

Niveles plasmáticos de cinc, estado nutricional y respuesta inmune en la insuficiencia renal crónica

P. Ruiz Alcantarilla, A. Lozano Díaz y F. Gómez Rodríguez
 Departamento de Medicina Interna. Universidad de Cádiz.

La carencia de cinc se asocia con alteraciones de la inmunidad celular (IC). Dado que los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en hemodiálisis (HD) suelen presentar bajos niveles plasmáticos de cinc (npZn) y deficiencias de la IC, nos planteamos la evaluación prospectiva de 56 enfermos con IRC en HD y 20 voluntarios sanos (VS) para dilucidar las posibles relaciones entre la edad, sexo, tiempo en HD, presencia o no de hepatopatía crónica asociada (HCA), respuestas de hipersensibilidad cutánea retardada (HCR) y el estado nutricional.

Se observó una significativa disminución de los npZn en los pacientes con IRC en HD ($p < 0,001$), la cual fue más intensa en los anérgicos ($p < 0,001$) e hiporrespondedores ($p < 0,005$) a las respuestas de HCR. Las mujeres ($p < 0,01$) las que llevaban más de 1 año en HD ($p < 0,01$) y las que tenían HCA ($p < 0,005$) presentaron npZn significativamente descendidos.

En conclusión, los pacientes con IRC en HD presentan un descenso generalizado de los npZn de etiología multifactorial, que es más acusada en los que: llevaban más de un año en HD, tenían HCA, eran anérgicos o hiporrespondedores para la HCR y en los del sexo femenino. Dicha alteración sería un factor más de los que contribuyen al deterioro de la IC en estos pacientes.

Zinc plasma levels, nutritional state and immunologic response in chronic renal failure

Zinc deficiency is associated to cellular immunologic disorders (CI). Given that patients with chronic renal failure (CRF) on hemodialysis (HD) have low plasma levels of zinc (pZn) along with CI deficiency we have carried out a prospective study in 56 patients with CRF on HD and in 20 healthy volunteers (HV) in order to assess the possible relationships in age, sex, lapse of time on HD, the presence of associated chronic liver disease (CLD), delayed response to hypersensitivity skin tests (DHST) and nutritional state of the patients. We observed pZn significantly decreased in patients with CRF on HD ($p < 0.001$) which was found even lower in anergic ($p < 0.001$) and low responders ($p < 0.005$) to DHST. Both women on HD for more than one year ($p < 0.01$) and with CLD ($p < 0.0005$) had significantly decreased pZn.

In conclusion, patients with CRF on HD have in general decreased plasma levels of zinc of diverse etiology being more predominant under the following: more than one year on HD, CLD, anergic or low responders to DHST and women. Low zinc plasma levels adds to the impairment of cellular immunology found in these patients.

(Rev Clin Esp 1987; 181:142-145)

Introducción

El cinc es un elemento fundamental para la maduración del sistema inmune celular; esencial para el normal desarrollo y mantenimiento del timo, así como para una correcta maduración de los linfocitos T¹. De manera que en las situaciones que cursan con deficiencias de este elemento se producen graves hipoplasias o atrofiaciones del timo, bazo, ganglios linfáticos y placas de Peyer².

Los pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis periódica presentan frecuentemente niveles plasmáticos de cinc bajos^{3,6}, así como un marcado deterioro de las defensas inmunitarias por lo que presentan una mayor prevalencia, morbilidad y mortalidad de procesos infecciosos por distintos tipos de gérmenes, el más habitual de los cuales es el Estafilococo dorado⁷.

Es por ello que nos propusimos analizar el papel que dicho oligoelemento pudiera desempeñar en las alte-

raciones inmunológicas que manifiestan los pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis.

Material y métodos

Fueron objeto de estudio 56 pacientes (34 mujeres y 20 varones) con una edad media de 44 ± 12 años y con una estancia media en hemodiálisis (HD) de 45 ± 23 meses. El grupo control estaba integrado por 20 voluntarios sanos (VS), 14 mujeres y 6 varones con una edad media de 42 ± 15 años. La HD se ajustó al esquema de 4-5 horas tres veces por semana con dializadores de membrana tipo Cuprofan.

