

VARIACIONES EN LA CONCENTRACION SERICA DE OLIGOELEMENTOS EN EL CURSO DE NEUMONIAS BACTERIANAS

J. CAMACHO, F. ARNALICH, A.F. ZAMORANO, A. AUMENTE, E. HERRERO, A. SICILIA, C. SOLIS, F.J. BARBADO, J.J. VAZQUEZ y R. GASALLA

Servicio de Medicina Interna* y Departamento de Laboratorio**.
C. S. SS La Paz y Facultad de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid.

En 20 pacientes con neumonía bacteriana, determinamos secuencialmente, los días 2.º, 5.º y 8.º de enfermedad y un mes tras la curación del proceso, la concentración sérica de 3 oligoelementos, hierro (Fe), zinc (Zn) y cobre (Cu), así como de zinc intraeritrocitario (Zn-H) y de las proteínas transportadoras de dos de ellos, la transferrina (TF) y la ceruloplasmina (Ce).

En nuestros pacientes, objetivamos una muy significativa hiposideremia coincidiendo con las fases de máxima leucocitosis, que además se correlacionó directamente con un descenso paralelo de la TF.

El Zn sérico, sufrió un precoz y significativo descenso al inicio de la neumonía, que se correlacionó inversamente con la cifra de polimorfonucleares, como expresión de una probable relación fisiopatológica entre ambos. Por el contrario, el Zn-H, no se modificó a lo largo del proceso, lo cual apoya el que la hipozincemia obedezca a un mecanismo de redistribución y no a una auténtica depleción corporal.

El Cu sérico, a diferencia del Zn y del Fe, experimentó un moderado ascenso que se correlacionó estrechamente con el de la Ce, y que persistió hasta la curación de la enfermedad. Esto, hace pensar que la hipercupremia en las neumonías, obedezca al aumento de su proteína transportadora.

Arch Bronconeumol 1984; 20:200-209

Introducción

Los diferentes fenómenos que constituyen la respuesta del huésped ante la infección, parecen relacionados directamente con la liberación de un pép-

Variations in the serum concentration of oligoelements during bacterial pneumonias

In 20 patients with bacterial pneumonia, we have sequentially measured (in the 2nd, 5th and 8th days of the illness and one month after clinical cure) the serum concentration of 3 oligoelements: Iron (Fe), zinc (Zn) and copper (Cu). Intra-erythrocyte zinc (Zn-H) and two transport proteins, transferrin (TF) and ceruloplasmin (Ce), were measured as well.

In our patients a highly significant hyposideremia concomitant with the maximum leukocytosis and directly correlated with a parallel decrease in TF was observed.

Serum Zn showed an early and significant decrease at the onset of pneumonia, inversely correlated with the number of polymorphonuclear leukocytes, suggesting the likelihood of a pathogenetic interrelationship. On the contrary, Zn-H was unmodified during the whole course of the disease. This is consistent with low zinc level in serum being caused by a redistribution mechanism and not by true body depletion.

Serum Cu, in contrast with Zn and Fe, showed a moderate increase closely related with the increase of Ce and persisting until clinical cure. This suggests that the increase in serum copper seen in pneumonia may be caused by the increase in its transport protein.

tido leucocitario conocido como pirógeno endógeno (PE), mediador leucocitario endógeno (MLE)¹ y más recientemente, interleukina-1. Tras su síntesis, inducida por multitud de estímulos que reciben el nombre genérico de pirógenos exógenos², es liberado al torrente circulatorio, ejerciendo sus efectos a cuatro niveles diferentes: 1. área preóptica del hipotálamo, induciendo la aparición de

* Prof. J. Ortiz Vázquez.

** Dr. J.M. Gómez Mantilla.

Recibido el 9-1-1984 y aceptado el 24-3-1984.



fiebre a través de la síntesis de prostaglandinas³; 2. músculo estriado, desencadenando un hipercatabolismo proteico⁴; 3. hepatocito, donde induce por una parte, la síntesis de proteínas reactantes de fase aguda, y por otra, un flujo neto hacia su interior de ciertos oligoelementos como el zinc y el hierro⁵, y 4. neutrófilos, estimulando la liberación del contenido específico de sus gránulos secundarios⁶.

