

R. 9. 33 1

N
14



METABOLISMO DEL CINC
EN EL
INFARTO DE MIOCARDIO

tesis doctoral
federico navarro sarabia

6



METABOLISMO DEL CINC EN EL INFARTO DE MIOCARDIO

Federico Navarro Sarabia ha realizado este trabajo en la I Cátedra de Patología y Clínica Médicas (I), Prof. Garrido Peralta, para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad de SEVILLA.



DON MIGUEL GARRIDO PERALTA, CATEDRÁTICO DE
PATOLOGIA Y CLÍNICA MÉDICA EN LA UNIVERSIDAD DE
SEVILLA

CERTIFICA, que el presente trabajo, titulado
" METABOLISMO DEL CINC EN EL INFARTO DE MIOCARDIO "
ha sido realizado en esta Cátedra durante los cursos
1976-77, 77-78 y 78-79, bajo mi orientación y
dirección por el licenciado Don Federico Navarro
Sarabia.

Por lo cual autorizo al interesado a presentar
dicho trabajo con la finalidad de optar al
GRADO DE DOCTOR EN MEDICINA Y CIRUGIA, por creer
que reúne todas las condiciones necesarias que
debe tener una tesis doctoral.

Sevilla, uno de Marzo de 1979

Vº Bº
El Decano

El Catedrático

A mi abuela,
mi madre
y mi mujer.

Mi agradecimiento a mi maestro, el Profesor D. Miguel Garrido Peralta por su constante labor de impulso y dirección de nuestros trabajos.

 Al Doctor Mellado Gazquez, amigo y compañero en las horas de laboratorio. Al Doctor Perez Cano que pacientemente colaboró en todo cuanto necesité. Al Doctor Cruz Fernandez, Jefe de Servicio de la Unidad Coronaria, de quien surgió la idea de la realización de esta tesis. A D. Eduardo Andrés Lapeña que realizó las gráficas y figuras. Y a la Srt^a Rios que mecanografió el trabajo.

I N D I C E

	<u>Pag.</u>
I. - INTRODUCCION	1
II. - MATERIAL Y METODOS	77
III.- RESULTADOS	91
IV. - DISCUSION	123
V. - CONCLUSIONES	135
VI. - RESUMEN	139
VII.- BIBLIOGRAFIA	145

INTRODUCCION

Que el infarto agudo de miocardio (IAM) es un problema de primerísimo orden de la medicina actual, los vemos reflejado en las siguientes cifras. Anualmente lo sufren 1.000.000 de estadounidenses. De ellos 700.000 mueren - 400.000 bruscamente - antes de proporcionárseles asistencia médica. De entre los restantes que llegan a la Unidad de Cuidados Coronarios, un 70% evolucionan favorablemente de forma espontánea y un 30% sufren importantes complicaciones.

Antes de la existencia de las Unidades Coronarias, la mayor parte de los fallecimientos ocurridos en el Hospital eran debidos a arritmias incontroladas, (1) (2). Se ha puesto de manifiesto que las Unidades de Cuidados Coronarios han sido capaces de salvar al 50% de los pacientes ingresados que sufren complicaciones graves. Hoy día, como resultado de la eficaz prevención y tratamiento de las disritmias malignas, la mayoría de los fallecimientos por IAM de pacientes hospitalizados en una Unidad Coronaria son secundarios:

.- Fallo ventricular izquierdo, asociado con IAM masivo "de novo".

.- Fallo ventricular izquierdo profundo debido a la pérdida de una cantidad crítica de miocardio

funcionante, por la extensión de un infarto tras una lesión inicial o por un infarto recurrente - tras un episodio remoto, o

.- Arritmias intratables, con frecuencia subsecuentes a infartos extensos productores de aneurismas ventriculares.

En todas estas circunstancias, el común denominador es la importancia de la masa de miocardio dañado. Ello ha llevado a la conclusión de que se podrían salvar más vidas de pacientes ingresados en la Unidad Coronaria poniendo en marcha diferentes medidas terapéuticas encaminadas a controlar los factores causales o favorecedores de la extensión del infarto (3). Por tanto, los esfuerzos deben dirigirse a mantener un medio metabólico y fisiológico ideales para el tejido miocárdico lesionado (pero no dañado aún de forma irreversible) por la isquemia. Algunos factores involucrados, tales como la fiebre o la ansiedad (con taquicardia subsiguiente y sus efectos deletéreos sobre los requerimientos miocárdicos de oxígeno), se manejan convencionalmente. Recientemente se han reconocido otros, como la resistencia arterial periférica y sus efectos sobre la tensión de la pared del ventrículo. En este sentido, la hipótesis de trabajo en las Unidades de Cuidados Coronarios modernas es que el corazón infar-

to necesita, al menos, tanta atención como la periferia - mantenimiento de un volumen urinario adecuado o una presión arterial sistemática a determinado nivel - y que la protección del miocardio recuperable y la limitación del tamaño del infarto pueden reducir la probabilidad del desarrollo de una injuria isquémica cardíaca progresiva como resultado de la combinación de la elevación de la presión ventricular telediastólica con un descenso de la presión de perfusión coronaria asociadas a un gasto cardíaco severamente disminuido.

Se hace cada vez más evidente que el tamaño del infarto es un factor determinante del pronóstico. Los pacientes que fallecen de infarto acompañado por shock cardiogénico tienen dañada una mayor extensión de miocardio (4). Más aún, de los pacientes que sobreviven al episodio agudo, aquellos con infarto de gran tamaño (estimado enzimáticamente), tienen una tasa de mortalidad doce veces mayor que aquellos con infartos pequeños. (5) (6)

También la morbilidad parece estar influenciada profundamente por el tamaño del infarto, pues los pacientes que sobreviven sin insuficiencia cardíaca

ca tienen, aparentemente al menos, menor daño miocárdico que aquellos con fallo residual de la "performance" ventricular (6). La asociación entre tamaño del infarto y fallo de la función ventricular puede ser culpable del reconocido mal pronóstico presagiado por la insuficiencia cardíaca congestiva, a su vez reflejo de un daño miocárdico subyacente de gran extensión. (4), (5), (7), (8), (9).

Estudios experimentales y clínicos recientes sugieren que el IAM es un proceso dinámico que evoluciona durante varias horas de forma relativamente lenta. Los cambios macroscópicos y microscópicos tradicionales indicativos de infarto (10) no son evidentes hasta, al menos, doce horas después de la instauración de un insulto isquémico al miocardio, y solo se hacen criterios inequívocos de lesión irreversible después de 24-48 horas. Se han utilizado técnicas histoquímicas para delinear la lesión después de 1-2 horas, pero los resultados son, a menudo, difíciles de interpretar (10) (11). Los criterios morfológicos más precoces de daño miocárdico irreversible solamente pueden ser reconocidos con técnicas tales como la microscopía electrónica, capaz de análisis ultraestructurales. JENNINGS utilizó dicha técnica junto con reperfusión del tejido is-

quémico tras intervalos determinados para conocer el tiempo requerido de isquemia que produce la muerte celular (12) (13). Los cambios ultraestructurales irreversibles aparecen en la zona central a los 30-60 minutos, a pesar de la reperfusión (14) (15), y aunque con una reperfusión precoz se puede lograr alguna recuperación del miocardio lesionado pasadas tres horas de la injuria isquémica (16) (17), tal reperfusión puede acentuar la lesión cuando se instaure tardíamente - quizás porque la restauración del flujo a un árbol vascular que ha perdido su integridad funcional puede dar lugar a hemorragias.

De tal forma, es útil diferenciar entre dos tipos de tejido, ambos isquémicos, pero sin manifestar aún criterios morfológicos de necrosis (18) :

.- Tejido isquémico recuperable. Incapaz de sobrevivir si no se mitiga la isquemia, no está irrevocablemente abocado a la necrosis si se restauran unas condiciones apropiadas, tales como la restitución de la perfusión regional.

.- Tejido isquémico irrecuperable. Este, por el contrario, representa al miocardio dañado ya de forma irreversible.

Es claro que nuestros esfuerzos han de dirigirse a la recuperación máxima del primero de estos dos tipos. Y esto puede intentarse manipulando favorablemente el balance de aporte de oxígeno y demanda por parte del miocardio isquémico recuperable. Aunque la isquemia generalmente se define como una condición en la que el aporte de oxígeno es insuficiente para satisfacer las necesidades del tejido a causa de un flujo de sangre inadecuado, sus efectos deletéreos sobre el corazón pueden también ser debidos en buena parte al acúmulo de metabolitos nocivos.

En las pasadas décadas se han delineado los determinantes fisiológicos de las demandas miocárdicas de oxígeno (19) (20). Determinantes mayores son la frecuencia cardíaca, tensión de la pared ventricular y estado contráctil del ventrículo. La tensión de la pared ventricular es, a su vez, función del volumen ventricular y de la presión intraventricular desarrollada. Determinantes menores de las demandas miocárdicas de oxígeno son la activación eléctrica cardíaca, el metabolismo basal del miocardio y los requerimientos de energía de acortamiento del sarcómero tal como el asociado a la eyección de sangre contra una baja impedancia (21).

Las implicaciones clínicas de estas determinantes son substanciales. Cuando el miocardio es sometido a la isquemia, el metabolismo se desliza desde unos patrones aerobios a un patrón anaerobio en escasos segundos (22), el tejido se hace cianótico y la tensión de oxígeno intracelular disminuye rápidamente. La glicolisis anaerobia da lugar a una rápida acumulación intracelular de lactato y una deplección de fosfatos de alta energía (ATP y fosfato de creatina). El acúmulo de lactato (y, desde luego, hidrogeniones) empeora, a su vez, el flujo glucolítico y acentúa la lesión. A pesar del progreso en delinear estos y otros muchos cambios bioquímicos precipitados por la isquemia, reconocemos que pocos segundos después de establecerse la isquemia, la contractilidad miocárdica regional declina precipitadamente por razones aún desconocidas para nosotros. Obviamente, la persistencia de la isquemia determina la aparición de lesión irreversible, pero el tejido recuperable puede ser protegido, al menos durante algún tiempo, reduciendo las demandas locales de oxígeno, quizás reduciendo la postcarga ventricular o la frecuencia cardíaca. Además, este tejido puede ser protegido por medidas que incrementen el aporte de oxígeno al miocardio, tal como el aumento de la tensión de oxígeno arterial o el incremento de la presión de perfusión de la arteria co-

ronaria (19) (21).

Por ello, la terapia moderna del infarto agudo de miocardio va dirigida en parte a utilizar intervenciones capaces de disminuir la utilización de energía o de incrementar el aporte de oxígeno al miocardio recuperable a fin de preservar el tejido, manteniendo un balance de energía lo suficientemente positivo como para que satisfaga los requerimientos metabólicos de la célula para mantener su viabilidad.

Se han utilizado varios modelos experimentales para demostrar que el tamaño del infarto puede ser modificado en el contexto de estas consideraciones (23) (24). No obstante, se sabe que hay que tener muy en cuenta las diferencias de especie en cuanto a anatomía, fisiología y función cardíaca antes de extrapolar estos resultados al hombre. Por tanto, aunque los modelos animales son indispensables, la utilidad de las diferentes medidas dirigidas a limitar la extensión del infarto deben investigarse en estudios controlados en los que evaluar su eficacia.

Es por todo ello de capital importancia establecer una serie de criterios en los que fundamentar el

cálculo más exacto posible de la extensión del área necrótica en el Infarto Agudo de Miocardio, tanto para emitir un pronóstico cierto, como para evaluar correctamente la eficacia de las medidas encaminadas a reducir dicha área necrótica.

Se han establecido numerosos parámetros de evaluación, entre los que se cuentan.:

1).- EVALUACION DE LA FUNCION VENTRICULAR IZQUIERDA.-

La caracterización hemodinámica de los pacientes tiene importancia pronóstica con respecto a la mortalidad intrahospitalaria. (25) (26).

La función ventricular izquierda, además de hemodinámicamente (26), puede estimarse mediante evaluación radarkimográfica de la motilidad de la pared del ventrículo izquierdo (27), angiografía isotópica (9) y ecocardiografía (18). No obstante, aunque la disfunción del ventrículo izquierdo puede ser una manifestación del daño tisular, la evaluación de dicha disfunción no provee una medida directa del tamaño del infarto.

2).- MAPEO DEL SEGMENTO S-T.-

Los registros de la elevación del segmento S-T en los electrocardiogramas obtenidos con electrodos epicárdicos en animales de experimentación, han sido utilizados para evaluar la isquemia y la injuria miocárdicas (14) (23) (24). Aunque el emplazamiento de los electrodos epicárdicos no es un hecho factible en la clínica - salvo durante los procedimientos quirúrgicos, por lo general, los cambios del segmento S-T epicárdicos y precordiales son concordantes direccionalmente (29), y por tanto, en estudios destinados a localizar y cuantificar la injuria miocárdica, se ha utilizado el mapeo precordial del espacio S-T (30) (31).

En el laboratorio, se sabe que las maniobras que incrementan el consumo miocárdico de oxígeno, tales como el aumento de la frecuencia cardíaca, también producen incremento en la magnitud de la elevación del segmento S-T. Por el contrario, las intervenciones dirigidas a disminuir el consumo miocárdico de oxígeno, han producido una disminución de la elevación del segmento S-T en animales con isquemia miocárdica (23).

A pesar de la correlación general existente entre elevación del segmento S-T la isquemia del músculo cardíaco, la relación entre ambos es compleja, en parte

porque otros muchos factores, aparte de la isquemia, pueden producir elevaciones en el segmento S-T (32) entre ellos, los defectos de conducción, pericarditis con o sin efusión, cambios en las concentraciones regionales de electrolitos y alteraciones locales en la temperatura o en las catecolaminas (29) (33).

Más aún, aunque los cambios en el segmento S-T tienen a menudo un valor considerable como criterio de isquemia en pacientes con infarto de miocardio anterior o lateral, aquellos pacientes con infartos inferiores, posterior o subendocárdico pueden no exhibir cambios consistentes o característicos por las técnicas de mapeo del segmento S-T (29) (31).

Los cambios direccionales en la elevación del segmento S-T en un mismo paciente en función del tiempo pueden ser útiles para la evaluación de intervenciones terapéuticas; no obstante, el mapeo S-T no proporciona un índice cuantitativo del tamaño del infarto en términos absolutos (3).

3).- ESTIMACIONES ENZIMATICAS DE TAMAÑO DEL INFARTO.-

La enzimología cardíaca se inició con el trabajo de KARMEN, LA DUE, WROBLEWSKI y colaboradores en la

década de los 50. Poco después se observaba cuidadosamente las elevaciones de SGOT y LDH en los pacientes sospechosos de Infarto Agudo de Miocardio, reconociéndose la elevación de dichas enzimas como un criterio diagnóstico de injuria cardíaca irreversible (34), (35), (36). Y fue DREYFUS y colaboradores quienes en 1960 reconocen la elevación característica de la Creatinfosfoquinasa sérica (CPK) en el infarto de miocardio (37).

Aunque la elevación de la SGOT ocurre en el 90% de los pacientes con infarto, el fenómeno no es un índice específico del daño miocárdico. Dicha elevación también puede verse en pacientes con embolismo pulmonar, miocarditis, pericarditis, taquicardia, congestión hepática, enfermedad hepática primaria o del tracto biliar, desórdenes del músculo esquelético e infección. También se ha visto tras el uso de anticonceptivos orales, cirugía, cateterismo cardíaco y cardioversión eléctrica (37).

De forma similar, la elevación de la Lactio-codeshidrogenasa (LDH) sérica en el 90% de los pacientes con infarto de miocardio, es inespecífica. La LDH se incrementa en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, embolismo pulmonar, hemólisis, anemia megaloblástica,

FACTORES NO PATOLOGICOS PRODUCTORES DE AUMENTO DE CPK EN SUERO.

CARACTERISTICAS DEL AUMENTO

TIPO	EXTENSION	DURACION APROXIM.
------	-----------	-------------------

FISIOLOGICO

EJERCICIO			
LIGERO _____	MODESTO _____	POCAS HORAS	
INTENSO _____	2 A 24x _____	48 HORAS	
EMBARAZO _____	SIN CAMBIOS		
PARTO _____	3 x _____	48 HORAS	
RECIEN NACIDO _____	2 x _____	1 A 10 AÑOS	
SEXO (VARON MUJER) _____	MODESTO		

TERAPEUTICO Y DIAGNOSTICO

CATETERISMO CARDIACO _____	NINGUNA		
ELECTROMIOGRAFIA _____	MODESTO		
IMPLANTACION MARCAPASO _____	MODESTO		
RADIOTERAPIA CORZON _____	MODESTO		
CARDIOVERSION _____	VARIABLE _____	24 HORAS	
MASAJE CARDIACO _____	VARIABLE		
CIRUJIA CARDIACA _____	2 A 5x _____	1 A 5 DIAS	
CIRUJIA ABDOMINAL _____	2 A 5x _____	1 A 5 DIAS	
ANGIOGRAFIA _____	2 x ()		

CUADRO A-1

hepatitis, enfermedad neoplásica, mixedema y rabdomiolisis. Mayor especificidad diagnóstica se deriva de la determinación de las isoenzimas de la LDH (diferentes especies moleculares con actividad enzimática similar).

No obstante la elevación de la LDH en el suero, hallazgo característico tras el infarto, tiene también lugar tras mínimas hemólisis dada la riqueza de los glóbulos rojos en esta isoenzima de la LDH. (37).

La elevación de la CPK sérica tiene lugar en más del 90% de los pacientes con infarto de miocardio (38) (39). Solo se encuentran cantidades apreciables de CPK en el miocardio, músculo esquelético, cerebro y tracto gastrointestinal, No obstante, los pacientes con ciertas enfermedades tales como, hipotiroidismo (40), distrofia muscular (41) o Psicosis aguda (42), muestran actividad sérica de CPK aumentada, así como en diferentes circunstancias fisiológicas, y tras ciertos procedimientos diagnósticos o terapéuticos que enumeramos en los cuadros A-1, A-2 y A-3.

Por otra parte, hay una serie de factores técnicos que pueden influir en la valoración de la fosfoquinasa de creatina. En efecto, los métodos que suelen emplear-

ENFERMEDADES NO CARDIACAS QUE PUEDEN PROVO-
CAR UN AUMENTO SUBSTANCIAL DE CPK EN SUERO.

MUSCULARES

LESIONES TRAUMATICAS
DISTROFIAS HEREDADAS
MIOPATIAS ADQUIRIDAS

CEREBRALES

ACCIDENTES VASCULARES
MENINGITIS
PSICOSIS

METABOLICAS

TETANIA
HIPOTIROIDISMO
DELIRIUM TREMENS
UREMIA
EMBOLISMO PULMONAR

CUADRO A-II

DROGAS QUE ORIGINAN AUMENTO COMPROBADO DE CPK
TRAS LA INYECCION INTRAMUSCULAR DE LAS MISMAS.

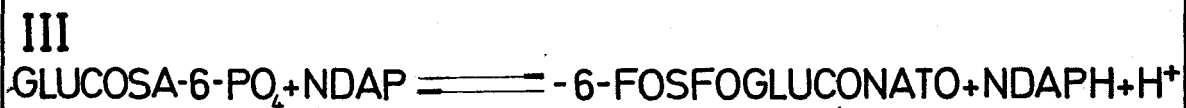
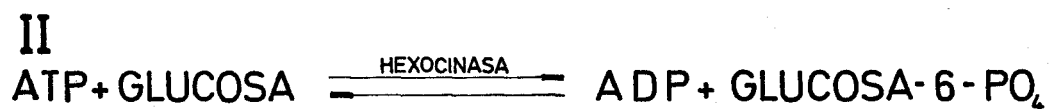
CLOROPROMACINA _____	HOMBRE
FENOBARBITAL _____	HOMBRE
PENICILINA _____	HOMBRE
RESERPINA _____	HOMBRE
DILANTINA _____	HOMBRE
ADRENALINA _____	RATA
POLIMIXINA B _____	RATA

CUADRO A·III

se de determinación rápida utilizan la llamada reacción inversa de CPK (I), que luego se acopla con otras dos reacciones (II y III); la actividad de la CPK, por tanto, se valora indirectamente por espectrofotometría, midiendo la intensidad con la cual NADP se convierte en NADPH (véase el cuadro A-4).

Las reacciones acopladas introducen posibles fuentes de error; por ejemplo, algunos sueros pueden contener miocinasa (cinasa de adenilato) que convierte 2ADP a ATP + AMP. La presencia de esta enzima en concentración elevada indicaría un aumento excesivo de actividad de CPK. Esto se controla añadiendo AMP en concentración cinco a diez veces mayor que ADP para inhibir la miocinasa.

Otro problema es la desaparición de actividad de CPK que parece producirse como resultado de la unión de disulfuro durante el almacenamiento. El problema del almacenamiento se ha resuelto añadiendo cisteína al sistema de valoración; esta evita eficazmente la fijación de disulfuro. Estas adiciones y las mejoras propuestas por ROSALKI (43) al método de CPK descrito por OLIBER (44) han brindado los adelantos técnicos necesarios que han hecho que la valoración de la CPK merezca bastante confianza, sea reproducible y resulte un indicador sensible de la lesión del miocardio y otros músculos, Una



CUADRO A·IV

comparación reciente de cuatro métodos de valoración existentes en el comercio, ha demostrado la superioridad del método ROSALKI (45). Con estos métodos mejorados ahora es posible obtener datos fieles con muestras de suero conservadas a 4°C durante varios días o congeladas hasta por una semana (43). Otro problema es la mejor manera de tratar el inhibidor de CPK existente en el suero. La porción alícuota de suero que suele utilizarse es de 0,1 ml. Cuando hay menos de 300 mU.I. por ml de CPK la dilución tiene poco efecto. Con actividades mayores la presencia de un inhibidor en las muestras menos diluidas resulta manifiesta, y con alícuotas menores de 0,1 ml la actividad de CPK puede ser varias veces mayor que en las muestras no diluidas, La naturaleza de este inhibidor es desconocida, Mientras no se identifique y no se descubra el modo de controlarlo, se recomienda utilizar la misma dilución empleada para fines comparativos de un día para otro, en el paciente con actividad sérica e intensa de CPK.

La correlación cuantitativa entre la magnitud de la elevación enzimática y la extensión del daño miocárdico se ha intentado establecer desde los trabajos de LA DUE , WROBLEWSKI y KARMEN (35). A priori, podría esperarse que cuanto mayor la zona de infarto, mayor

fuera la cantidad de enzima liberada hacia la sangre, y más alto el máximo de actividad enzimática del suero. Es decir, lo que ocurre es que la intensidad que alcanza el aumento de enzima puede ser un índice de las dimensiones del infarto, y el establecer estas dimensiones puede ser un parámetro crucial para determinar el pronóstico inmediato y a largo plazo. Teniendo en cuenta estos hechos, diversos investigadores han examinado dicha relación (46) (47).

Al considerar esto hay que tener presente diversas variables que pueden influir en el aumento máximo de la actividad enzimática sérica y en su duración. Estas variables incluyen no solo las dimensiones del infarto de miocardio, sino del ritmo con el cual la enzima sale del miocardio después de producida la lesión. Y esto pudiera estar afectado por la concentración, solubilidad y dimensiones moleculares de la enzima en el corazón; el ritmo de su digestión por proteasas del miocardio, o su supresión por vía de los sistemas linfático o retículo-endotelial; el ritmo de excreción biliar y renal; la presencia de activadores e inhibidores plasmáticos, y la liberación concomitante de enzimas similares de otros tejidos por virtud de diversos mecanismos, algunos de los cuales hemos enumerado previamente. De to-

das maneras, ahora que puede corregirse el problema de las arritmias que acompaña a los infartos, la contribución de las dimensiones del infarto al pronóstico, y la necesidad de estimar tales dimensiones, hacen que tales estudios se consideren indispensables tanto como factor pronóstico para determinar la eficacia de las medidas terapéuticas tendentes a la limitación de la extensión del IAM, como BANG y LA DUE observaron que el aumento máximo de enzima en el suero en los pacientes que sobrevivieron a su infarto era aproximadamente la mitad del observado en los que murieron (48). En forma similar, los que estaban en shock tenían concentraciones hasta cinco veces mayores de enzima que los que no estaban en shock. SMITH (49) también observó que los valores de CPK, GOT y deshidrogenasa de hidroxibutirato (HBD) guardaban relación directa con la mortalidad después del infarto de miocardio. KLUGE (50) también sugería que la CPK podía dividir los pacientes en grupos de gran peligro y de peligro menor, ya que 50% de los pacientes con valores mayores de 600 U.I. por litro morían, mientras que tan solo el 6% morían cuando la actividad era menor.

RUEGSEGGER y colaboradores (51) fueron los primeros en demostrar que las dimensiones del infarto de miocardio en el perro y el aumento máximo de las enzimas séricas

SGOT, SGPT y LDH guardaban una proporción directa de forma aproximada. Las mayores actividades séricas enzimáticas se observaron en presencia de infartos mayores. Estos métodos resultaron lo suficientemente sensibles para que un infarto tan pequeño como 1 gr. pudiera descubrirse en condiciones experimentales. Era crucial para establecer la relación entre las dimensiones del infarto y actividad enzimática sérica la demostración de que la enzima provenía del corazón infarto. Este grupo presentó la demostración siguiente de que el corazón era en realidad la fuente de enzimas séricas después de ocluir la arteria coronaria en el perro: 1).- el tiempo de aumento máximo de la actividad sérica de la enzima correspondía con el tiempo de caída máxima de la actividad de la enzima miocárdica: 2).- La sangre del seno carotídeo era de 10 a 15 veces más rica en cada enzima que la sangre periférica, si se estudiaban de manera simultánea; 3).- los aumentos relativos de las concentraciones séricas correspondían a las concentraciones miocárdicas relativas de estas enzimas, y 4).- la concentración enzimática en el corazón disminuye progresivamente (hasta el 10 a 40 por 100 de la concentración original) con el tiempo.

Recientemente SHELL y colaboradores (52) (53) produjeron un infarto de miocardio por oclusión coronaria en el

perro despierto previamente medicado con lidocaina intravenosa (1 mg por Kg de peso) para evitar la mortalidad por arritmia después del infarto. Se valoró la CPK sérica con intervalos de 60 a 120 minutos durante 24 horas y luego se sacrificó el animal. El corazón se extirpó y se valoraron las actividades de CPK en el corazón normal restante, la región netamente isquémica y todo el homogeneizado del ventrículo izquierdo. Se calculó la deplección de CPK en el miocardio y con estos datos se estimó la dimensión del infarto. Se estableció entonces la correlación del infarto con la cantidad total de CPK que se había calculado que penetrara en la circulación después de provocada la lesión. Como la curva de aumento y disminución de CPK en suero durante el periodo de 24 horas es el resultado combinado del ritmo de aparición del seno coronario hacia el plasma, el volumen en el cual se distribuye la CPK y el ritmo de desaparición de la CPK de este volumen de distribución, pudieron construirse ecuaciones exponenciales relativamente simples para representar estos flujos. Sabiendo que solo el 30 por 100 de la CPK perdida por el miocardio llega al plasma (el resto es desintegrado dentro del miocardio), se estableció la valoración de las dimensiones del infarto según la estimación de la CPK que llegaba a la circulación. Esta se comparó luego con las dimensiones del infarto estimadas examinando el corazón. Las correla-

ciones fueron netamente buenas.