Ninguno de los sujetos evaluados presentaban criterios clínicos de infección durante los estudios realizados. Los medicamentos que tomaban eran: complejos vitamínicos, ácido fólico, alcalinos y antihipertensivos fundamentalmente, y ninguno de ellos había tomado fármacos inmunosupresores durante los dos meses previos al presente estudio.

Los niveles plasmáticos de Zn se determinaron mediante espectrofotometría de absorción atómica, considerándose como valores normales 90 ± 20 µg/dl, según se obtuvo a partir de las cuantificaciones en el grupo de controles sanos. Todas las extracciones se realizaron en ayunas y antes del inicio de la sesión de HD.

Correspondencia: Francisco Gómez Rodríguez.
 Ríjola, 13. 3.º A. 41001 Sevilla.

Aceptado para su publicación el 16 de enero de 1987.

La hipersensibilidad cutánea retardada (HCR) se evaluó mediante pruebas de intradermorreacciones (IDR) a cuatro antígenos de recuerdo: tuberculina (PPD-5 UI-), candidina, tricotifina y estreptocinasa/estreptodornasa, mediante la inyección intradérmica de 0,1 ml de la solución antigénica en el antebrazo con una separación de al menos 2 cm y simultáneamente. A las 48 horas se midió la induración en sus diámetros longitudinal y transversal, considerándose negativa (-) la respuesta si la induración era menor de 5 mm y positiva (+) si era igual o superior a 5 mm en alguno de sus diámetros. Se catalogó de hiporrespuesta (HR) cuando el paciente reaccionó positivamente a uno o dos antígenos; como respuesta normal la reacción positiva a tres o cuatro antígenos y como anergia (A) cuando no respondían positivamente a ninguno de los cuatro antígenos.

La situación nutricional se valoró en función de parámetros antropométricos, bioquímicos e inmunitarios según se ha descrito^{8,9}. Los resultados se evaluaron estadísticamente según el test de Wilcoxon para datos no apareados, en lo que se refiere a la comparación entre grupos y se usó el test de correlación de Spearman para estudiar la correlación entre los niveles plasmáticos de Zn y los diversos parámetros que se determinaron en el presente estudio.

Las hepatopatías crónicas habían sido diagnosticadas anatómopatológicamente.

Resultados

Como puede apreciarse en la tabla 1 el grupo de pacientes sometidos a HD presentaban una hipocincemia generalizada y estadísticamente significativa en comparación al grupo control sano ($p < 0,001$). El número de linfocitos/ml era inferior al de los controles sanos, pero la diferencia careció de significación estadística. Dentro de ellos y en relación con las respuestas de HCR, fueron los anérgicos (45 % del total) los que presentaron una hipocincemia más acusada $55 \pm 15 \mu\text{g/ml}$, al igual que los hiporrespondedores (37 % del total) con $56 \pm 14 \mu\text{g}$ de Zn/ml de plasma, valores que fueron estadísticamente significativos en comparación tanto con los pacientes en HD normorrespondedores ($68 \pm 10 \mu\text{g}$ de Zn/ml) con $p \pm 0,005$, como en comparación con los niveles plasmáticos de Zn en los voluntarios sanos ($90 \pm 20 \mu\text{g/ml}$) con $p < 0,001$. Sin embargo, no se apreciaron diferencias con significación estadística en lo referente al número de linfocitos/ml entre los distintos grupos de enfermos según sus patrones de respuesta a las pruebas de HCR.

No apreciamos diferencias estadísticamente significativas en lo concerniente al estado nutricional y sus relaciones con los niveles plasmáticos de Zn. No obstante, sí objetivamos una linfopenia estadísticamente significativa ($p < 0,01$) de los malnutridos en comparación a los bien nutridos.

