesto radiactivo su reabsorción tubular es mínima.*

En el hombre, la excreción de silicio guarda correlación con el grado de absorción intestinal, que como referimos resulta escasa en el caso de los **silicatos** dispensados como **fármacos antiácidos** (v. ap. IV-A). La insuficiencia renal cursa con una merma en la capacidad de filtración, surgiendo una retención de silicio, detectable por un incremento en su concentración plasmática.

En suma, la **homeostasis del silicio depende fundamentalmente de la absorción intestinal y de la excreción por vía renal; concretamente, de la capacidad de filtración renal, pues la reabsorción tubular es poco significativa.**

VI.— ACCIÓN BIOLÓGICA DEL SILICIO. SINERGISMO F-Si Y ACCIÓN CONFLUYENTE CON Ca-P

El silicio abunda en la matriz osteoide y escasea en la materia dura, ya mineralizada.

Se apuesta por una **intervención catalítica directa** del silicio sobre la formación y arquitectura del colágeno, elastina y proteoglicanos que constituyen los principales componentes del tejido conjuntivo; y también, por una **intervención catalítica indirecta** sobre la calcificación del hueso. Asimismo, se ha constatado el **efecto favorecedor del Si dentro de las células**, sobre trascendentes operaciones como las de **hidroxilación** (v. ap.VII-A₁) en el **retículo endoplásmico rugoso (RER)** y de **glicosilación en los dictiosomas o complejo de Golgi** (v. ap. VII-B). **El Si contribuye, pues, a la modelación arquitectónica, elasticidad y resistencia características del tejido conjuntivo.**

El sinergismo **F-Si** se infiere de que *ambos minerales favorecen la síntesis de colágeno, glucosaminoglicanos y algunos otros componentes moleculares del tejido conjuntivo*. Destaquemos a este respecto dos procesos, en los que se denota, sucesivamente:

El sinergismo **F-Si** y la confluyente actividad del silicio con **Ca-P** que acaecen en el hueso: uno, en la formación ósea, para lo que dispone de la **matriz osteoide** o **matriz orgánica**, también denominada **plantilla blanda del hueso**, constituida por **colágeno** en más del **80 %** y glicosaminoglucanos, que le prestan flexibilidad; y cuya síntesis resulta estimulada por **F-Si** (v. Monografía. **FLÚOR**; Gandarias JM y Sabino E; ap.VI-A1).

Y la confluencia **Ca-P** para la **mineralización** o **depósito de calcio-fosfato** (v. **FLÚOR**; ap.VI-A2 y **CALCIO-FOSFATO**; Acción biológica), en forma de sales fosfocálcicas, fluorocálcicas (**hidroxiapatita**, **fluoroapatita**, **brushita**...), más carbonatos de calcio, magnesio y otros, que confieren al hueso la dureza y resistencia características (v. Gandarias JM y Sabino E, **FLÚOR**; ap.VI-A1).

Asimismo, se admite que **Si**, **Cu** y **Zn** favorecen el proceso de mineralización ósea precipitada (Varma, 1974). De cuanto acabamos de referir se deduce que **F-Si** propician la elaboración o síntesis de las moléculas principales que componen el tejido conjuntivo, indispensables para la formación-crecimiento del hueso. También a este respecto, se ha constatado (Carlisle, 1986) que el silicio abunda en la **matriz osteoide** y escasea en la porción ya mineralizada o endurecida del hueso; esto sugiere que el **silicio** enlazaría con grupos **-OH** de los glicosaminoglucanos (condroitín sulfato, heparán sulfato, dermatán sulfato...), lo que sería tanto como entrar a formar parte de la estructura molecular de éstos. compuestos.

Considerando las manifestaciones carenciales en ratas y pollos y la distribución tisular del **silicio** en el organismo (cartílago, hueso, dientes, paredes de los grandes vasos, piel, tendones, ligamentos, aponeurosis), se postula que, además del sinergismo **F-Si** y confluencia con **Ca-P** que referimos líneas atrás, hay también una interrelación confluyente de éstos con el ácido ascórbico, cobre, y hierro, para que surta-cunda la adecuada arquitectura-elasticidad del tejido conjuntivo (v. ap. **VII-A**).

Teniendo en cuenta la organización morfofuncional del tejido conjuntivo, tratamos en otros apartados de sus principales componentes moleculares: **colágeno**, **glucosaminoglicanos** y **elastina**.

