

Original

Influencia del zinc administrado a pacientes críticos con nutrición parenteral sobre los niveles de zinc plasmático, proteína C reactiva, interleuquina-6 y receptor soluble de interleuquina-6

A. M.^a Menéndez^{2,3}, M.^a L. De Portela¹, A. Weisstaub¹, H. Montemerlo², M.^a E. Guidoni², F. Rus² y S. Zeni⁴

¹Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA. Buenos Aires. Argentina. ²Instituto Argentino de Educación e Investigación en Nutrición. Buenos Aires. Argentina. ³Cátedra de Farmacia Hospitalaria y Clínica. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales. Farmacia. Universidad de Belgrano. Buenos Aires. Argentina. ⁴Investigadora de CONICET (Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas). Argentina.

Resumen

Objetivos: Estudiar, en pacientes críticos, la respuesta de los niveles de Zn en plasma (ZnPI), de IL-6 sérica, del IL-6sR y de la PCR en relación al Zn administrado en la NPT, para evitar la deficiencia o el exceso de Zn.

Métodos: 17 pacientes que recibieron NPT, por pancreatitis aguda o luego de una cirugía abdominal mayor. Al inicio (To) y a la finalización (Tf) de la NPT (6 a 21 días) se determinó en suero: IL-6 y IL-6 sR (ELISA); PCR (inmunoturbidimetría); ZnPI y Zn en NPT (Espectrometría de Absorción Atómica). Características físicas: edad, años (promedio ± DE y rangos): 60,6 ± 11,7 (37-77); BMI (kg/m²): 26,0 ± 3,4 (19,9-34,0).

Resultados: Promedio ± DE (y rangos): aporte de Zn en la NPT: 6,1 ± 2,0 mg/día (2,8 a 10,8); parámetros bioquímicos, a To y Tf, respectivamente: Zn PI (µg/dl): 104 ± 46 (35-177); 120 ± 55 (52-229); IL-6 (pg/mL) 93 ± 74 (10-262); 117 ± 180 (7-761); IL6sR (pg/mL): 1012 ± 322 (589-1855); 1.269 ± 451 (631-2.195); PCR (mg/L): 71 ± 63 (2-196); 65 ± 43 (0-137).

Dos pacientes, que fallecieron, incrementaron más de 4 veces los niveles de IL6, mantuvieron altos niveles de IL-6sR, pero disminuyendo los de PCR, recibiendo 4,2 y 5,2 mg/d de Zn. El 60% de los pacientes con evolución clínica favorable presentó una disminución de los niveles de IL6.

Conclusiones: en los pacientes críticos, con evolución favorable, dosis de Zn de 2,8 a 10,8 mg/d en la NPT no exacerbaron la respuesta inflamatoria, evaluada mediante los niveles de IL-6, IL6sR y PCR.

(Nutr Hosp. 2009;24:340-346)

Palabras clave: Zinc. Pacientes críticos con nutrición parenteral. Interleuquina-6. Receptor soluble de interleuquina-6 y proteína C reactiva.

Correspondencia: María Luz Pita Martín de Portela.
Cátedra de Nutrición. Facultad de Farmacia y Bioquímica. UBA.
Junin 956, 2 p.
1113 Buenos Aires (Argentina).
E-mail: mportela@ffyb.uba.ar

Recibido: 19-XII-2008.
Aceptado: 12-III-2009.

INFLUENCE OF ZINC ADMINISTERED BY TOTAL PARENTERAL NUTRITION ON PLASMATIC ZINC LEVELS, ON REACTIVE C PROTEIN, ON SERUM INTERLEUKIN-6 AND ON SERUM INTERLEUKIN-6 SOLUBLE RECEPTOR, IN CRITICAL PATIENTS

Abstract

Objectives: To study the interrelationship between serum Interleukin-6 (IL-6), serum Interleukin-6 soluble Receptor (IL-6 sR), C-Reactive Protein (C-RP), plasmatic Zinc levels (PIZn) and their response in relation to Zn administered by TPN, in critical patients.

Methods: 17 patients, receiving TPN as a consequence of acute pancreatitis (n = 4) or after a major abdominal surgery due to intestinal cancer (n = 7), intestinal fistula (n = 3), intestinal obstruction (n = 2) or intestinal ileus (n = 1) were studied. At the beginning (To) and at the end of the TPN administration (6-21days) serum IL-6 and IL-6 sR were determined by ELISA; C-RP ultrasensitive (C-RP us) by immunoturbidimetric method; Zn was determined in TPN and in plasma by Atomic Absorption Spectrometry. Characteristics of the patients were (mean ± SD and ranges): age: 60.6 ± 11.7 (37-77) years; BMI (kg/m²): 26.0 ± 3.4 (19.9-34.0).