Los pacientes en quienes se asociaba como proceso morboso una hepatopatía crónica (28 % del total), presentaron un descenso estadísticamente significativo ($p < 0,005$) de los niveles plasmáticos de Zn, en comparación con el 72 % de los enfermos que no presentaban hepatopatía crónica sobreañadida. Algo similar sucedió con el número de linfocitos, que fue significativamente inferior ($p < 0,01$) en los portadores de hepatopatía crónica en relación a los que no la padecían.

Como se puede observar en la tabla 2, los pacientes que llevaban más de un año en HD (70 % del

TABLA 1
Niveles plasmáticos de Zn y recuento de linfocitos/ml en $\bar{x} \pm \text{DS}$ de los controles sanos y los diferentes grupos de pacientes en hemodiálisis (HD). Entre paréntesis se expresa el % del total de pacientes estudiados que integraban cada grupo

	Zn plasmático ($\mu\text{g/dl}$)	Linfocitos Totales/ml
Control sano (20)	90 ± 20	2.937 ± 965
Total pacientes en HD (56)	57 ± 14 (*)	1.808 ± 669
Anérgicos (A) (45 %)	55 ± 15 (*)	1.790 ± 634
Hiporrespuesta (HR) (37 %)	56 ± 14	1.812 ± 655
Normorrespuesta (NR) (18 %)	68 ± 10 (!)	1.833 ± 642
Bien nutridos (57 %)	57 ± 14	1.903 ± 627
Desnutridos (43 %)	58 ± 16	1.671 ± 580 (?)
Con hepatopatía crónica (28 %)	49 ± 10 (!)	1.688 ± 587 (?)
Sin hepatopatía crónica (72 %)	61 ± 15	1.856 ± 639

HD = hemodiálisis.

(*) $p < 0,001$.

(!) $p < 0,005$.

(?) $p < 0,01$.

TABLA 2
Niveles plasmáticos de Zn ($\bar{x} \pm \text{DS}$) y recuento linfocitario ($\bar{x} \pm \text{DS}$) de los pacientes urémicos en hemodiálisis (HD) según el tiempo en HD, la edad y el sexo. Entre paréntesis se expresa el % del total de pacientes estudiados que integraba cada grupo

	Zn plasmático ($\mu\text{g/dl}$)	Linfocitos Totales/ml
≥ 1 año en HD (69,7 %)	55 ± 14 (?)	1.775 ± 683
< 1 año en HD (30,3 %)	63 ± 15	1.889 ± 670
Edad ≥ 50 años (37,5 %)	55 ± 14	1.816 ± 657
Edad < 50 años (62,5 %)	57 ± 13	1.804 ± 664
Mujeres (64,3 %)	54 ± 14 (?)	1.786 ± 678
Varones (35,7 %)	64 ± 14	1.830 ± 672

(?) $p < 0,01$.

total) presentaron una significativa hipocincemia ($p < 0,01$) en comparación a los que llevaban como máximo un año en HD (el 30 % restante). Asimismo, las mujeres mostraron una disminución significativa de sus niveles plasmáticos de Zn en comparación a los valores ($p < 0,01$). No apreciamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles plasmáticos de Zn y número de linfocitos entre los pacientes en HD con edades distintas.

Discusión

Schreiner en 1967 fue el primer autor que refirió una disminución de los niveles plasmáticos de Zn en los pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC)³, siendo confirmados estos hallazgos con posterioridad por Mansouri et al⁴, Condon et al⁵ y Mahler et al⁶ entre otros. El pool orgánico del Zn en los pacientes urémicos es de complejo abordaje, ya que parece haber una redistribución del mismo en relación a la normalidad, con descensos de los niveles plasmáticos¹⁰ y musculares¹¹ de dicho oligoelemento con elevación de los mismos en otros tejidos: pelo¹¹, corazón, hígado, testículos y bazo¹²; habiéndose especulado que ello podría deberse a una translocación de los niveles de Zn