Recientemente KJEKSHUS y SOBEL (54), utilizaron la CPK como índice de injuria miocárdica ya que la deplección de CPK del corazón es proporcional al tamaño del infarto estimado morfológicamente porque, a diferencia de muchas otras enzimas, la CPK cardíaca se encuentra casi exclusivamente en las células miocárdicas, y no en otros constituyentes tales como los fibroblastos o células blancas. Puesto que los miocitos comprenden solamente alrededor del 50 por 100 de las células del corazón, casi todos los cambios en la LDH o SGOT en el corazón después del infarto no se relacionan directamente con el tamaño del infarto. Subsecuentemente, estos autores fueron capaces de correlacionar la deplección miocárdica de CPK medida directamente, con la CPK liberada a la sangre, estimada de muestras seriadas de suero. Después de caracterizar de forma experimental la relación entre la deplección miocárdica de CPK (y por tanto, del tamaño del infarto) y los cambios séricos de la CPK, los datos autores estimaron el tamaño del infarto mediante muestras seriadas séricas para determinación de CPK y correlacionaron ~~as~~ estimaciones con la mortalidad y otros parámetros.

Generalmente, las elevaciones de la CPK en el suero tienen lugar entre 4 y 6 horas después del establecimiento aparente del daño miocárdico, de tal forma que los cambios subsiguientes en la actividad del CPK forman una curva de valores previsible y, en ausencia de reextensión espontánea del infarto o intervenciones fisiológicas o farmacológicas, los valores previstos se ajustan de forma razonable a los que posteriormente se presentan en la evolución del infarto. Por lo tanto, el tamaño del infarto estimado a partir de todos los valores de CPK disponibles se corresponden con el tamaño del infarto determinado previamente por las curvas computogenerales derivadas de los cambios tempranos de la CPK.

ISOENZIMAS SÉRICAS DE LDH Y DE CPK.-

Durante la última década ha existido la oportunidad de estimar la contribución y las limitaciones del empleo de isoenzimas de enzimas séricas seleccionadas para descubrir lesión miocárdica. (35, 36, 37, 55, 56). La valoración de isoenzimas de LDH ha sido muy útil para confirmar los diagnósticos clínicos o para dirigir los estudios diagnósticos. De todas maneras persiste una inercia en su aplicación clínica probablemente por lo que se consideran limitaciones de metodología. Tales

TRES VARIEDADES DE ANOMALIAS DE ISOENZIMAS LDH QUE SE ACOMPAÑAN DE ACTIVIDAD SERICA ELE- VADA DE LDH.

ANORMALIDAD DE ISOENZIMA LDH	OTRA DENOMINACION	
LDH ₁ > LDH ₂	ANOMALIA DE LDH ALFA.	<p>LESION MIOCARDICA INFARTO AGUDO MIOC. MIOCARDIOPATIA EMBOLIA PULMONAR INFARTO CORTICAL REN. ANEMIAS HEMOLITICAS</p> <p>PERNICIOSA DEFICIENCIA DE FOLATO ADQUIRIDA ENFERMEDAD VALVULAR PROTESIS VALVULAR</p>
LDH ₅ > LDH ₄	ANOMALIA DE LDH BETAGAMMA.	<p>LESIONES HEPATICAS</p> <p>HEPATITIS MEDICAMENTOS EMBOLIA PULMONAR INSUFICIENCIA TRICUSPIDE</p> <p>DERMATOMIOSITIS TRAUMATISMO MUSCUL.</p> <p>CIRUJIA CARADIOVERSION MASAJE CARDIACO</p>
TODAS LAS ISOENZIMAS DE LDH AUMENTADAS EN VALORES ABSOLUTOS, PERO NO RELATIVOS.	ANOMALIA ISOMORFICA DE LDH.	<p>TROMBOCITOSIS</p> <p>POLICITEMIA RUBRA VERA TUBERCULOSIS PRIMARIA</p> <p>NEOPLASIA</p> <p>MIELOMA ENFERMEDAD DE HODG- KIN DISEMINADA</p> <p>DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE HIPOTIROIDISMO</p>

CUADRO A·V

estudios incluyen diversas etapas: electroforesis, tinción, selección e interpretación, pero estas técnicas son un poco diferentes y no más difíciles que la electroforesis de proteínas o de lipoproteínas. Los diversos trastornos que acompañan a las anomalías de las tres isoenzimas de LDH se enumeran en el cuadro A-5.

De más valor son actualmente en la Unidad Coronaria las determinaciones de la isoenzimas miocárdica de la CPK como marcador de necrosis del músculo cardíaco.

Se ha detectado en el suero tres isoenzimas de CPK:

.- CPK-MN, isoenzima predominante en el músculo esquelético.

.- CPK-BB, predominante en el cerebro.

.- CPK-MB, que, en el hombre, se encuentra de forma casi exclusiva en el músculo cardíaco.

Aproximadamente el 15 por 100 de la CPK cardíaca es CPK-MB. El restante es MM. Muchas de las causas de elevación de actividad sérica de CPK, tales como cirugía no cardíaca, cateterismo cardíaco, inyecciones intramusculares o cardioversión eléctrica, no dan lugar a incrementos en la actividad sérica de CPK-MB o tales

incrementos son incomparablemente menores que los vistos tras el infarto agudo de miocardio. La especificidad, sensibilidad, rápida aparición y desaparición y baja actividad de base de la CPK-MB en el suero de sujetos normales son atributos que hacen de esta isoenzima un índice particularmente útil de daño miocárdico (57). Los análisis seriados de la actividad de CPK-MB parecen mejorar la estimación enzimática de la extensión del infarto de miocardio.

Una enzima microsómica, la gammaglutamiltranspeptidasa, se ha señalado que se encuentra en concentraciones anormalmente altas tras el infarto de miocardio, con actividad máxima entre el 8º y 11º días después del accidente agudo (58). GOODLEY recientemente volvió a estudiar esta enzima sérica en 64 pacientes en quienes se sospechaba infarto de miocardio y comprobó su poca sensibilidad y falta de especificidad (59).

ROSALKI y colaboradores (61) descubrieron aumentada esta enzima en pacientes que consumían alcohol, difenilhidantoína y fenobarbital, todos los cuales se sabe que provocan enzimas microsómicas, y estudiaron los tipos de isoenzimas de gamma-Glutamiltranspeptidasa plasmáticas sugiriendo que el origen de este aumento

Se halla en los microsomas hepáticos. Se ha llegado a la conclusión de que la valoración de esta enzima no tiene utilidad especial para descubrir una lesión miocárdica aguda. El aumento tardío después del infarto puede ser pertinente para estudiar la reparación del mismo, pero se necesitan estudios adicionales para comprobar el hecho.

SHAFT y colaboradores (62) examinaron la actividad de Cinasa de Piruvato (SPK Sérica en 22 pacientes con IAM. Durante los dos primeros días después del infarto, la SPK aumentó un promedio de 2,2 veces el límite superior al normal. Es una enzima de acción breve similar a GPK y GOT. Resultaba bastante específica para lesión de miocardio por cuanto era normal en la insuficiencia coronaria, en la insuficiencia cardíaca congestiva y en arritmias sin infarto. Se descubrieron valores altos en dos pacientes con dermatomiositis, y en dos con linfoma extenso. La hemólisis también puede causar un aumento notable de SPK. El aumento de esta enzima en enfermedades no miocárdicas es comprensible ya que existe en tres formas isoenzimáticas, y se descubre en varios tejidos. La isoenzima I se encuentra en los glóbulos rojos y en el hígado; la II en el riñón y la III en hígado, riñón, cerebro, leucocitos, músculo esquelético, plaquetas y músculo

cardíaco. No se han efectuado en el hombre estudios de isoenzimas de SPK en el infarto de miocardio. Esta valoración enzimática parece ser otro complemento útil para el diagnóstico temprano del infarto de miocardio. No tenemos noticia de la existencia de trabajos en los que se haya intentado correlacionar la cuantía de la elevación de la SPK con la extensión del área infartada.

KARLINER y colaboradores (63) señalaron que la actividad media de Deshidrogenasa de fosfato de aldehído glicérico en el suero (GAPDH) después del infarto agudo de miocardio era unas 3.3. veces mayor que en los controles el primer día después de aparecidos los síntomas, y seguía anormalmente alta en el 93 por 100 durante unas 48 horas. En este grupo se observaba algo más sensible que las valoraciones séricas de CPK y GOT. La GAPDH aumentaba también guardaba buena correlación con un aumento en el suero de la proporción de isoenzimas LDH-1/LDH-2, típica de infarto de miocardio; sin embargo, la GAPDH también estaba aumentada en más de la mitad de trece pacientes sin infarto de miocardio que sufrían insuficiencia cardíaca congestiva grave, con signos de corazón derecho, y en otras muchas circunstancias clínicas. Estas podían distinguirse del infarto por el análisis normal de isoenzimas LDH. Este estudio confirmó otros acerca del valor de las isoenzimas de LDH para el diagnóstico diferencial de le-

siones de miocardio, pero no demostró ventaja especial de GAPDH sobre otras valoraciones enzimáticas empleadas habitualmente.

Cabe por fin reseñar la importancia que día a día va adquiriendo el diagnóstico inmunológico en el infarto de miocardio. La presencia de anticuerpos circulantes contra el corazón humano se ha comprobado después de una pericardiotomía y después de síndromes de infarto miocárdico, en cardiopatía isquémica aguda (64) y otras diversas enfermedades del miocardio (65). DAS y colaboradores (66) señalaron que siete de ocho pacientes con estenosis hipertrófica subaórtica idiopática tenían anticuerpos contra el corazón humano, y cinco de ocho tenían anticuerpos antinucleares. Los anticuerpos circulantes se han demostrado por hemaglutinación, fijación de complemento, consumo de antiglobulina, precipitina y técnica de inmunofluorescencia (67). También puede aparecer un tipo tardío de hipersensibilidad para componentes del miocardio.

BAUER y colaboradores (64) comprobaron que la aparición de anticuerpos contra el corazón humano puede preceder a otros signos clínicos de lesiones miocárdicas. Además, los títulos elevados de anticuerpos contra el corazón humano se observaron más frecuentemente en pacien-

tes con infarto de miocardio agudo que en pacientes con insuficiencia coronaria sin infarto, y los sueros de individuos normales no contenían anticuerpos contra corazón humano. Estos autores sugirieron que la presencia de anticuerpos contra el corazón humano podría ayudar al diagnóstico diferencial de la cardiopatía coronaria y tener particular aplicación para descubrir lesiones miocárdicas mínimas cuando los resultados de otras pruebas no son concluyentes.

Los antígenos miocárdicos a los que corresponde la estimulación que produce anticuerpos contra corazón humano parecen ser antigénicamente débiles. Además, solo un número limitado de personas son capaces de producir anticuerpo contra corazón. Por lo tanto, hay una frecuencia relativamente baja (alrededor del 17 por 100) de títulos positivos en pacientes con miocardiopatía (66).

La índole de estos antígenos miocárdicos no se conoce. Experimentalmente se han preparado antisueros contra mioglobina, actina, miosina, meromiosina pesada y meromiosina ligera, así como contra otros componentes miocárdicos. Muchos de estos antisueros se han utilizado experimentalmente invitro para identificar y caracterizar estas proteínas durante su aislamiento, o para establecer

su locus dentro de las células. Se han utilizado antisueros contra mioglobina para descubrir mioglobina en el suero después de lesiones musculoesqueléticas, pero las pruebas disponibles no han sido suficientemente sensibles para descubrir mioglobina circulante que pudiera ser liberada por el corazón lesionado. A pesar de estos estudios, todavía no conocemos cuales son los verdaderos antígenos que originan la producción de anticuerpos contra el corazón.

No se ha podido demostrar el papel de los anticuerpos contra el corazón humano que se sintetizan en presencia de cardiopatía o isquemia en la patogenia de las alteraciones miocárdicas progresivas, y la insuficiencia cardíaca que muchas veces acompaña a estas enfermedades. De todas maneras, los anticuerpos contra el corazón no son simplemente una curiosidad de laboratorio. Es muy posible que tengan enorme importancia práctica. Se ha visto que tienen cierto valor para descubrir lesión miocárdica mínima en etapa más temprana que con otras técnicas en el individuo que sufre una cardiopatía isquémica clínicamente silenciosa. Puede desempeñar cierto papel también en la progresión de varias cardiopatías y también en relación con el punto crítico de la muerte repentina. Experimentalmente la función del corazón en el cobaya, el conejo y el

gato puede desorganizarse de manera aguda por absorción de anticuerpo contra miocardio para un receptor celular crítico en el corazón. Esto en alguna forma origina la liberación de diversas aminas vasoactivas. La consecuencia puede ser anafilaxia y fibrilación ventricular. Estos efectos notables se han descrito en un informe de FEIGEN y PRAGER (68) y ponen de relieve la posible importancia de estos anticuerpos.

4.- GAMMAGRAFIA.-

El infarto de Miocardio puede también detectarse y el área infartada valorarse cuantitativamente mediante el estudio con Isótopos radiactivos. Para los mismos se utilizan dos tipos de estudios:

1º.- Los performados con K^{43} , NH_3^{13} , Rb^{81} , Cs^{129} y Tl^{201} , los cuales se acumulan en las zonas de miocardio normal, objetivándose las zonas isquémica e infartada como zonas frías en las imágenes obtenidas con gammacámara. Una de las mayores desventajas de esta técnica es el fallo a la hora de hacer distinción entre infarto reciente, infarto antiguo y zonas hipoperfundidas, pero no lesionadas de forma irreversible del miocardio (69, 70, 71).

29.- Otros emisores gamma tales como el Galio⁶⁷ y el Pirofosfato de Tecnecio⁹⁹ se acumulan en las áreas de infarto reciente y dan lugar a una imagen caliente de la zona infartada. Las zonas de infarto antiguo no acumulan estos agentes y, puesto que tampoco se acumulan en el miocardio normal, se puede detectar y localizar el infarto reciente por medio de la gammagrafía miocárdica (72, 73, 74).

En algunos casos se pueden observar imágenes falsas positivas que pueden ser detectadas como tales cuando las determinaciones séricas de CPK y otras enzimas se practican de forma concomitante. De otro lado, es normal la elevación de las distintas enzimas tras la cirugía cardíaca, por lo que en estos casos la gammagrafía puede ser muy útil para la detección del infarto en estos pacientes.

La opinión más generalizada es de que las técnicas escintigráficas convencionales proveen solo ideas aproximadas acerca de la extensión del infarto de miocardio, en parte a causa de las dificultades debidas a la superposición de zonas del miocardio en un espacio bidimensional, atenuación de la radiactividad emitida y pobre resolución. Recientemente, en nuestro Departamento, se han llevado a cabo estudios a este respecto, en los

que se concluye en la buena relación entre las imágenes gammagráficas y la extensión del área de miocardio infartada calculada enzimáticamente.

La tomografía transaxial de emisión de positrones es una nueva técnica que parece probable sea idónea como método diagnóstico, y especialmente como medio para determinar cuantitativamente la extensión del infarto de miocardio (75).

La detección de isótopos de sustrato miocárdico, liberadores de positrones, tales como el C^{11} -Palmitato, permite la reconstrucción computorizada de la distribución de la captación en secciones transversas del corazón con delimitación de las áreas isquémicas o necrosadas.

La técnica puede ser de valor en la determinación de la zona del miocardio afectada durante los primeros estadios de evolución de la injuria isquémica, así como para detectar los cambios metabólicos persistentes indicadores de infarto en términos cuantitativos.

De tal manera, como hemos podido comprobar de los expuesto, son constantes los esfuerzos en el desarrollo de nuevas técnicas y en el perfeccionamiento de las

ya previamente conocidas, a fin de llegar al diagnóstico más preciso y al cálculo de la extensión del daño cardíaco en el infarto agudo de miocardio. Muchas de estas técnicas, aún en desarrollo, muestran resultados alentadores, si bien precisan de ulteriores comprobaciones. Otras de ellas presentan excesivos márgenes de error, de tal forma que su aplicación en la clínica es de escaso valor. Pero lo que parece evidente es que cualquiera de estas pruebas carecen de valor cuando se consideran de forma aislada, siendo el conjunto de los datos manejados, los que nos permitirán hacer juicio clínico exacto de la enfermedad coronaria.

5- ESTUDIO DEL CINC EN RELACION CON EL INFARTO.-

Aunque ya en 1869 aparecieron los primeros informes de RAULIN (76) demostrando la fenomenología producida por el déficit de cinc in vivo, habrían de pasar 65 años hasta los trabajos de TODD, ELVENHJE y HART (77), quienes en 1934 descubren la especial importancia del cinc como elemento nutritivo de la rata. Pero solo en 1940 con las aportaciones al conocimiento de dicho metal hechas por KEILIN y MANN (78), es cuando se comienza a vislumbrar la importancia del cinc en los sistemas enzimáticos, al determinar que este era componente esencial de la anhidrasa de los gló-

bulos rojos.

Desde entonces y hasta el descubrimiento de la segunda enzima en la que formaba parte el cinc, pasaron 14 años. En efecto, fue en 1954 cuando VALLEE y NEURATH (79) trabajando con páncreas bovino, descubrieron que la Carboxipeptidasa A pancreática contenía un átomo-gramo de cinc por mol, y así mismo, demostraron que tal cantidad de metal era crítica para la función enzimática.

En años sucesivos se han descubierto nuevas metaloenzimas, sumando en la actualidad un número aproximado de setenta, de tal forma que somos hoy día conscientes de la enorme importancia del cinc en numerosísimos procesos biológicos que requieren la participación de enzimas tales como la Alcoholdehidrogenasa hepática, Aldolasa de la levadura, Fosfatasa alcalina del E. Coli, Aminohidrolasa de AMP, Anhidrasa carbónica bovina, Carboxipeptidasa A bovina, Carboxipeptidasa B porcina, Proteasa neutra del B. Subtilis o la Termolisina del B. Thermoproteolyticus (80, 81).

Todo lo cual anteriormente expuesto da idea de la amplia distribución del cinc a través de la escala filogenética y de la enorme importancia del mismo en los diversos sistemas biológicos.

Y tal importancia se ve acrecentada si consideramos el gran número de metaloenzimas de cinc que intervienen en la síntesis de DNA y RNA.

Tal intervención ha sido plenamente demostrada en los trabajos realizados con el alga *Euglena Gracilis*:

La detención del crecimiento de *E. Gracilis* provocado por el déficit de cinc, se acompaña de diversos y notables cambios químicos (82). Está disminuida la síntesis de RNA y proteínas, se duplica el contenido celular de DNA, aumenta el volumen celular y se acumulan péptidos, aminoácidos, nucleótidos, polifosfatos y proteínas extrañas. Hay también aumento del contenido intracelular de calcio, manganeso e hierro (83,84).

En condiciones normales de suficiencia de cinc, los cultivos de *E. Gracilis* muestran un periodo de espera de cinco a seis días, seguido de un periodo de crecimiento logarítmico que continua hasta los días doce a catorce inclusive. Luego, las células alcanzan una fase estacionaria y ya no se produce más aumento de su número total (Fig-1).

Si se añade cinc a los francos carenciales, sobreviene el crecimiento celular en un plazo de veinticuatro

CRECIMIENTO DE *E. GRACILIS* EN MEDIO SIN CINC Y MEDIO CON CINC EN LA OBSCURIDAD. EL MEDIO CON CINC CONTIENE 1×10^{-5} M DE Zn^{2+} ; EL MEDIO POBRE DE CINC CONTIENE 1×10^{-7} M DE Zn^{2+}

SEGUN FALCHUK, K.H., FAWCETT, D.W., & WALCE, B.L.; J. CELL SCI., 17:57, 1975

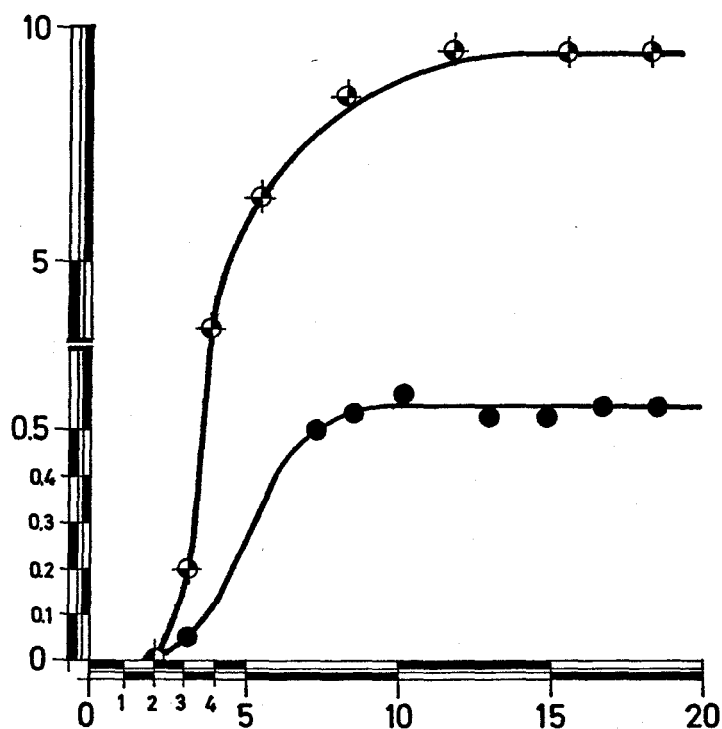


FIGURA-1

a cuarenta y ocho horas y, en pocos días, alcanzan el mismo nivel que en los frascos inicialmente suficientes, con lo que queda demostrado que el trastorno del crecimiento celular depende sola y exclusivamente del déficit de cinc.

Un análisis de las células obtenidas con suficiencia o pobreza en cinc después de trece días de cultivo demuestran un contenido casi diez veces mayor de cinc (58 contra 8 microgramos de cinc/ 10^8 células) en las primeras (84).

Las diversas fases de crecimiento normal se acompañan de cambios de la morfología celular. Durante el periodo de espera, las células que crecen en presencia de cinc son casi todas de forma oval, pero se hacen delgadas y alargadas durante las fases logarítmicas y estacionaria. Al mismo tiempo disminuye el volumen celular, probablemente por cambios en el contenido de paramilón. En contraste, las células desarrolladas en medios pobres en cinc no se alargan, sino siguen redondeadas u ovoides durante todo el periodo de crecimiento y, a diferencia de los controles, su volumen aumenta continuamente desde el periodo de espera siguiendo las fases logarítmica y estacionaria.

El estudio con microscopio electrónico demuestra en

forma sorprendente muy pocos cambios en el volumen o la estructura de los principales organitos celulares como consecuencia de la deficiencia de cinc. Puede haber cierta disminución de la abundancia de ribosomas, pero mitocondrias, cuerpos de Golgi, y retículo endoplásmico parecen normales por igual. Hecho importante, no hay cambio de la morfología nuclear. De hecho, el cambio más notable es la extraordinaria acumulación de paramilón, la forma de almacenamiento de carbohidrato de estos organismos (84).

Para definir mejor las lesiones específicas que acompañan a la deficiencia de cinc, deben estudiarse los acontecimientos que tienen lugar durante el ciclo típico de la célula eucariótica. *E. Gracilis*, aunque es eucariota, presenta las fases de crecimiento que suelen asociarse con los organismos procarióticos, o sea, de fase de espera, logarítmica y estacionaria. Sin embargo, estas fases son análogas a las fases más detalladas G_1 , S_1 , G_2 y de mitosis descritas por HOWARD y PELC (85). En este sentido, pues, *E. Gracilis* aumenta de volumen durante G_1 y también sintetiza RNA y su proteína (86). En la S la síntesis aumentada de DNA tiene por consecuencia la réplica cromosómica. Durante G_2 probablemente se forma el aparato necesario para la división nuclear y celular subsiguiente y finalmente hay la división nuclear durante la mitosis.

Todas estas etapas son sensibles a la falta de cinc. Se sabe que el cinc es un componente esencial de las polimerasas dependientes de DNA y de RNA (87, 88), y transcriptasa inversa de la polimerasa dependiente de RNA y DNA de cierto número de virus (82, 89). Se ha comprobado que es necesario para la incorporación de precursores de DNA y RNA marcados en los hígados de ratas pobres en cinc (90), embriones de pollo cultivados (91), y linfocitos estimulados con fitohemaglutinina (92). También está disminuido el ritmo de incorporación de ^3H -uridina en RNA en *E. Gracilis* pobre de cinc (84), y se necesita el metal para conservar la integridad de ribosomas de estos organismos. La estabilidad de ambos, RNA y DNA, puede requerir la presencia de cinc fijado (93). La ditisona, agente quelante que forma un complejo rojo distintivo con el cinc (80), se ha utilizado para demostrar la presencia de este metal en estructuras que intervienen en la división nuclear, y para seguir su localización en el nucleolo, el aparato del huso y los cromosomas en cada etapa de la mitosis. En otras células, los complejos de ditisonato de cinc se observan en el nucleolo y en el aparato de huso durante la profase, luego en los cromosomas durante la metafase y anafase, para volver a aparecer en el nucleolo en la telofase (94). Si estos datos son aplicables a *E. Gracilis*, el cinc pudiera de manera similar intervenir en el proceso mitótico de este organismo. En consecuencia, la participación del

cinc en la mayor parte de los acontecimientos relacionados con la división celular y con la función del ácido nucléico indican que, como ocurre con otros acontecimientos bioquímicos dependientes del cinc en el metabolismo celular, muchos procesos pudieran estar afectados cuando hay deficiencia de cinc.

Para delinear la posible existencia de una etapa en el ciclo celular de *E. Gracilis* afectada específicamente por la falta de cinc, FALCHUK y colaboradores (84) obtuvieron muestras de células en cada etapa de la secuencia de la división celular. En el caso de *E. Gracilis* el crecimiento puede sincronizarse exponiendo las células a periodos alternativos de luz, durante los cuales no tiene lugar la división celular, y de oscuridad, durante los que las células sufren mitosis. Con intervalos conocidos en el periodo de luz, las células pasan por G_1 , S y G_2 (95). Luego pueden examinarse para determinar el contenido de DNA mediante citofluorometría de flujo.