A. Silicio (**Si**) y germanio (**Ge**), parcialmente reemplazables en la mineralización ósea

Ambos elementos son químicamente similares; y hasta cierto punto, sustituibles dietéticamente. (Seaborn CD, Nielsen, FH (1994). Comprobaron dietéticamente en ratas que el **Ge** puede sustituir al **Si** en cuanto a sus efectos sobre la cuantía de calcio y magnesio de sus huesos: así, los descensos de calcio y magnesio en huesos (fémur) de rata por la privación de **Si** en su dieta se reponen favorablemente administrando tanto *germanio* (germanato sódico) como silicio (silicato sódico) a estos roedores. Y efectos similares del germanio y silicio fueron hallados respecto al Zn, Na, K, Fe y Mn, en vértebras de ratas.

A₁. *La ingesta diaria de silicio incrementa la densidad ósea en humanos*

La ingesta dietética de silicio ejerce efectos apreciables sobre el esqueleto (Jugdaosingh y cols, 2004), incrementando significativamente su densidad ósea (**BMD**), cuya medición se efectuó en 4 puntos de caderas de hombres y de mujeres premenopáusicas. Diversas dosis de Si administradas: una, mínima, de 10 mg/d; otra, máxima, de 40 mg/d. El incremento, según dosis ascendió hasta un 10%.

A₂. *Los suplementos de silicio incrementan sus concentraciones en plasma y leche de yeguas; y de sus crías*

La administración de silicio a un grupo de yeguas árabes preñadas fue seguida a partir del parto o día 0, y siguientes 15, 30 y 45, midiendo la concentración de Si en su plasma y leche (calostro), frente a las mismas medidas en otro grupo de yeguas **control**.

En plasma-suero se valoró: la *osteocalcina* así como el telopéptido carboxi-terminal piridinolina de **colágeno** tipo I; y la correlación piridinolina y dioxipiridinolina.

En el día 30, todas las yeguas suplementadas acusaban mayores concentraciones de Si plasmático muy superiores a las del grupo control. Y asimismo, en el día 45, las concentraciones de Si en la leche de las *yeguas suplementadas* eran superiores a las del *grupo control*.

Y en los potros hijos de madres suplementadas, sus concentraciones plasmáticas de Si a los 45 días de su nacimiento mostraron valores netamente superiores a los de potros hijos de madres *grupo control* o de *madres no suplementadas*.

B. *Transmutación del silicio en calcio*

Este proceso consiste en la transformación del *silicio* mineral en calcio en un medio con bajo nivel de energía por la acción de ciertos *microorganismo*: así, geranios, margaritas y otras plantas cultivadas en terrenos carentes de calcio generan este mineral por acción de *actinomicetos* del género *streptomicetos* (Kevran).

Y otro ejemplo asombroso, detectado sistemáticamente por Prout es el referente a la cuantía de calcio en el curso de la incubación y eclosión de los huevos de gallina, pues resulta que el calcio contenido en el pollito al escapar del cascarón supera en 4 veces al calcio presente en el interior del huevo de su procedencia (Kevran, 1986).

Según Kevran, *el silicio - secundado por el potasio y magnesio resulta clave en el reforzamiento de los huesos*.

C. *Silicio en huesos y articulaciones*

El silicio es considerado como ingrediente esencial para los huesos más fuertes, articulaciones muy flexibles y piel delicada.

D. Silicio y salud cardiovascular

En las arterias de los niños, la cuantía de silicio es notablemente superior a la de los adultos y personas mayores. Y la correlación silicio/colesterol es opuesta: en las arterias con placas de colesterol, la proporción de silicio es tanto menor cuanto mayor es la placa de ateroma; e incluso, experimentalmente se ha demostrado que la administración de *silicio orgánico* achica hasta la desaparición de las placas de ateromas.

El silicio tiende a concentrarse en las paredes vasculares, especialmente en la aorta, ejerciendo un *rol* protector al conferirles elasticidad y tendencia hipotensora, sumándose a estos efectos beneficiosos el potasio y el magnesio.

E. El silicio y el tejido conjuntivo

La ausencia de silicio en la dieta de ratas de 2 meses disminuye la colagenogénesis en huesos y heridas, causando hipoaactividad enzimática de la *ornitina transaminasa* hepática.

Teniendo en cuenta la organización morfofuncional del tejido conjuntivo, trataremos en otros apartados de sus principales componentes moleculares: **colágeno**, **glucosaminoglicanos** y **elastina**.