dentro del *pool* orgánico, o bien al descenso de los requerimientos de Zn en ciertos tejidos para mantener una función enzimática adecuada en los otros tejidos¹². Otros autores han achacado estas alteraciones en el contenido tisular y plasmático de Zn en la uremia al aumento del contenido en cadmio en el hígado y otros órganos, que conllevaría a un déficit de Zn en plasma y músculos; dada la capacidad del cadmio para desplazar al Zn de ciertas metaloenzimas¹³. También contribuyen a ello las elevadas concentraciones plasmáticas de aluminio que presentan estos enfermos por los aportes orales de hidróxido de aluminio y la contaminación por dicho metal del agua del dializado¹⁴; dado que el cinc y aluminio compiten metabólicamente por lugares comunes¹⁵, especialmente a nivel de la absorción intestinal, tal y como ocurre también con el fósforo y el cinc. Es por ello que la disminución de los niveles plasmáticos de cinc en la uremia hemos de considerarla como un fenómeno de etiología multifactorial y de difícil prevención.

La deficiencia de cinc conlleva tanto en animales de experimentación^{16,17}, como en el hombre^{18,19} a una atrofia tímica, descenso del número de linfocitos, alteración de la mitogénesis linfocitaria a la PHA, descenso de la producción de anticuerpos para antígenos dependientes de células T, reducción de las respuestas de HCR y al aumento de susceptibilidad para las infecciones. Siendo por ello que el déficit plasmático de Zn contribuye al deterioro global de las respuestas de inmunidad celular en la uremia.

Se ha demostrado que los pacientes con nutrición parenteral que desarrollan hipocincemia presentan anomalías en su respuesta inmune¹⁹. Algunas de las alteraciones inmunológicas de la senectud se han atribuido al déficit de cinc, ya que la administración de suplementos del mencionado metal pueden revertir tales alteraciones²¹.

Una de las consecuencias clínicas más precoces del déficit plasmático de cinc es la pérdida absoluta o la alteración cualitativa de los sentidos del gusto y olfato con la consiguiente disminución del apetito y alteración de la dieta habitual, lo cual en unión de la limitada ingesta proteica de estos pacientes forman parte de los factores más precoces para el desarrollo de la deficiencia nutricional tan frecuente en los enfermos en HD^{11,22}. Sin embargo, no hemos hallado diferencias significativas entre los niveles plasmáticos de cinc en los grupos de pacientes bien y malnutridos. Lo cual sugiere que los niveles plasmáticos de Zn carecen de utilidad para la valoración del estado nutricional en estos pacientes, tal y como habían sugerido otros autores^{23,24}.

No hemos apreciado relación alguna entre el número de linfocitos y el grado de hipocincemia como se había demostrado en los pacientes con cirrosis hepática²⁵. Ello sugiere que los niveles plasmáticos de cinc no influyen cuantitativamente sobre la población linfocitaria circulante, aunque sí que alteran su funcionalidad¹³, ya que hemos demostrado un mayor grado de hiporrespuesta y anergia en los pacientes urémicos con niveles plasmáticos de cinc más bajos. Esta relación inversa entre el grado de respuesta a las intradermorreacciones (dependientes de células T) y los niveles plasmáticos de cinc podría deberse a las alteraciones descritas previamente en sujetos con déficit de

cinc: hipoplasia del timo, ganglios linfáticos, placas de Peyer² y a la demora del aclaramiento del sistema reticuloendotelial dependiente de receptores Fc(IgG) que se correlaciona inversamente con los niveles plasmáticos de cinc en pacientes con IRC en HD²⁶.

