

Modificaciones en la actividad de la enzima conversiva de la angiotensina en relación con un sobrepote oral de cinc

Sr. Director: En un trabajo previo nuestro¹ quedó evidenciado un incremento significativo de la actividad de renina plasmática y de la aldosterona cuando se administraba una sobrecarga de sulfato de cinc por vía oral a individuos normotensos y este fenómeno se presentaba como dosis-dependiente. Estos hallazgos, que pueden parecer contradictorios, no lo son si se analizan en profundidad los resultados y las posibles hipótesis que los explican.

En primer lugar, debe señalarse que el cinc puede provocar un incremento en la actividad de renina plasmática² y ello seguirse de una elevación de aldosterona, datos que ratificamos. El motivo conocido es que el ion cinc inhibe competitivamente a la fosfodiesterasa³, por lo que aumentará el AMPc (segundo mensajero en la respuesta betaadrenérgica) con el consiguiente aumento de la producción de renina por las células del aparato yuxtaglomerular. Este fenómeno se ha descrito en una publicación previa⁴ y se ha evidenciado su relación con la dosis de cinc utilizada¹. Las demostraciones de hiperincubación, hiperincubación y aumento del cinc intraeritrocitario en distintas formas de hipertensión podrían relacionarse con estos hechos y han sido muy bien revisadas⁵.

Asimismo debe señalarse, que además la elevación de aldosterona que presentan los normotensos cuando se someten a la sobrecarga oral de cinc, puede deberse a un aumento de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA), provocado por el propio metal. Este fenómeno también está suficientemente apoyado en la bibliografía existente al respecto⁶. Parece coherente pensar que si bien los incrementos de angiotensina II y aldosterona en los que se traduce este hecho podrían frenar la actividad de renina (feed-back negativo), no tiene por qué encontrarse de hecho esta frenación habida cuenta del efecto directo del cinc al estimular la actividad de renina plasmática, como se recuerda en el párrafo anterior.

Que la actividad de la ECA, como la de cualquier enzima, es proporcional a la concentración de su sustrato (angiotensina I) o de un cofactor (cinc presente en la molécula) admite pocas dudas y está documentado⁶. Como quiera que parece evidente el aumento de angiotensina I, secundario al de renina, y el de cinc, secundario a la sobrecarga (el seguimiento de las concentraciones plasmáticas de cinc así lo atestiguan) nos parece difícil oponerse a pensar con este otro argumento, que el aumento en la actividad de la ECA pueda ser el responsable, al menos en parte, del aumento de la aldosterona.

No obstante de todo lo anterior conviene revisar lo que ocurre en individuos hipertensos con renina normal cuando se someten a una sobrecarga similar de sulfato de cinc por vía oral⁷. Sorprendentemente, en estos enfermos, cuyas concentraciones basales de cinc se encuentran elevadas inicialmente, el sobrepote conduce a un descenso de aldosterona. Sin embargo, cuando se revisa este problema, se puede concluir que la correlación positiva existente entre la concentración de un cofactor de la ECA (en este caso, el cinc) y la actividad de la enzima, se pierde cuando se alcanzan cifras suficientemente elevadas del cofactor⁶. En nuestro caso ello es evidente por cuanto a

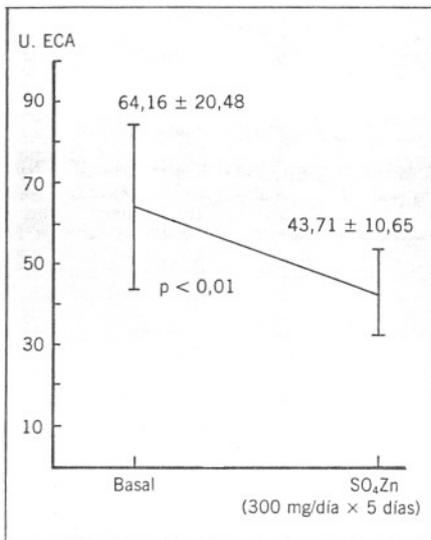


Fig. 1. Variaciones en la actividad de la enzima conversiva de la angiotensina (ECA) en relación con un sobrepote exógeno de cinc (SO₄Zn) en individuos hipertensos esenciales normoreninémicos.

unos valores del metal que ya eran elevados en un principio, se añadió el sobrepote exógeno; por tanto, cabe interpretar de manera lógica que este modelo enzimático se ha repetido en la práctica. Ésta es una característica de las así llamadas enzimas homotrópicas, de las que la ECA parece ser un claro ejemplo. En otras palabras, cuando aumenta considerablemente el cinc, lejos de aumentar linealmente y de forma constante la actividad de la ECA ésta disminuye, llegado un determinado momento. Ello se acompaña, en este caso, de un descenso en las concentraciones de aldosterona⁷.