Results: The results (mean ± standard deviation and ranges) were: Zn provided by TPN (mg/d): 6.1 ± 2.0 (range 2.8 to 10.8). Biochemical levels were, at To and Tf, respectively: (mean±SD and ranges) were at To y Tf, respectively: Zn PI (µg/dl): 104 ± 46 (35-177); 120 ± 55 (52-229); IL-6 (pg/mL) 93 ± 74 (10-262); 117 ± 180 (7-761); IL6sR (pg/mL): 1,012 ± 322 (589-1855); 1,269 ± 451 (631-2195); C-RP us (mg/L): 71 ± 63 (2-196); 65 ± 43 (0-137). There was no correlation between variations of IL6, IL6sR, C-RP, PIZn levels and the daily amount of Zn administered in the TPN mixtures. Two patients presented a bad evolution; they received 4.2 and 5.2 mg/d of Zn and showed an increase of IL6 levels, maintained high levels of IL6sR but C-RP levels decreased.

Conclusions: the range of 2.8 to 10.8 mg/d of Zn administered in TPN mixtures did not exacerbate the inflammatory response.

(Nutr Hosp. 2009;24:340-346)

Key words: Zinc. Critically ill patients with parenteral nutrition. Interleukin-6. Soluble receptor of interleukin-6, and C reactive protein.

Introducción

Las cantidades de minerales que deben ser aportadas en la Nutrición Parenteral Total (NPT) presentan diferencias sustanciales con las recomendadas en la alimentación oral, ya que los nutrientes por vía parenteral llegan directamente al torrente sanguíneo. Por ello, gran parte del avance en el conocimiento de las necesidades de micronutrientes minerales, entre ellos el Zn, se ha debido a la administración de fórmulas para NPT que no tenían incorporados micronutrientes minerales o los tenían en cantidad insuficiente. En esos casos se han descrito signos clínicos y alteraciones en los niveles plasmáticos indicativos de deficiencia aguda de Zn^{1,2}. Sin embargo, las recomendaciones para la administración del Zn en NPT son empíricas, difieren entre los profesionales de la salud y no hay acuerdo unánime en las distintas Sociedades Científicas, en relación a su prescripción en pacientes graves^{3,4}.

Las estimaciones de las necesidades de Zn aplicando el método factorial, proporcionaron información para comenzar a administrar los micronutrientes minerales en las NPT. Con esa base la AMA estableció para los pacientes adultos alimentados por vía parenteral un requerimiento de Zn de 2 a 4 mg de Zn/día⁵ cifras que posteriormente sufrieron ligeras modificaciones⁶. No obstante, algunos autores han evidenciado que la adición de 4,9 a 5,6 mg/d de Zn en la NPT promueve mejores niveles de Zn plasmático y balance positivo en pacientes graves⁷, ya que los pacientes que reciben NPT pueden tener aumentadas sus necesidades por el tipo de enfermedad y la medicación recibida.

Existen diversas condiciones que predisponen a la depleción del Zn, tales como: fibrosis quística, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome nefrótico, insuficiencia pancreática, embarazo, prematurez, síndrome de intestino corto, talasemia, uremia, o debido al uso de algunos medicamentos, como D-penicilamina⁸. Por otra parte, el conocimiento de la importancia del Zn en la cicatrización de las heridas y en la inmunidad ha llevado a los médicos a suplementar rutinariamente a pacientes catabólicos, alimentados con NPT, con dosis excesivas de Zn por vía intravenosa, similares a las que se aconsejan por vía oral (hasta 30 mg/día)⁹. El estrés metabólico puede aumentar el requerimiento de Zn en 2 mg más por día; las pérdidas elevadas de Zn en los 20 días posteriores a un trauma y las pérdidas por fístulas pueden representar varias veces los requerimientos normales, de 12 a 17 mg de Zn/L de fluido perdido¹⁰. En el caso particular del paciente quemado, que tiene pérdidas cutáneas de Zn muy importantes, los requerimientos pueden llegar hasta 20 mg/d¹¹.

Por otra parte, el exceso de Zn puede producir efectos adversos asociados con el deterioro del estado nutricional con respecto al Cu y al Fe, alteraciones en la respuesta inmune y reducción de las lipoproteínas de alta densidad. El principal efecto tóxico se debe a la interferencia con el metabolismo normal del Cu, provocando una anemia por deficiencia de Cu⁸. Además,

el exceso de Zn puede provocar pancreatitis e hipermiliasemia¹² y exacerbar la fase aguda del proceso inflamatorio del paciente grave.

Al igual que otros autores¹³, en un trabajo previo hemos encontrado que las mezclas de NPT elaboradas en Argentina aportaban una cantidad de Zn más elevada que la prescrita por el médico y que la cantidad agregada por el farmacéutico, de acuerdo a los protocolos de elaboración, debido a contaminación no prevista ni declarada en los componentes individuales¹⁴.

Por otro lado, para evaluar el pronóstico de la enfermedad, en los pacientes críticos, se suele realizar, además de las medidas antropométricas y las pruebas bioquímicas e inmunológicas habituales, la medición de proteínas de fase aguda. La proteína C reactiva (PCR) es la proteína de fase aguda más utilizada en la clínica como indicador de gravedad y pronóstico en procesos inflamatorios y/o infecciosos¹⁵. En los últimos años la posibilidad de determinar algunas citoquinas ha permitido profundizar los conocimientos de la farmacocinética del Zn, permitiendo elaborar hipótesis acerca de las alteraciones metabólicas que ocurren en el paciente grave. Estos hallazgos han permitido establecer que en la fase aguda de procesos inflamatorios el Zn juega un rol importante en la liberación de Interleuquina 6 (IL-6) y de su receptor soluble (IL6sR)¹⁶.