Sin embargo, no se dispone de estudios suficientemente detallados sobre las variaciones recíprocas en la concentración sérica de los principales oligoelementos (hierro, zinc y cobre) en el curso de infecciones agudas. Por tanto, en el presente trabajo, nos propusimos analizar las variaciones séricas de estos tres oligoelementos en un grupo de pacientes con neumonía bacteriana.

que cumplieran criterios clínico-radiológicos y bacteriológicos de neumonía bacteriana.

Se excluyeron del protocolo los pacientes con: excesiva ancianidad (edad igual o superior a 75 años), enfermedad maligna, hepatopatía crónica, procesos inflamatorios crónicos (colagenosis, etc.), neutropenias y déficits inmunitarios, así como procesos que pudieran afectar directamente al metabolismo de los oligoelementos (gastrectomía, malabsorción, uremia, hemorragias o transfusiones previas recientes y hemocromatosis primaria y secundaria).

Se realizó extracción de sangre venosa los días 2.º, 5.º y 8.º de enfermedad, y otra un mes tras la curación del proceso. Cada muestra se procesó para la obtención de suero y un concentrado de hematies. Este último, se obtuvo a partir de sangre heparinizada que se mezcló con dextrano (Macrodex Salino[®]) (tres volúmenes de sangre/un volumen de dextrano), dejando sedimentar los hematies a temperatura ambiente durante 30-45 minutos. Una vez obtenido, se practicó con él un hemolizado.

En cada muestra, se realizaron las siguientes determinaciones: recuento de polimorfonucleares (PMNs) mediante un autoanalizador Hemalog D (Technicon[®]); sideremia (Fe), mediante electrodo selectivo en un aparato Ferrochem modelo 3050; cobre (Cu) y zinc (Zn) séricos, así como zinc intraeritrocitario (Zn-H), mediante espectrofotometría de absorción atómica en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 460; transferrina sérica (TF), por inmunodifusión radial (IDR), mediante placas suministradas por la casa ICL Scientific. La lectura se realizó «a punto final» según la técnica de Mancini⁷; ceruloplasmina sérica (Ce), también por IDR, mediante placas (NOR-Portigén[®]) suministradas por el Instituto Behring.

Material y métodos

Se estudió un grupo de 20 pacientes, 13 varones y 7 mujeres con un rango de edad entre 19 y 68 años (media de 43 años), ingresados en el Servicio de Medicina Interna de la C S La Paz,

TABLA I

Parámetros estudiados en los pacientes en el 2.º, 5.º y 8.º días y tras la curación, frente a los controles. Los valores representan la $\bar{x} \pm SD$.

Parámetros	Controles	Pacientes			
		2.º día	5.º día	8.º día	30.º día
PMNs/mm ³ ($\times 10^3$)	3,5 \pm 0,9	11,4 \pm 5,8*	7,4 \pm 3,2*	5,3 \pm 2,2*	3,4 \pm 1,2
Fe (μ g/dl)	94 \pm 25	41 \pm 18*	46 \pm 19*	68 \pm 35	97 \pm 26
TF (mg/dl)	276 \pm 62	167 \pm 47*	193 \pm 49*	219 \pm 57**	271 \pm 38
Zn (μ g/dl)	77 \pm 11	25 \pm 14*	34 \pm 20*	41 \pm 20	68 \pm 14
Zn-H (μ g/dl)	509 \pm 102	513 \pm 185	561 \pm 241	551 \pm 222	446 \pm 178
Cu (μ g/dl)	155 \pm 48	202 \pm 51**	222 \pm 88	209 \pm 93**	171 \pm 64
Ce (mg/dl)	36,5 \pm 10	45,3 \pm 12**	45,3 \pm 17	43,7 \pm 20	38,8 \pm 18

PMNs (polimorfonucleares), Fe (sideremia), TF (transferrina sérica), Zn (zincemia), Zn-H (zinc intraeritrocitario), Cu (cupremia), Ce (ceruloplasmina sérica).

* Estadísticamente significativo respecto al valor del grupo control ($p < 0,01$).