Se separaron alícuotas de células sincronizadas que disponían de cinc, para análisis del contenido de DNA en diferentes momentos, por centrifugación; se fijaron en metanol y se tiñeron con diyoduro de propidio después de suprimir el RNA por tratamiento por ribonucleasa. Las células teñidas se analizaron en un citofluorógrafo y los

resultados se dispusieron en histogramas de diversos números de células contra valores crecientes de fluorescencia celular que es una medida de contenido de DNA. Las células cosechadas después de ocho horas tienen un número menor en G_1 , mientras que el número de las que están sintetizando DNA, o sea, en fase S, aumenta. Después de 14 horas la mayor parte de las células han alcanzado G_2 como lo demuestra la duplicación de su contenido de DNA y el correspondiente desplazamiento de la imagen de fluorescencia.

La imagen obtenida para células tomadas en fase estacionaria temprana, cuando cesa la división celular, indica que la mayor parte de las células están en G_1 , con el resto en S. Este tipo contrasta con el obtenido para células pobres en cinc tomadas también en un momento en que ya no hay crecimiento. Estas células se hallan predominantemente en la interfase S/ G_2 , sugiriendo que cuando estas células que están creciendo en forma no sincrónica se privan de cinc, las que están en S no continúan pasando a G_2 , mientras las que están en G_2 no siguen pasando a la mitosis.

Más información se obtiene acerca de la falta de cinc sobre la transición de G_1 a S transfiriendo células en fase estacionaria temprana, y en medio rico en cinc, que se sabe que se hallan principalmente en fase G_1 , a un medio pobre en cinc. Hay un aumento inicial de 25 por

100 en el número de células, pero el crecimiento pronto se interrumpe. Este crecimiento puede volverse a iniciar al añadir cinc; en plazo de 24 horas después de la adición el número de células aumenta en 200 por 100. Antes de añadir el cinc, casi todas las células están en fase G_1 . Por lo tanto, la privación de cinc para las células en G_1 bloquea su progresión a S, pero esta progresión puede restablecerse dando suplementos de cinc (84).

Estos resultados demuestran que la deficiencia de cinc puede manifestarse como un bloqueo en todas las fases del ciclo de crecimiento de *E. Gracilis*. Se necesita el metal para los procesos bioquímicos esenciales, de manera que las células pasen de G_2 a mitosis, de S a G_2 y de G_1 a S. Como ya señalamos, se conocen cierto número de metaloenzimas con cinc que participan en la iniciación de la síntesis de DNA y RNA, y se ha relacionado con ello su papel en el metabolismo de las proteínas que funcionan en la mitosis. Sin embargo, hasta aquí no hay la demostración directa de que ninguna de las restricciones al crecimiento observadas en *E. Gracilis* dependa de la falta de actividad de una determinada metaloenzima con cinc. Además, hemos de recordar que, si bien se ha comprobado que una enzima determinada requiere cinc para su actividad, esta no excluye la posibilidad de que otra enzima, que no contiene

cinc, pueda catalizar también la misma reacción. Hay varios ejemplos de diferencias de composición dependientes del origen entre enzimas con funciones similares. (84).

Las enzimas pueden necesitar iones metálicos, como los de cinc, no solo como parte de su aparato catalítico, sino también como factor estabilizante estructural. Está comprobado que algunos metales también pueden servir sobre todo para regular la actividad enzimática (96). La traducción directa de información obtenida in vitro a ciertos acontecimientos que ocurren dentro de la célula no siempre resulta posible. Por ejemplo, no conocemos el grado en el cual se necesite cinc para conservar la capacidad funcional de diversas enzimas in vivo. El cinc puede ser importante en el recambio enzimático, regulando la susceptibilidad de la enzima para desintegración, o la actividad de otra enzima que cataliza la desintegración.

Una consecuencia de la falta de cinc en *E. Gracilis* es una neta acumulación por las células deficientes de otros metales que no son cinc. Al paso que estas células contienen 10 veces menos cinc que las de control, contienen cantidades netamente mayores de Mn, Mg, Fe, Ca, Ni y Cr (84). El aumento de los cuatro primeros varía de seis a treinta y cinco veces, mientras que los dos últimos solo aumentan tres veces. No conocemos el mecanismo por vir-

tud del cual tiene lugar esta acumulación, ni se ha estudiado en detalle. Sin embargo, puede ser un factor importante en cuanto a retraso de crecimiento se refiere. Muchas metaloenzimas tienen la capacidad de conservar su actividad funcional incluso después que el metal, que probablemente se halla en su centro activo ha sido sustituido por otro metal. Esto es particularmente cierto para las metaloenzimas de cinc, donde el átomo de metal no tiene que cubrir una serie de condiciones, como sufrir la transferencia de electrones dentro de unos límites específicos de potencial redox, sino que sirve más bien como un superácido general. Se ha observado, por ejemplo, que el cobalto puede invariablemente substituir al cinc para proporcionar especies de metaloenzimas activas; en varios casos el derivado resultante de cobalto en realidad es más activo que la enzima natural del cinc. Así pues, la deficiencia de cinc en *E. Gracilis*, o en otras especies, pudiera muy bien impedir la formación de una enzima esencial con cinc. Sin embargo, si la apoproteína de esta enzima es sintetizada, y esto se ha visto en el caso de la fosfatasa alcalina de *E. Coli* (97), entonces otros metales que pudieran haberse acumulado, o que normalmente se hallan dentro de la célula, podrían substituir al cinc y general una enzima activa. En consecuencia, sería muy difícil demostrar que la deficiencia de cinc afecta una enzima determinada si su actividad fuera el único parámetro examinado.

Los iones del dnc actuan como parte integral de tejidos y líquidos biológicos, y constituyen uno de los muchos mecanismos homeostáticos que regulan la actividad tisular y celular. Recientemente CHVAPIL y colaboradores (98) han revisado varios aspectos del papel del cinc protegiendo la integridad de células y tejidos. Señalando en general dos efectos sobre varias células según el tipo celular:

19.- En los linfocitos el cinc actua como un mitógeno no específico. Con unos límites estrechos de variación de la concentración de cinc en el medio de cultivo la transformación blastógena de los linfocitos, como sus mitosis, estaba muy aumentadas en comparación con el efecto de la fitohemaglutinina. La cinética del efecto de los iones de cinc sobre linfocitos cultivados indica que este metal es un mitógeno bastante debil, ya que ambos efectos se expresan principalmente después de seis días de contacto continuo entre el cinc y los linfocitos. Hecho sorprendente, solo los iones de cinc y mercurio de DNA en este sistema de cultivo, mientras que Mn, Co, Cd, Cu, y Ni, a concentraciones de 10^{-3} a 10^{-7} M fueron inhibitoras. Dados los hallazgos recientes, según los cuales tanto la polimerasa de DNA como la transcriptasa inversa son enzimas que contienen cinc, parece lógico admitir que el aumento de mitosis de los linfocitos por el cinc guarde relación

con un aumento de actividad de estas enzimas que intervienen en la mitosis celular. El ritmo de síntesis de DNA en cultivo de células de embrión de pollo aminoró al disminuir el contenido de cinc en el medio, o reducir la concentración de suero. El papel esencial del cinc en la replicación de DNA en linfocitos humanos estimulados mediante FHA se demostró añadiendo un quelante con gran afinidad por el cinc o níquel al medio de cultivo. La adición de solamente cinc o níquel al medio evita la inhibición de la incorporación de timidina por los linfocitos. Otro dato que indica la importancia del cinc para la síntesis de DNA lo presentaron HATTLER, CHVAPIL y ZUKOSKI (99), quienes comprobaron que los linfocitos aislados en animales que recibían suplementos de cinc mostraban un índice mitótico netamente mayor que cuando se exponían a Fitohemaglutinina (FHA), en comparación con los linfocitos de animales que recibían dietas de control. Un hecho similar fue observado por PHILIPS y AZARI (100). Los autores comprobaron que la transferrina de cinc añadida a cultivo sin suero de linfocitos humanos estimulados con PHG, provoca incremento de la síntesis de DNA mayor que el observado con PHG solamente. Otros complejos de cinc fueron ineficaces, por lo que los autores concluyen que el complejo de cinc transferrina desempeña un papel especial en la actividad del linfocito y el metabolismo del cinc. Más tarde veremos que lo mismo

puede ser válido para el efecto del cinc sobre otras células. Aunque todo lo conocido parece indicar un efecto directo del cinc en la actividad de la polimerasa de DNA, algunas experiencias indican el posible efecto relacionado con la membrana (101). Hasta aquí, los linfocitos parecen ser la única célula activada por suplementos de cinc.

29.- En la mayor parte de células estudiadas el contenido elevado de cinc en sistemas in vitro como in vivo inhibe varias funciones celulares. Se ha propuesto una terminología como la de inmovilización funcional, inactivación y parálisis celular (102) para describir tal efecto inhibitor del cinc. Este tipo de efecto se ha demostrado hasta aquí en células cebadas (103), plaquetas (102), macrófagos (104), leucocitos polimorfonucleares y espermatozoos (105).

A pesar de una neta heterogeneidad genética, morfológica y funcional de las células estudiadas, cabe proponer algunos mecanismos comunes para el efecto del cinc.

En principio, se proponen por lo menos tres lugares básicos de efectos del cinc a nivel de la membrana celular:

1º.- Interacción del cinc con algunos grupos funcionales de componentes intrínsecos de la membrana plasmática. Esto se refiere a la formación de grupos mercáptidos con grupos tiol de proteínas, posiblemente uniéndose a la porción fosfato de fosfolípidos, o bien a una interacción con grupos carboxilos del ácido siálico o de proteínas. Este tipo de reacción puede cambiar un cambio de fluidez de la membrana, o estabilizarla, como se ha observado en la membrana plasmática de los fibroblastos (106) y en la membrana lisosómica de los hepatocitos (101). La incorporación directa de cinc suplementario en las biomembranas se comprueba al observar que el contenido de cinc casi se duplica en la membrana lisosómica purificada de hepatocitos de animales que recibían una dieta rica en el metal (107).

2º.- Sin embargo, hay varias enzimas unidas a la membrana plasmática que controlan la estructura y función de la misma. Al respecto, sabemos que el cinc inhibe diversas formas de ATPasas. De todas formas, la correlación directa entre cierta inhibición enzimática por el cinc y la función de la membrana celular es difícil de establecer dada la complejidad del sistema de reacción (107).

3º.- Finalmente, se han supuesto varios receptores a nivel de la membrana plasmática funcionando como puerta pa-

ra transmitir la información al espacio intracelular, que en el caso de las células cebadas parecen ser unos receptores específicos para los agentes liberadores de histamina y serotonina (101, 102, 103).

Han sido descritas alteraciones en los niveles de cinc sérico en diversos procesos. Fundamentalmente, los estudios han sido realizados en procesos infecciosos (108) como la fiebre tifuidea o la hepatitis aguda, en procesos de caracter inflamatorio y en un corolario de procesos que incluyen desde el papel del cinc en la cicatrización de heridas (109) hasta la acrodermatitis enteropática (110) y síndromes por déficit agudo de cinc (111).

Durante más de un siglo se han reconocido alteraciones provocadas por la infección en el metabolismo o el contenido corporal de diversos oligorlementos. Revisiones recientes han insistido en la aparición constante, durante varias infecciones, de cambios en las concentraciones séricas y en la homeostasia metabólica de hierro, cinc y cobre (108, 112).

Las alteraciones de las concentraciones séricas de cinc durante las infecciones han sido paralelas a las del hierro sérico; las concentraciones de cinc en el suero disminuyen rápidamente y de manera apreciable en el curso

de infecciones generales, durante reacciones inflamatorias, o después de administrar endotoxina (108). VIKBLADH (113) fue el primero en señalar que las concentraciones séricas de cinc disminuían por debajo de valores normales en pacientes con enfermedades infecciosas agudas. Sus observaciones han sido plenamente confirmadas en pacientes con infecciones bacterianas, virales, de rikettsias, espiroquetas y parásitos (108, 112). Aunque los valores plasmáticos de cinc disminuyen tan rápidamente como los de hierro en el suero, la magnitud de la depresión del cinc sérico no suele ser tan grande, por cuanto las concentraciones séricas de cinc caen hasta aproximadamente un 70 por 100 de la normal, mientras que los valores de hierro típicamente disminuyen en 50 por 100 y más.

La disminución de los valores séricos de cinc después de administrar endotoxina es tan uniforme que la depresión de cinc, como la de hierro, puede utilizarse como biovaloración de la endotoxina. La depresión de los valores de cinc guarda una relación lineal con el logaritmo de la dosis de endotoxina si se administra a ratas de laboratorio en dosis no mortales (114).

Pero el estrecho paralelismo observado en el hombre entre los cambios provocados en el cinc por la infección y los valores de hierro en el suero no se aplican

a la hepatitis. Las concentraciones séricas de cinc durante la hepatitis aguda infecciosa suelen disminuir hasta valores comparables a los observados en otros tipos de infecciones agudas (115). En la hepatitis infecciosa aguda, HENKIN y SMITH (116) han comprobado que el cinc del suero se halla casi totalmente en estado difusible.

Solo cantidades muy pequeñas de cinc quedan unidas como ligandos macromoleculares a la proteína sérica. En personas normales, el 30 a 40 por 100, aproximadamente alfa-2(117), el 50-60 por 100 está unido de forma laxa a la albúmina sérica y el 1-4 por 100 circula como microligando con uno o varios aminoácidos (118). Se ha estudiado muy poco la fijación del cinc por proteínas séricas durante infecciones pirógenas agudas o estados inflamatorios. Una ligera disminución de la albúmina sérica es típica de la mayor parte de las enfermedades infecciosas, especialmente de las que se vuelven crónicas, pero las reducciones de la albúmina sérica son insuficientes para explicar los rápidos cambios del cinc sérico. Los estudios de macroglobulina alfa-2 no han demostrado cambios que pudieran explicar las concentraciones de cinc durante la infección (119).

No existen en el hígado, ni en otro tejidos, formas de almacenamiento de cinc comparables a la del hierro. De todas maneras, los datos obtenidos mediante técnicas de

cinc radioactivo y análisis directos de tejidos indican que la depresión inicial rápida de las concentraciones séricas de cinc durante la infección o la inflamación puede explicarse en gran parte por un paso acelerado de cinc desde el plasma al hígado (120). Más tarde si una infección se vuelve subaguda o crónica, el balance corporal de cinc también puede volverse negativo, por los efectos combinados de unas pérdidas mayores de cinc en la orina y sudor con una ingesta oral disminuida del metal (112). No sabemos si la absorción del cinc dietético desde la luz intestinal está afectada, o si está alterada la secreción de cinc endógeno hacia el intestino por un proceso infeccioso. Los conocimientos actuales sugieren que cuando el balance corporal se vuelve negativo, el cinc puede salir del fondo común intracelular en otros tejidos que no son el hígado. Tiene lugar un aumento neto de la excreción urinaria de cinc durante las primeras etapas de la hepatitis aguda. HENKIN y SMITH explican esta salida de cinc por la orina según sus observaciones que indican que el cinc existe en una forma muy difusible en el suero de pacientes con hepatitis; en consecuencia, se cree que microligandos de cinc con aminoácidos como cisteína o histidina pasan al filtrado glomerular y penetran en la orina en grandes cantidades (116).

Se han identificado cierto número de mecanismos específicos de control que pueden explicar los cambios observados en el metabolismo de ciertos metales, el cinc entre ellos.

Algunos de estos mecanismos parecen interrelacionados; otros actúan independientemente, pero en combinación.

Mucho de los mecanismos considerados causa de los cambios observados en el metabolismo de los oligoelementos ya han sido mencionados previamente. Incluyen cualquier cambio en el balance corporal de un oligoelemento causado por cambios de ritmo de ingreso o de eliminación del mismo. Se han observado cambios mínimos o nulos en el balance corporal del hierro o cobre durante las infecciones, al paso que los balances corporales de cinc suelen afectarse, resultando negativos. Las alteraciones de la fijación de hierro, cinc y cobre a sus respectivas proteínas específicas y no específicas fijadoras y ligandos tienen lugar durante la infección. El ritmo acelerado de síntesis hepática de ceruloplasmina parece explicar el aumento de concentración de cobre observada en el suero. En contraste, la pronta desaparición de cinc y de hierro del suero parece tener lugar sin cambio importante concomitante de la concentración de sus respectivas proteínas

fijadoras. Por otra parte, en enfermos de hepatitis infecciosa se han observado que los valores de hierro sérico aumentan hasta concentraciones que prácticamente saturan la capacidad de fijación de hierro de las proteínas séricas; al mismo tiempo, la mayor parte del cinc sérico parece existir en forma ultrafiltrable (116).

Las alteraciones en la distribución corporal de oligoelementos durante una infección suelen depender de procesos fisiológicos, o patológicos, o de una combinación de ambos. El flujo acelerado de hierro y cinc penetrando en el hígado, y la salida del hígado aumentada del complejo cobre-ceruloplasmina parecen representar respuestas fisiológicas iniciadas por acción de un mediador endógeno leucocitario (120).

Por otra parte, la acumulación de oligoelementos en zonas de inflamación o el escape de elementos de células necrosas representan ejemplos de causas patológicas de redistribución de oligoelementos corporales durante la infección. No se explica la propensión del galio a acumularse dentro de unas zonas de infección localizadas, pero permite el empleo de técnicas de Ga⁶⁷ intravenoso para descubrir y localizar exudados inflamatorios dentro de tejidos corporales, en especial los huesos.

Es posible que la captación de oligoelementos por microorganismos que están proliferando puede explicar, en parte al menos, algunos de los cambios de concentración observados en líquidos corporales. Esta posibilidad se ha demostrado bien por la captación de vitamina B₁₂, que contiene cobalto, por las tenias de los peces en cantidades que hacen que el huésped sufra carencia de este nutriente. (108). Este mecanismo se ha utilizado para explicar la anemia megaloblástica en pacientes infectado por dicho parásito. No obstante, desconocemos en la actualidad si dicho mecanismo puede ser válido en las alteraciones del cinc.

Según señala WEIMBERG (121), las temperaturas corporales elevadas, que permiten el crecimiento normal de patógenos suelen interferir con la formación de compuestos microbianos que transportan hierro y toxinas. La limitación provocada por la fiebre del hierro (y también quizá de cinc) para crecimiento microbiano y para síntesis de toxina favorece la supervivencia del huésped.

Aunque se necesitan oligoelementos para el crecimiento y reproducción de bacterias, hongos y parásitos, la cantidad existente de hierro y cinc necesaria para un buen crecimiento de gérmenes patógenos dentro del huésped

no podría explicar la magnitud de la hipoferrremia y la hipocincemia observadas.

Otro mecanismo para explicar los cambios de oligoelementos en enfermedades infecciosas es la posibilidad de que algunos sean manifestaciones secundarias de respuestas hormonales que tienen lugar durante la infección. Al respecto, muchas de las hormonas principales intervienen en alguna forma en la respuesta del huésped a la infección. Todo proceso infeccioso puede causar aumento de secreciones de glucocorticoides y mineralocorticoides, ACTH, hormona de crecimiento, hormona antidiurética, hormonas tiroideas, y hormonas glucorreguladoras incluyendo insulina, glucagón y catecolaminas.

Aunque se han descrito muy detalladamente respuestas hormonales en el hombre o animales de experimentación, es poco lo que sabemos acerca de como tales cambios hormonales pudieran contribuir a los cambios observados en el metabolismo del cinc durante la infección.

Por otra parte, recientemente se ha observado que una sustancia con propiedades de tipo hormonal es liberada por los glóbulos blancos fagocitantes hacia el suero durante enfermedades infecciosas. Esta sustancia se ha de-

nominado MEDIADOR LEUCOCITARIO ENDOGENO (LEM), y sus acciones sobre el hígado tienen efectos directos e importantes sobre el metabolismo del hierro, cinc y cobre.

De hecho, el mediador leucocitario endógeno es una oligoproteína termolábil de peso molecular relativamente bajo, similar o quizás idéntica al pirógeno endógeno. El pirógeno endógeno es liberado hacia el suero por los leucocitos fagocitantes, y se sabe que inicia una respuesta febril por su acción sobre los centros reguladores de la temperatura a nivel del hipotálamo. El mediador leucocitario endógeno, por otra parte, ejerce sus efectos principales sobre el hígado, pero también puede estimular la liberación de células fagocíticas por la médula ósea (123). Estos efectos múltiples deben atribuirse al pirógeno endógeno si el mediador leucocitario endógeno resulta ser dicho pirógeno endógeno. Se ha comprobado que el mediador leucocitario endógeno circular con el suero sanguíneo y de los animales de experimentación durante infecciones febriles o estados inflamatorios (122). El mediador leucocitario endógeno también es liberado in vitro por leucocitos polimorfonucleares, macrófagos o monocitos que han sido activados estimulándolos para que inicien actividad fagocítica (123).

ESQUEMA DE LOS EFECTOS PRINCIPALES DEL MEDIADOR LEUCOCITARIO ENDOGENO (LEM) SOBRE LAS CELULAS HEPATICAS: RITMO ACELERADO DE TRANSFERENCIA DE HIERRO, CINC Y AMINOACIDOS A TRAVES DE LA MEMBRANA CELULAR Y SINTESIS ESTIMULADA DE PROTEINAS REACTANTES DE FASE AGUDA.

EFECTOS DUALES DE LEM SOBRE HEPATOCITOS

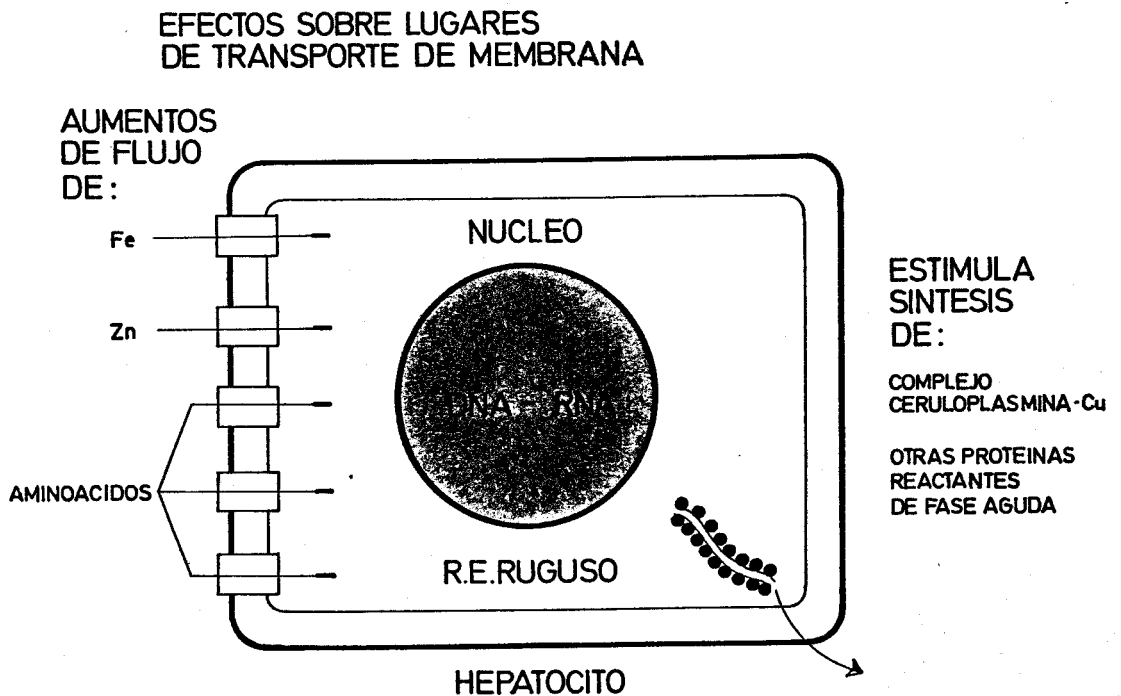


FIGURA-2

Como puede verse en la figura 2, el mediador leucocitario endógeno ejerce dos tipos de acción sobre los hepatocitos. La acción inicial sobre el hígado parece estar dirigida a lugares de transporte de las membranas de superficie del hepatocito. El mediador estimula las células hepáticas para que capten cinc, hierro y gran número de aminoácidos libres desde el suero (123). No sabemos si el mediador leucocitario estimula la aceleración del transporte en la membrana de diversas sustancias, por acción directa sobre la membrana del hepatocito o por algún efecto intracelular sobre los mecanismos moleculares de la célula. Sin embargo, el mediador leucocitario endógeno no parece ejercer sus efectos activando la adenilciclase o aumentando la formación de monofosfato cíclico de adenosina (cAMP) (122).

Al estimular un flujo acelerado de diversas sustancias penetrando en el hígado, el mediador leucocitario endógeno no parece funcionar como una proteína fijadora o transportadora de metal estableciendo enlaces con el cinc o con el hierro (120).

Por otra parte, quizás resulte instructivo el hecho de que los neutrófilos producen lactoferrina y mediador leucocitario endógeno. Estas proteínas no son idénti-

cas, como lo demuestran sus pesos moleculares netamente diferentes; pero es posible que se complementen una a otra en sus mecanismos de acción (122).

Si la lactoferrina es liberada de leucocitos que están fagocitando, puede funcionar como proteína de transporte ayudando al desplazamiento del hierro desde el suero hasta el interior del hígado y de los tejidos; al mismo tiempo, el mediador leucocitario endógeno parecería contribuir con un mecanismo de señal de tipo hormonal que actúa sobre receptores de membrana de la célula hepática acelerando la penetración de hierro y de cinc en las células.

Además de estimular la captación hepática de cinc y de hierro desde el suero, el mediador leucocitario endógeno, en una segunda serie de acciones sobre las células hepáticas, estimula una síntesis acelerada de RNA nuclear y ribosómico (122), y hace que el retículo endoplasmático rugoso de las células acelere su síntesis de diversas proteínas de fase reactante aguda (123). Estas proteínas son producidas por el hígado y liberadas hacia el suero. Una aceleración del ritmo de síntesis y de liberación de ceruloplasmina, representa un ejemplo de una respuesta de síntesis proteínica de este tipo, que tiene lugar como respuesta a la inflamación por parte del huésped, y que se produce después de inyectar mediador leucocitario endógeno en un animal de expe-

rimentación normal (124).

Aunque el mediador leucocitario endógeno actúa sobre el hígado de manera similar a como lo hace una hormona, parte de su capacidad para estimular la síntesis de proteína reactante de fase aguda por las células hepáticas parece depender de la presencia permisiva de los corticoides suprarrenales. Estas últimas acciones del mediador leucocitario endógeno, que intervienen estimulando un ritmo acelerado de síntesis proteínica parecen dirigidas primariamente a los mecanismos moleculares dentro del núcleo del hepatocito y de su retículo endoplásmico rugoso (122).