Por lo expuesto, es esencial que la determinación de las necesidades de micronutrientes, en particular del Zn, sea personalizada para cada paciente, teniendo en cuenta las condiciones fisiológicas y fisiopatológicas, en base a la evaluación de la función corporal y de indicadores bioquímicos¹⁷.

Objetivos

Estudiar las variaciones de los niveles de Zn en plasma (ZnPl), de PCR, de Interleuquina-6 sérica (IL-6) y del Receptor soluble de Interleuquina-6 (sIL-6R) en relación al Zn administrado en la NPT, durante la evolución de pacientes críticos que recibían nutrición parenteral,

Materiales y métodos

Pacientes

Los pacientes estudiados que debieron recibir nutrición parenteral total (NPT) fueron atendidos por el Médico Especialista en tres centros hospitalarios privados de la Ciudad de Buenos Aires.

Las características del estudio se encuadraron en las actividades contempladas por los Comités de Docencia e Investigación de las Instituciones. El protocolo contó con la autorización de las autoridades correspondientes y fue aprobado en el marco del Proyecto UBACyT B103 de la Universidad de Buenos Aires. Se obtuvo el consentimiento informado del paciente o del familiar a

Tabla I
Características de los pacientes estudiados (n = 17)

Patología	Pancreatitis aguda	Íleooclusión intestinal	Cáncer	Fístula intestinal
N	4	3	7	3
Sexo	3M/1 F	1M/2F	7M	1M/2 F
<i>Promedio ±DE (rango)</i>				
Edad	56,6 ± 10,0 (44-68)	51,0 ± 7,0 (44-58)	66,6 ± 6,8 (58-77)	66,7 ± 5,8 (37-74)
IMC (kg/m ²)	28,8 ± 3,7 (25,4-34,0)	23,1 ± 2,8 (19,9-25,2)	24,4 ± 4,1 (18,4-29,4)	26,5 ± 1,3 (25,0-27,3)

Sexo: M: Masculino; F: Femenino.

cargo de su cuidado, previa conversación explicativa del objetivo del estudio.

Se estudiaron 17 pacientes adultos críticos que padecían alguna de las siguientes patologías: pancreatitis aguda (n = 4), cáncer de páncreas, de colon o de intestino (n = 7), íleo intestinal post-operatorio u obstrucción intestinal (n = 3), fístulas de bajo débito (menor a 300 ml) (n = 3) (tabla I).

En los pacientes se recolectaron muestras de sangre y de orina (de 24 horas), al comenzar la administración de la nutrición parenteral y al finalizarla (entre 10 y 21 días), con intervalos de 5-7 días. El médico con su equipo de salud efectuó el seguimiento de los pacientes y realizó la evolución clínica. Se consideró evolución favorable cuando el equipo de Terapia Nutricional indicó la suspensión de la nutrición parenteral y los pacientes comenzaron a recibir nutrición enteral u oral.

Se confeccionó una Ficha Clínica para cada paciente donde se incluyeron los datos de Laboratorio, la fórmula de la prescripción de la NPT indicada por el médico y el protocolo de su elaboración. En este protocolo figuraron, entre otros datos, las concentraciones de los nutrientes utilizados y los datos sobre el volumen diario de la fórmula administrada.

Muestras biológicas

En los pacientes se recolectaron muestras de sangre y de orina (de 24 horas), al comenzar la administración de la nutrición parenteral y al finalizarla (entre 10 y 21 días), con intervalos de 5-7 días. Se extrajo sangre, recogiendo 2 alícuotas, una con heparina, separando plasma y otra sin anticoagulante, para separar el suero.

Metodología de laboratorio

– *Zn en las fórmulas de NPT*: Las muestras de las fórmulas de NPT se mineralizaron por vía húmeda con ácido nítrico concentrado pro análisis (p.a.), utilizando bombas Parr (Nº de catálogo 4.782) y en horno de

microondas. Luego de la mineralización las muestras fueron enfriadas a - 4°C durante 1 hora y se abrieron bajo una campana con extractor de gases para ser llevadas a volumen con agua ultrapura.

– *Zn en orina y plasma*: Las determinaciones de Zn se efectuaron realizando las diluciones adecuadas con agua ultrapura. El contenido de Zn se midió por espectrofotometría de absorción atómica (VARIAN, SPECTR AA 220), con lámpara de deuterio para corrección de fondo y llama de aire-acetileno. Las condiciones de lectura fueron: 213,9 nm; slit: 1,0 nm; corriente de lámpara: 5,0 mA¹⁸. Rango de lectura: 0,25 a 1,5 mg/L (r = 0,9753); Se utilizaron Estándares Certificados para Zn (Riedel de Haen, Fixanal, código 498582). Los controles Interlaboratorio se realizaron en la Network EQAS Organizers (Consejería de Industria, Trabajo y Desarrollo Tecnológico), Dirección General de Trabajo, Centro de Seguridad y Salud en el Trabajo. Gobierno de Cantabria, Santander España.