VII.— Colágeno(s)

El colágeno es una proteína *fibrosa muy elástica*, mayoritaria del tejido conjuntivo; y, también, la más cuantiosa de todo el organismo. Abunda en el cartílago, huesos, dientes, tendones, ligamentos, aponeurosis, piel y paredes de los grandes vasos. Las fibras colágenas están dotadas de una gran fuerza tensil, gracias a la cofiguración estructural de sus tres cadenas polipeptídicas componentes, especialmente en los tendones. Sus características bioquímicas se describen al tratar del **tropocolágeno**, que es su unidad estructural básica.

El colágeno es una proteína especialmente abundante en **glicina**: pues representa uno de cada tres de sus aminoácidos componentes e; y también, contiene una buena proporción de prolina, hidroxiprolina e hidroxilisina, las que junto con la glicina confieren al colágeno muchas de sus cualidades características.

Se distinguen muchos tipos de colágenos, clasificándolos de acuerdo con su aspecto estructural: los tipos **I-III**, **IV** y **V**, en forma de varilla; el tipo **VI** filamentosos; y así, hasta contabilizar unos **20** o más tipos. Los más representativos, y a los que nos referiremos en los siguientes apartados, son: el colágeno **I**, de la piel y huesos; y el colágeno **II**, del cartílago.

A. Procolágeno: el silicio propicia las operaciones intracelulares de hidroxilación y glicosilación

El procolágeno, precursor del **tropocolágeno**, está constituido por dos cadenas, **pro- α_1** (**120** Kd, cada una) y **pro- α_2** (**95** Kd), que se sintetizan en los polirribosomas del *retículo endoplásmico rugoso* (**RER**) de fibroblastos, condrocitos y osteoblastos. Dentro de las células, en operaciones que propicia el silicio, cursan la **hidroxilación** en el **RER** (v. ap. A), y la **glicosila-**

ción en los **dictiosomas** o **complejo de Golgi** (v. ap. **B**). Dichas operaciones son trascendentes para la sucesiva gestación fuera de las células (v, ap. **VI**), de **tropocolágeno** y **colágeno** sin que intervenga el silicio en este proceso extracelular.

A₁. Hidroxilación. Interrelación Si-Cu-Ca-Fe- ascorbato

Además de que el silicio propicia la hidroxilación en el **RER** (v. ap. precedente), hay que señalar el efecto favorable que sobre este proceso ejerce al formar parte de la siguiente interrelación concurrente: **Si-Cu-Fe- ascorbato**. En pro de la **correlación silicio-cobre** cuenta que el **Si** favorece: por una parte, un mejor aprovechamiento del **Cu**, al potenciar su grado de absorción intestinal (v. Cobre, ap. **III-A.1.2**); y por otra, se postula que la deficiencia en la **colagenogénesis** y en la **osteogénesis** podría ser el resultado de un insuficiente aprovechamiento del cobre (Birchall, Bellia, & Roberts, **1996**).

El proceso de hidroxilación, indispensable para la triple asociación de las fibras del trolágeno, se inicia, ya, en sus nacientes cadenas sobre los residuos de **prolina** y **lisina**, que se convierten en residuos de **hidroxiprolina** e **hidroxilisina**: el proceso está catalizado por *hidroxilasas* unidas a la membrana del **retículo endoplásmico rugoso (RER)**. Estas *hidroxilasas* son metaloenzimas pertenecientes al grupo de las *oxidases de función mixta* que requieren oxígeno molecular, *hierro ferroso (Fe²⁺)*, *α-cetoglutarato* y el concurso *garante del ascorbato*, empeñado, en el mantenimiento del hierro al estado de **Fe²⁺**.

En el curso de la hidroxilación, el **Fe²⁺** de la *prolina hidroxilasa* y/o de la *lisina hidroxilasa* puede convertirse en *hierro férrico (Fe³⁺)*, inactivándose, entonces, dichos enzimas. Gracias al poder reductor del *ascorbato* que se convierte en *dehidroascorbato*, el **Fe³⁺** retorna al estado de **Fe²⁺**, recuperando su actividad característica el enzima. Esta operación es indispensable, tanto para que se forme la *triple hélice* como para la ulterior secreción normal de sus cadenas componentes. De otro modo, la estructura formada sería ineficaz por lo incompleta y estaría abocada a su degradación. Por su parte, el **dehidroascorbato**, merced a una *dehidroascorbato reductasa glutatión-dependiente (GSH)* se reconvierte en ascorbato, recuperando, así, su plena actividad.