En este conjunto dual de acciones, el mediador leucocitario endógeno parece indicar cambios en el cinc y el hierro, y explicaría, en parte, la redistribución de estos elementos desde el suero hacia el interior del hígado. Empezando al mismo tiempo, los efectos nucleares y endoplásmicos del mediador leucocitario endógeno se dirigen a mecanismos de síntesis proteínica que explicarían la liberación ulterior de ceruloplasmina y cobre por el hígado, lo cual, a su vez, originaría sus concentraciones elevadas en el plasma durante situaciones de infección o inflamación.

No sabemos con seguridad por qué motivo los cambios de los oligoelementos tienen lugar tan bruscamente, y de

forma tan obligada, al comienzo de cualquier enfermedad infecciosa generalizada. Es posible que estos cambios contribuyan en alguna forma a la defensa del huésped.

A este respecto, se necesitan hierro y otros oligoelementos para el crecimiento, las funciones metabólicas, la producción (121,125,126) de toxinas y la proliferación óptima de microorganismos invasores. De hecho, muchas bacterias y hongos sintetizan sideróforos que les permiten establecer competencia favorablemente con las proteínas séricas fijadoras del hierro y las células corporales para adquirir el metal que necesitan. El aumento de concentraciones de transferrina y lactoferrina libre les ayuda a reducir al mínimo esta amenaza (126).

Utilizando mecanismos iniciados por el mediador leucocitario endógeno, que entran en juego cuando las células fagocíticas del huésped son activadas, el huésped es capaz de disminuir la concentración de hierro en el suero y aumentar la cantidad de transferrina insaturada. Estos cambios disminuyen la cantidad de hierro disponible para los invasores bacterianos o micóticos y hacen más difícil su proliferación óptima.

Las proteínas reactantes de fase aguda han de tener alguna finalidad o papel que desempeñar en las reacciones

defensivas del huesped, ya que son sintetizadas en cantidades importantes durante infecciones agudas, y requieren grandes cantidades de aminoácidos libres y energía metabolizable para permitir su formación. El complejo cobre-ceruloplasmina posee actividades enzimáticas y oxidativas que pueden contribuir a las funciones defensivas del huesped. También se ha comprobado que las concentraciones elevadas de cobre pueden ayudar a perturbar la proliferación bacteriana (122).

No conocemos bien el motivo de la disminución de las concentraciones séricas de cinc. La deficiencia de cinc en el hombre se ha relacionado con un aumento de frecuencia de infecciones crónicas (127). Además, los leucocitos neutrófilos normalmente contienen grandes cantidades de cinc, y aumentan netamente su contenido en fosfatasa alcalina cuando son movilizados por una enfermedad infecciosa (128). El cinc puede desplazarse penetrando en el hígado para cubrir necesidades de cofactor o sustrato, con el fin de acelerar la producción de ácidos nucleicos y de las metaloenzimas del cinc. Tales enzimas existen en gran número y algunas, como la fosfatasa alcalina, pueden tener un papel todavía no conocido en las funciones defensivas del huesped. Con el mediador leucocitario actuando como estímulo, los hepatocitos pueden captar cantidades adicionales de cinc

para cubrir sus necesidades de producción acelerada de proteínas séricas y enzimas celulares (129).

Así pues, células fagocíticas del cuerpo pueden iniciar un mecanismo de tipo hormonal cuando son activadas por microorganismos invasores, toxinas o agentes flogísticos. Lo hacen liberando sustancias mediadoras que van a parar al suero y actúan sobre tejidos distantes. Mientras el pirógeno endógeno circula hacia las regiones hipotalámicas del cerebro para iniciar la respuesta febril, el mediador leucocitario endógeno desencadena su acción sobre el hígado logrando que aumente la captación de cinc y de hierro del suero, y su ritmo de síntesis de ceruloplasmina y otras proteínas reactantes de fase aguda. La importancia y la amplitud de este mecanismo de señales solo está empezando a comprenderse; La liberación de mediador leucocitario endógeno desencadena la participación de por lo menos tres oligoelementos esenciales, hierro, cinc y cobre, en respuesta del huésped contra los microorganismos invasores. Como esta señal se origina en las células fagocitarias a las cuales corresponde establecer contacto inicial con gran variedad de micrororganismos invasores, las acciones del mediador leucocitario endógeno pueden considerarse como mecanismo primario (pero inespecífico) de defensa de huésped (122).

En 1963 se realizaron las primeras observaciones acerca de una enfermedad producida por déficit de cinc en el hombre. PRASAD y colaboradores describieron un síndrome consistente en anemia ferropénica, hepatoesplenomagalia, enanismo e hipogonadismo en algunas tribus nómadas egipcias en las que demostraron un déficit crónico de cinc. El síndrome completo incluía trastornos del gusto y del olfato (130).

Durante los últimos 15 años se ha reconocido déficit de cinc en enfermedades crónicas del hígado, síndrome de mal absorción, anemia de células falciformes y en pacientes con debilidad crónica o en aquellos otros con nutrición intravenosa durante varias semanas.

También los dermatólogos han mostrado un interés especial por este metal. El primer desorden de la piel que se asoció con déficit de cinc fue la paraqueratosis porcina (131). Por otra parte se ha comprobado que el cinc acelera la curación de las heridas en aquellos pacientes deficitarios. No obstante, uno de los avances más apasionantes en la patología de la piel es el conseguido en el tratamiento de la Acrodermatitis Enteropática.

La acrodermatitis enteropática es un desorden raro

autosómico recesivo que se inicia de forma insidiosa en la temprana infancia. Es una enfermedad seria que afecta particularmente la piel, el pelo y el tracto gastrointestinal. En su forma aguda las lesiones son njas y vesiculopustulares, pero cuando el paciente se encuentra en una fase crónica, la piel es seca, eritematosa y áspera, y las lesiones son psoriasiformes. Es frecuente la sobreinfección de estas lesiones. El pelo crece lentamente y, en ocasiones existe alopecia completa con pérdida de cejas y pestañas. La diarrea también es hecho característico de la enfermedad, aunque en ocasiones está ausente. Existe retraso del crecimiento y a menudo, lasitud y torpor metal (132). El proceso progresa si no se trata, y con frecuencia podía ser fatal antes de que fuera descrito su tratamiento con diodoquina (di-iodohidroxiquina) por SCHOLOMOWITZ (133) Se requiere tratamiento continuo y a grandes dosis (hasta 6 gramos / día). El mecanismo de acción de la diodoquina es desconocido. Se ha sugerido que su acción podría ser debida a competición entre la diodoquina y un metabolito tóxico del triptófano (134), o bien podría actuar como un portador de cinc a través de la mucosa intestinal. En favor de esta última teoría está el hecho de que un caso descrito por NELDNER y HAMBRIDGE (135), la administración de diodoquina de asoció con una elevación en el cinc sérico aunque el nivel no llegó a hacerse normal.

El uso del cinc en la terapéutica de la acrodermatitis enteropática fue descrito por vez primera en 1973 por BARNES Y MOYNAHAN (136). Comprobaron estos autores en un caso grave de esta enfermedad con intolerancia a la lactosa, que la dicta del paciente era muy deficiente en cinc, lo que, a su vez se asociaba con bajos niveles séricos del mismo. Los síntomas mejoraron drásticamente con la administración de suplementos orales de cinc. Hubo regresión -- completa de las lesiones dérmicas a el plazo de un mes y, posteriormente, crecimiento de pelo normal. Todo ello se asoció con la recuperación de niveles séricos de cinc normales.

Posteriormente, estos hallazgos fueron confirmados por MOYNAHAN en nueve pacientes con acrodermatitis enteropática, todos los cuales mejoraron rápidamente con el tratamiento con cinc (137).

Consideró este autor que la base del desorden resultaba del déficit o ausencia de una enzima, oligopeptidasa, con sobreproducción de oligopéptido. Este último quelaría el cinc de la dieta, dando lugar a un compuesto insoluble e inutilizable. La diodoquina podría actuar por un mecanismo competitivo con el cinc, para combinarse con el oligopéptido, debido a la mayor afinidad de este

último por la diodoquina que por el metal.

De cualquier manera, lo que parece claro es que la enfermedad se asocia con niveles de cinc sérico bajos y se corrige con la administración oral de cinc. Los estudios de absorción llevados a cabo por LOMBECK, y colaboradores ponen de manifiesto una disminución de la misma y no un incremento de la eliminación de cinc por la orina o las heces (138). No se sabe aún si la baja tasa de absorción es primaria o secundaria a los cambios en la mucosa intestinal, transporte defectuoso o un defecto enzimático.

Cuando se encontraron niveles de cinc sérico disminuidos en pacientes con úlceras crónicas de las piernas (139), pareció lógico ensayar la terapéutica con suplementos de cinc en estos pacientes. La reposición del cinc hasta niveles normales produjo mejoría y aceleramiento de la curación. No se demostraron ventajas en el grupo no deficitario. No obstante, GRAVES e IVE (140) no pudieron demostrar diferencias significativas entre un grupo tratado con cinc y otro con placebo. Estos autores no hicieron determinaciones paralelas de cinc sérico, lo cual puede explicar las discordancias con los trabajos previos.

Recientemente se ha utilizado con éxito el cinc en el tratamiento del acné. Se desconocen los mecanismos de actuación (141).

Los pacientes con enfermedades extensas del intestino delgado, resecciones o fístulas pueden tener una deficiencia latente de cinc, la cual se pone de manifiesto cuando son alimentados por vía parenteral durante largo tiempo. KAY y TASMAN-JONES comunicaron el caso de cuatro pacientes con desórdenes diversos del tracto gastrointestinal que tras dos a cinco semanas de sobrealimentación intravenosa, desarrollaron un cuadro de aletargamiento, depresión, rash facial, alopecia y diarreas (111). El rash se localizó en los pliegues nasolabiales y más tarde se convirtió en lesiones bullosas o pustulares en rostro, manos y pies. Los niveles de cinc sérico eran muy bajos y en todos los casos la administración oral o intravenosa de cinc se siguió de rápida mejoría.

Recientemente PRASAD y colaboradores (142) han provocado un déficit experimental de cinc en cuatro voluntarios a los que privó de cinc dietético. Como era de esperar, en todos ellos se produjo un balance negativo de cinc. Hubo alteraciones en la piel, pérdida de peso y disminución de la proteína total y del colágeno. Se vieron también disminuciones en la actividad de enzimas

dependientes del cinc tales como fosfatasa alcalina y lactodeshidrogenasa sérica. Estos cambios regresaron al proporcionar nuevamente suplementos de cinc.

Dado el elevado contenido de cinc en los islotes pancreáticos de LANHERHANS, y la prolongación de acción de la insulina mediante el cinc (149), se ha buscado una posible relación entre cinc y diabetes. En pacientes con diabetes sin proteinuria se observó que la eliminación urinaria de cinc era más alta que en normales y se han señalado concentraciones plasmáticas de cinc más elevada que en individuos normales y que la concentración es progresivamente mayor conforme avanza la enfermedad(150). Recientemente ATKINSON ha probado una disminución de los niveles de cinc sérico en pacientes afectos de obesidad extrema (151).

Desde los trabajos en 1956 de WACKER, ULMER y VALLEE (80) en los que reconoce el descenso de los niveles séricos de cinc durante el infarto agudo de miocardio, se han publicado varias comunicaciones en las que se confirman estos datos (139 y 143). En 1976 LOW e IKRAM (144) examinaron en un estudio clínico el valor de las determinaciones seriadas de cinc en plasma en el contexto de una Unidad Coronaria. Demuestran los autores un descenso del cinc en los pacientes con infarto agudo de miocardio durante los tres primeros días, mientras que los pacientes con angor pectoris o dolor torácico de otra etiología no mostraron varia-

ciones significativas. En pacientes con infarto agudo de miocardio hubo buena correlación entre el valor mínimo de cinc plasmático y el pico máximo de enzimas plasmáticas, y, muy especialmente en el de la lacticodeshidrogenasa. Así mismo pudo correlacionarse en la presencia de arritmias o shock cardiogénico, factores todos ellos determinantes del pronóstico a corto y largo plazo. Por dicho descenso del cinc sérico y por la acción de este metal sobre la síntesis de ácidos nucleicos, se ha especulado sobre la posibilidad de un efecto beneficioso del aporte de cinc en el curso del infarto de miocardio.

HIPOTESIS DE TRABAJO.-

En esta tesis doctoral se tratará de evaluar la utilidad de las determinaciones séricas de cinc para distinguir los pacientes con infarto agudo de miocardio de aquellos otros ingresados en la Unidad Coronaria por otros motivos incluidos el angor pectoris. En segundo lugar, se realizará estudio de correlación entre el cinc sérico y otros índices bioquímicos diagnósticos y pronósticos usados de forma habitual en nuestro medio para la evaluación del infarto agudo de miocardio. Y finalmente se efectuará tal estudio de correlación entre dicho metal y los patrones bioquímicos antes indicados en diverso grupos de pacientes con factores de riesgo de cardiopatía isquémica (diabetes, obesidad, hiperlipemia e hipertensión arterial durante el infarto agudo de miocardio.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se ha realizado sobre 98 enfermos ingresados en la Unidad Coronaria del Hospital Universitario de Sevilla, de la Facultad de Medicina de Sevilla, y 31 controles. 59 de los pacientes ingresados presentaban IAM y 39 habían ingresado por alguna otra razón, cuya descripción detallada realizamos en el cuadro B-1.

En el grupo de pacientes, 66 fueron varones y 32, mujeres. Las edades oscilaron entre 35 y 90 años. La edad media de este grupo fue de 62 años con una desviación standard (D.S.) igual a \pm 10.69. En el grupo control había 16 varones y 15 mujeres con edades comprendidas entre 26 y 81 años, con una media de 55.09 años y una D.S. de \pm 13.98.

De los 59 pacientes con IAM, 27 eran diabéticos y los restantes 32 no lo era. También 27 de ellos tenían hipertensión arterial conocida previamente a su ingreso o identificada de forma constante durante su estancia en la Unidad Coronaria, mientras que los 32 restantes eran normales en cuanto a este parámetro. La obesidad estaba presente en 18 casos de IAM, mientras que los 41 pacientes restantes no tenían sobrepeso. 23 eran hiperlipidémicos, manteniendo los restantes 36 niveles séricos normales de lípidos totales, colesterol y triglicéridos y 37 eran fumadores de más de 10 cigarrillos al día, mientras

ENFERMEDADES EN PACIENTES SIN INFARTO AGUDO
DE MIOCARDIO INGRESADOS EN LA UNIDAD CORONARIA

ANGOR PECTORIS	18
BLOQUEO A-V DE DIVERSO GRADO	7
INTOXICACION DIGITALICA	4
EMBOLISMO PULMONAR	3
ARRITMIAS	3
INSUFICIENCIA RENAL CRONICA	1
PERICARDITIS AGUDA	1
MALFUNCION DE MARCAPASOS	1
NEUROSIS	1
TOTAL	39

TABLA-I

DISTRIBUCION DE LOS FACTORES DE RIESGO

DIAG. F.R.	I.A.M	A.P.	BLQ.	E.P.	I.D.	ARR.	PER.	M.M.	NER.	I.R.C.
DIAB.	27	7	1	1	-	1	-	1	-	-
HPT.	27	4	2	-	-	-	-	-	-	1
OB.	18	4	-	-	-	1	-	-	1	-
HLP.	23	8	-	-	-	-	-	-	-	-
TAB.	37	16	1	-	-	2	1	-	-	-

DIAG.	DIAGNOSTICO	F.R.	FACTORES DE RIESGO
DIAB.	DIABETES	HPT.	HIPERTENSION ARTERIAL
OB.	OBESIDAD	HLP.	HIPERLIPEMIA
TAB.	TABAQUISMO	I.A.M.	INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO
AP.	ANGOR PECTORIS	BLQ.	BLOQUEOS
E.P.	EMBOLISMO PULMONAR	I.D.	INTOXICACION DIGITALICA
ARR.	ARRITMIAS	I.R.C.	INSUFICIENCIA RENAL CRONI.
PER.	PERICARDITIS	M.M.	MALFUNCION DE MARCAPAS.
NER.	NEUROSIS		

TABLA-II

que los restantes 22, consumían menos o no eran fumadores.

De los 39 pacientes sin IAM, 11 eran diabéticos, 7 tenían hipertensión arterial, 8 eran hiperlipémicos y 6, obesos. 20 de ellos fumaban más de 10 cigarrillos diariamente.

Las características antes dichas de los pacientes se resumen en las tablas I y II.

Para el diagnóstico de infarto Agudo de Miocardio, se siguieron los criterios clínicos, electrocardiográficos y enzimáticos comunmente aceptados.

Los criterios clínicos seguidos en la valoración del dolor fueron los siguientes:

- 0 - No dolor.
- 1 - Dolor no típicamente coronario.
- 2 - Dolor típicamente coronario de menos de treinta minutos de duración.
- 3 - Dolor típicamente coronario de más de treinta minutos de duración.

El Electrocardiograma se valoró de acuerdo con los criterios adoptados por la American Heart Association como sigue:

- 0 - Electrocardiograma normal.
- 1 - Alteraciones de la repolarización de tipo isquémico sin evolución de las mismas sugestiva de Infarto Agudo de Miocardio.
- 2 - Alteraciones de la repolarización de tipo isquémico con evolución sugerente de Infarto Agudo de Miocardio, durante su estancia en la Unidad, pero sin datos seguros patológicos (ausencia de onda "Q" patológica)
- 3 - Alteraciones de la repolarización de tipo isquémico con evolución sugerente de Infarto Agudo de Miocardio y con presencia de necrosis (ondas "Q" patológicas). En estos casos se precisó la localización de la necrosis distribuyéndose en tres grupos: Anterior, posterodivagmático y mixto (anterior y posterodivagmático).

La evolución enzimática se valoró con los siguientes criterios:

- 1 - Sin movimiento enzimático.
- 2 - Elevaciones enzimáticas de valor dudoso.
- 3 - Elevaciones enzimáticas siguiendo las típicas curvas de Infarto Agudo de Miocardio.

En este estudio enzimático se realizaron las medicio-

nes de la Fosfocinasa de Creatina (CPK) y Lactodeshidrogenasa sérica (LDH).

La CPK se determinó mediante la técnica de BERGMEYER y sus valores se expresaron en mU/ml. El valor normal para nuestro Laboratorio fue de 0 a 50 mU/ml. Las determinaciones de CPK se realizaron cada seis horas durante el primer día del ingreso y una vez al día en los siguientes.

La LDH se determinó mediante la técnica de WEOBLESKY y LA DUE y sus resultados se expresaron en mU/ml, con su valor normal máximo de 240 mU/ml. Las determinaciones se realizaron diariamente durante la estancia del paciente en la Unidad Coronaria.

CUANTIFICACION DEL AREA DE NECROSIS.-

Para la cuantificación del área de necrosis hemos considerado:

- .- Cuantificación enzimática, para la que se emplea comúnmente la CPK.

Puesto que para la cuantificación por medio de la CPK es preciso conocer toda la curva de la elevación de dicha enzima y ello no fue posible en una buena parte de

los casos debido a que el ingreso en la Unidad Coronaria no fue lo suficientemente rápido desde el comienzo del episodio agudo, optamos por recoger como signo indirecto, siguiendo a muchos autores, el " pico de la CPK ", es decir, el valor máximo obtenido a lo largo de la evolución durante la estancia del paciente en la Unidad Coronaria. A fin de que este valor fuera lo más exacto posible, se repitieron las determinaciones durante las primeras veinticuatro horas de estancia en la Unidad.

DETECCION DE LAS COMPLICACIONES.-

Todos los enfermos estuvieron monitorizados y vigilados estrechamente durante toda la estancia en la Unidad Coronaria con el objeto de detectar y corregir en lo posible las temidas complicaciones del Infarto Agudo de Miocardio. Las arritmias las clasificamos, siguiendo los criterios comunmente aceptados, en SUPRAVENTRICULARES, VENTRICULARES Y BLOQUEOS. En cada caso se consignaron todas las arritmias que presentó el paciente.

Por otro lado, se consignó si los pacientes presentaron alguna complicación del tipo FALLO DE BOMBA, entendiéndose como tal la presencia de Insuficiencia Derecha o Izquierda o el Shock Cardiogénico.

La insuficiencia ventricular izquierda se clasificó en grados según los siguientes criterios:

- 0 - Sin síntomas ni signos de insuficiencia ventricular izquierda.
- 1 - Crepitantes escasos en bases y/o signos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda hasta edema intersticial y/o ritmo de galope protodiastólico o de sumación.
- 2 - Crepitantes en dos tercios inferiores de ambos hemitorax y/o signos radiológicos de insuficiencia ventricular izquierda hasta edema alveolar.
- 3 - Signos y síntomas de edema agudo de pulmón.

La insuficiencia ventricular derecha se clasificó también en grados según los siguientes criterios:

- 0 - Ningún signo o síntoma.
- 1.- Ingurgitación yugular a 45° y/o presión venosa central mayor o igual a trece centímetros de agua.
- 2 - Los criterios del apartado anterior más hígado de éstasis con reflejos hepatoyugular positivo.
- 3 - Lo anterior con hígado de éstasis a más de seis centímetros y edema hasta el anasarca.

Se consignó así mismo la presencia de shock cardiogénico. Para hacer este diagnóstico exigimos el siguiente cuadro clínico.

Hipotensión de menos de 90 mm de Hg de sistólica junto con signos de hipoperfusión (oliguria de menos de 20 cc de orina en la hora, trastornos de conciencia y acidosis metabólica) de más de una hora de duración, una vez corregidos los posibles factores desencadenantes, como las arritmias o un estado hipovolémico. En todos los casos se descartaron otras posibles causas de shock distintas del fallo miocárdico agudo.

En el protocolo de cada caso se hizo constar si murió en la Unidad Coronaria o pudo ser dado de alta, así como el tiempo conocido de supervivencia tras el accidente agudo por revisiones posteriores.

.- DETERMINACION DEL CINC SERICO..-

Su sangre fue extraída el primero, segundo y tercer día de estancia en la Unidad, en jeringa de plástico, evitando la hemólisis y contaminación por metales.

La determinación analítica del cinc se llevó a cabo en un espectrofotómetro de absorción atómica.

BECKMAN Mod 1233 equipado con cabeza de mechero tipo
BURNER AUTOLAM II y registrador OMNISCRIBE.

Los parámetros instrumentales fueron los siguientes:

a).- En el espectrofotómetro:

.- Longitudes de onda.

Línea de resonancia del Zn -- 2138

Línea de resonancia del Co -- 2407

.- Posición de rendija -- 5

.- Intensidad de la corriente del sistema emisor (Cátodo hueco de Zn) -- 8 mA.

b).- En el registrador:

.- Expansión de la escala - IX.

.- Tiempo de respuesta - Posición 16 (4 segundos tiempo constante).

.- Velocidad del papel - 50 mm/minuto.

c).- Gases de combustión:

.- Aire: Presión, 30 psi; flujo, 9.

.- Acetileno: Presión, 8 psi; flujo, 9

Reactivos

I).- Solución madre de Zn: Solución acuosa de Zn de 2000

microgramos/mililitro.

II).- Acationox: Detergente no iónico libre de metales.

III).- Solución diluyente: Solución acuosa de Acationox 1/50 (v/v). Se obtiene a partir de la solución II por dilución con agua exenta de metales.

IV).- Solución diluida de Zn: Solución de Zn de 1000 microgramos/100 ml., preparada a partir de la solución I, mediante dilución con la solución III.

V).- Soluciones patrón de trabajo: Soluciones de Zn de 30, 60, 90, 120, 150 y 180 microgramos /100 mililitros, obtenidas todas a partir de la solución IV por dilución adecuada con solución III.

Material de trabajo

El material de trabajo ha sido de vidrio neutro, lavado con ácido nítrico y enjuagado sucesivas veces con agua exenta de metales.

Técnicas analíticas.-

A).- Preparación de las muestras:

1.- Sueros: Las especies, una vez separadas y totalmente exentas de hemólisis, se diluyen a 1/2

(1 ↓ 1) con Solución III.

B).- Calibración: Para llevarla a cabo la realizamos con patrones acuosos. Llevamos a la llama las Soluciones V, con los que, fijada la longitud de onda en λ igual a 2138 A, se obtienen diferentes picos proporcionales a las cantidades de cinc que contengan cada una de ellas. A partir de la altura de estos picos se construye la línea de calibración.

C).- Análisis: Una vez preparadas, las muestras se llevaron a la llama registrándose las alturas correspondientes en una longitud de onda igual a 2138 A. Una cualquiera de las mismas se midió en la longitud de onda correspondiente a la línea de resonancia del Cobalto λ igual a 2047 A. El pico obtenido de esta forma, representante de la absorción inespecífica, se sustrae a los picos obtenidos con los demás sueros en la longitud de onda 2138 A, obteniendo así la altura real de los mismos.

D).- Determinación de los valores: Los datos obtenidos se llevaron a la línea de calibración, de donde se obtuvo el valor de cinc de cada uno de los sueros. Tales valores se expresan como microgramos de cinc /100 mililitros de suero.

El estudio estadístico se realizó mediante el Test de la T de Student y coeficiente de correlación lineal.

RESULTADOS

Se han medido los niveles de cinc sérico durante el episodio agudo de infarto de miocardio en 59 pacientes. Durante el primer día el nivel medio fué de 92.0336 microgramos/100 cm³ con una desviación standard de \pm 7.2625 con un rango entre 80 y 109.(Tabla III).

El segundo día (Tabla IV) se observa un descenso en los niveles séricos de cinc hasta valores medios de 82 microgramos/100 cm³ \pm 7.3045 con un rango entre 71 y 103.

Este descenso es aún más ostensible durante el tercer día de evolución del infarto, siendo el valor medio de 74.6206 \pm 8.7154 microgramos/100 cm³ y un rango de 61 a 100. (Tabla V).

Tales cambios en los niveles de cinc sérico durante el IAM contrastan con la ausencia de los mismos en los pacientes ingresados en la Unidad Coronaria por causas distintas. En estos, los niveles de cinc determinados durante el primer día fueros de 94.41 \pm 7, estrechamente superponibles a los del segundo y tercer días (93.8974 \pm 8.7816 y 90.4871 \pm 9.5672 respectivamente). En las tablas VI, VII y VIII se exponen los valores medios expresados y los niveles individuales obtenidos en cada paciente durante los tres días.

PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (I.A.M.)