Todas las determinaciones de Zn se realizaron por triplicado y las diluciones correspondientes se leyeron por duplicado. Todo el material utilizado fue tratado durante 24 horas con una solución de ácido nítrico al 20% y posteriormente lavado 6 veces con agua destilada y 6 veces con agua ultrapura (Easypure RF, compact ultrapure water system, Barnstead MΩ-cm).

Determinación de PCR, IL-6 y receptor soluble de Interleuquina-6 en suero

La Proteína C-Reactiva ultrasensible (PCR us) se determinó por inmunoturbidimetría. La Interleuquina-6 y receptor soluble de Interleuquina-6, mediante metodología de ELISA (Anogen). Para IL-6 se utilizaron 100 µL de muestra; el rango de la determinación fue de 15 a 1.500 pg/ml con un tiempo de incubación 3 horas; la sensibilidad fue menor de 2 pg/ml. Para sRIL-6 se utilizaron 150 µL de muestra; el rango de la determinación fue de 0 a 2.000 pg/ml, con un tiempo de incubación 3 horas; la sensibilidad fue menor de 7 pg/ml.

Tabla II
Valores de los parámetros bioquímicos a To y Tf

Determinaciones bioquímicas	Valores de referencia	promedio ± DE y rangos	
		To	Tf
ZnPI µg/dl	49-131	104 ± 46 (35-177)	120 ± 55 (52-229)
IL-6 pg/mL	< 10	113 ± 108 (10-427)	115 ± 175 (7-761)
sIL-6R pg/ml	15-48	1.210 ± 875 (589-4.385)	1.275 ± 437 (631-2.195)
PCR us mg/L	< 3	71 ± 63 (2-196)	66 ± 41 (3-137)

Análisis estadístico

Los datos descriptivos se expresaron como promedio ± desvío estándar (DE), mínimo y máximo. La comparación de medias se realizó mediante el test no paramétrico de Mann-Whitney. Se aplicó test de ANOVA, análisis de regresión y correlación simple, cuando fue necesario, con un nivel de confianza de 95%. Las comparaciones se efectuaron a través del método de Kruskal-Wallis, empleando el test de Student-Newman-Keuls¹⁹.

Resultados

La cantidad promedio de Zn administrada diariamente a los pacientes, calculada teniendo en cuenta los datos obtenidos al determinar la concentración de Zn en las NPT y los volúmenes diarios administrados, fue (promedio ± DE y rangos): 6,1 ± 2,0 (2,8 a 10,8) mg/d. En todos los casos, las cantidades administradas de Zn en las NPT fueron entre 140% y 360% superiores a las prescriptas por el médico: 4,0 ± 1,2 (2,0 a 6,0) mg/d.

Los resultados (promedio ± desvío estándar y rangos, entre paréntesis) de los parámetros bioquímicos a To y Tf figuran en la tabla II. En la misma tabla se han colocado los valores de referencia de las determinaciones realizadas.

En la figura 1 se pueden observar los valores individuales de Zn plasmático al inicio (To) y al final (Tf) de la NPT y se han señalado con líneas horizontales los valores de referencia (de individuos sanos de Buenos Aires, Argentina, con adecuación nutricional)²⁰. De acuerdo al promedio y rango de dichos valores de refe-

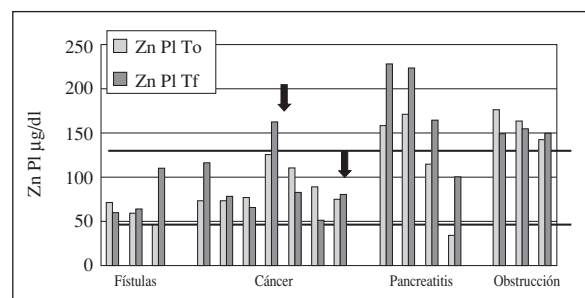


Fig. 1.—Zn PI a To y Tf por paciente y patología, las flechas indican los pacientes que fallecieron.

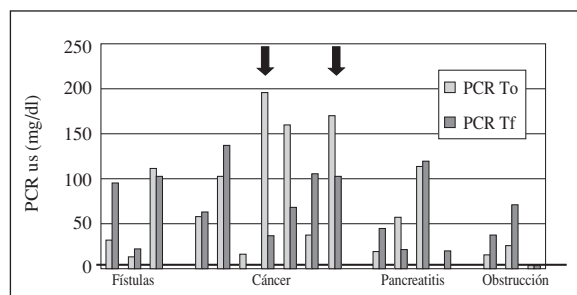


Fig. 2.—PCR a To y Tf por paciente y patología, las flechas indican los pacientes que fallecieron.

rencia, existió una gran dispersión de los datos. A To, 2 pacientes (12%) presentaron valores de ZnPI ligeramente bajos; 5 pacientes (29%) presentaron valores altos y el resto (59%) valores normales. A Tf, el ZnPI presentó valores francamente altos en 7 pacientes (41%) y valores normales en el 59% restante.