Obviamente, en el escorbuto, por deficiencia en ascorbato (vit. **C**) en humanos, grandes primates, cobayas y algunos tipos de peces), se produce un fallo en los procesos de hidroxilación de los residuos de **prolina** y **lisina**, malográndose la ruta de biosíntesis del colágeno que venimos refiriendo, con repercusiones en el tejido conjuntivo. Todo ello da lugar a múltiples manifestaciones carenciales (fragilidad vascular, hemorragias en encías, articulaciones y músculos; gingivitis, alteraciones osteoarticulares con intenso dolorimiento, ...) por defecto en el entrecruzamiento de las fibrillas de colágeno

B. Glicosilación. Interacción procolágeno-proteoglicanos

Reacalcamos que ambos procesos, de hidroxilación referidos en el apartado precedente como de glicosilación que describimos a continuación, cursan en el medio intracelular. Subrayemos de entrada que los *proteoglicanos*, agregados macromoleculares presentes en el tejido conjuntivo,

componentes de la *matriz* o *substancia fundamental* de los cartílagos, huesos y dientes, constan de: una **porción no proteica**, representada por los *glucosaminoglicanos* (**condroitín sulfato**, **queratán sulfato** y **ácido hialurónico**; este último, no sulfatado) que constituyen la fracción mayoritaria; y una **porción proteica**, que tan sólo representa el **10-20 %** del total molecular. El ascorbato colabora como portador o “carrier” de los grupos sulfato para la formación de los dos primeros glucosaminoglicanos (condroitín sulfato y dermatán sulfato); mas, no para el ácido hialurónico, ya que carece del grupo sulfato.

La conjugación procolágeno-proteoglicanos se efectúa en los **dictiosomas** o **complejo de Golgi**, de la forma siguiente: el procolágeno interacciona, principalmente, mediante sus grupos ϵ -**NH₂** de **lisina** e **hidroxilina**, con los *glucosaminoglicanos* de los *proteoglicanos*, mayoritariamente con el *condroitín sulfato*; y en menor escala, con el *dermatán sulfato*, formando un importante entramado arquitectónico. A este respecto, el colágeno dispone de por lo menos tres lugares de unión para el **condroitín sulfato**. Sin embargo, en una gran mayoría de estas uniones - con supremacía de **condroitín sulfato** - el entramado arquitectónico recién citado no es tan estable como cuando predomina el **queratán sulfato**, conforme referimos en las líneas siguientes.

Efectivamente, en una minoría de estas uniones - con abundante queratán sulfato- se ha evidenciado una gran estabilidad del gigantesco edificio macromolecular que venimos relatando, como lo acredita la enorme resistencia a la separación-extracción de sus proteoglicanos. Se trata, pues, de los denominados *sitios de unión de alta afinidad de las fibras de colágeno*, que aportan las condiciones adecuadas para establecer y sostener puentes entre fibras de procolágeno distantes entre sí, dotando de mayor consistencia y estabilidad al entramado arquitectónico del tejido conjuntivo en el cartílago articular. *Precisamente, el declive en la resistencia del cartílago inherente al envejecimiento podría atribuirse a una merma progresiva de este último tipo de uniones procolágeno-proteoglicanos.*

En otras palabras, a nivel molecular, quien confiere la resistencia y estabilidad al tejido conjuntivo del cartílago es el contenido en *queratán sulfato*, por el que los proteoglicanos se eslabonan con las fibras de procolágeno a nivel de los sitios de unión de alta afinidad referidos líneas atrás.

C. Paso de procolágeno a tropocolágeno

Una vez consumadas las sucesivas operaciones de hidroxilación y glicosilación endocelulares expuestas en el apartado precedente, las cadenas de **procolágeno**, entrelazadas en su característica triple hélice, escapan del **complejo de Golgi**, emigrando hacia la superficie celular hasta que *geman* y caen en el medio extracelular, en donde operan los enzimas *procolágeno aminopeptidasa* y *procolágeno carboxipeptidasa*. Estos enzimas catalizan una proteólisis de las cadenas de **140 kd** **pro- α_1** y **pro- α_2** del **procolágeno**, que se acortan al desgajarse bloques polipeptídicos de sus extremos amínico y carboxílico respectivos, convirtiéndose en las correspondientes cadenas **α_1** y **α_2** de **90 kd**, pertenecientes, ya, al **tropocolágeno**; que es, repetimos, la **unidad estructural del colágeno**.

Defectos en la actividad catalítica de estos enzimas pueden causar un acúmulo de procolágeno al no convertirse en tropocolágeno, afectando morfofuncionalmente al tejido conjuntivo. Un

ejemplo de esta patología es el **síndrome de Ehler-Danlos**, caracterizado por hiper movilidad articular, hiperelasticidad cutánea y fragilidad vascular con hemorragias diseminadas, perceptibles sobre todo en piel y mucosas.