** ($p < 0,05$).

TABLA II

Valores de correlación lineal resultantes de la comparación de algunos de los parámetros entre sí

Parámetros	Extracciones							
	1.ª		2.ª		3.ª		4.ª	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PMNs/Fe	-0,58	< 0,01	-0,50	< 0,01	-0,41	< 0,05	0,05	*
TF/Fe	0,65	< 0,01	0,67	< 0,01	0,34	*	0,11	*
PMNs/Zn	-0,61	< 0,01	-0,41	< 0,05	-0,61	< 0,01	-0,26	*
PMNs/Cu	0,10	*	0,16	*	0,26	*	0,42	< 0,05
Ce/Cu	0,86	< 0,01	0,81	< 0,01	0,86	< 0,01	0,92	< 0,01

PMNs (polimorfonucleares), Fe (sideremia), TF (transferrina sérica), Zn (zincemia), Cu (cupremia), Ce (ceruloplasmina sérica).

* No significación estadística ($p < 0,05$).

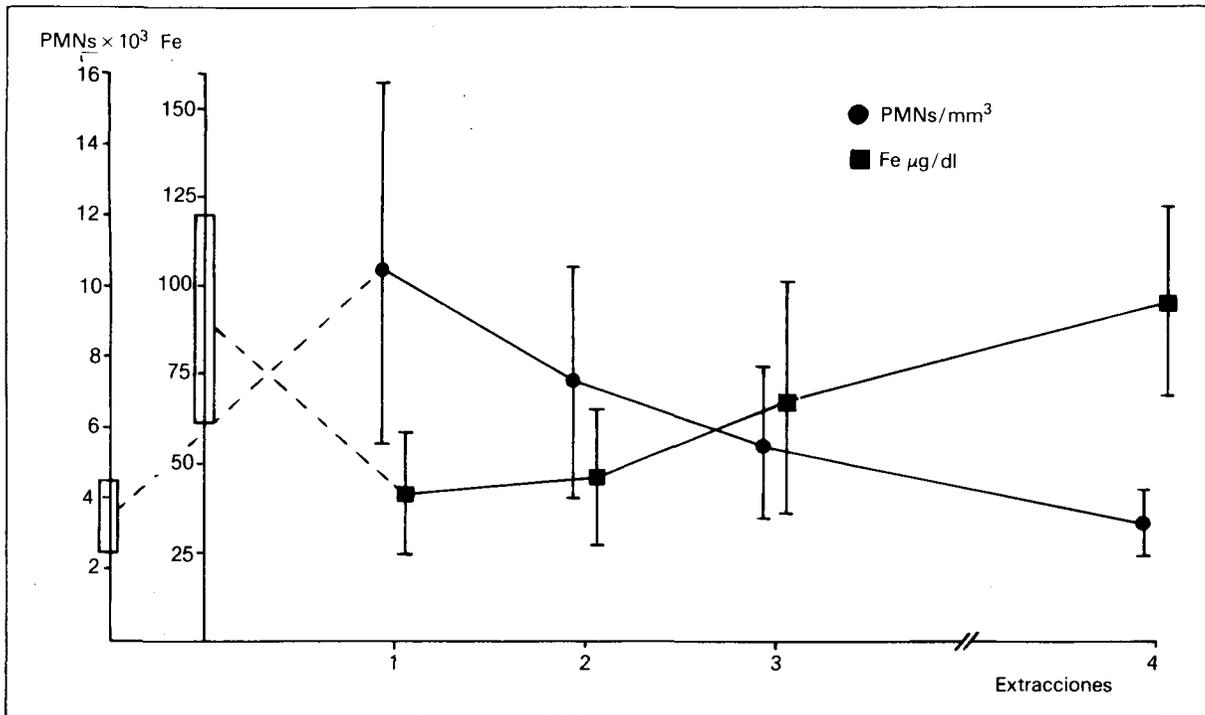
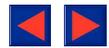


Fig. 1. Perfil evolutivo de las cifras de polimorfonucleares (PMNs) y de los valores de sideremia (Fe) en el grupo de pacientes, durante el periodo de enfermedad (1, 2 y 3) y tras la curación (4). En los ejes de ordenadas, se representan mediante sendos rectángulos los valores de ambos parámetros en el grupo control. Se representa el $\bar{x} \pm \text{SD}$.