CINC ($\mu\text{gr./100ml.}$)

PRIMER DIA

PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$
1	86	21	92	41	103
2	91	22	89	42	96
3	80	23	102	43	100
4	107	24	100	44	90
5	98	25	98	45	83
6	96	26	89	46	93
7	88	27	80	47	97
8	94	28	96	48	106
9	81	29	86	49	109
10	89	30	88	50	89
11	93	31	89	51	93
12	96	32	91	52	83
13	90	33	81	53	89
14	87	34	89	54	85
15	80	35	96	55	107
16	90	36	88	56	92
17	93	37	98	57	90
18	99	38	83	58	87
19	96	39	86	59	92
20	107	40	84		

$\bar{Z}_n = 92,0336 \mu\text{gr./100ml.}$

D.S. = $\pm 7,2625$

TABLA-III

PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

CINC ($\mu\text{gr./100 ml.}$)

SEGUNDO DIA

PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$
1	70	21	91	41	100
2	77	22	81	42	87
3	76	23	84	43	87
4	90	24	96	44	70
5	80	25	87	45	71
6	81	26	81	46	91
7	80	27	70	47	84
8	103	28	88	48	78
9	77	29	71	49	93
10	78	30	79	50	80
11	77	31	87	51	82
12	89	32	90	52	82
13	74	33	80	53	80
14	71	34	80	54	80
15	70	35	80	55	87
16	76	36	74	56	89
17	90	37	88	57	84
18	85	38	86	58	78
19	83	39	73	59	80
20	83	40	80		

$\bar{X}n = 82 \mu\text{gr./100 ml.}$

D.S. = $\pm 7,3045$

TABLA-IV

PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

CINC ($\mu\text{gr./100ml.}$)

TERCER DIA

PACI. Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI. Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI. Nº	$\mu\text{gr./100}$
1	61	21	73	41	78
2	63	22	63	42	88
3	77	23	87	43	69
4	80	24	77	44	66
5	77	25	74	45	83
6	60	26	70	46	67
7	63	27	81	47	77
8	100	28	60	48	89
9	77	29	76	49	78
10	73	30	83	50	80
11	78	31	86	51	75
12	82	32	82	52	70
13	58	33	72	53	77
14	61	34	66	54	83
15	68	35	60	55	80
16	81	36	74	56	76
17	79	37	80	57	80
18	69	38	69	58	62
19	76	39	73	59	
20	76	40	84		

$\bar{Zn} = 74.6206 \mu\text{gr./100 ml.}$

D.S. = $\pm 8,7154$

TABLA-V

PACIENTES SIN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

CINC ($\mu\text{gr./100ml.}$)

PRIMER DIA

PACI. Nº	$\mu\text{gr./ 100}$	PAC. Nº	$\mu\text{gr./100}$	PAC. Nº	$\mu\text{gr./ 100}$
1	100	14	109	27	84
2	100	15	99	28	93
3	89	16	91	29	90
4	91	17	101	30	91
5	89	18	100	31	91
6	89	19	107	32	93
7	87	20	91	33	89
8	93	21	94	34	111
9	91	22	89	35	97
10	98	23	85	36	96
11	87	24	103	37	107
12	94	25	106	38	88
13	86	26	87	39	96

Zn. = 94.41

D.S.= \pm 7

TABLA VI

PACIENTES SIN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

CINC ($\mu\text{gr./100ml.}$)

SEGUNDO DIA

PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$
1	96	14	100	27	90
2	106	15	109	28	100
3	83	16	80	29	89
4	90	17	110	30	98
5	102	18	97	31	87
6	100	19	109	32	90
7	86	20	86	33	84
8	85	21	82	34	106
9	92	22	93	35	104
10	91	23	90	36	107
11	90	24	100	37	90
12	89	25	106	38	76
13	88	26	91	39	90

Zn. = 93,8974

D.S. = $\pm 8,7816$

TABLA VII

PACIENTES SIN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

CINC ($\mu\text{gr./100}$)

TERCER DIA

PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$	PACI.Nº	$\mu\text{gr./100}$
1	93	14	103	27	91
2	98	15	108	28	87
3	86	16	77	29	93
4	87	17	106	30	90
5	96	18	98	31	88
6	97	19	100	32	84
7	86	20	83	33	63
8	76	21	85	34	107
9	91	22	80	35	90
10	86	23	83	36	90
11	91	24	100	37	100
12	91	25	107	38	74
13	87	26	85	39	92

Zn. = 90.4871

D.S.= 9.5672

TABLA VIII

Estos valores son similares a los encontrados en el grupo de sujetos sanos (16 varones y 15 mujeres) escogidos como controles. En los varones, de edad superponible a los pacientes estudiados con IAM, el valor medio de cinc sérico fué de 93.37 ± 5.78 microgramos/100 cm³ y en las mujeres de 93.86 ± 6.41 . Aquí se evidencia que en nuestros sujetos control no existió diferencias de los niveles séricos de cinc imputables al sexo. (Tabla X).

También nos planteamos la posible variación del cinc sérico con respecto a la edad de nuestros pacientes, por lo que los dividimos en dos grupos. El primero constituido por 41 sujetos menores de 60 años, y, el segundo, por 57 mayores de esta edad. En la tabla IX quedan reflejados los valores medios y desviaciones standard de ambos grupos (93.88 ± 8.86 y 93.86 ± 5.76 microgramos/100 cm³ respectivamente). Se aprecia claramente, como corrobora el estudio estadístico efectuado, que los valores son superponibles en ambos grupos de edades.

Los pacientes ingresados en la U.C. que no tenían infarto agudo de miocardio no solo no presentaron disminución significativa de sus niveles séricos de cinc durante los tres días controlados (Tabla XII), sino que cuando se compararon los valores mínimos obtenidos a lo

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE CINC SERICO CON RESPECTO A LA EDAD EN LOS PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD CORONARIA, DURANTE EL PRIMER DIA.

>SESENTA AÑOS Zn=93.86µgr/100 ml. D.S. = ± 5.76	<SESENTA AÑOS Zn =93.88 µgr/100 ml. D.S. = ± 8.86
---	---

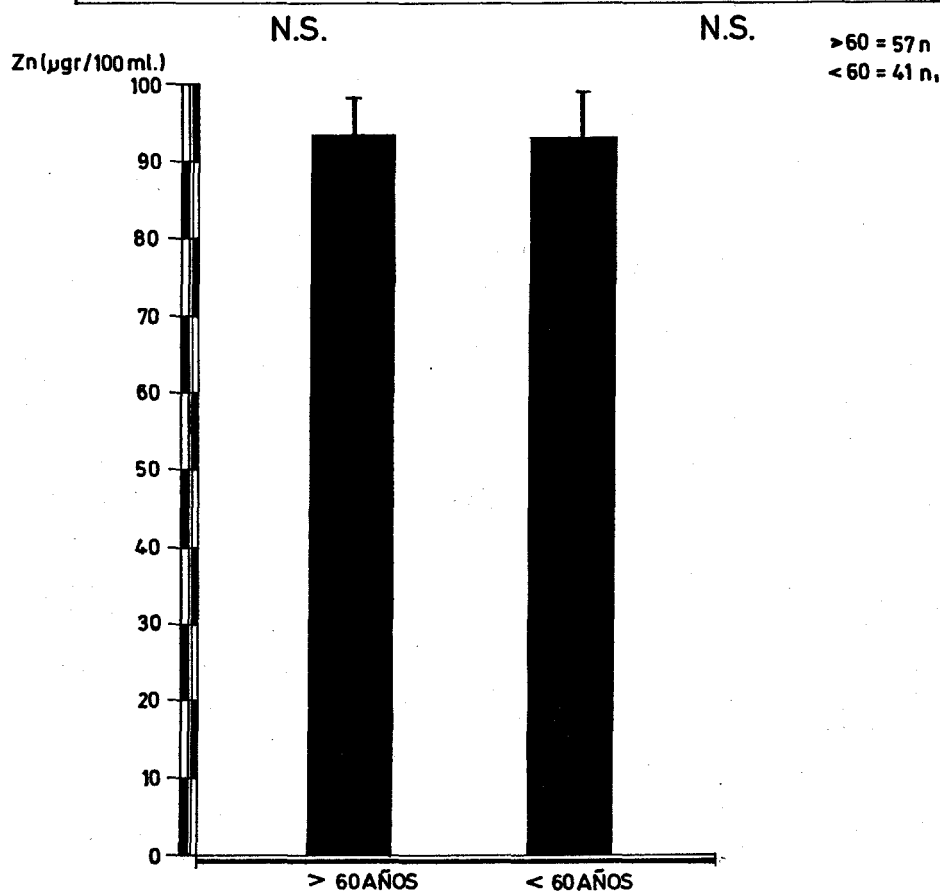


TABLA IX

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN CONTROLES.

<p>HOMBRES</p> <p>$\bar{Zn} = 93.37 \mu\text{gr}/100 \text{ ml.}$</p> <p>D.S. = ± 5.78</p>	<p>MUJERES</p> <p>$\bar{Zn} = 93.86 \mu\text{gr}/100 \text{ ml.}$</p> <p>D.S. = ± 6.41</p>
--	--

N.S.

N.S.

HOMBRES = 16 n
 MUJERES = 15 n
 T = 0.08

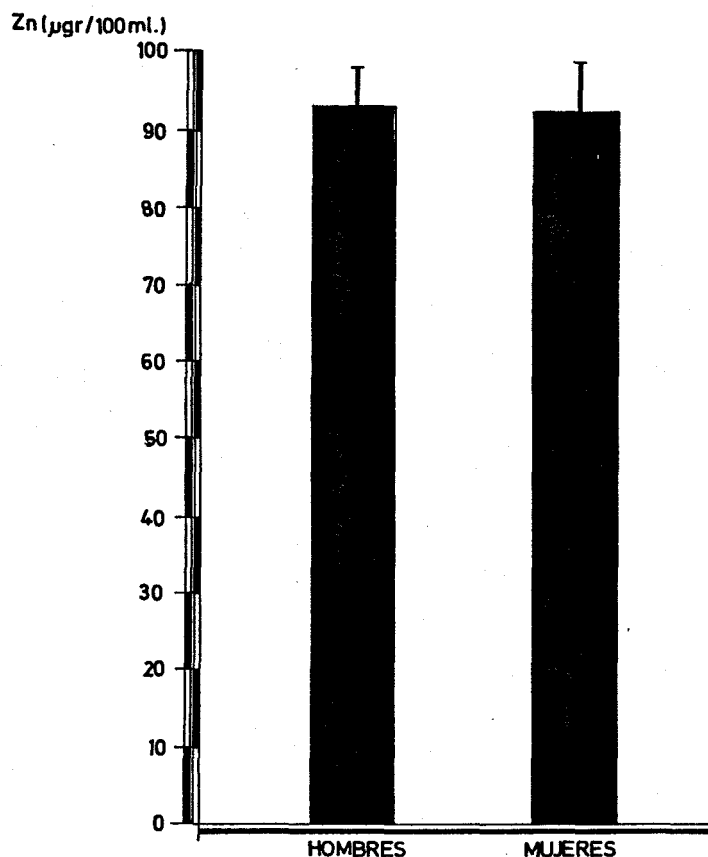


TABLA X

largo de la evolución con los de sujetos control, las cifras eran similares (93.1 ± 6.41 versus 90.48 ± 9.56 microgramos/100 ml), sin diferencia estadísticamente significativa (Tabla XI).

Por el contrario, el ya referido descenso de los niveles de cinc en los pacientes con IAM fue altamente significativo el segundo día con respecto al primero ($p < 0.001$) y continuó siéndolo el tercer día con respecto al segundo, y por ende, al primero ($p < 0.001$ en ambos casos) (Tablas XIII y XIV). Como previamente se indica, este descenso es independiente de la edad o sexo del paciente.

Una vez demostrado que el cinc desciende de forma significativa en el IAM, era importante conocer si dicho descenso tenía o no relación con la extensión del mismo, según nos planteábamos en nuestra hipótesis de trabajo. Dado que actualmente se acepta como parámetro de máximo valor en la determinación de la extensión del área necrótica el pico máximo de creatinfosfocinasa sérica, nosotros hemos intentado establecer una correlación entre el ascenso máximo de dicho fermento con el descenso de cinc. Como se ve en la tabla XV, existe una buena correlación entre los movimientos de ambos parámetros durante la fase aguda de IAM, con un coeficiente de correlación

COMPARACION DE LOS NIVELES DE CINC SERICO ENTRE CONTROLES Y PACIENTES SIN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO, INGRESADOS EN LA UNIDAD CORONARIA, EN EL TERCER DIA.

CONTROLES	PACIENTES SIN I.A.M.
$\bar{Zn}=93.1\mu\text{gr}/100\text{ ml.}$	$\bar{Zn}=90.48\mu\text{gr}/100\text{ ml.}$
D.S. = ± 6.41	D.S. = ± 9.56

N.S.

N.S.

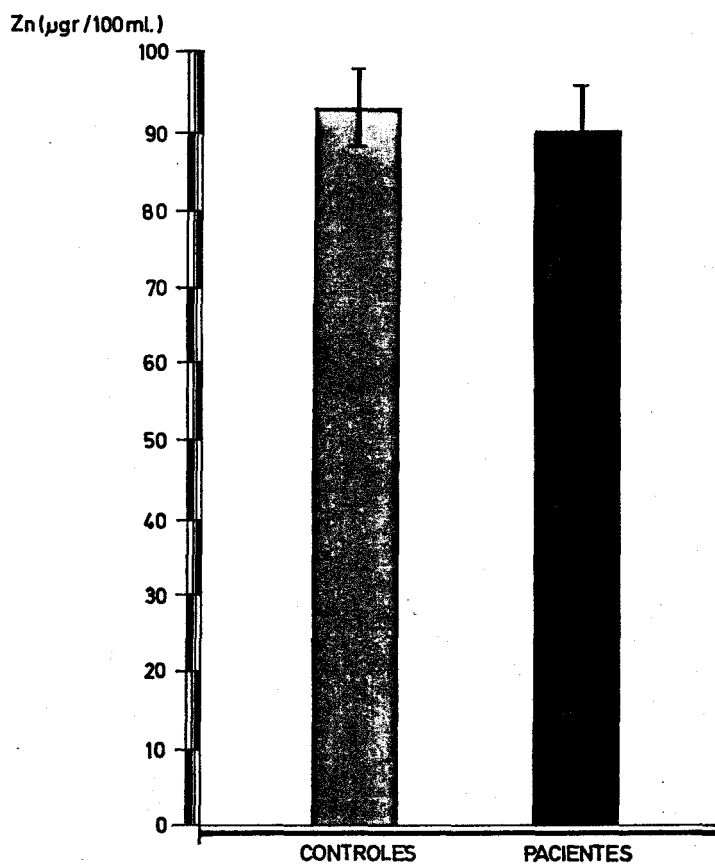


TABLA XI

REPRESENTACION GRAFICA DE LOS VALORES DE CINC SERICO EN PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD CORONARIA, QUE NO PRESENTARON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

PRIMER DIA	SEGUNDO DIA	TERCER DIA
Zn = 94.41 μ gr./100	Zn = 93.89 μ gr./100	Zn = 90.48 μ gr./100
D.S. = \pm 7	D.S. = \pm 8.78	D.S. = \pm 9.58

N.S

N.S.

N.S.

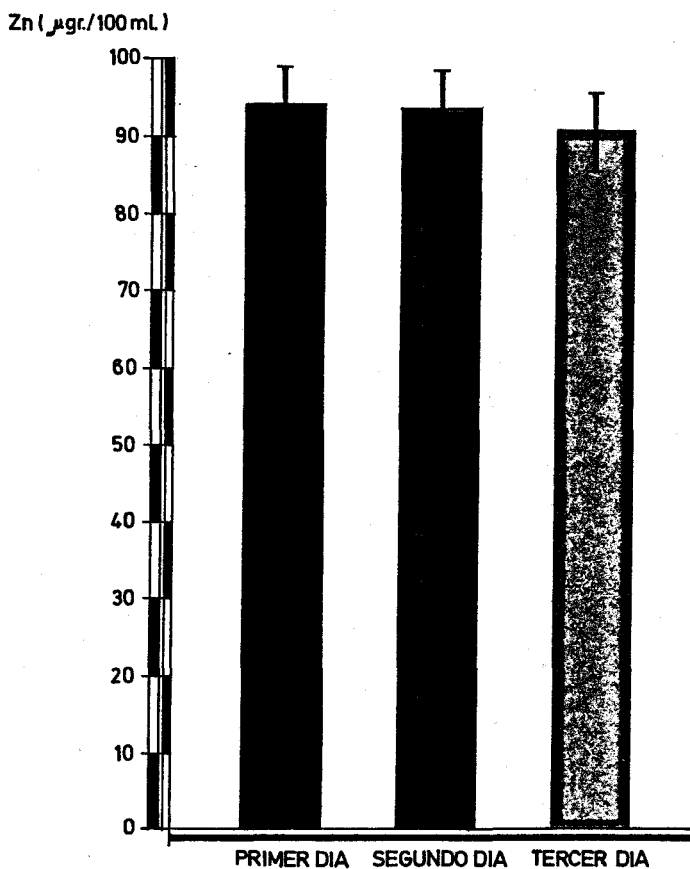


TABLA XII

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DEL DESCENSO DE LOS VALORES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

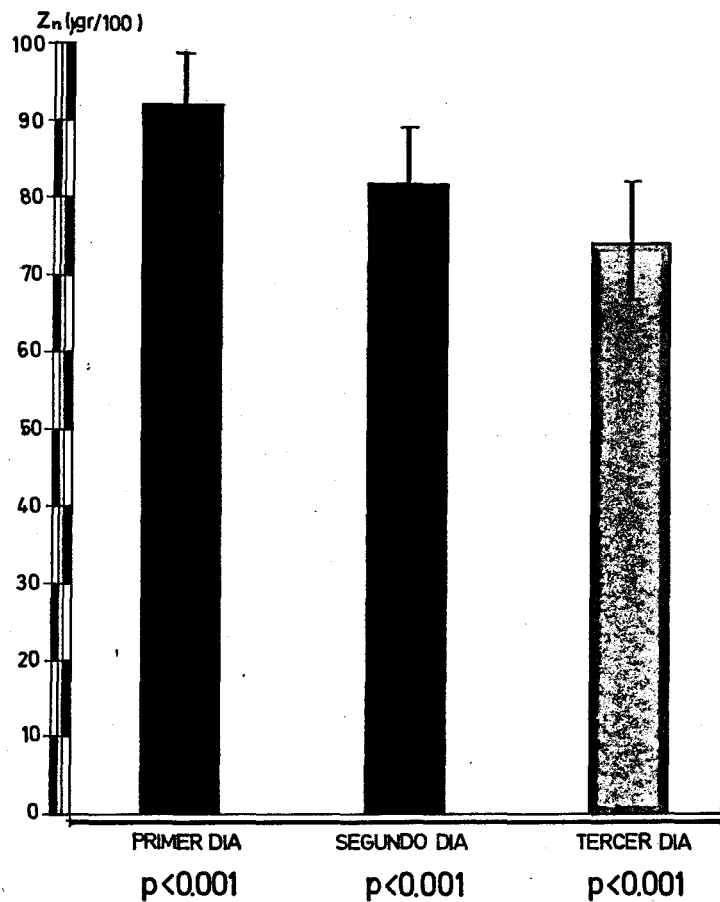


TABLA XIII

COMPARACION ENTRE LOS VALORES DE CINC EN PACIENTES CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO (t DE STUDENT)

PRIMER DIA Zn= 92,0336 μ gr /100 ml. D.S. = \pm 7,2625	SEGUNDO DIA Zn= 82 μ gr /100 ml. D.S. = \pm 7,3045
--	--

$p < 0.001$

SEGUNDO DIA Zn = 82 μ gr. /100 ml. D.S. = \pm 7.3045	TERCER DIA Zn= 74.6206 μ gr. /100 ml. D.S.= \pm 8.7154
--	--

$p < 0.001$

PRIMER DIA Zn = 92.0336 μ gr. /100 ml. D.S. = \pm 7.2625	TERCER DIA Zn= 74.6206 μ gr. / 100 ml. D.S. = \pm 8.7154
--	--

$p < 0.001$

TABLA XIV

$r = - 0.802$, de alta significación estadística para el número de casos estudiados ($p < 0.001$). La recta de regresión lineal construida es de ecuación $Y = 98.2 - 0.04 X$, donde la variable dependiente Y representa el valor de cinc y la variable X, el pico máximo de CPK.

Se estudió la posible influencia de distintos factores de riesgo de cardiopatía isquémica sobre las tasas de cinc durante el IAM.

La hiperlipemia, obesidad y diabetes no mostraron influencia alguna sobre las mismas durante los tres días consecutivos del estudio, los descensos observados son atribuibles unicamente al infarto per se.

Llama la atención, por el contrario, que los pacientes hipertensos que sufren IAM presentan unas cifras de cinc menores que sus homólogos normotensos, ya desde el primer día. Y este descenso se hace altamente significativo ($p < 0.001$) al tercer día (78.03 ± 7.92 frente a 70.92 ± 7.44 microgramos/100 ml).

Si este mayor descenso se corresponde con una mayor extensión de la necrosis, se esperaría también un mayor aumento del pico de CPK en dicho grupo de pacientes. En

COEFICIENTE DE CORRELACION Y LINEA DE REGRESION
ENTRE LOS VALORES DE ZPK Y CINC EN EL INFARTO
AGUDO DE MIOCARDIO.

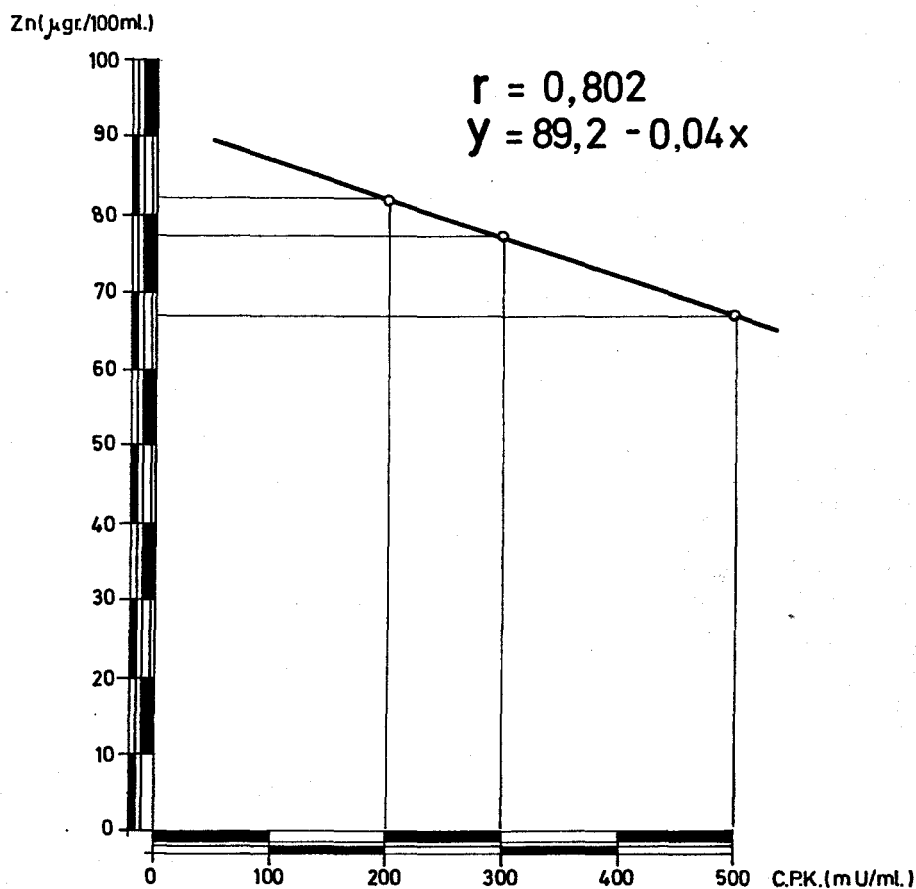


TABLA XV

la tabla XVI se refleja este estudio, observándose que la CPK tiene un pico más elevado en los pacientes hipertensos que en normotensos (362.55 versus 312.33 mV/ml). Estas diferencias no son estadísticamente significativas por la alta desviación standard (± 169.7 y ± 159), debido a la dispersión de datos.

La correlación efectuada entre descenso de cinc y ascenso de LDH en el IAM no fue buena ($Y = - 0.18$).

REPRESENTACION DE LOS VALORES DE CPK EN PACIENTES CON I.A.M., CON Y SIN HIPERTENSION ARTERIAL.

<p>HIPERTENSOS</p> <p>$\overline{\text{CPK}}=362.55 \text{ mU/ml.}$</p> <p>D.S. = ± 169.7</p>	<p>NORMOTENSOS</p> <p>$\overline{\text{CPK}}=312.33 \text{ mU/ml}$</p> <p>D.S. = ± 159</p>
---	--

N.S.

N.S.

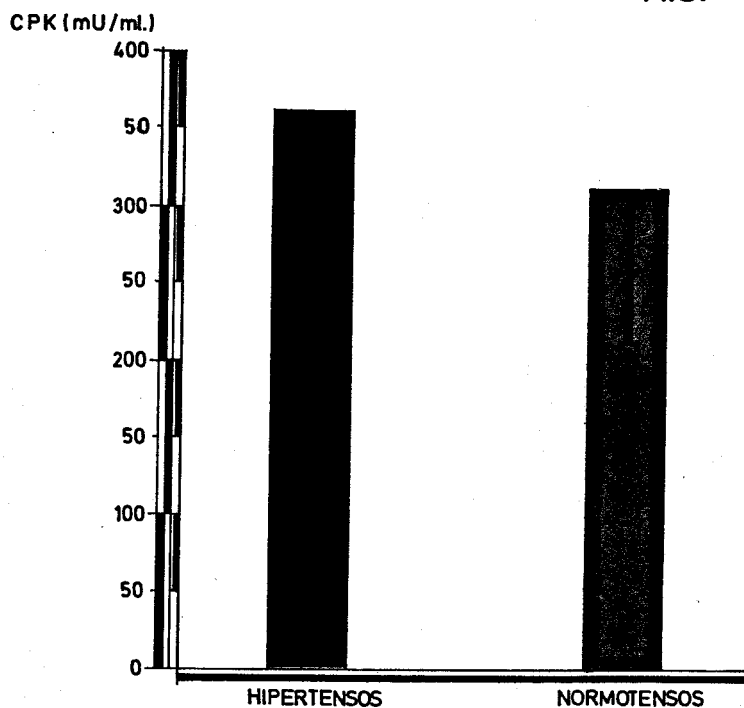


TABLA XVI

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON I.A.M., HIPERTENSOS Y NORMOTENSOS.