Los valores individuales de PCR a To y Tf demostraron que solo un paciente presentó niveles normales (< 3 mg/L) (fig. 2), siendo altos y variables en el resto de los casos. Los pacientes con cáncer fueron los que presentaron los valores más elevados a To. La evolución, entre To y Tf, evidenció que, durante la administración de la NPT, en 5 pacientes los valores de PCR disminuyeron y en 7 se incrementaron. Los valores de los 3 pacientes con PCR muy elevada a To disminuyeron a Tf, pese a que se mantuvieron muy elevados, y 2 de ellos fallecieron.

En la figura 3 se han representado los valores individuales de IL-6 a To y Tf. Los valores de IL-6 a To en todos los pacientes, excepto en uno, fueron superiores al valor normal (10 pg/mL). A Tf la IL-6 disminuyó en

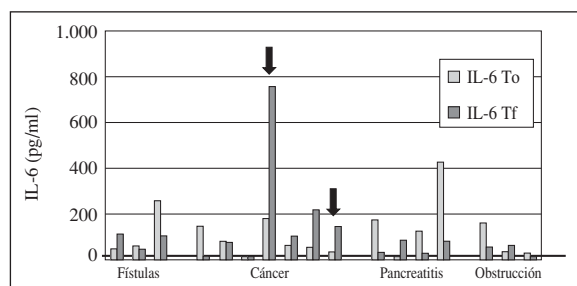


Fig. 3.—IL-6 a To y Tf por paciente y patología, las flechas indican los pacientes que fallecieron.

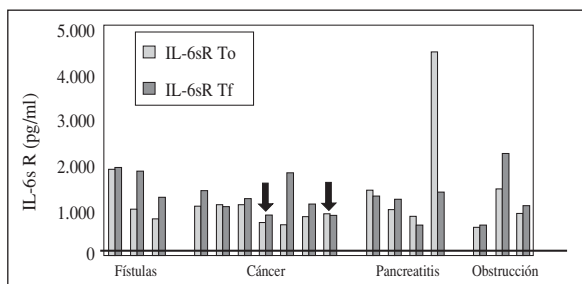


Fig. 4.—sIL6R a To y Tf por paciente y patología, las flechas indican los pacientes que fallecieron.

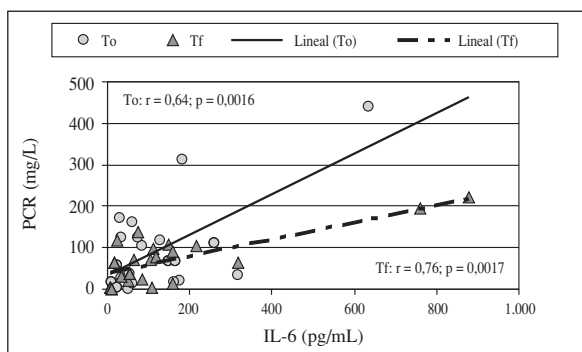


Fig. 5.—PCR vs IL6 a To y Tf.

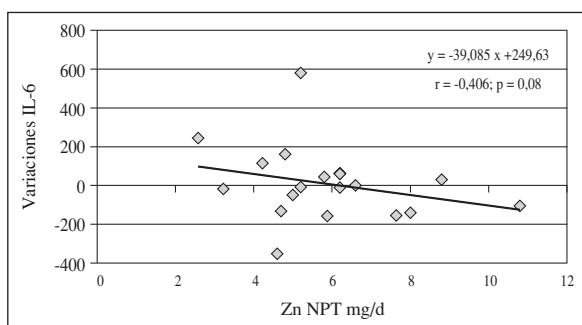


Fig. 6.—Variaciones IL-6 vs ZnTPN.

9 pacientes y aumentó en 7. De aquellos que aumentaron, 3 presentaron valores muy altos (147 a 761 pg/ml) y 2 de estos últimos fallecieron.

En la figura 4 se han representado los valores individuales de sIL-6R a To y Tf. Los valores de sIL-6R fueron elevados en todos los pacientes tanto a To como a Tf. Se debe destacar que fallecieron 2 pacientes de los 4 que a Tf presentaron los valores más bajos (631 a 874).

Los niveles de IL-6 correlacionaron positivamente con los de PCR tanto a To como a Tf, aunque las pendientes fueron diferentes (fig. 5) y las variaciones de IL-6 mostraron una significativa correlación inversa con las variaciones de PCR ($r = -0,55$; $p = 0,010$).

La variación de IL-6 en función del Zn en la NPT (mg/d) mostró una débil correlación inversa ($r = -0,406$; $p = 0,08$) con el Zn administrado en la NPT, en el rango de 2,8 a 10,8 mg/d (fig. 6).

Discusión

La cantidad promedio de Zn administrada diariamente a los pacientes, en las mezclas de NPT preparadas, fue entre 140% y 360% superior a la prescriptas por el médico. Estos datos concuerdan con otros autores¹³, y con nuestros resultados previos que demostraron contaminación no prevista ni declarada en los componentes individuales utilizados para la elaboración de las mezclas de NPT¹⁴. Esos resultados evidenciaron Zn en 16 componentes (especialidades medicinales de laboratorios nacionales, de Estados Unidos y Alemania), con valores variables según el fabricante, la fecha de fabricación y el lote de cada producto. La solución de dextrosa y los lípidos presentaron las mayores cantidades de contaminación con Zn y todas las soluciones de sulfato de cobre ($n = 6$) contenían Zn, no declarado en los rótulos. Por lo tanto, las mezclas de NPT de prescripción habitual en Argentina alcanzan una concentración final de Zn superior a la prescripción médica, a la cantidad colocada por los farmacéuticos según la información de los rótulos, y a las recomendaciones internacionales. Esas cantidades halladas de Zn no producirían inconvenientes en pacientes clínicamente estables, pero deberían ser tenidas en cuenta en aquellos con enfermedades inflamatorias, insuficiencia renal, alteración hepática o colestasis.