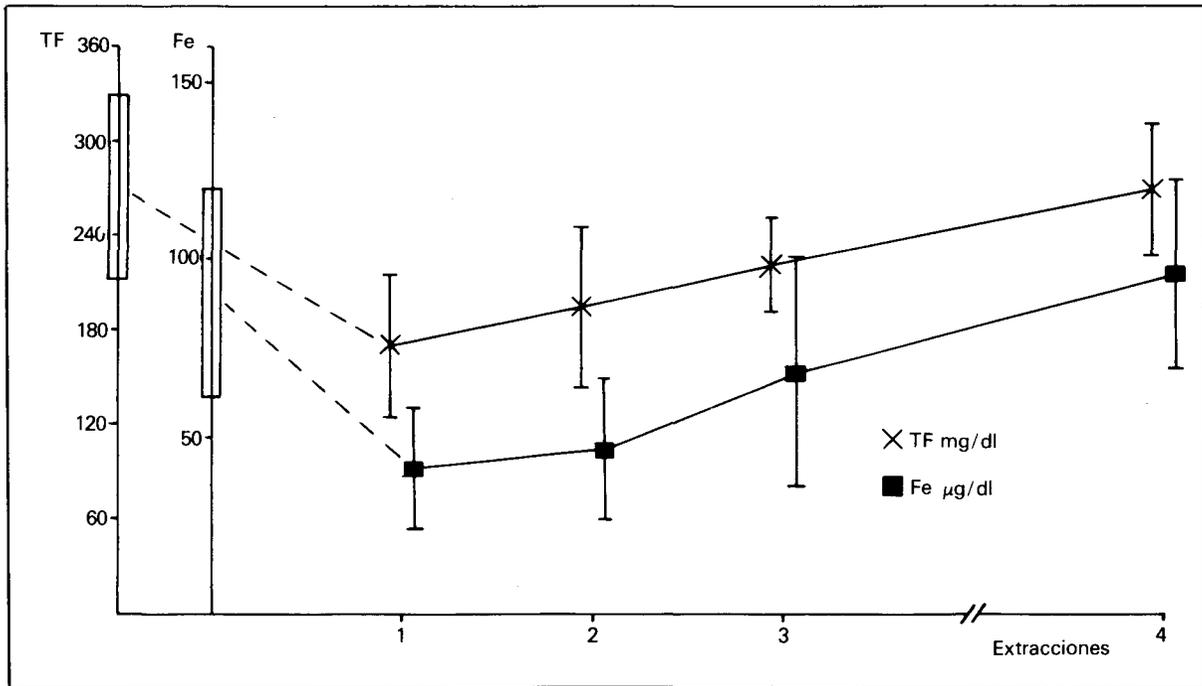


Fig. 2. Perfil evolutivo de los valores de transferrina sérica (TF) y de sideremia (Fe) en el grupo de pacientes, durante el periodo de enfermedad (1, 2 y 3) y tras la curación (4). Sendos rectángulos en los ejes de ordenadas, delimitan los valores en el grupo control. Se representa el $\bar{x} \pm \text{SD}$.

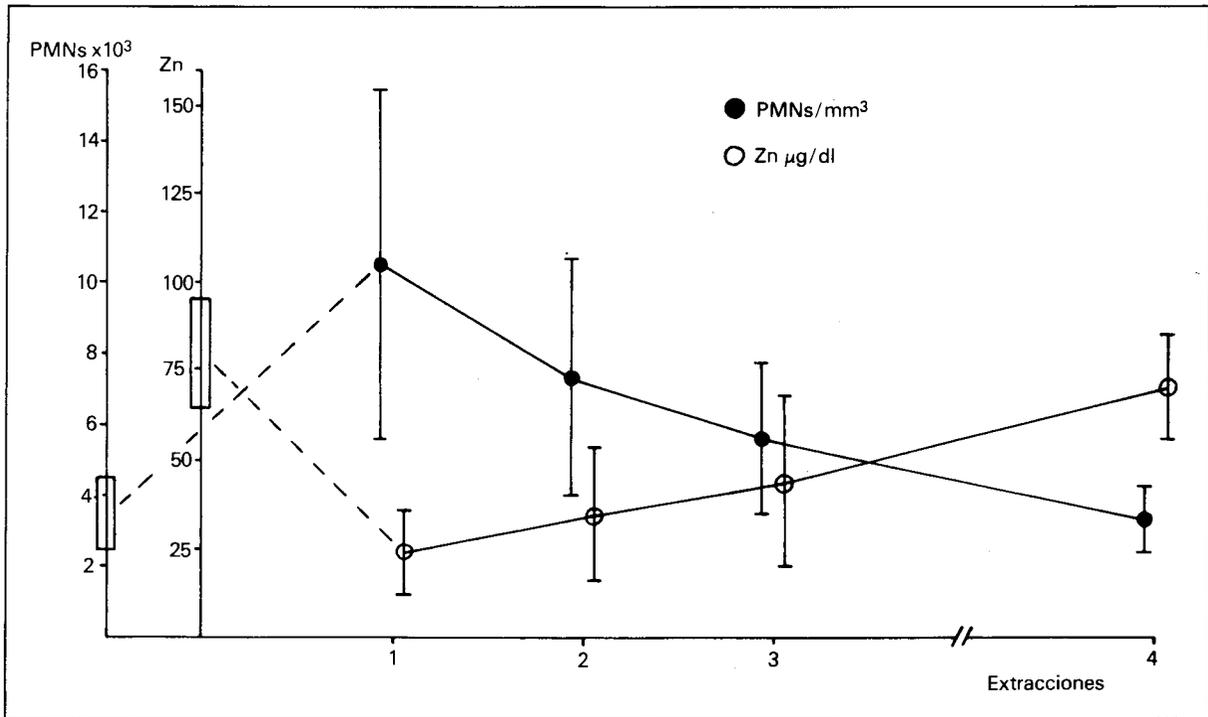
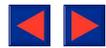