PRIMER DIA

HIPERTENSOS	NORMOTENSOS
$\bar{Zn} = 91.33 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$	$\bar{Zn} = 95.03 \mu\text{gr}/100 \text{ ml}$
D.S. = ± 6.76	D.S. = ± 7.02

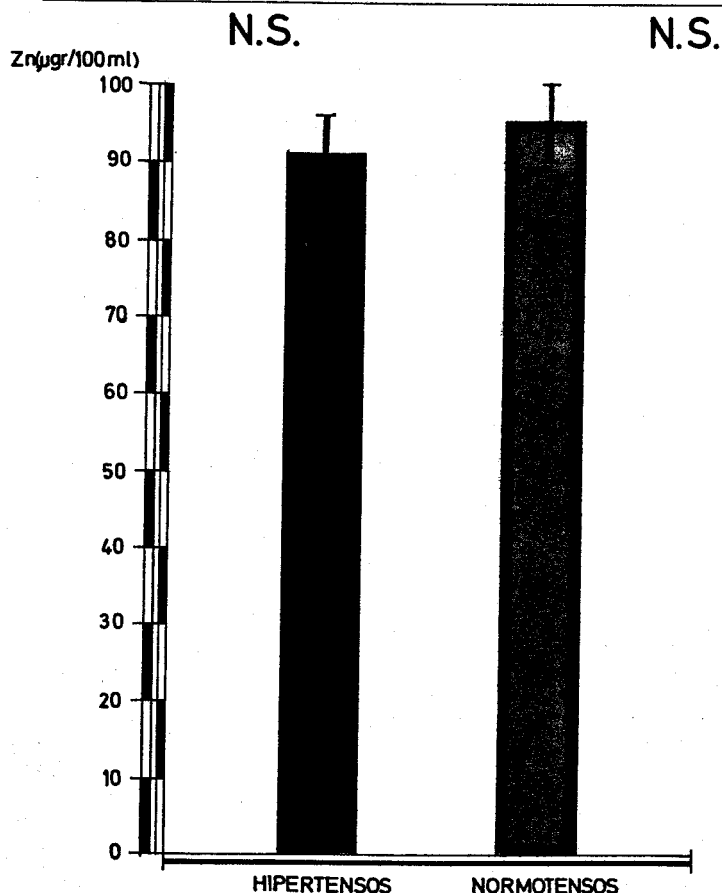


TABLA XVII

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA
DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON
I.A.M. HIPERTENSOS Y NORMOTENSOS

SEGUNDO DIA

HIPERTENSOS	NORMOTENSOS
$\bar{Z}n = 80.51 \mu\text{gr}/100 \text{ ml.}$	$\bar{Z}n = 83.25 \mu\text{gr}/100 \text{ ml.}$
D.S. = ± 6.88	D.S. = ± 7.41

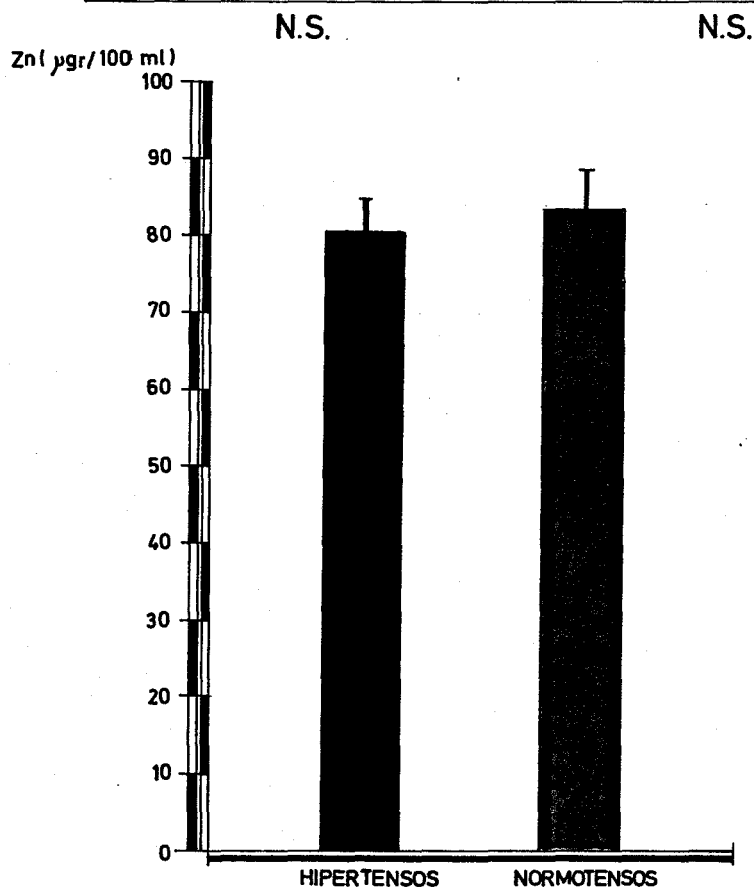


TABLA XVIII

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA
DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON
I.A.M. HIPERTENSOS Y NORMOTENSOS.

TERCER DIA

HIPERTENSOS	NORMOTENSOS
$\bar{Z}n = 70.92 \mu\text{gr}/100\text{ml.}$	$\bar{Z}n = 78.03 \mu\text{gr}/100\text{ml.}$
D.S. = ± 7.44	D.S. = ± 7.92

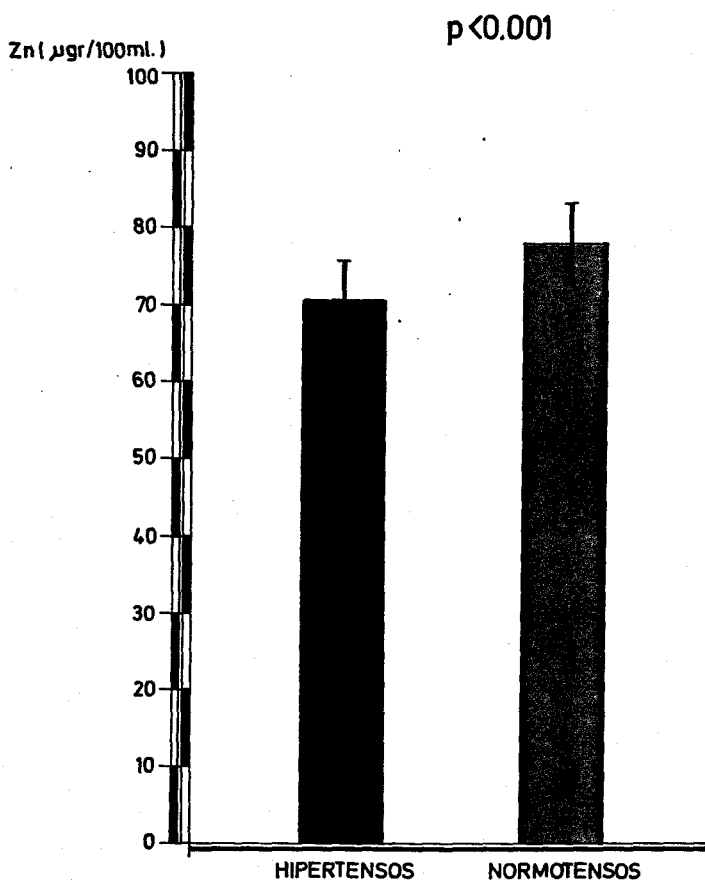


TABLA XIX

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA
DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON
I.A.M. HIPERLIPEMICOS Y NORMOLIPEMICOS.

PRIMER DIA

HIPERLIPEMICOS $\bar{Z}n = 91.64 \mu\text{gr./100ml.}$ D.S. = ± 7.11	NORMOLIPEMICOS $\bar{Z}n = 94.70 \mu\text{gr./100ml.}$ D.S. = ± 6.98
--	--

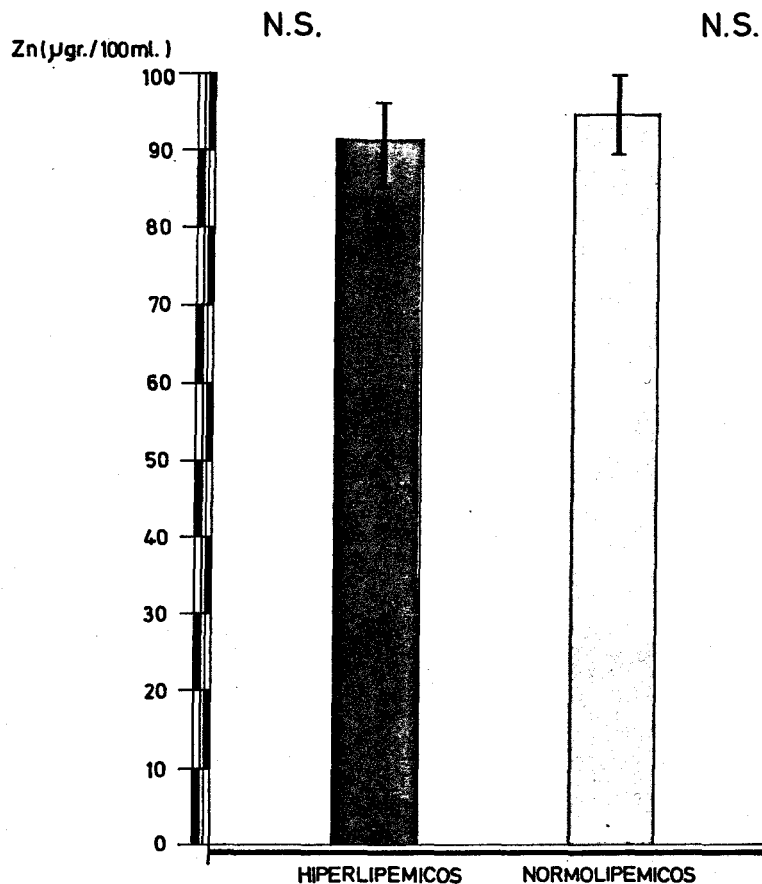


TABLA XX.

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON I.A.M. HIPERLIPEMICOS Y NORMOLIPEMICOS.

SEGUNDO DIA

HIPERLIPEMICOS Zn=82.4285µgr./100ml D.S.= ± 5.42	NORMOLIPEMICOS Zn=82.55µgr./100ml. D.S.= ± 8.23
--	---

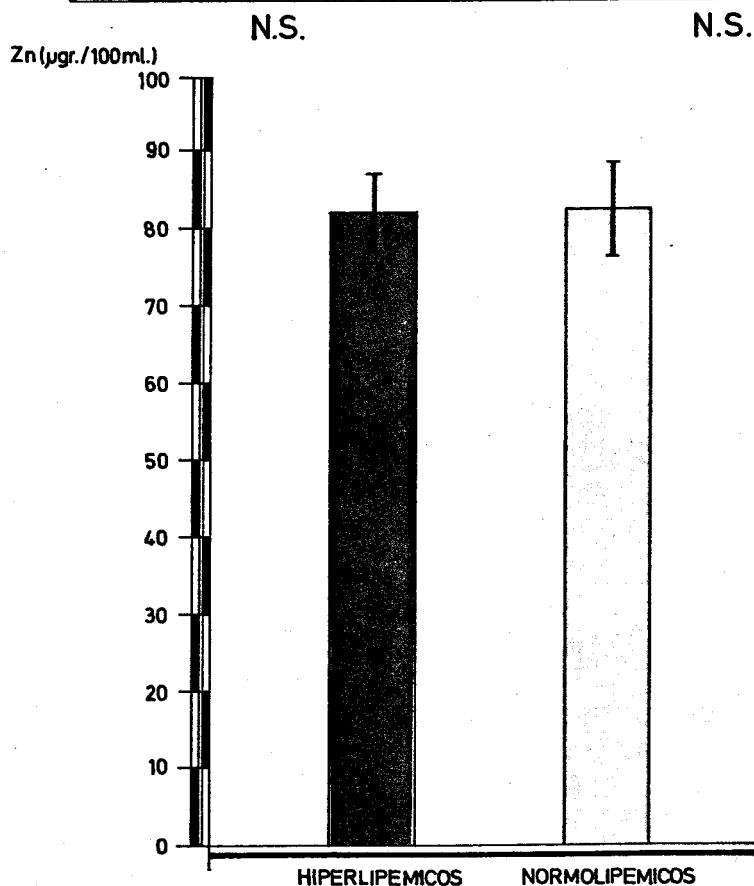


TABLA XXI

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON I.A.M., HIPERLIPEMICOS Y NORMOLIPEMICOS.

TERCER DIA

HIPERLIPEMICOS Zn=74.7857 μ gr./100ml. D.S.= \pm 5.37	NORMOLIPEMICOS Zn=76.08 μ gr./100ml. D.S.= \pm 8.94
---	---

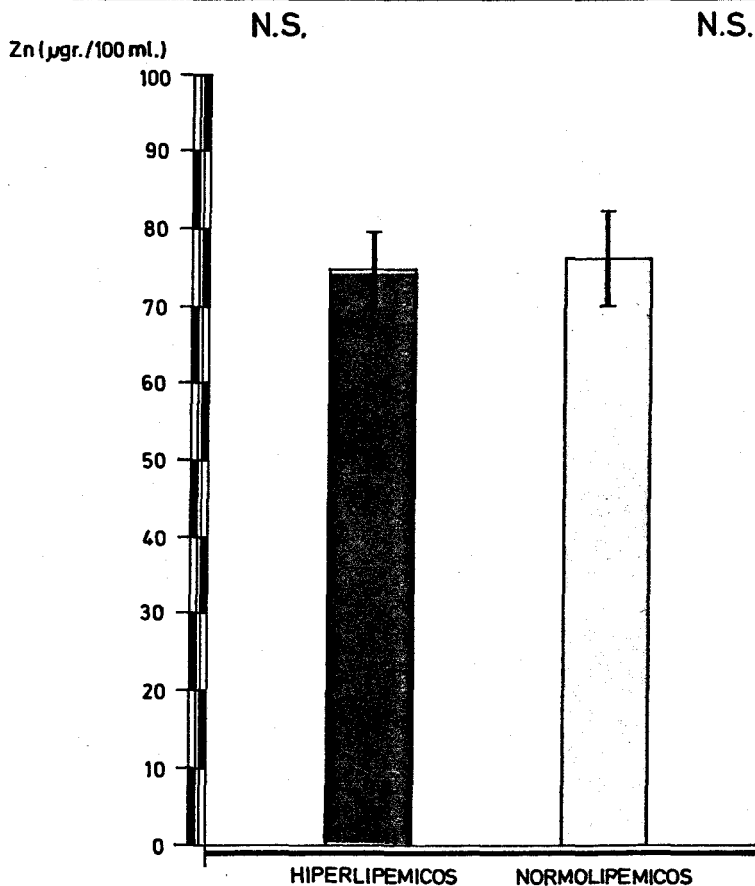


TABLA XXII

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA
DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON
I.A.M. OBESOS Y NO OBESOS.

PRIMER DIA

OBESOS	NO OBESOS
$\bar{Zn} = 89.72 \mu\text{gr}/100\text{ml.}$	$\bar{Zn} = 92.78 \mu\text{gr}/100\text{ml.}$
D.S. = ± 5.62	D.S. = ± 7.76

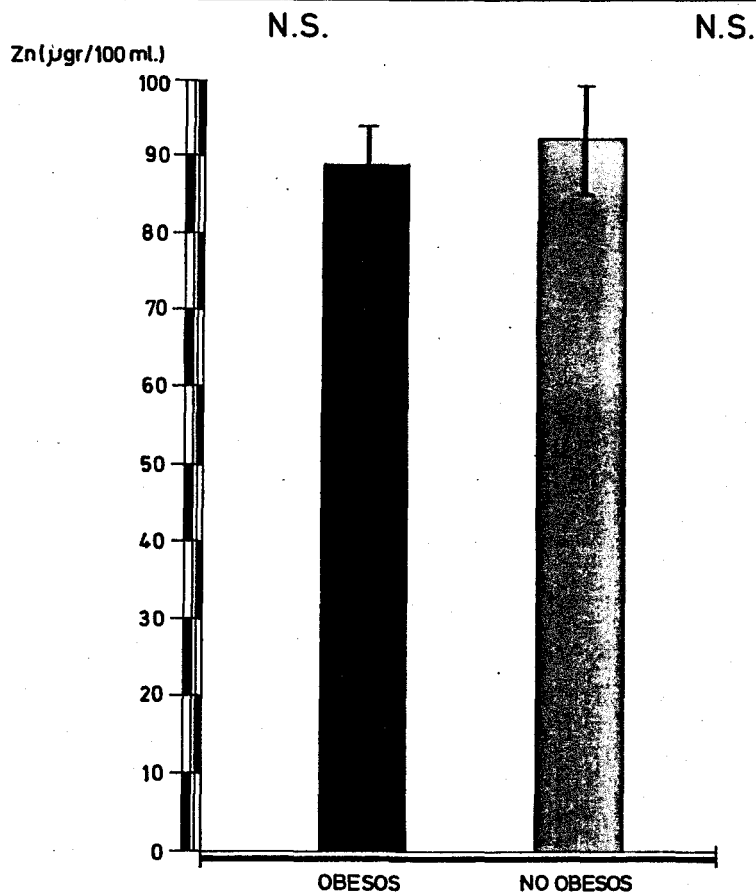


TABLA XXIII

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON I.A.M. OBESOS Y NO OBESOS.

SEGUNDO DIA

<p>OBESOS $\bar{Zn}=81.16\mu\text{gr./100ml.}$ D.S.= ± 8.08</p>	<p>NO OBESOS $\bar{Zn}=82.34\mu\text{gr./100ml.}$ D.S.= ± 7.78</p>
---	--

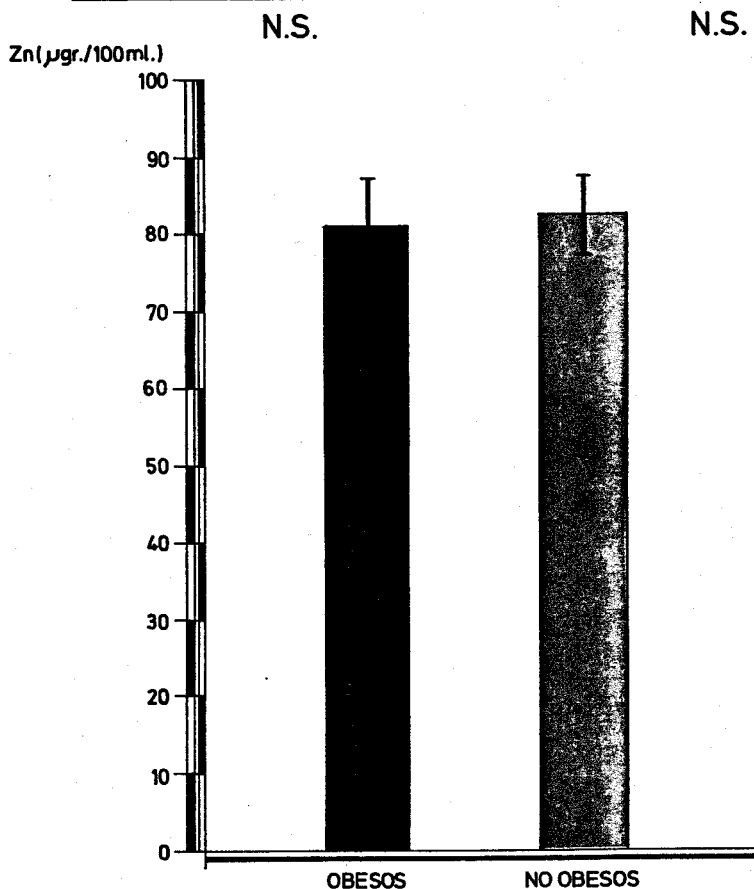


TABLA XXIV

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA
DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON
I.A.M. OBESOS Y NO OBESOS.

TERCER DIA

OBESOS $\bar{Zn} = 74.05 \mu\text{gr./100 ml.}$ D.S. = ± 8.08	NO OBESOS $\bar{Zn} = 75.26 \mu\text{gr./100 ml.}$ D.S. = ± 8.53
---	--

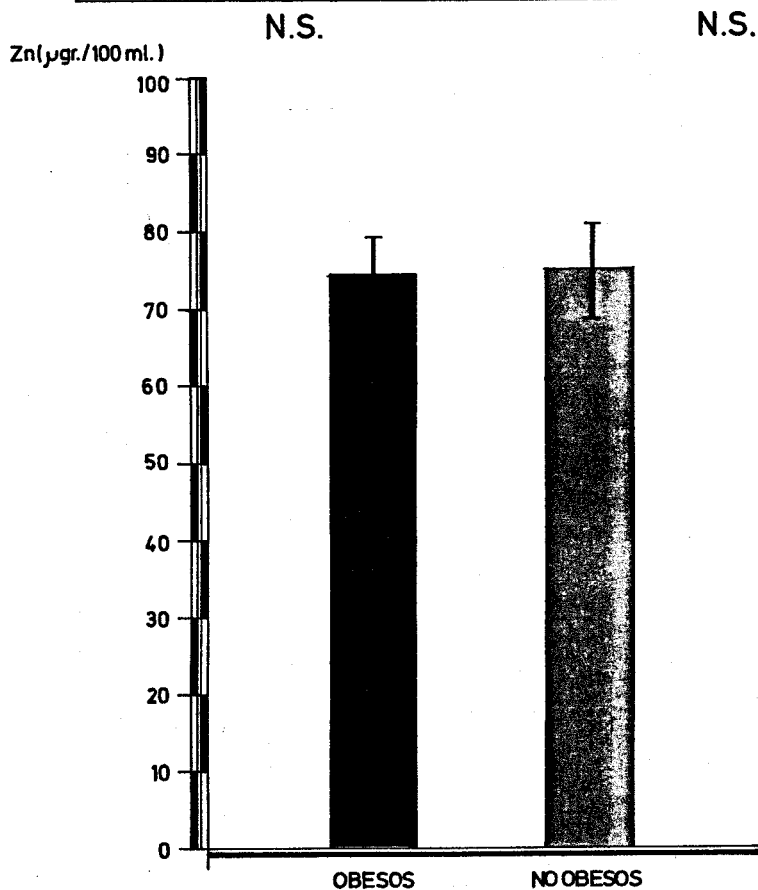


TABLA XXV

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON I.A.M. DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

PRIMER DIA

DIBETICOS Zn= 91.34 μ gr./100ml. D.S.= \pm 8.34	NO DIABETICOS Zn=93.02 μ gr./100ml. D.S.= \pm 9.02
---	--

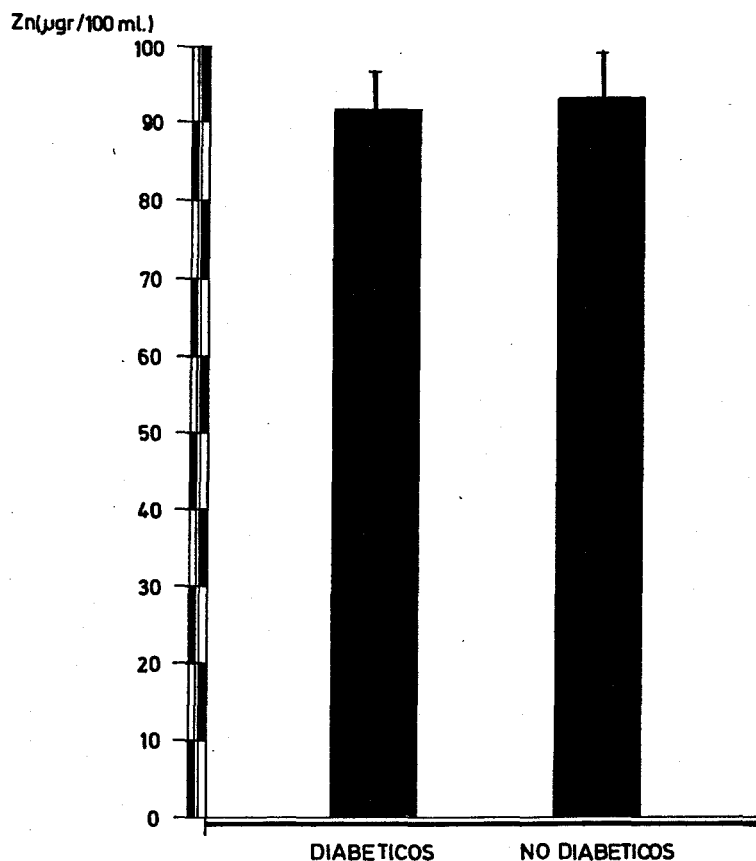


TABLA XXVI

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON I.A.M. DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

SEGUNDO DIA

DIABETICOS	NO DIABETICOS
Zn.=80.41 μ gr./100ml.	Zn.=82.27 μ gr./100ml.
D.S.= \pm 8.41	D.S.= \pm 7.34

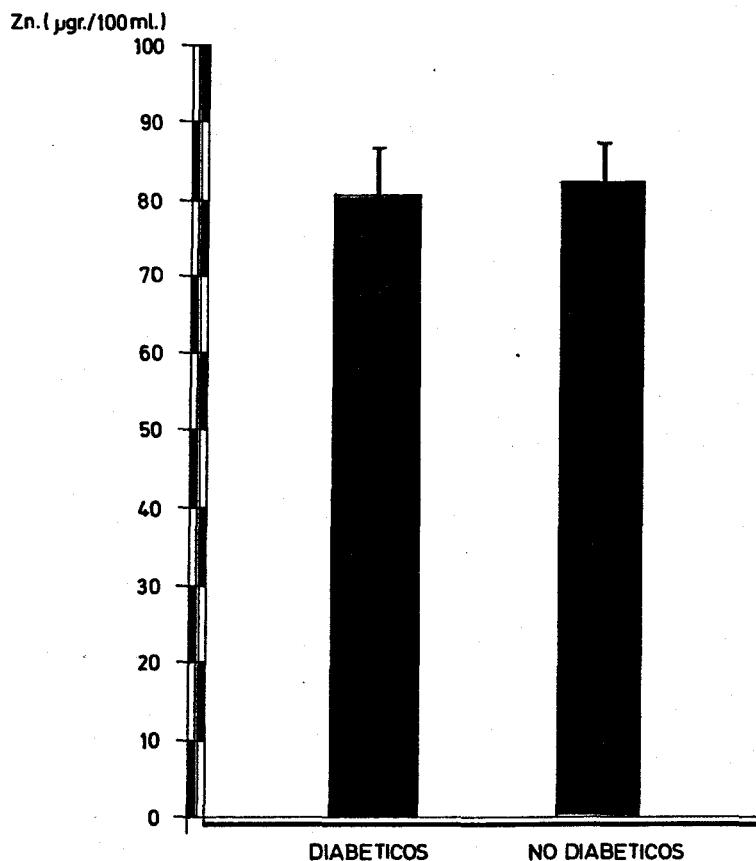


TABLA XXVII

REPRESENTACION GRAFICA Y VALORACION ESTADISTICA
DE LOS NIVELES DE CINC SERICO EN PACIENTES CON
I.A.M. DIABETICOS Y NO DIABETICOS.