En la figura 1 se puede observar que al inicio de la NPT (To), los niveles de Zn plasmático (ZnPI) fueron sumamente variables, indicando la respuesta individual de redistribución del Zn corporal de cada paciente a consecuencia del estrés de su patología y, en algunos casos, de la cirugía. En el caso de pacientes graves, la presencia de infección, inflamación y daño tisular producen captación de Zn por el hígado, médula ósea y timo, disminuyendo el Zn en plasma para favorecer la liberación de citoquinas (factor de necrosis tumoral, IL1, IL6) y proteínas de fase aguda²¹. Por ello, se han documentado valores bajos de ZnPI en pacientes graves, debido a dichas alteraciones metabólicas, que no indican riesgo de deficiencia clínica. Sin embargo, a pesar de las patologías y la gravedad de los pacientes estudiados en este trabajo, sólo 2 de ellos presentaron a To valores de ZnPI inferiores al rango de normalidad, 5 fueron altos y el resto presentó valores normales. Además, a Tf, solo 1 paciente presentó valores ligeramente inferiores al rango de normalidad y 7 pacientes valores muy elevados, manteniéndose en valores normales en el resto. Estos resultados de los valores de ZnPI estarían indicando que no existió deficiencia de Zn previa a la administración de la NPT. Los niveles elevados de ZnPI a Tf podrían indicar un exceso en la cantidad administrada en la NPT, con la posibilidad de que se presenten efectos adversos. Estos efectos adversos deben ser evitados para no comprometer la recuperación del paciente grave, ya que el exceso de Zn produce supresión de la respuesta inmune y deterioro del estado nutricional con respecto al Cu y al Fe⁸.

Durante el tratamiento con NPT, no se evidenció correlación entre las variaciones de los valores de ZnPI y el Zn administrado en la NPT. Por consiguiente, los niveles plasmáticos de Zn no constituyeron un indicador adecuado para establecer las dosis de Zn a prescribir en la NPT del paciente grave. Sin embargo, a Tf los pacientes con valores altos no normalizaron sus niveles plasmáticos, posiblemente por haber recibido cantidades superiores a las prescritas (promedio 6,9 mg/d), debido a la contaminación no prevista de los componentes utilizados para la preparación. Por consiguiente, los niveles plasmáticos de Zn en función del Zn administrado en la NPT, no constituyeron un indicador adecuado para establecer las dosis de Zn a prescribir en la NPT del paciente grave, tal como se evidenció en una publicación previa donde se estudiaron 29 pacientes críticos²².

Con el objetivo de visualizar si existía una exacerbación de la respuesta de fase aguda de los pacientes graves estudiados de acuerdo a la concentración de Zn en las mezclas, se evaluó la respuesta del proceso inflamatorio y la evolución de los pacientes, a través de los niveles de la PCR, de IL-6 y del sIL-6 R, analizando las interrelaciones entre las variaciones de dichos indicadores y las dosis de Zn administrado, durante el período que recibieron la NPT.

La liberación de IL-6 se debe al aumento de actividad del sistema monocito-macrófago, aunque podría haber otros lugares de síntesis de IL-6 como los fibroblastos, las células endoteliales o los adipocitos²³. Otros trabajos en pacientes con procesos inflamatorios graves (artritis reumatoidea) han evidenciado que la liberación de IL-6 precede a la de PCR y favorece su liberación²⁴, indicando que la IL-6 es indicador de pronóstico de evolución, mientras que la PCR indica el mantenimiento del proceso inflamatorio. En pacientes con pancreatitis aguda también se ha comprobado que el aumento de los niveles de IL-6 precede a la liberación de PCR y, por lo tanto, es mejor predictor de evolución que la proteína C-Reactiva²³.

Los resultados del presente trabajo concuerdan con los trabajos mencionados. La correlación positiva entre los niveles de IL-6 y los de PCR a To y a Tf indican que ambos indicadores evolucionaron en el mismo sentido durante todo el período de tratamiento de los pacientes graves con NPT. Por otra parte, la mayor pendiente a To que a Tf indica que la PCR disminuyó más rápidamente que la IL-6 y, explican la correlación inversa entre las variaciones de PCR y las variaciones de IL-6 ($r = -0,55$; $p = 0,010$). Los 2 pacientes que fallecieron presentaron un gran incremento de la IL-6 entre To y Tf, pero la PCR disminuyó aunque se mantuvo en valores elevados, lo que demuestra que el aumento de los niveles de IL-6 precede a la liberación de PCR y, por lo tanto, es mejor predictor de evolución que la proteína C-Reactiva.