D. Tropocolágeno

Procedente, a su vez, del **procolágeno**, representa la unidad estructural del colágeno. El tropocolágeno consta de tres cadenas polipeptídicas de unos **1.000** residuos monoapéptídicos cada una, entrelazadas en forma de *triple hélice alfa*. Cada una de estas unidades polipeptídicas muestra un giro a la izquierda con tres residuos monoapéptídicos por vuelta; mas la particularidad estructural de que el entrelazado de tres de estas *hélices de giro a la izquierda* componen y configuran una *superhélice de giro a la derecha* en forma de varilla trifibrilar helicoidal de unos **300 nm** de longitud por **1,5 nm** de diámetro. Su estabilidad depende de:

- 1), la abundancia de *restos de glicina* que, por ocupar menos espacio que los de otros aminoácidos, facilitan la agrupación, plegamiento y acomodo de un mayor número de fibras polipeptídicas.
- 2), la riqueza en *prolina e hidroxiprolina* y de las repetidas secuencias de estos *iminoácidos*.
- 3), los puentes de hidrógeno tendidos entre los grupos **NH** de los residuos de glicina de una cadena y los grupos **CO** de otras cadenas, que obrarían como travesaños afianzadores de su arquitectura estructural.

E. Constitución definitiva del colágeno

Se trata de una modificación *postraducciona*l, consistente en un entrecruzamiento o tendido de puentes a través de residuos de lisina e hidroxilina de unidades pertenecientes a unidades de tropocolágeno adyacentes. En suma, *es un proceso de maduración del colágeno por el que las fibras solubles se transforman en fibras insolubles, lo que exige: previa desaminación oxidativa de los residuos de los aminoácidos básicos lisina e hidroxilina, en operación catalizada por lisiloxidasas - aminoxidasas que contienen cobre y requieren 6-OH-DOPA como cofactor*. Todo ello da lugar a que dichos residuos pierdan su grupo amino terminal y sufran oxidación, configurando en su carbono terminal una forma aldehídica derivada de la lisina y/o de la hidroxilina. Creada esta situación molecular estructural, los entrecruzamientos o puentes entre las unidades de tropocolágeno adyacentes se establecen, con periodicidad, entre el grupo aldehídico de un residuo de lisina/hidroxilina de una unidad y el grupo amínico de un residuo de **lisina/hidroxilina** de otra unidad contigua. Este puenteo, que se repite a intervalos, da lugar a una *malla o trama de colágeno*, cuyas fibras ya insolubles están dotadas de gran resistencia, estabilidad y extraordinaria fuerza tensil. Y por último, el puenteo o entrecruzamiento entre cadenas adyacentes de residuos de *lisina - norleucina e hidroxilina - norleucina*, con análogos tipo de unión a los recién descritos líneas atrás, rematan la maduración definitiva del colágeno.

En opinión de Varma (1974), la presencia de **Si**, **Cu** y **Zn** favorece significativamente el puenteo o entrecruzamiento característicos del **colágeno** y de la **elastina** (v. aps. VII y VIII).

VIII.— ELASTINA

Es, junto al colágeno y proteoglicanos, una proteína presente en el tejido conjuntivo. Abunda en los ligamentos y en las paredes vasculares, especialmente en la aorta y otros grandes vasos; es más escasa, en tendones y piel.

La elastina, al igual que el colágeno, es también insoluble y deriva como éste de precursores solubles (véanse apartados precedentes). *Asimismo, la elastina es una proteína rica en glicina y prolina, pero pobre en hidroxiprolina y carente de hidroxilisina.* Sin embargo, el carácter más distintivo de la elastina es que no adopta la disposición estructural de triple hélice del colágeno (v. ap. **VII**).

La insolubilidad y gran resistencia de las fibras de elastina se debe también a procesos análogos de puenteo-entrecruzamiento entre residuos de aminoácidos de unidades adyacentes semejantes a los descritos en el apartado precedente; aunque, obviamente, sin participación de hidroxilina, de la que carece la elastina. Sin embargo, la elastina dispone de un puente especial, el de la *desmosina*, derivado de cuatro cadenas laterales de lisina, lo que le confiere su característica **elasticidad**, esto es, la especial propiedad de recuperar su forma original tras cualquier estiramiento. *La dilatación vascular y cualquier otro estiramiento de fibras se deben a la elastina y al colágeno; pero su cualidad de recuperar la forma original previa al estiramiento es obra exclusiva de la elastina.*

IX.— SILICIO Y OSTEOGÉNESIS

Una característica de la **osteogénesis** es la presencia elevada de **silicio** en el proceso inicial de calcificación que acaece en el curso de los **15** primeros días de vida de las ratas, específicamente en sus puntos de osificación, decayendo marcadamente después, a medida que aumenta la concentración de calcio y va implantándose la maduración-transformación de **apatita** en **hidroxiapatita**.