TERCER DIA

DIABETICOS	NO DIABETICOS
Zn.=74.72 μ gr./100 ml.	Zn.=76.23 μ gr./100 ml.
D.S. = \pm 9.34	D.S. = \pm 8.43

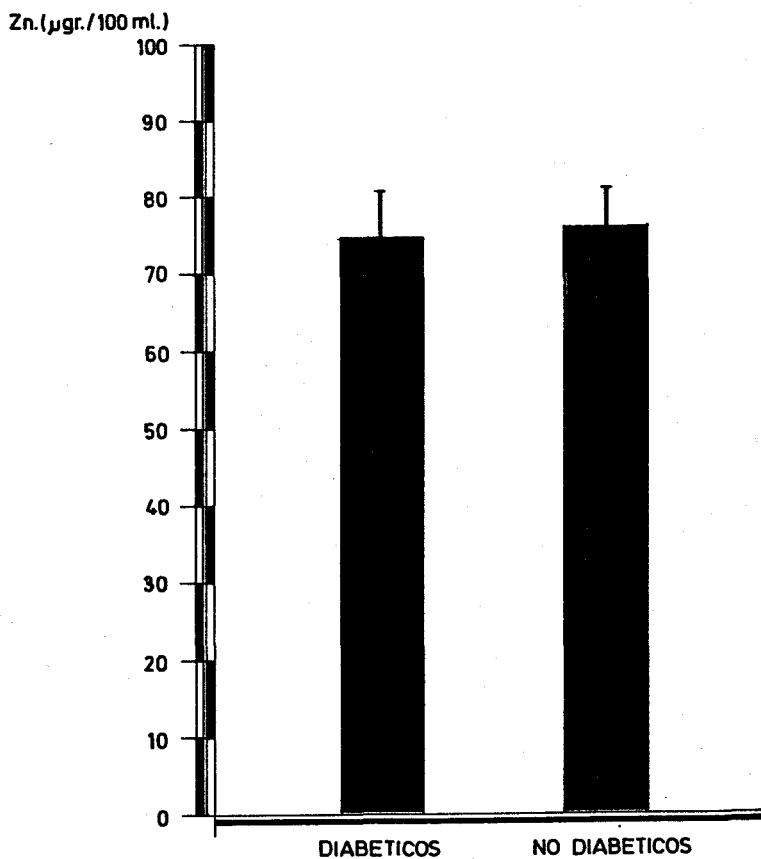


TABLA XXVIII

DISCUSSION

Hemos podido corroborar en nuestro trabajo los datos previamente existentes en la literatura médica en el sentido de confirmar el descenso de los niveles séricos de cinc en el Infarto Agudo de Miocardio (80,139,143,144). Así mismo, nuestros resultados son similares a los expuestos por LOW e IKRAM en 1976 puesto que hemos podido correlacionar los niveles de cinc sérico con el tamaño del infarto estimado enzimáticamente.

Hemos comprobado el descenso progresivo de los valores séricos de cinc durante los tres primeros días de estancia en la Unidad Coronaria. Tal descenso fué altamente significativo a partir del segundo día.

El mecanismo por el cual desciende el cinc en el infarto de miocardio no aparece claro. Podría tratarse de un secuestro de cinc sérico en el músculo cardíaco necrótico. Ello, no obstante, no parece probable ya que CHIPPERSFIELD demostró que el acúmulo de cinc en el miocardio de pacientes que habían muerto de Infarto Agudo de Miocardio no era diferente de las concentraciones existentes en el corazón de los fallecidos por otras causas (145)

La suprarrenalectomía o la insuficiencia suprarrenal de diversas causas, incluyendo la enfermedad idopática

de ADDISON y el hipopituitarismo, se acompañan de aumento de la concentración sérica de cinc, disminución de su concentración urinaria, y aumento de retención del mismo en varios tejidos.(146). En cambio, la sustitución exógena de corticoesteroides suprarrenales en el hombre y en los animales corrige estos cambios disminuyendo la concentración sérica de cinc y aumentando la eliminación urinaria del mismo.(146,147).

A la inversa, la secreción endógena elevada de corticoesteroides suprarrenales, como tiene lugar en el síndrome de CUSHING o en pacientes con carcinoma corticosuprarrenal, se ha asociado con una disminución de la concentración plasmática de cinc, aumento de su excreción urinaria y disminución de su retención en los tejidos. Tales cambios van acompañados de una pérdida corporal neta de tales metales, por el correspondiente aumento de la excreción.(146,147).

El tratamiento médico o quirúrgico de estas enfermedades, que logró la disminución de la secreción endógena suprarrenal excesiva, logró el restablecimiento de los niveles séricos de cinc en niveles normales o casi normales, disminución de su eliminación urinaria y aumento de las concentraciones tisulares del metal.

Se observaron cambios similares a los señalados previamente en pacientes con hipersecreción de corticoesteroides después de la administración oral de glucocorticoides exógenos a voluntarios normales. En estos estudios, después de dar 50 mgrs. de prednisolona al día durante cinco días, la concentración sérica de cinc disminuyó al mismo tiempo que aumentó su eliminación urinaria.(147).

Todos estos estudios indican una relación inversa entre valores de corticoesteroides suprarrenales en sangre y la eliminación urinaria del metal. Tales cambios podrían estar en relación con efectos directos de algunos corticoesteroides sobre la producción de aumento de cinc ultrafiltrable en el suero.

Hay, por tanto, base para pensar que la interrelación cinc-corticoesteroides suprarrenales pueda ser la responsable, en parte al menos, del descenso de los niveles de cinc sérico durante el infarto de miocardio.

BAILLEY, ABERNETHY y BEAVEN (1967) demostraron la elevación del cortisol plasmático durante el infarto de miocardio.(148). El pico de dicha elevación ocurría a las doce horas tras el comienzo del mismo. Nosotros y otros autores hemos comprobado que los valores séricos de cinc

continúan descendiendo, al menos, durante los tres primeros días.(144). Hay, por tanto, falta de correlación temporal evidente entre ambos factores. De otro lado, no disponemos de estudios simultáneos de cinc y cortisol plasmático durante el episodio agudo del infarto para poder establecer una correlación entre los mismos, por lo que creemos que los estudios deberán ampliarse en este sentido.

De otro lado, aunque, como ya mencionamos previamente, no se han observado diferencias entre las concentraciones de cinc en los corazones de pacientes fallecidos por infarto agudo de miocardio y los de los fallecidos por otras causas, sí que se ha podido detectar incremento de dicho metal en las fracciones subcelulares en las que se produce la síntesis y el almacenamiento de enzimas y se piensa que esto podría ser el resultado de un incremento en la síntesis enzimática, en un esfuerzo reparador.(143).

No obstante, esta redistribución del cinc no parece ser la responsable de la desaparición del mismo del plasma, del que se piensa pueda ser captado por el hígado y otros órganos.

Se ha comprobado que el mediador leucocitario endóge-

no circula en el suero sanguíneo durante infecciones febriles o estados inflamatorios. El LEM actúa sobre los lugares de transporte de membrana del hepatocito facilitando un influjo acelerado de sustancias diversas (no sabemos si por acción directa sobre la membrana del hepatocito o por algún efecto intracelular sobre los mecanismos moleculares de la célula), entre ellas, el cinc.(120,122, 123).

La razón de este influjo de cinc hacia el hígado no es bien conocida, pero parece que podría hacerlo para cubrir necesidades de cofactor o substrato con el fin de acelerar la producción de ácidos nucléicos y de las metaloenzimas del cinc. Tales enzimas pueden tener un papel aún desconocido en la reparación de la zona infartada. Con el mediador leucocitario endógeno actuando como estímulo, los hepatocitos pueden captar cantidades adicionales de cinc para cubrir sus necesidades de producción acelerada de proteínas séricas y enzimas celulares.(125). No obstante, en la actualidad desconocemos cual puede ser el papel del mediador leucocitario endógeno en la genesis del descenso de cinc sérico durante el infarto agudo de miocardio, por lo que queda abierta una nueva vía a la investigación en este sentido.

El descenso de cinc encontrado en nuestros pacientes con infarto agudo de miocardio fue hasta niveles algo superiores a los encontrados en otros trabajos. Sin embargo, la dispersión de valores fue menor, por lo que se mantuvo el mismo grado de significación estadística y, por otra parte, el índice de correlación con otros medios de estimación de la extensión del infarto, concretamente la CPK, fue superior al de los trabajos mencionados. Tal vez estas diferencias, mas que reales, sean imputables a la diferente metodología empleada para la determinación del cinc y, quizá también, a una posible diferencia en la composición de los grupos de pacientes estudiados.

La correlación de los niveles séricos de cinc con otros medios de estimación cuantitativa del área necrótica, solo se puso de manifiesto con respecto a la enzima CPK. Si bien para la determinación cuantitativa del área necrótica es preferible hacerlo teniendo en cuenta todos los resultados de la curva de CPK, por las dificultades en obtenerla dado el retraso con que muchos pacientes llegaron a la Unidad Coronaria, escogimos el pico de la CPK también aceptado comunmente como índice de extensión del Infarto Agudo de Miocardio. El grado de significación es superponible al de los trabajos previos ($p < 0.001$), pero el grado de correlación entre CPK y nivel sérico de cinc al tercer día

ha sido evidentemente superior en nuestro grupo de pacientes, debido seguramente al menor grado de dispersión de valores de cinc. Dado que el pico de CPK es un índice de reconocido valor para la estimación de la extensión del infarto (33,36,37,38) y el alto índice de correlación entre el mismo y el descenso sérico de cinc al tercer día, concluimos que las determinaciones seriadas de cinc durante el episodio de infarto agudo de miocardio, son de gran valor como dato diagnóstico así como para la estimación del tamaño del infarto y, por tanto, válidas para establecer un pronóstico adecuado en el IAM.

Es bien sabido que la obesidad, diabetes, hiperlipemia e hipertensión arterial son conocidos factores de riesgo de enfermedad coronaria, habiéndose establecido en numerosas ocasiones la mayor incidencia de la misma en portadores de los mencionados factores de riesgo.

Desconocemos la existencia de trabajos acerca de posibles alteraciones del cinc en la hiperlipemia o hipertensión arterial. Por el contrario, ATKINSON y cols., afirman la existencia de niveles descendidos de cinc en pacientes obesos (151).

Nuestros pacientes obesos con IAM presentaban niveles

séricos de cinc similares a los no obesos desde el primer día de infarto, por lo que el descenso de cinc sérico en este grupo no es imputable al trastorno metabólico ni podemos confirmar los hallazgos de los trabajos reseñados. Quizás nuestras diferencias sean debidas a la existencia de IAM, ya que no tenemos grupo control de obesos sin IAM. O, más posiblemente, a las diferencias en el grado de obesidad de nuestros grupos, ya que en el de ATKINSON los pa-presentaban obesidad extrema, condición raramente observada en nuestros grupos de obesos.

De todas formas, parece muy importante la correlación objetiva de estos hallazgos, por lo que nuestro grupo está iniciando determinación de cinc en un amplio grupo de pacientes obesos libres de alguna otra enfermedad.

Tampoco hemos comprobado niveles séricos elevados de cinc en pacientes con diabetes como en trabajos anteriores (150). Bien es sabido que los niveles de cinc ascienden conforme avanza la diabetes y hoy día se discute si tales elevaciones son causadas por la diabetes en sí o por el tratamiento con insulinas ricas en cinc. En la mayoría de nuestros pacientes diabéticos el desorden metabólico fue descubierto por primera vez en la Unidad Coronaria o tras una prueba de tolerancia a la glucosa, y también la mayoría se

compensaron solo con tratamiento dietético. Tales hechos podrían ser responsables de estas diferencias.

Sin embargo, llama la atención el hecho de que nuestro grupo de pacientes hipertensos con infarto agudo de miocardio presenta niveles de cinc significativamente inferiores que el grupo sin hipertensión arterial. Esta diferencia, como ya exponemos en el apartado resultados, es patente ya desde el primer día y alcanza valores estadísticamente significativos ($p < 0.001$) al tercer día.

No resulta fácil la interpretación de este hallazgo ya que, como hemos indicado, no existen en la literatura trabajos donde se muestren los valores de cinc sérico en la hipertensión arterial. En nuestra corta serie no hemos podido observar diferencia alguna entre sujetos testigo e hipertensos sin necrosis miocárdica, por lo cual parece que el mayor descenso observado en hipertensos con IAM, no es imputable a la hipertensión arterial "per se" sino a la zona de necrosis.

Si, como hemos demostrado, los niveles de cinc sérico se correlacionan estrechamente con el pico máximo de Creatinfosfoquinasa y, por ende, con el tamaño del area necrótica, parece lógico concluir que el mayor descenso de los

niveles de cinc podrían deberse a que los sujetos con hipertensión arterial sufren (como grupo) infarto de miocardio de mayor extensión que los sujetos normotensos.

Cabría entonces esperar en este grupo un ascenso medio de los niveles de CPK por encima del existente en los infartos sin hipertensión arterial. Efectivamente, en nuestro grupo ha sido así (tabla XVI), aunque la diferencia no alcanza niveles estadísticamente significativos debido a la amplia dispersión de los valores de CPK.

No nos extraña este hallazgo ya que la hipertensión aumenta el trabajo de la fibra miocárdica y sus necesidades de oxígeno, por lo que en situación de hipoxia (como sucede en la crisis coronaria aguda) el miocardio de pacientes hipertensos debe estar más expuesto a necrosis más extensa que los normales. De hecho, la norma general de tratamiento de pacientes con infarto de miocardio en las Unidades Coronarias modernas, incluye una serie de medidas encaminadas a facilitar el aporte y disminuir el consumo de oxígeno por la fibra miocárdica; entre ellas, la reducción hasta valores normales de las cifras de presión sanguínea, administración de oxígeno y uso de beta-bloqueantes.

Con todo, creemos necesaria la confirmación de estos re-

sultados en series más amplias y con técnicas más precisas (determinaciones de la isoenzima CPK-MB, hipertensión experimental en animales de laboratorio), por las importantes implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas derivadas.

CONCLUSIONES

1) El cinc sérico desciende de forma significativa (p 0.001) en los pacientes con Infarto Agudo de Miocardio.

2) El descenso de los niveles de cinc es progresivo al menos durante los tres primeros días.

3) Los descensos del primer a segundo día y de segundo a tercero son altamente significativos (p<0.001).

4) No se produce descenso de los niveles séricos de cinc en enfermos ingresados en la Unidad Coronaria que no presentan Infarto Agudo de Miocardio.

5) El descenso del nivel sérico de cinc al tercer día se correlaciona con el valor máximo de Creatinfosfoquinasa (CPK), con un coeficiente de correlación $r = 0.882$, y una recta de regresión lineal de ecuación $y = 89.2 - 0.04x$.

6) El descenso del cinc sérico no se correlacionó con el valor máximo de Lactodeshidrogenasa sérica ($r = 0.18$). De todas formas no podemos negar la existencia de una posible correlación debido a que con el método empleado para la determinación de LDH, los valores superiores a 600 mU/ml son únicamente de carácter semicuantitativo.

7) Puesto que el pico de Creatinfosfoquinasa es un parámetro reconocido de valor en el diagnóstico y estimación

de la extensión de la necrosis miocárdica, y los valores de cinc se correlacionan con los de esta enzima, concluimos que las determinaciones de cinc son también de valor en la estimación de la extensión del Infarto Agudo de Miocardio, y en su diagnóstico.

8) Los pacientes hipertensos con Infarto Agudo de Miocardio muestran valores medios de Creatinfosfoquinasa (CPK) superiores al grupo de infarto sin hipertensión arterial. Esta diferencia no es significativa estadísticamente debido a la gran dispersión de valores que eleva en gran cuantía la desviación estandar y da lugar a superposición de ambos grupos.

9) Los pacientes hipertensos con Infarto Agudo de Miocardio muestran valores de cinc sérico disminuidos con respecto a los pacientes normotensos. Al tercer día la diferencia se hace altamente significativa ($p < 0.001$).

10) Los descensos descritos en la conclusión anterior no son debidos a la hipertensión arterial "per se" puesto que en los pacientes sin Infarto Agudo de Miocardio no se encuentran diferencias objetivas en los niveles séricos de cinc entre normo e hipertensos durante los tres días de estudio.

11) Puesto que la extensión del Infarto de Miocardio se correlaciona con los niveles de cinc sérico y estos se encuentran más descendidos en el infarto de pacientes hipertensos en comparación con el grupo normotenso, esta diferencia pudiera deberse a una mayor extensión de la necrosis miocárdica en el grupo con hipertensión arterial.

12) Esta acción nociva de la hipertensión arterial durante el Infarto de Miocardio no había podido ser establecida con los perfiles de Creatinfosfoquinasa por la mayor dispersión que presentan sus niveles séricos.

13) Otros factores de riesgo en la enfermedad coronaria tales como obesidad, diabetes e hiperlipemia no parecen alterar los valores de cinc durante el Infarto Agudo de Miocardio y, por tanto, no parecen influir directamente en la extensión de la necrosis.

RESUMEN

Controladas las arritmias, causa primordial de muerte en los pacientes con infarto agudo de miocardio antes de la existencia de las Unidades Coronarias, el tamaño del infarto es hoy día factor principal determinante de la evolución del enfermo hospitalizado. El shock cardiogénico, las arritmias incontrolables, la insuficiencia cardíaca a los aneurismas ventriculares son más frecuentes en el IAM de gran extensión. Así mismo, disponemos de pruebas fehacientes de una menor supervivencia a largo plazo en los pacientes con más miocardio lesionado.

Por ello, las tentativas en el tratamiento actual del IAM se dirigen a lograr reducir la extensión del área infartada salvando al miocardio isquémico, pero no dañado de forma irreversible.

Consecuentemente, también los actuales esfuerzos van dirigidos a lograr mejores métodos de diagnóstico y, muy especialmente, de valoración cuantitativa del tamaño del IAM. Para ello se han desarrollado diversos procedimientos. La evaluación hemodinámica o radarkimográfica son indicadores indirectos y nunca exactos de la extensión del infarto. El electrocardiograma de superficie o la gammagrafía solo son capaces de establecerla de forma aproximada.

La creatinfosfoquinasa es en la actualidad el método más fidedigno de estimación cuantitativa. Su elevación en suero se corresponde con la deplección miocárdica de la misma y es específica de las células musculares, no encontrándose en el tejido conjuntivo del corazón.

Estudios recientes indican que su isoenzima CPK-MB puede ser aún de más valor por encontrarse sola y exclusivamente en el miocardio.

Todos los métodos expuestos ayudan al médico a elaborar un diagnóstico correcto y un pronóstico cierto a la vez que son de gran valor en la evaluación de las medidas adoptadas para reducir el tamaño del infarto.

El cinc es un metal componente de muchas importantes enzimas cuya disponibilidad regula la tasa de síntesis de ácidos nucleicos y proteínas. Los niveles séricos de cinc se han visto descender después de periodos prolongados de nutrición intravenosa, infecciones o injurias agudas a los tejidos, incluyendo el infarto agudo de miocardio. Datos recientes sugieren la posibilidad de que el descenso de cinc en el IAM se correlacione con la extensión del mismo estimada enzimáticamente.

Dado el gran interés actual por el hallazgo de métodos fiables y sencillos que puedan apreciar cuantitativamente la extensión del territorio necrótico infartado, interés del que somos partícipes como grupo ocupado y preocupado por el cuidado de enfermos coronarios, y ya puesto previamente de manifiesto por el trabajo llevado a cabo por el Dr. Cruz Fernandez sobre la determinación de la extensión del área infartada mediante gammagrafía cardiaca, se ha llevado a cabo un estudio de los niveles séricos de cinc en el IAM, para constatar su valor diagnóstico y pronóstico en comparación con otros métodos utilizados habitualmente en nuestros medios, tales como enzimas y electrocardiograma.

El trabajo se ha realizado sobre 31 controles sanos y 98 enfermos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos cardiológicos del Hospital Universitario de Sevilla, de los cuales 59 presentaban Infarto Agudo de Miocardio bien probado y los restantes 39 habían ingresado por diversos procesos distintos de IAM entre los que se incluían angor pectoris preinfarto, embolismo pulmonar, arritmias, bloqueos e intoxicación digitálica.

Se comprueba descenso uniforme y significativo de los valores de cinc sérico durante los tres primeros días de

infarto. El nivel medio de cinc en 59 pacientes con infarto durante los días estudiados fue de 92.0336 ± 7.2625 microgramos/100 ml para el primero, 82 ± 7.3045 en el segundo día y 74.6206 ± 8.7154 en el tercero. Ello contrasta con la ausencia de descenso significativo en los pacientes sin infarto (94.41 ± 7 microgramos/100 ml al primer día, 93.8974 ± 8.7816 al segundo y 90.4871 ± 9.5672 en el tercero) que presenten valores medios superponibles a los del grupo control (93.47 ± 6.02 microgramos/100 ml).

Los niveles séricos de cinc al tercer día guardan estrecha correlación con el pico máximo de CPK, con un coeficiente de correlación $r = - 0.882$ y una recta de regresión lineal de ecuación $Y = - 89.2 - 0.04 X$.

Dado que la CPK es un parámetro de reconocido valor en el diagnóstico y estimación de la extensión del infarto, se concluye que las determinaciones seriadas de cinc sérico son de valor para el diagnóstico y estimación cuantitativa del IAM.

Los niveles de cinc sérico al tercer día fueron significativamente inferiores ($p < 0.001$) en los pacientes hipertensos con infarto de miocardio que en los normotensos (70.92 ± 7.44 versus 78.03 ± 7.92 microgramos/100 ml, res-

pectivamente); en el grupo de pacientes sin IAM no pudo establecerse diferencia alguna, por lo que esta no era atribuible a la hipertensión arterial "per se". De ello se concluye que la hipertensión arterial condiciona una mayor extensión de infarto de miocardio.

Estas alteraciones no se pusieron de manifiesto con otros conocidos factores de riesgo de cardiopatía isquémica tales como hiperlipemia, obesidad o diabetes.

BIBLIOGRAFIA

1).- SHAFFER, W.A., and COBB, L.A.: Recurrent ventricular fibrillation and modes of death in survivors of out-of-hospital ventricular fibrillations. N. Engl. J. Med. - 293:259, 1975.

2).- WARREN, J.V.: Recurrent Sudden death (Editorial). N. Engl. J. Med. 283:298, 1975.

3).- FILLESPIE, T.A., and BURTON, E.S.: A Rationale for Therapy of Acute Myocardial Infarction: Limitation of infarct size. In Advances in Internal Medicine ed. by Stollerman, G.H. 22:319, 1977

4).- PAGE, D.L., CAUFIELD, J.B., KASTOR, J.A., DESANCTIS, R.W., and SANDERS, C.A.: Myocardial Changes associated with cardiogenic shock. N. Engle. J. Med. 285:133, 1971.

5).- SHELL, W.E., and SOBEL, B.E.: Biochemical markers of 13 chemic injury. Circulation 53 (suppl.1.): 1, 1976.

6).- SOBEL, B.R., BRESNAHAN, G.F., SHELL, W.E., and YODER, R.D.: Estimation of infarct size in man and its relation to prognosis. Circulation. 46:640, 1972.

7).- MATHEY, D. BLEIFELD, W. HANRATH, P. and EFFERT, S.
Attempt to quantitate relation between cardiac function
and infarct size in acute myocardial infarction. Br. -
Heart J. 36: 271, 1974.

8).- NORRIS; R.M., WHITLOCK, M.L., BARRATT-BOYES, C.
and SMALL, C.W. Clinical measurement of myocardial in-
farct size: Modification of a method for the estimation
of total creatine phosphokinase release after myocar-
dial infarction. Circulation 51: 614, 1975.

9).- KOSTUK, W.J. EHSANI, A.A., KARLINER, J.S., ASH-
BURN, W.L., PETERSON, K.L., ROSS, J. and SOBEL, B.E.
Left ventricular performance after myocardial infarction
assessed by radioisotope angiocardiology, Circu-
lation, 47:242, 1973.

10).- ROBBINS, S.L.: Pathologic Basis of Disease (Phila-
delphia: W.B. Saunders Company, 1974), p. 651.

11).- COX, J.L. MCLANGHLIN, V.W, FLOWERS, N.C. and Ho-
ran, L.G. The ischemic zone surrounding acute myocar-
dial infarction. Its morphology as detected by dehydro-
genase staining. Am Heart J. 76: 650, 1968.

12).- JENNINGS, R.B., BAUM, J.H., and HENDERSON, P.B.
Fine structural changes in myocardial ischemia, Arch.
Pathol 79:135, 1965.

13).- HENDERSON, P.B. SOMMERS, H.M., and JENNINGS, R.B.
A comparative study of the fine structure of normal and
ischemic dog myocardium with special reference to early
changes following temporary occlusion of a coronary arte-
ry . Am J. Pathol. 46:367, 1965.

14).- KANE, J.J., MURPHY, M.L. BISSET, J.K. de SOYZA, N.
DOHERTY, J.E., and STRAUB, K.D.: Mitochondrial function
oxygen extraction, epicardial S-T segment change and tri-
tiated digoxin distribution after reperfusion of ische-
mic myocardium. Am J. Cardiol, 36:218, 1975.

15).- SHARMA, G.P.: Alterations in energy metabolism
and ultrastructure upon reperfusion of the ischemic-
myocardium after coronary occlusion. Am J. Cardiol 36:
234. 1975.

16).- MAROKO, P.R., LIBBY, P., GINKS, W.R., BLOOR, G.
M. SHELL, W.E., SOBEL, B.E., and ROSS, J.: Coronary ar-
tery reperfusion I: Early effects on local myocardial
function and the extent of myocardial necrosis, J. Clin.

Invest, 51:2710, 1972.

17).- MEERBAUM, S. and CORDAY, E.: Symposium on reperfusion during acute myocardial infarction. Part I. Introduction. Am. J. Cardiol 36: 211.1975.

18).- SOBEL, B.E., and SHELL, W.E.: Jeopardized, blighted and necrotic myocardium Circulation 47:215, 1973.

19).- BRAUNWALD, E. and MAROKO, P.R. : The reduction of infarct size. An idea whose time (for testing) has come. Circulation 50: 206, 1974.

20).- BRAUNWALD, E. : Control of myocardial oxygen consumption. Am J. Cardiol. 27: 416, 1971.