Los 2 pacientes que presentaron muy mala evolución clínica, incrementaron más de 4 veces los niveles de IL-6 y fallecieron, a pesar de haber recibido sola-

mente entre 2,8 y 5,2 mg de Zn por día (incluida la contaminación). Los pacientes con evolución clínica favorable presentaron a Tf en el 60% de los casos una disminución de los niveles de IL-6, y los restantes pacientes presentaron leve aumento de la respuesta de la IL-6, aún recibiendo hasta 8,4 mg de Zn/d.

La IL-6 transmite las señales a las células mediante 2 mecanismos: 1) uniéndose al receptor en la superficie celular, en hepatocitos, monocitos, macrófagos y algunos monocitos; 2) mediante la forma soluble del receptor (sIL-6R) que interviene en la transducción de la señal para ejercer su acción en las células que no tienen receptores transmembrana, como las articulaciones o en otras células involucradas en la respuesta inflamatoria. En pacientes con artritis reumatoidea se ha evidenciado que la IL-6 y su receptor son mediadores claves en la respuesta sistémica y en las manifestaciones locales de esa patología, lo cual ha llevado a ensayar bloqueadores del receptor (sIL-6R) para controlar la enfermedad²⁴.

En este estudio los dos pacientes que presentaron mala evolución clínica, tuvieron niveles altos de sIL-6R a To y se mantuvieron elevados a Tf, lo cual indica que el receptor soluble también se comporta como un indicador de gravedad. Se debe destacar que, si bien todos los valores del sIL-6R se mantuvieron altos, 4 pacientes tuvieron valores más bajos a Tf y 2 de estos últimos fueron los que fallecieron.

Pese a que durante el tratamiento con NPT, no se evidenció correlación entre las variaciones de los valores plasmáticos de Zn (ZnPI) y el Zn administrado en la NPT, existió una correlación inversa entre las variaciones de IL-6 y las del sIL-6R con las variaciones de ZnPI ($r = -0,486$; $p = 0,04$ y $r = -0,542$; $p = 0,04$, respectivamente). Estos resultados están de acuerdo con la hipótesis de que la disminución de los niveles de ZnPI durante los procesos inflamatorios es consecuencia del pasaje del Zn a los tejidos para la formación de citoquinas (IL-1, IL-6 y FNT) como proteínas de fase aguda. Además, se confirma lo evidenciado en un trabajo previo donde hemos demostrado que las determinaciones de zinc eritrocitario serían de mayor utilidad que el Zn plasmático para controlar los niveles de zinc administrados en la nutrición parenteral a pacientes graves²².

Por otra parte, la correlación inversa entre la variación de IL-6 y la cantidad de Zn administrado en la NPT en el rango de 2,8 a 10,8 mg/d de Zn en la NPT, indica que 6 pacientes que recibieron entre 2,4 y 6 mg de Zn/d presentaron aumento de la IL-6 y que los pacientes que recibieron entre 6 y 10,8 mg de Zn/d disminuyeron en todos los casos los niveles de IL-6 lo que es pronóstico de buena evolución. Por lo tanto, esos pacientes que recibieron las mayores dosis de Zn, hasta más de 3 veces la cantidad prescrita en las NPT (10,8 mg/día, por la presencia de contaminación no contemplada), no mostraron un efecto perjudicial en la evolución de los indicadores de la respuesta inflamatoria, lo cual indica que las cantidades de Zn administrado no fueron excesivas. Estos resultados están de acuerdo con evidencias acerca del

efecto beneficioso, en pacientes con catabolismo aumentado, de un adicional de 2 a 4 mg/día de Zn sobre las recomendaciones estándar²⁵.

Por otra parte, en estos pacientes graves, las pérdidas urinarias fueron muy variables y presentaron una gran dispersión: promedio \pm DE de $2,2 \pm 1,7$ mg/d, oscilando entre 0,3 y 4,4 mg/d. Por lo tanto, cantidades entre 8,1 y 10,8 mg/día de Zn, que son la suma del prescrito más el de la contaminación (de los componentes), podrían ser necesarias en algunos pacientes graves para compensar las pérdidas urinarias.

Conclusiones

1) A pesar de los recaudos para prescribir a los pacientes la dosis recomendada de Zn (2,5-5 mg/d), las cantidades administradas en las NPT fueron superiores a las prescritas, debido a la contaminación inevitable de las materias primas.

2) Teniendo en cuenta que los pacientes estudiados padecían diferentes patologías y que, la respuesta de los indicadores bioquímicos determinados fue variable ante diferentes cantidades de Zn administrada, podríamos concluir que:

- La correlación inversa entre la variación de IL-6 y las cantidades de Zn administrado en la NPT indicaría que entre 4,6 y 10,8 mg de Zn/día serían cantidades adecuadas para los pacientes estudiados con evolución favorable, ya que en ese rango existió una disminución de la IL-6.
- Los pacientes estudiados, excepto 2 que fallecieron, tuvieron evolución favorable a pesar de presentar elevados niveles de IL-6, sIL-6R y de PCR, debido a la persistencia de la gravedad del proceso inflamatorio.
- En el caso de los pacientes graves con NPT las dosis óptimas de Zn a administrar, oscilarían entre 6 y 10 mg/d, dado que no existió respuesta indeseable en ninguno de ellos. Además, considerando la contaminación inevitable de los componentes utilizados en la preparación de la NPT, los médicos deberían prescribir cantidades de Zn de 4,2 a 7 mg/día en el caso de los pacientes críticos.