Investigaciones electromiográficas con rayos **X** y punciones exploratorias en huesos de ratas marcan un doble efecto contrapuesto: escasez casi total de silicio en el hueso maduro, rico en calcio, en contraste con rica presencia de silicio, cocomitante con escasez de calcio en las zonas de **osteogénesis** (Desmonty, **1988**).

Y por su parte, Tolonen (**1995**), coteja algo semejante a nivel humano: pues un menor aporte de calcio exige-implica mayor aporte de silicio.

El silicio se concentra en los *osteoblastos* o células generadoras-formadoras del hueso. Y asimismo resulta destacable el *rol* del silicio en la biosíntesis de mucopolisacáridos (glicoproteínas) que configuran la *matriz proteica* en donde se deposita el calcio. *Mediante sus fibras, la matriz proteica, presta al hueso flexibilidad y tolerancia, en tanto que el calcio depositado en ellas le confiere notable firmeza-solidez y resistencia a las presiones.*

X.— DEFICIENCIA EN SILICIO

La carencia alimentaria de silicio se acusa marcadamente en el curso de crecimiento de la rata y el pollo, caracterizándose por anomalías estructurales tanto craneales como de los cartílagos

articulares, dientes y tejidos de sostén, destacando, además, el acortamiento de los huesos largos y el achatamiento del cráneo de dichos animales; *todo ello, por defectos consecuentes a un menoscabo general de los procesos de síntesis de colágeno, glucosaminoglicanos y demás componentes moleculares del tejido conjuntivo.*

La electromiografía contrastada por rayos X y punciones exploratorias de huesos de ratas testimonian la carencia casi total de silicio en el *hueso maduro*, a la vez que una notable escasez de calcio en las *zonas de osteogénesis*.

Al comienzo de la descalcificación acaece una caída vertical del silicio de hasta un 50 %, frente a simultáneos descensos moderados (3-5%) de calcio y azufre (Desmonty, 1988).

En suma, el silicio ejerce un conveniente rol estructural sobre el tejido conjuntivo, con efecto esencial para la biosíntesis de glicoproteínas y consecuente mineralización de la matriz ósea.

A. Aporte combinado de silicio

Mediante experimentación animal y revisión analítica en humanos se demostró: *la extraordinaria eficacia terapéutica del aporte combinado de silicio más potasio, magnesio y/o flúor (Kevran, 1986) en el tratamiento de múltiples casos de osteoporosis, descalcificación y reumatismo crónico.*

Esta referencia corrobora que aunque el contenido de calcio es clave tanto para los huesos sanos como para prevenir-combatir su descalcificación (Kevran) no basta su aporte exclusivo, precisándose además: silicio orgánico, flúor, potasio y magnesio. Y es más, *el aporte sólo de calcio no mejora ni corrige la osteoporosis, pudiendo incluso, crear acúmulos de calcio en órganos blandos.*

Poblaciones como los esquimales que consumen alta ingesta de calcio (> 2 g. diarios), son quienes acusan los mayores porcentajes de osteoporosis.

El aporte combinado de flúor, silicio orgánico y potasio mejora notablemente, incluso, los casos de avanzada desmineralización.

En suma, las referencias científicas de Kevran señalan: *que tanto la calcificación como el desarrollo óseo y la recalcificación obtienen mejores resultados con silicio orgánico y proporciones de magnesio y potasio que con pequeñas proporciones de calcio.*

XII.— TOXICIDAD

A. Enfermedades pulmonares intersticiales crónicas difusas: *neumoconiosis y silicosis.*

Son procesos pulmonares crónicos (**neumoconiosis, silicosis, asbestosis, beriliosis, caolino-sis...**) desencadenantes de una grave reacción patológica, que afecta a trabajadores por la correspondiente - persistente inhalación de polvo de: carbón, sílice, asbesto, berilio, caolín.

A₁. *Neumoconiosis*

Es una enfermedad intersticial pulmonar, crónica, resultante de la inhalación-acumulación de polvo, desencadenante de una grave reacción patológica.

A₂. *Silicosis*

La silicosis es una *neumoconiosis intersticial fibrosante* de alta morbilidad-mortalidad, producida por inhalación de sílice en polvo inorgánico libre (sílice cristalina, **SiO₂**) o cristales de cuarzo).