Fig. 3. Perfil evolutivo de la cifra de polimorfonucleares (PMNs) y de los valores de zincemia (Zn) en el grupo de pacientes, durante el período de enfermedad (1, 2 y 3) y tras su curación (4). Sobre los ejes de ordenadas, se delimitan mediante sendos rectángulos los valores de ambos parámetros en el grupo control. Se representa la $\bar{x} \pm SD$.

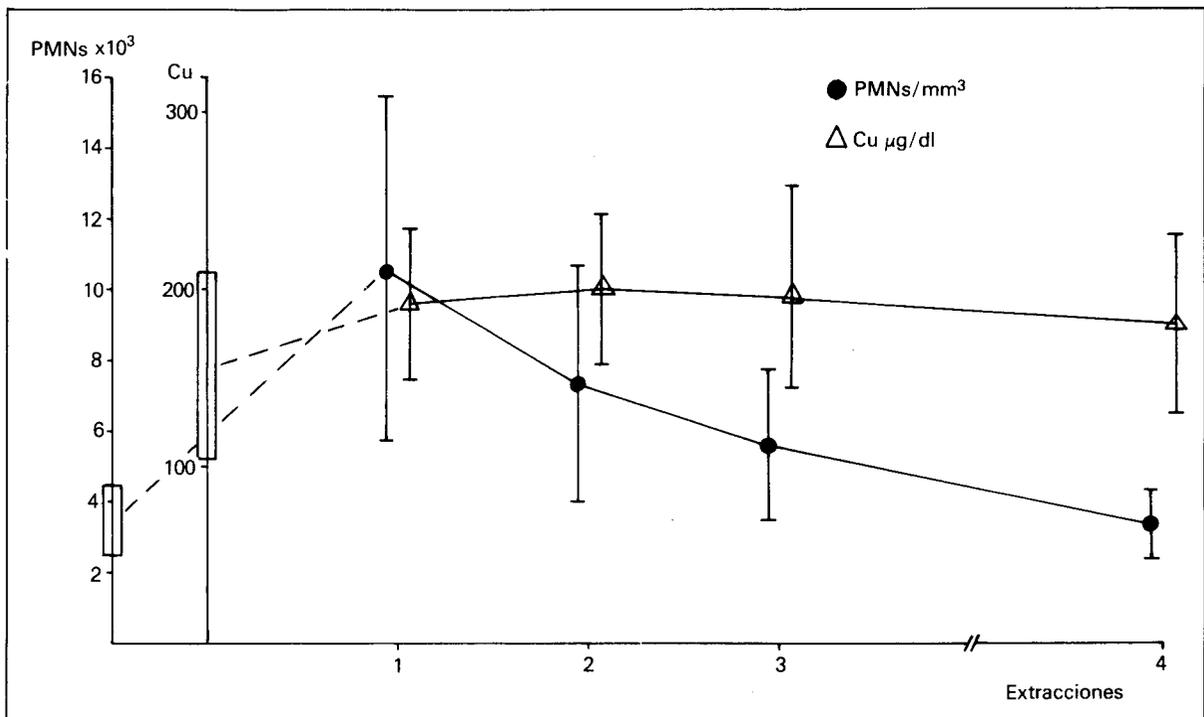


Fig. 4. Evolución de la cifra de polimorfonucleares (PMNs) y de los valores de cupremia (Cu) en el grupo de pacientes, durante el período de enfermedad (1, 2 y 3) y tras su curación (4). En los ejes de ordenadas se delimitan los valores en el grupo control. Se representa la $\bar{x} \pm SD$.