Referencias

1. Greene HL, Hambidge MD, Schandler R and Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of The American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1324-42.
2. Forbes G y cols. Micronutrient status in Patients Receiving Home Parenteral Nutrition. *Nutrition* 1997; 11-12.
3. Braunschweig CA. Trace elements and the acute Phase response: Implications for Nutrition Support. Postgraduate course. Washington DC, USA: Ed. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition; 1996: 9-20.
4. Shenkin A, Allwood MC. Oligoelementos y vitaminas en la nutrición intravenosa en adultos. Capítulo 4. En: Nutrición Clínica. Rombeau JL, Rollandelli RH (eds.). Nutrición Clínica Nutrición Parenteral. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2002: 65-86.
5. American Medical Association, Department of Foods and Nutrition —1979b— Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use: A statement by an expert panel. *JAMA* 1979; 241 (19): 2051-2054.
6. Fleming CR. Trace elements metabolism in adult patients requiring total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1989 (49): 573-9.
7. Prelack K, Sheridan L. Micronutrient Supplementation in the critically III Patient: Strategies for Clinical Practice. *J Trauma* 2001; 3 (51): 601-620.
8. Solomons, NW. Zinc, Trace Elements. En: Clinical Guide to Parenteral Micronutrition Thomas G Baumgartner (ed.). Chapter 9. Second Edition. USA: Lyphomed; 1991: 216-231.
9. King JC, Keen CL. Zinc. Chapter 10. In: Modern Nutrition in health and disease. Shils ME et al. Eighth Edition. Malvern, PA, USA: Lea & Febiger; 1994: 214-230.
10. Leung FY. Trace Element in Parenteral Nutrition. *Clinical Biochemistry* 1997; 28 (6): 562-66.
11. Henzel JH, De Weese MS, Pories MW. Significance of manganese and Zinc metabolism in the surgical patients. *Arch Surg* 1967; 9: 991-999.
12. Brocks A, Reid H, Glazer G. Acute intravenous Zinc poisoning. *Br Med J* 1977; 1: 1390-1.
13. Pluhator-Murton M y cols. Trace element contamination of Total Parenteral Nutrition. 1 Contribution of Component Solutions. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 1999; 23 (4): 222-227.
14. Menéndez AM, Weisstaub A, Montemerlo H, Rusi F, Guidoni ME, Piñeiro A, Portela ML. Contenido de zinc y cobre en los componentes individuales en las mezclas para fórmulas pediátricas de Nutrición Parenteral Total. *Nutric Hosp* 2007; 22 (5): 545-551.
15. García Lorenzo y Mateos A, López Martínez J, Sánchez Castilla M. Respuesta inflamatoria sistémica: definiciones, marcadores inflamatorios y posibilidades terapéuticas. *Medicina Intensiva* 2000; 24 (8): 361-70.
16. Rink L, Kirchner H. Zinc-Altered immune function and cytokine production. *J Nutr* 2000; (130): 1408S-1411S.
17. ASPEN Board. Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients. *JPEN* 2002; (25): 31SA.
18. Perkin Elmer Corp. Analytical method for atomic absorption spectrophotometry. Perkin Elmer Corp. Norwalk C.T, 1971.
19. Dawson-Saunders and Trapp R. Bioestadística Médica. 1º ed. Editorial El Manual Moderno; México DF, 1994.
20. Weisstaub AR, Menéndez AM, Montemerlo H, Pastene H, Piñeiro A, Guidoni ME, Pita Martín de Portela ML. Zinc plasmático, cobre sérico y zinc y cobre eritrocitarios en adultos sanos de Buenos Aires. *Acta Bioquímica Clínica* 2008; 42 (3). En prensa.
21. Cousins R and Hempe JM. Cinc. En: Present Knowledge in Nutrition, 6ª ed., Chap. 28. M.L.Brown. Washington, D.C., USA: Ed. Nutrition Foundation; 1990: 289-308.
22. Menéndez AM, Weisstaub A, Montemerlo H, Alloatti S, Guidoni ME, Rusi F, Portela ML. Relación entre las cantidades de cobre y zinc administradas a pacientes graves con Nutrición Parenteral Total y los niveles de cobre y zinc en plasma y eritrocitos. *Nutric Hosp* 2008; 23 (4): 373-382.
23. Leser HG, Gross V, Scheibenbogen A, Heinisch A, Salm R, Lausen K, Rückauer R, Andreesen R, Farthmann EH, Schölmrich J. Elevation of serum interleukin-6 concentration precedes acute-phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology* 1991; (101): 782-785.
24. Tadimitsu Kishimoto. Interleukin-6: discovery of pleiotropic cytokine. *Arthritis Research Therapy* 2006; 8 (Supl. 2): 1-6.
25. Braunschweig CL, Sowers M, Kovacevich DS, Gretchen M, August DA. Parental Zinc supplementation in adult humans during the acute phase response increases the febril response. *J Nutr* 1997; (127): 70-74.