21).- SOBEL, B.E.: Management of acute myocardial infarction. Adv. Cardiol. 15: 99. 1975.

22).- JENNINGS, R.B. Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. Am. J. Cardiol 24:753, 1969.

23).- MAROKO, P.R., KJELSHUS, J. SOBEL, B.E., WATANABE, T. COVELL, J.W., ROSS, J., and BRAUNWALD, E.: Factors influencing infarct size following experimental coronary ar-

tery occlusions. Circulation . 43:67, 1971.

24).- MAROKO, P.R. and BRAUNWALD, E.: Modification of myocardial infarctim size after coronary occlusion. Am-J. Intern. Med. 79:720, 1973.

25).- FORRESTER, J.S. CHATTERJEE, K. and JOBIN, G.: A new conceptual approach to the therapy of acute myocardial infarction. Adv. Cardiol. 15:111, 1975.

26).- SHEIDT, S. ASCHEIM, R. and KILLIP, T.: Shock after acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 26: 556, 1970.

27).- KAZAMIAS, T.M., GANDER, M.P., ROSS, J, and BRAUNWALD E.: Detection of left ventricular wall motion disorders in coronary artery disease by radarkimography. N: Engl. J. Med. 285: 63, 1975.

28).- KERBER, R.E. and ABOUD, F.M.: ECHOCARDIOGRAPHIC detection of regional myocardial infarction- an experimental study. Circulation. 47:997, 1973.

29).- MULLER, J.E., MAROKO, P.R., and BRAUNWALD, E.: Evaluation of precordial electrocardiographic mapping as a means of assessing changes in myocardial ischemic

injury Circulation. 52:16, 1975.

30).- MAROKO, J.E. LIBBY, P. CORELL; J, SOBEL, B.E.,
ROSS, J., Braunwald, E.: Precordial ST segment for asse-
ssing alterations in the extent of myocardial ischemic
injury Am. of Cardiol. 29: 223, 1972.

31).- KROTKIEWS, A., GAJEWSKA-LIPKA, J, SZCLEMENTKO, J.
RUSZKOWSKI, J.: Multilead electrocardiogram in relation
to serum enzymes in acute myocardial infarction Br. Heart
J. 35:991. 1973.

32).- KARLSSON, J, TEMPLETON, G.H., and WILLERSON, J.
T.: Relationship between epicardial ST segment changes
and myocardial metabolism during acute coronary insuffi-
ciency Circ. Res. 32:725, 1973.

33).- SOBEL, B.E.: Quantification of myocardial ische-
mic in jury. Adv. Cardiol. 15:86, 1975.

34).- LA DUE, J.S., WROBLEWSKI, F., and KARMEN, A.:
Serum glutamic oxalacetic transaminase activity in human
acute transmural myocardial infarction. Science. 120:497,
1954.

35).- LA DUE, J.S., and WROBLEWSKI, F.: The significance of the serum glutamic oxaloacetic transaminase activity following acute myocardial infarction. Prog. Cardiovasc. Dis. 6:63, 1963.

36).- DREYFUS, J.C., SCHAPIRA;G., RENAIS, J., and - SCEBAT,L.: La creatine-Kinase serique dans le diagnostic de l'infarctus miocardique. Rev. Fr. Etud. Clin. Brol. 5:386, 1960.

37).- SOBEL, B.E. and SHELL, W.E.: Diagnostic and prognostic Value of serum enzyme changes in patients with acute miocardial infarction. In Yu, P.N., and GOODWIN, J.F. (eds), Progress in Cardiology (Philadelphia: Lea and Febiger, 1975), Vol. 4.

38).- GOLBERG, D.M., and Winfield, D.A.: Diagnostic accuracy of serum enzyme assays from myocardial infarction in a general hospital population. Br. Heart J. 34:1597, 1972.

39).- ROBERT, R., GOWDA, K.S., LUDBROOK, P.A., and SOBEL, B.E.: The specificity of elevated serum MB-CPK activity in the diagnosis of acute myocardial infarction. Am. J. Cardiol. 36:433, 1975.

40).- CRAIG, F.A., and SMITH, J.G.: Serum creatine phosphokinase activity in altered thyroid states, J. Clin. Endocrinol, 25:723, 1965.

41).- EBASHI, S, TOYOKURA, Y, MOMOI, H, and Sugita, H
High creatine phosphokinase activity of sera os progressive muscular dystrofy. J. Biochem (Tokio). 46:103, 1959.

42).- MELTZER,H.: Muscle enzyme release in the acute -
psidoses. Arch. Gen Psychiatry. 21:102, 1969.

43).- ROSALKI, S.B.: An inproved proceduse serum creati-
ve phosphokinase. J. Lab. Clin. med. 69: 696, 1967.

44).- OLIVER, I.T.: A spectrophotometric method for the
determination of creatine phosphokinase and miokinase.
Biochem. J. 61:116, 1955.

45).- CROWLEY, L.V. and Alton, M.: A comparism of four
methods. of measuring creatine phosphokinase. Am. J. Clin
Path. 53: 948, 1970.

46).- CHAPMAN, B.L.: Correlation of mortality rate and
serum enzymes in myocardial infarction: Test of efficien-
cy of coronary care. Brit. Heart J. 33: 643, 1971.

47).- KIBE, O. and NILSSON, N.J.: Observations on the diagnostic and prognostic value of some enzyme test in myocardial infarction. Acta Med. Scandinav. 182:587, 1967.

48).- BANG, N.V. and LADUE, J.S.: Comparison of the serum glutamic oxalacetic transaminase, serum glutamic pyruvic transaminase and lactic dehydrogenase activity following acute myocardial infarction. Dis. Chest. 41:384. 1962.

49).- SMITH, A.: Diagnostic value of serum creatine Kinase in a coronary care unit. Lancet. 2:178, 1967.

50).- KLUGE, W.F.: Prognostic value of serum creatine phosphokinase levels in myocardial infarction. Northwest Med. 68:847, 1969.

51).- RUEGSEGGER, P, NYDICK, I, FREIMAN, A. y LADUE, J.S. Serum activity Patterns of glutamic oxalacetic transaminase, glutamic pyruvic transaminase, and lactic dehydrogenase following graded myocardial infarction in dogs. Circ. Res. 7:4, 1959.

52).- SHELL, W.E., KJEKSHUS, J.K. and SOBEL, B. E.: - Quantitative assessment of the extent of myocardial in-

farction in the conscions dog by means of analisis of serial changes in serum creatine phosphokinase (CPK) activity, J. Clin. Invest. 50:2614, 1971.

53).- SHELL, W.E., SOBEL, B.E., COVELL, J.W. and lavelle, J.F.: Noninvasive determination of infarct size 5 hours after coronary occlusion in the conscions dog. Am J. Cardiol. 29: 292, 1972.

54).- KJEKSHUS, J.K., an SOBEL, B.E.: Depressed myocardial creatine phosphokinase activity following experimental myocardial infarction in the rabbit. Circ, Res. 27:403, 1970.

55).- COHEN, L.: Contribution of serum enzymes and isoenzymes to the diagnosis of myocardial injury. Mod. Concepts Cardiovasc Dis. 36:42, 1967.

56).- COHEN, L.: Serum enzyme determinations: Their reliability and value. Med. Clin.N. Am. 53:115, 1969.

57).- WAGNER, G.S., ROC, C.R., LIMBIRD, L.E., ROSATI, R.A., and WALLACE, A.G.: The importance of identification of the myocardial specific isoenzyme of creatine phosphokinase (MB form) in the diagnosis of acute myocardial in-

farction. Circulation. 47:263, 1973.

58).- RAVENS, K.G., COWAN, C. and GUDBJARNASON, S.:
Gammaglutamyl transpeptidase activity in serum an heart
muscle after myocardial infarction. Am.J. C^Ardiol 23:
133, 1969.

59).- COODLEY, E.L.: Evaluation of gammaglutamyl trans-
peptidase in myocardial infarction J.A.M.A. 22: 217,
1972.

60).- ZEIN, M. and DISCOMBE, G.: S_erum gammaglutamyl
transpeptidase as a diagnostic aid. Lancet 2:748, 1970.

61).- ROSALKI, S.B. TALOW, D. and RAU, D.: Plasma gamma-
glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving
enzyme-inducing drugs. Lancet 2: 276, 1971.

62).- SHAFT, F.R., BAN R.W. and IMFELD, H.: Serum pyru-
vate kinase in acute myocardial infarction. Am J. Car-
diol. 26: 143,1970.

63).- KARLINER, J.S., GANDER, M.P., and SOBEL, B.E. :
Elevated serum glyceraldehyde phosphate dehidrogenase
activity following acute myocardial infarction. Chest

60: 318, 1971.

64).- BAUER, H., WATERS, T.J., TALANO, J.V.: Antimyocardial antibodies in the diagnosis and prognosis of coronary heart disease, *Circulation* 42 (Suppl-3): 55, 1970.

65).- KAPLAN, M.H. and FRENGLEY, J.D.: Autoimmunity of the heart in cardiac disease. Current concepts of the relation of autoimmunity to rheumatic fever, post-cardiotomy and post-infarction syndromes and cardiomyopathies. *Am J. Cardiol.* 24: 459, 1969.

66).- DAS, S.K., CASSIDY, J.T. and PETTY, R.E.: Antibodies against heart muscle and nuclear constituents in cardiomyopathy. *Am. Heart J.* 83:159, 1972.

67).- ESPINOSA;E., KUSHNER, I. and KAPLAN, M.H.: Antigenic composition of heart tissue. *Am.J. Cardiol.*, 25:508, 1969.

68).- FEIGEN, G.A. and PRAGER, D.J.: Experimental cardiac anaphylaxis. *Am.J. Cardiol* 24:474, 1969.

69).- BENNETT, K.R., SAMITH, R.O., LEHAN, P.H., and Hellens, H.K.: Correlation of myocardial ⁴²K uptake with

coronary arteriography. Radiology. 102:117, 1972.

70).- SMITH, T.W., HOOP, B. BROWNELL, G.L. BURNHAN, C.A. CORYELL; J.E. and SANDERS, G.S.: Myocardial imaging with $^{13}\text{NH}_4^+$ and a multicrystal positron camera. Circulation 45(Suppl.II): II-223, 1972.

71).- ROMHILT, D.W., ADOLPH, R.J., SODD, V.J., LEVENSON, N.I., ASUGUST, L.S., NISHIYAMA, H. and BERKE, R.A.: Cesium 129 myocardial scintigraphy to detect myocardial infarction. Circulation. 48: 1242, 1973.

72).- KRAMER, R.J., GOLDSTEIN, R.E., HIRSHFELD, J.W., ROBERTS, W.C., JOHNSTON, G.S. and EPSTEIN, S.E.: Accumulation of gallium-67 in regions of acute myocardial infarction. Am, J. Cardiol. 33:861, 1974.

73).- BONTE, F.J., PARKEY, R.W., GRAHAM, K.D, MOORE, R.T. and STOKELY, E.M.: A new method for radionuclide imaging of myocardial infarcts. Radiology. 110: 473, 1974.

74).- HOLMAN, B.L., LESCH, M. ZWEIMAN, F.G., TEMTE, J., LOWN, B. and GORLIN, R.: Detection and sizing of acute myocardial infarcts with $^{99\text{m}}\text{Te}$ (Sn) tetracycline. N. Engl. J. Med. 291:159. 1974.

75).- WEISS, E.S., HOFFMAN, E.J., PHELPS, M.E., WELCH, M.J., TER-POGOSSIAN, M.N. and SOBEL, B.E.: External detection of altered metabolism of ¹¹C-labelled substrates in ischemic myocardium (abstract). Clin. Res. 23:383, 1975.

76).- RAULIN, J.: Etudes diniques sur la végétation. Ann. Sci. Natl. Botan. Biol. Végétale. 11:93, 1869.

77).- TODD, W.R., ELVEHJEM, C.A., and HART, E.G.: Zinc in the nutrition of the rat. Amer. J. Physiol. 107:146, 1934.

78).- KEILIN, D. and MANN, T.: Carbonic anhydrase. Purification and nature of the enzyme. Biochem. J. 34:1163, 1940.

79).- VALLEE, B.L., and NEURATH, H.: Carboxipeptidase, a zinc metalloprotein, J. Amer. Chem. Soc. 76:5006, 1954.

80).- WACKER, W.E.C., ULMER, D.D., and VALLEE, B.L.: Metalloenzymes and myocardial infarction. II. Malic and lactic dehydrogenase activities and zinc concentrations in serum. N. Engl. J. Med. 255:449, 1956.

81).- VALLEE, B.L. and WACKER, W.E.C.: Metalloproteins. In Neurath, H., ed.: The Proteins. Composition, Structure, and Function. New York, Academic Press, 1970.

82).- SULD, D.S., KAWAGUCHI, H. LIVINGSTON, D. et al.:
RNA-Dependent DNA polymerase (reverse transcriptase) from
avian myeloblastosis virus: A zinc metalloenzyme. Proc. Nat
Acad. Sci. U.S. 7:2091, 1974.

83).- WACKER, W.E.C.: Nucleic acids and metals. III.
Changes in nucleic acid, protein and metal content as a
consequence of Zn deficiency in *Englena Gracilis*. Bioche-
mistry, 1:859, 1962.

84).- FALCHUK, K.H. FAWCETT, D.W. and VALLEE, B.L.: Role of
zinc in cell division of *Englena Gracilis*. J. Cell Sci.
17:57, 1975.

85).- HOWARD, A. and PELC, S.R.: Symposium on Chromosome
Breakage. (Supplement to Heredity, Vol.6), Springfield,
Illinois, Charles C Thomas, 1953.

86).- COOK, J.R. and HEINRICH, B.: Unbalanced respirato-
ry growth of *Englena* J. Gen. Microbiol, 53:237, 1968.

87).- SCRUTTON, M.C., WU, C.W. and GOLDTHWAIT, D.A.: The
presence and possible role of zinc in RNA polymerase ob-
tained from *Scherichia coli*. Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.
68:1019, 1971.

88).- SLATER, J.P., MILDVAN, A.S. and LOEB, L.A.: Zinc in DNA polymerases. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 44:37, 1971.

89).- SULD, D.S., KAWAGUSHI, H., LIVINGSTON, D., et al.: Reverse transcriptase from avian myeloblastosis virus: A zinc metalloenzyme. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 57: 967, 1974.

90).- SANDSTEAD, H.H., and RINALDI, R.A.: Impairment of deoxyribonucleic acid synthesis by dietary zinc deficiency in the rat. *J. Cell Physiol*, 73:81. 1969.

91).- RUBIN, H.: Inhibition of DNA synthesis in animal cells by ethylene diamine tetraacetate, and its reversal by zinc. *Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.*, 69:712, 1972.

92).- WILLIAMS, R.O., and JOEB, L.: Zinc requirement for DNA replication in stimulated human lymphocytes. *J. Cell Biol.*, 58:594, 1973.

93).- SHIN, Y.A., and EICHHOIN, G.L.: Interactions of metal ions with polynucleotides and related compounds. XI. The reversible unwinding and rewinding of deoxyribonucleic acid by zinc (II) ions through temperature manipulation. *Biochemistry*, 7:1026, 1968.

- 94).- FUPI, T.: Presence of zinc in nucleoli and of its possible role in mitosis. *Nature*, 174:1108, 1954.
- 95).- COOK, J.R. and JAMES, T.W.: Light-induced division synchrony in *Englena gracilis* var. *Bacillaris*. *Exper. Cell Res.*, 21:583, 1960.
- 96):- ROSEMBUSH, J.P. and WEBER, K.: Localization of the zinc binding site of aspartate transcarbamoylase in the regulatory subunit. *Proc. Acad. Sci. U.S.*, 68:1019, 1971.
- 97).- HARRIS, M.I., and COLEMAN, J.E.: The biosynthesis of apo-and metalloalkaline phosphatases of *Escherichia coli*. *J. Biol. Chem.*, 243:5063, 1968.
- 98).- CHVAPIL, M.: New aspects in the biologic role of zinc: A stabilizer of macromolecules and biological membranes. *Life Sci.*, 13:1041, 1973.
- 99).- CHAVAPIL, M., ZUKOSKI, C.F., HATTLER, B.C., et al: Zinc and activity of cell membranes. In Prasad, A.S., ed: *Trace elements and Human Disease Symposium*. Detroit, 1974.

- 100).- PHILLIPS, J.L., and AZARI, P.: Enhancement of nucleic acid synthesis in phytohemagglutinin-stimulated human lymphocytes. *Cell. Immunol.*, 10:31, 1974.
- 101).- CHVAPIL, M., RYAN, J.N. and ZUKOSKI, C.F.: The effect of zinc and other metals in the stability of lysosomes. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, 140:642, 1972.
- 102).- CHVAPIL, M., WELDY, P.L., STANKOVA, L., & al.: Inhibitory effect of zinc ions on platelet aggregation and serotonin release reaction. *Life Sci.*, 16:561, 1975.
- 103).- KAZIMIERCZAK, W., and MASLINSKI, G.: The mechanism of the inhibitory action of zinc on histamine release from mast cells by compound. 48/80 . *Agents and Actions* 4: 203, 1974.
- 104).- ZUKOSKI, C.F., CHVAPIL, M. CARLSON, E., et al.: Functional immobilization of peritoneal macrophages by zinc. *J. Res.*, 16 Abstract Supplement, 6a, 1974.
- 105).- PEGG, A.E., LOCKWOOD, D.H., and WILLIAMS-ASHMAN, H.G.: Concentrations of putrescine and polyamines and their enzymic synthesis during androgen-induced prostatic growth. *Biochem. J.*, 177:17, 1970.

106).- WARREN, L., GLICK, M.G., and NASS, M.K.: Membranes of animal cells I. Method of isolation of the surface membrane. J. Cell. Physiol., 68:269, 1966.

107).- CHVAPIL, M.: Efecto del cinc sobre células y biomembranas. En BURCH, R.E. y SULLIVAN, J.F., eds: Oligoelementos. Clin. Med. N.A., 1976.

108).- BEISEL, W.R., PEKAREK, R.S., WANNEMACHER, R.W. Jr.: The impact of infectious disease on trace elements metabolism of the host. In HOEKSTRA, W.G., SUTTLE, J.W., GANTHER, H.E., et al., eds.: Trace Elements Metabolism in Animals-2 Baltimore, University Park Press, 1974, pp 217.

109).- HENKIN, R.I.: Zinc in wound healing. N. Engl. J. Med. 291: 675, 1974.

110).- NELDNER, K.H., HAGLER, L. WISW, W.R., STIFEL, F.-B. et al.: Acrodermatitis enteropathica: a clinical and biochemical survey. Archives of Dermatology 88: 347, 1974.

111).- KAY, R.G. and TASMAN-JONES, C.: Zinc deficiency and intravenous feeding. Lancet, ii : 505. 1975.

112).- BEISEL, W.R. and PEKAREK, R.S.: Acute stress and trace element metabolism. Int. Rev. Neurobiol. (Suppl 1): 53, 1972. New York, Academic Press.

113).- VIKBLADH, I.: Studies on zinc in blood. Scand J. Clin. Lab. Invest, 3 (suppl 2) : 1, 1951.

114).- PEKAREK, R.S. and BEISEL, W.R. effect of endotoxin upon serum zinc concentrations in the rat. Appl microbiol, 18 : 482, 1969.

115).- HALSTED, J.A. HACKLEY, B.: RUDZKY, C. et als: Plasma zinc concentrations in liver diseases. Comparison with normal controls and certin other chronic

disease. Gastroenterology, 54: 1098, 1968.

116).- HENKIN, R. I., and SMITH, F.R.: Zinc and copper metabolism in acute viral hepatitis, Am. J. Med. Sci. 264: 401, 1972.

117).- PARISI, A.F., and VALLEE, B.L.: Isolation of a zinc alpha-2- macroglobulin from human serum. Biochemistry. 9 : 2421, 1970.

118).- PRASAD, A.S. and OBERLEANS, D. Binding of zinc to aminoacids and serum proteins in vitro., J. Lab. Clin Med. 76 : 416, 1970.

119).- McBEAN, L.D, SMITH, J. CECIL, B. et als.: Serum zinc and alpha-macroglobulin concentration in patients with various disorders. Proc. IX Internatl. Congr. Nutr. Mexico, Sept., 3-9, 1972. p.56. Abstract.

120).- PEKAREK, R.S., WANNEMACHER, R.W. Jr. and BEISEL,

W.R.: The effect of leukocytic indogenous mediator (LEM) on the tissue distribution of zinc and iron. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 140:685, 1972.

121).-WEIMBERG, E.D.: Roles of temperature and trace-metal metabolism in host- pathogen interactions. In HOEKSTRA^W, W.G., SUTTIE, J.W., GANTHER, H.E., et als., eda.: Trace Element Metabolism in Animals-2. Baltimore. University Park. Press. 241. 1974.

122).- BEISEL, W.R. Oligoelementos en procesos infecciosos. En Clin. Med. N.A.: 831, 1976.

123).- KAPSCHMIDT, R.F., UPCHURCH, H. F. EDDINGTON,C.L., et als.: Multiple biological activity. Am. J. Physiol, 224:530, 1973.

124).- PEKAREK, R.S., POWANDA, M.C., and WANNEMACHER, R. W., Jr: The effect of leukocyte endogenous mediator (LEM) on serum copper and ceruloplasmin concentrations in the rat. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 140:685, 1972.

125).- BULLEN, J.J., ROGERS,H.J., and GRIFFITHS, E.: Iron binding proteins and infection. Br.J. Haematol, 23:389, 1972.

126).- KIERKPATRICK, C.H., GREEN, I. RICH, R.R., et als.: Inhibition of growth of *Candida albicans* by iron-unsaturated lactoferrin: relation to host-defense mechanisms in chronic mucocutaneous candidiasis. J. Infect. Dis., 124: 539, 1971.

127).- CAGGIANO, V., SCHNITZLER, R., STRAUSS, W., et als.: Zinc deficiency in a patient with retarded growth, hypogonadism, hypogammaglobulinemia and chronic infection. Am. J. Med. Sci., 257:305, 1969.

128).- BEISEL, W.R.: Neutrophile alkaline phosphatase changes in tularemia, sandfly fever, Q fever, and non infections fevers. Blood, 29:257, 1967.

129).- POWANDA, M.C., COCKERELL; G.L., and PEKAREK, R.S.: Amino acid and zinc movement in relation to protein synthesis early in inflammation. Am. J. Physiol. 225:399, 1973.

130).- PRASAD, A.S., MIALES, A. Jr. FARID, Z. SANDSTEAD, H.H., SHULERT, A.R.: Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatoesplenomegaly, dwarfism, and hypogonadism. J. Lab. Clin. Med, 61: 537, 1963.

- 131).- KERNKAMP, H. C. and FERRIN, E.F.: Parakeratosis in swine. J.A. Veterinary Med. As., 123:217, 1953.
- 132).- ROWELL, N.R.: Zinc in dermatology. In HORLER, A.R. and FOSTER, J.B., eds: Progress in Clinical Medicine, New York, 1978, pp 148.
- 133).- SCHLOMOWITZ, E.H.: Citado por ROWELL, N.R.: Referencia 132.
- 134).- HANSON, O.: Acrodermatitis enteropathica. Acta dermato-venereologica, 43:465, 1963.
- 135).- NELDNER, K.H., and HAMBRIDGE, K.M.: Zinc Therapy of acrodermatitis enteropathica. N. Engl. J. Med., 292:879, 1975.
- 136).- BARNES, P.M. and MOYNAHAN, E.J.: Zinc deficiency in acrodermatitis enteropathica: multiple dietary intolerance with synthetic diet. Proc. Roy. Soc. Med., 66:327, 1973.
- 137).- MOYNAHAN, E.J.: Acrodermatitis enteropathica: a Lethal inherited human zinc-deficiency disorder. Lancet, II, 399, 1974.

- 138).- LOMBECK, I., SCHNIPPERING, H.G., RITZL, F. et al.: Absorption of zinc in acrodermatitis enteropathica. Lancet II, 855, 1975.
- 139).- HALSTED, J.A., and SMITH, J.C., Jr.: Plasma-zinc in health and disease. Lancet, I, 322, 1970.
- 140).- GREAVES, M.W. and IVE, F.A.: Serum-zinc and healing of venous leg ulcers. Lancet, II, 1261, 1972.
- 141).- MICHAELSSON, G., JUHLIN, L. and VAHLQUIST, A.: effects of oral zinc and vitamin A in acne. Archives of Dermatology, 113:31, 1977.
- 142).- PRASAD, A.S., RABBANI, P. ABBASI, E. et al.: Experimental Zinc deficiency in humans. Ann. Int. Med., 89: 483, 1978.
- 143).- LINDEMAN, R.D., YUNICE, A.A., BAXTER, D.J., MILLER, L.R., and NORDQUIST, J.: Myocardial zinc metabolism in experimental myocardial infarction. J.Lab. Clin. Med., 81: 194, 1973.
- 144).- LOW, W.I., and IKRAM, H.: Plasma zinc in acute myocardial infarction. Diagnostic and pronostic implications. Br. Heart. J., 38: 1339, 1976.

145).- CHIPPERFIELD, B., and CHIPPERFIELD, J.R.: Heart muscle magnesium, potassium and zinc concentrations after sudden death from heart-disease. Lancet, 2: 293,1973.

146).- HENKIN,R.I.: On the role of adrenocorticoesteroides in the control of zinc and copper metabolism. In HOEKSTRA, W.G., SUTTIE, J.W., GANTHER, H., and MERTZ, W., eds.: Trace Elements Metabolism in Animals-2. Baltimore, University Press,1974, pp.647.

147).- HENKIN, R.I., MERET, S., and JACOBS, J.B.: Steroid dependent changes in copper and zinc metabolism J. Clin. Invest., 48: 38a, 1969.

148).- BAILEY, R.R., ABERNETHY, M.H., and BEAVEN, D.W.: Adrenocortical response to the stress of an acute myocardial anfarction. Lancet, 1: 970.1967.

149).- ARQUILLA, E.R., THIENE, MIYAMOTO, S., and DIAL, L.: Modulation by Zn of insulin binding and degradation by two liver plasma membrane receptores. In BAJAJ, eds.: Diabetes. Excerpta Médica. Amsterdam, 1977, pp 195.

150).- HENKIN, R.I.: Oligometales en Endocrinología. En BURCH, R.E., and SULLIVAN, J.F., eds.: Oligoelementos. Clin.

Med. N.A., 1976, pp.779.

151).- ATKINSON, R.L., DAHMS, W.T., BRAY, G.A., JACOB, R.,
and SANDSTEAD, H.H.: Plasma zinc and copper in obesity and
after intestinal bypass. An.Int.Med., 89:491, 1978.