A_{2a}. *Etiología y patogenia*

El riesgo de silicosis afecta a personal de muy diversos tipos de actividades profesionales e industriales: mineros, cortadores-talladores de piedras, industrias siderometalúrgicas, fundidores, canteros de granito, perforadores de túneles, ciertos trabajos de albañilería; e incluso, técnicos dentales que manejan materiales de polvo rico en cristales de sílice. Y muy especialmente, el personal expuesto al uso-manejo de chorros de arena.

La patogenia cunde por la inhalación repetida en polvo de sílice con calibres < 7 μm y hasta < 5 μm, invasora de bronquiolos y alvéolos. La defensa protectora de *aclaramiento* del polvo invasor filtrado corre a cargo de los *macrófagos* y de la *capa mucociliar* de los bronquiolos. Pero, la excesiva y persistente inhalación de polvo llega a causar alveolitis desencadenante de la *cascada inflamatoria* con actividad creciente de mediadores: *interleucina 1*, *factor alfa necrosante tumoral (TNF-α)*, más producción de *radicales libres (RLO)*, *especies reactivas de oxígeno (ROS)* e incontroladas *reacciones inmunológicas*.

A_{2b}. *Anatomía patológica. El nódulo silicótico*

La lesión típica es el *nódulo silicótico - fibrótico pulmonar* de 2-4 mm, que consta de múltiples capas concéntricas de colágeno y fibras de reticulina engastadas entre sí en *bulbo de cebolla*, afectas de necrosis fibrinoide, calcificables y desparramadas por el parénquima pulmonar, algunas de las cuales engloban vasos y bronquiolos. Esta lesión cursa con dificultad respiratoria, en grado variable, llegando hasta causar la muerte por asfixia.

La progresión-riesgo de esta lesión depende tanto del grado - intensidad - persistencia de la exposición como de la defensa inmunitaria del lesionado. En su detección resalta el contenido de silicio, ostensible microscópicamente por su birefringencia a la luz polarizada

La progresión de la fibrosis puede tornarse-complicarse en *fibrosis masiva* de amplia extensión por coalescencia de nódulos silicóticos, tras lo cual surgen *bolsas enfisematosas* por retracción del parénquima pulmonar circundante.

A todo ello hay que constatar que el acúmulo pulmonar de silicio ejerce una considerable limitación crónica al flujo de aire, desencadenante de enfisema y bronquitis crónica, a modo de *EPOC*, instalándose a largo plazo una crítica situación de *fibrosis masiva progresiva (FMP)*.

A_{2c}. *Forma cristalina de sílice*

Los orígenes más frecuentes de esta forma son por el siguiente orden de procedencia: cuarzo, pizarra, granito, mármol, ...

A_{2d}. *Tipos de silicosis más frecuentes*

1. *Silicosis aguda*

Esta es una variante clínica progresiva, de alta mortalidad, frecuente entre los trabajadores usuarios de chorros de arena (Ziskind, **1976**; Peters, **1986**), que brota-surge tras períodos de exposición intensa-masiva oscilantes entre pocas semanas y **4-5** años, mostrando las siguientes características:

Histopatológicamente, destacan múltiples espacios aéreos alveolares rellenos de material proteico **PAS**-positivo, tingible por la reacción de **Schiff**: es, pues, una **silicoproteínosis**.

Y radiológicamente, evidencia una disposición *acinar* que se asemeja a la de un edema de pulmón.

2. *Silicosis acelerada*

Como lo indica su título, se trata de una patología rápidamente progresiva que surge tras **4-8** años de alta exposición a sílice libre durante breves períodos, causantes de grave insuficiencia respiratoria, con: tos abrumadora e intensa disnea que evoluciona, prontamente, a fibrosis y muerte.

3. *Silicosis crónica*

También llamada **silicosis simple** y **silicosis asintomática**. Surge tras más de **8** años de exposición poco intensa al sílice libre. Cursa con morbilidad normal, acompañada de frecuente tuberculosis.

Radiológicamente, muestra una imagen intersticial pulmonar difusa con numerosas opacidades nodulares; y se acompaña de frecuente tuberculosis.

4. *Silicosis complicada*

Clínicamente, muestra disnea, tos y expectoración tan intensas como causantes de una grave insuficiencia respiratoria y hasta un *cor pulmonale*.

X.— BIBLIOGRAFÍA

Abú-Shams K, Fanlo P, Lorente MP (2005). *Anales Sis San Navarra*.

Barel A y cols (2005) *Medicine* **297**: 1147-153.

Bendz L, Lindqvist I (1977). *Biochemistry of Silicon and related problems.40th Nobel Symposium*. (Plenum, New York).