En efecto, y para corroborar lo anterior, nosotros podemos presentar los resultados de actividad de la ECA (medida por espectrofotometría cinética) en un grupo de individuos hipertensos esenciales con renina plasmática normal y que fueron sometidos a una sobrecarga oral con sulfato de cinc (300 mg diarios durante 5 días) (fig. 1). Así, la actividad basal de la ECA en este grupo, que resultó ser 64,16 ± 20,48 U.ECA es diferente y significativamente menor tras la sobrecarga oral de cinc, ya que al sexto día se obtuvo una actividad de 43,71 ± 10,65 U.ECA y la diferencia de medias (para datos apareados, t de Student) fue estadísticamente significativa (p < 0,01). Estos hechos se relacionan con el descenso de la aldosterona encontrado en estos pacientes hipertensos, y al que ya hemos hecho referencia⁷.

Por consiguiente, tanto en normotensos como en hipertensos, el sobrepote de cinc se acompaña de modificaciones en la aldosterona y en la actividad de la ECA, que en nuestra experiencia están correlacionadas (r = 0,79, p < 0,01), y que son de uno u otro signo en función de las cifras preexistentes de tensión arterial y, desde luego, de las concentraciones de cinc. Quizás, por tanto, estos datos remarcan el antagonismo de la ECA, sus características y su regulación, en ciertos mecanismos patogénicos de la hipertensión arterial esencial.

Todos estos fenómenos se acompañan de una normalidad en los valores de sodio y potasio,

séricos y urinarios, que no deben extrañar a la luz de que las modificaciones hormonales, a pesar de su evidencia y significación, no implican una anomalía de sus cifras (permanecen dentro de los límites normales). Lo que parece claro, y se deduce de lo anterior, es que los cambios en la aldosterona y en la actividad de la ECA no pueden ser atribuidos a variaciones iónicas.

Finalmente, nos parece conveniente resaltar que el cinc puede tener un papel importante en ciertos mecanismos reguladores de la tensión arterial, y ello suscita el interés demostrado por este tema y por las publicaciones al respecto.

J. Millán, M. Calero, A. Sampalo y E. Zamora

Departamento de Medicina. Universidad de Cádiz.

1. Calero M, Sampalo A, Millán J, Freire J, Senra A, Zamora E. Modificaciones en la actividad de renina plasmática y aldosterona provocadas por una pauta de administración creciente de sulfato de cinc en individuos normotensos. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 729-732.

2. Vader AJ, Miller R. Control of renin secretion in the anesthetized dog. *Am J Physiol* 1964; 267: 537.

3. Dubois M, Pringent AF, Nemoz G, Fougier S, Pacheco H. Modulation of the cardiac membrane-bound cyclic nucleotide phosphodiesterase: inhibition due to a contamination of TLC purified S-adenosyl-L (methyl-3H) methionine by Zn⁺⁺ ions. *Life Sci* 1985; 37: 315-324.

4. Calero M, Sampalo A, Zamora E, Senra A, Freire J, Millán J. El sulfato de cinc modifica el perfil del sistema renina-angiotensina-aldosterona del individuo normotenso. *An Med Int* 1988; 5: 223-226.

5. Sampalo Lainz A. Intervención del cinc en la patogenia de la hipertensión arterial esencial. Tesis Doctoral. Universidad de Cádiz, 1987.

6. Reeves PG, O'Dell BL. Effects of dietary zinc deprivation on the activity of angiotensin-converting-enzyme in serum of rats and guinea pigs. *J Nutr* 1986; 116: 128-134.

7. Calero M, Sampalo A, Freire J et al. Variaciones de los niveles de renina y aldosterona en enfermos hipertensos esenciales bajo la administración de sulfato de cinc. *An Med Int* 1988; 5: 227-231.

Toxoplasmosis cerebral en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida: ¿contribuye a mejorar la supervivencia la instauración de un tratamiento temprano?

Sr. Director: Agradecemos los interesantes comentarios que Ruiz et al¹ hacen sobre nuestro trabajo. La baja supervivencia que se observa en nuestra serie² de pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y toxoplasmosis cerebral (TC), nos ha movido a efectuar el siguiente análisis. En nuestro centro se han diagnosticado, entre junio de 1984 y mayo de 1990, 157 casos de SIDA definidos según los criterios del *Center for Disease Control* (CDC) de agosto de 1987³. Veintidós de estos pacientes desarrollaron una TC y en 19 ésta constituyó la primera enfermedad indicativa de SIDA. La probabilidad de supervivencia actuarial⁴ de estos 19 pacientes fue del 67 % a los dos meses de seguimiento, del 40 % a los seis y del 33 % a los doce.

En nuestro estudio previo², se analizó la supervivencia de 73 pacientes diagnosticados de SIDA hasta noviembre de 1988. En dicho estudio hubo 8 pacientes en quienes la primera enfermedad indicativa de SIDA fue una TC. La