Corroboramos el ya descrito descenso progresivo de los niveles plasmáticos de cinc en los pacientes con hepatopatía crónica en relación directa con la alteración de la función hepática^{25,29}, al haber hallado los niveles más bajos de cinc en el plasma de aquellos pacientes urémicos con hepatopatía crónica asociada. Al contrario de lo que sucede en otros tejidos³⁰, encontramos un descenso significativo de los niveles plasmáticos de cinc en aquellos pacientes que llevaban más de un año en HD como ya habían sugerido otros autores³¹. Lo cual podría obedecer al continuo dializado de este oligoelemento⁴, la dieta de restricción proteica⁴ y al aumento paradójico de su excreción urinaria¹; ya que en estos pacientes no parece haber disminución de la absorción intestinal de cinc como se ha podido demostrar por la elevación de sus niveles en plasma mediante aporte oral del citado metal^{10,12,17,21,25}. Sin embargo, el hecho de que la hipocincemia no se modifique en urémicos con y sin dieta de restricción proteica y que dicho déficit sea más acusado conforme decrece la funcionalidad renal³⁰, sugiere que tal carencia se deba a las alteraciones del *pool* orgánico de dicho oligoelemento que suceden en la uremia.

Aunque el sexo no parece influir significativamente sobre el contenido plasmático de cinc en sujetos sanos³⁰, hemos encontrado una significativa reducción de los niveles de dicho metal en las mujeres sometidas a HD en comparación a los varones, quizá porque llevaban más tiempo en HD y presentaban una mayor prevalencia de hepatopatías crónicas asociadas que los varones. Sin embargo, nuestros resultados indican que la edad no parece influir sobre los niveles plasmáticos de cinc en pacientes con IRC en HD, al contrario de lo que sucede en personas sanas³².

En conclusión, los pacientes con IRC en HD suelen presentar niveles plasmáticos de cinc descendidos por múltiples factores. Dicha hipocincemia afecta negativamente las respuestas de inmunidad celular, sin relacionarse con el estado de malnutrición que muchos de estos enfermos presentan. La mencionada hipocincemia es todavía más patente en aquellos enfermos que llevaban más de un año en HD y en los que presentaban una hepatopatía crónica asociada.

BIBLIOGRAFIA

1. Nash L, Iwata T, Fernandes G, Good RA, Incefy GS. Effect of zinc deficiency on autologous rosette-forming cells. *Cell Immunol* 1979; 48:238-243.
2. Fernandes G, Nair M, Onde K, Tanaka T, Floyd R, Good RA. Impairment of cell mediated immunity functions by dietary zinc deficiency in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76:457-461.
3. Schreiner GE, Maher JF, Freeman RM. Problems of hemodialysis. *Proc 3rd Int Congr Nephrol* 1967; 3:316.
4. Mansouri K, Halsted JA, Combs EA. Zinc, copper, magnesium and calcium in dialyzed and nondialyzed uremic patients. *Ann Intern Med* 1970; 125:88-96.
5. Condon CJ, Freeman RM (eds). Zinc metabolism: Current aspects in health and disease. Alan R Riss Inc, New York, 1977.
6. Mahler DJ, Walsh JR, Haynie GD. Magnesium, zinc and copper in dialysis patients. *Am J Clin Pathol* 1971; 56:17-23.