Camiré Ch y cols (2005). *J Biomedical Materials Res Part Applied Biomaterials*, **768**: 44-31

Carlisle M (1976). *J. Nutr*, **196**: 478-84

Carlisle M (1980). *Silicon: A requirement.in bone formation independent of vitamin E1*. SpringerLink, **12**:2006.

Datnoff LE, Snyder GH, Korndörfer GH (2001). *Silicon in Agriculture*. (Elsevier, Amsterdam).

Epstein E (1994). "The anomaly of Silicon in Plant biology". *Proc Natl Acad Sci U.S.A*.

Harrison CC (1996). *Phytochemistry*, **41**: 37.

Hudlicki T y cols (1999). *Aldrichuimica Acta*, **32**: 35

Jonas G, Stadler R (1992). *Macromolecules*, **25**: 2498

Jugdaosingh R y cols (2000). *Am Clin Nutr*, **71**: 944--9

Jugdaosingh R y cols (2004). *Bone Miner Res*, **19**: 297-307.

Kinrade SD y cols (2002). *J Chem Soc; Dalton Trans*, **2002**: 307

Kröger N y cols (1997). *J Biochem*, **250**: 99

Martínez González C, Clasan Clará P (2005). Enfermedades Pulmonares Difusas de causa conocida. Capítulo 23. *Tratado de Medicina Interna*. Tomo 1. Director: Prof. Carlos Perezagua; Editorial ARIEL. Barcelona.

Ogston R D M y cols (2003). *Bone*, **32**: 127-35.

Pabbruwe M B y cols (2004). *J Biomaterials Res Sci Technol*, **71**: 250-57.

Panjian Li y cols (2004). *J Biomedical Materials Res*, **29**: 325- 28.

Pennington J A (1991).” Foods and Diets”. *Food Addit Contam*, **8**: 97-118.

Perry CC, Lu Y (1992). *J Chem Soc; Farady Trans*, **88**: 2915.

Potera C (2001). *Gen Eng News*, **21**:1.

Rico H y cols (2000). *Calcif Tissue Int*, **66**: 93-5.

Sculimbrene BR y cols (2001). *Tetrahedron Lett*, **42**: 4979.

Seaborn C D, Nielsen FH (1993). *Nutrition Today*.

Seaborn C D, Nielsen FH (2002). *Biol Trace Elem Res*, **89**: 239-50.

Shimizu K y cols (1998) *Proc Natl Acad Sci, U.S.A.* **25**: 6234-8.

Sripayakorn S y cols (2004). *Brit J Nutr*, **91**: 403-9

Tanaka A, Kawamoto M (1994) *Chimicaoggi*, **63**.

Vallet-Reg M, Arcos D (2005). *J Mater Chem*, **15**: 1509-16

Van Dyck y cols (2004). **SpringerLink**; a *Journal Article*, págs 1-22

Zamela P O y cols (2002). *Bioconjugated Chem*, **13**: 920.

OTRAS REFERENCIAS

Adler AJ, Berlyne GM (1986). Silicon metabolism. Renal handling in chronic renal failure patients. *Nephron*, **44**: 33-9.

Anke M, Groppe B, Kronemann H (1984). *Trace Element-analytical Chemistry in Medicine and Biology*, **3**: 421-64.

Birchall J-D (1995). *Chemical Society Reviews*, **24**: 351.

Birchall J-D, Bellia J-P & Roberts N-B (1996). *Coordination - Chemistry -Reviews* **149**: 231-40.

Carlisle EM (1972). Silicon: an essential element for the chick. *Science*, **178**: 619-21.

Carlisle EM (1982). The nutritional essentiality of silicon. *Nutr Rev*, **40**: 193-8.

Carlisle EM (1986). Silicon Biochemistry. Ciba Foundation Symposium 121 : 123-39.

Dhaese PC, Debroe M-E (1995). *Nephrology - Dialysis - Transplantation*, **10**: 1838 - 44.

Farmer VC (1986). *Silicon Biochemistry*. Ciba Founedation Symposium, **121**: 4-23.

Nielsen FH, Sanstead HH (1974). Are nickel, vanadium, silicon, fluorine, and tin, essential for man? A review. *Am J Clin Nutr*. **27**: 515-20.

Nielsen FH (1990). Other trace elements. *In Present knowledge in Nutrition*. Little & Brown. Nutrition, Foundation Washington.

Nielsen FH (1996). *J Nutr*, **126** (Supplement): 2377-85.

Schwartz K, Milne-Growth DB (1972). Growth promoting effects of silicon in rats. *Nature*, **239**: 333-4.