7. Dobkin JF, Miller MH, Steigbiegel NH. Septicemia in patients on chronic hemodialysis. *Ann Intern Med* 1978; 88:28-36.
8. Harvey KB, Blumenkrantz MJ, Levine SE, Balckburn GL. Nutritional assessment and treatment of chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1.586-1.597.
9. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Gutman RA, Chan YK, Barbour GL. Methods for assessing nutritional status of patients with renal failure. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:1.567-1.585.
10. Smythe WR, Alfrey AC, Craswell PW, et al. Trace element abnormalities in chronic uremia. *Ann Intern Med* 1982; 96:302-311.
11. Atkin-Thor E, Goddard BW, O'Nion J, Stephen RL, Kolff WJ. Hypogeusia and zinc depletion in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr* 1978; 31:1.948-1.953.
12. Alfrey AC, Smithe WR. Trace metals and regular dialysis. En: Drukker W, Parsons FM, Maher JF, eds.: *Replacement of Renal Function by Hemodialysis* (2.^a ed.). Martinus Nijhoff Publishers. New York. 1983; 237-271.
13. Vallee BL, Ulner DD. Biochemical effects of mercury, cadmium and lead. *Ann Rev Biochem* 1972; 41:91-109.
14. Zumkley G, Beetram HP, Lison A, Knoll O, Losse H. Aluminum, zinc and copper concentrations in plasma in chronic renal insufficiency. *Clin Nephrol* 1979; 12:18-28.
15. Underwood EJ, ed. *Trace element in human and animal nutrition*. New York Academic Press. New York 1979.
16. Gross RL, Osdin N, Fong L, Newberne PM. Depressed immunological function in zinc deprived rats as measured by mitogen response of spleen, thymus and peripheral blood lymphocytes. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:1.260-1.265.
17. Blummerstedt E, Flagstad T, Basse A, Andressen E. The effect of zinc on calves with hereditary thymus hypoplasia. *Acta Path Microbiol Scand* 1971; 79:686-687.
18. Golden M, Harland P, Golden B, Jackson A. Zinc and immunocompetence in protein-energy malnutrition. *Lancet* 1978; 2:1.226-1.228.
19. Pekarek RS, Sandstead HH, Jacob RA, Barcome DF. Abnormal cellular immune responses during acquired zinc deficiency. *Am J Clin Nutr* 1979; 32:1.466-1.471.
20. Chandra RK, Au B. Single nutrient deficiency and cell-mediated immune responses. *Am J Clin Nutr* 1980; 33:736-738.
21. Duchateau J, Delepesse G, Urjens R, Collet H. Beneficial effects of oral zinc supplementation on the immune responses of old people. *Am J Med* 1981; 70:1.001-1.004.
22. Blumenkrantz MJ, Kopple JD. Incidence of nutritional abnormalities in uremic patients entering dialysis therapy. *Kidney Int* 1976; 10:514 A.
23. Sanstead HH, Vo-Khactu KP, Solomons N. Conditional zinc deficiencies. En: Prasad AS, ed.: *Trace element in human health and disease. Zinc and copper*. New York Academic Press. New York, Vol 1, 1976; 33-49.
24. Hambidge KM, Hambidge C, Jacobs M, Baum JD. Low levels of zinc in hair, anorexia, poor growth and hypogeusia in children. *Pediatr Res* 1972; 6:868-874.
25. Solís Herruzo JA, Castellano Tortajada G, Morillas Sains JD, Montalbán Pallarés MA, Muñoz Yagüe MT. Efecto de los suplementos orales de cinc sobre los linfocitos circulantes en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 1984; 7:123-130.
26. Ruiz Alcantarilla P. Ateración del receptor Fc(IgG) del S.R.E. de pacientes en hemodiálisis periódica. Tesis Doctoral. Universidad de Cádiz, 20 septiembre de 1985.
27. Sullivan AM, Heamy RP. Zinc metabolism in alcoholic liver disease. *Am J Clin Nutr* 1970; 23:170-177.
28. Kalm AM, Helwing HC, Redeker AG, Reynolds TB. Urine and serum zinc abnormalities in disease of liver. *Am J Clin Pathol* 1965; 44:426-430.
29. Del Río Vázquez A, Rico Lenza H, Arroyo M. Modificaciones en la concentración sérica de algunos oligoelementos en pacientes con cirrosis alcohólica. *Gastroenterol Hepatol* 1979; 2:9-14.
30. Mountokalakis TH, Dakanalis D, Boukis D, Virvidakis K, Voudiklari S, Koutselinis A. Hair zinc compared to plasma zinc in uremic patients before and during regular hemodialysis. *Clin Nephrol* 1979; 12:206-209.
31. Del Río A, Rico Lenza H, Arroyo Vicente M, D'Ocon Asensio MT, Rentero Rodríguez R, Espinós Pérez D. Valores séricos de Mg, Cu y Zn en 53 pacientes con insuficiencia renal, incluidos en dos diferentes unidades de hemodiálisis. *Med Clin (Barc)* 1978; 71:167-171.
32. Fernández Quirós J, Iñiguez Loreto C, Carreres Quevedo J. Metabolismo del cinc y su significado biológico. *Rev Clin Esp* 1978; 151:1-7.