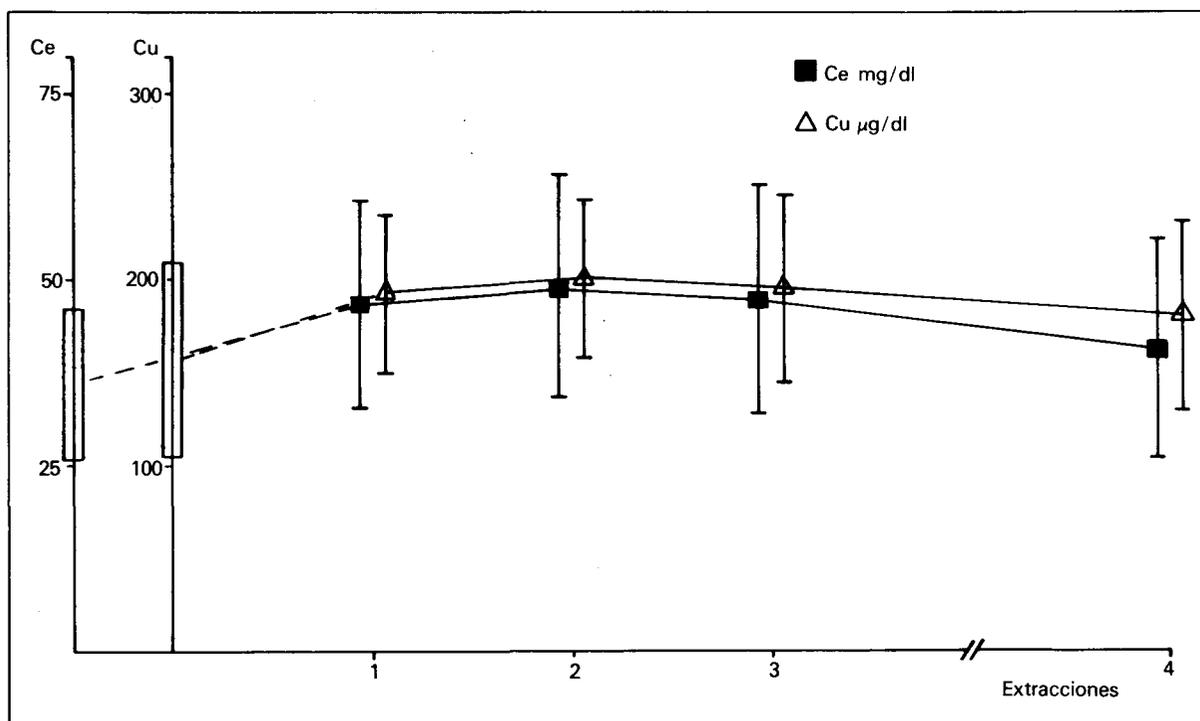


Fig. 5. Perfil evolutivo de los valores de ceruloplasmina sérica (Ce) y de cupremia (Cu) en el grupo de pacientes, durante el período de enfermedad (1, 2 y 3) y tras su curación (4). En los ejes de ordenadas, se delimitan los valores de ambos parámetros en el grupo control. Se representa el $\bar{x} \pm SD$.

En 15 sujetos sanos, ocho varones y siete mujeres con un rango de edad entre 21 y 63 años (media 40 años), se realizaron las mismas determinaciones como grupo control.

Para el estudio estadístico, se empleó el test de Student y el cálculo de los coeficientes de correlación lineal⁸.

Resultados

En las tablas siguientes, se recogen los valores medios de cada uno de los parámetros analizados en el grupo de pacientes y en los controles sanos, así como su respectiva significación estadística en el 2.º día, 5.º día, 8.º día y tras la resolución de la neumonía (tabla I). En la tabla II, se expresan los valores de correlación lineal resultantes de la comparación de algunos de estos parámetros entre sí.

Los pacientes con neumonía, presentaban un descenso muy significativo de la sideremia (Fe) ($41 \pm 18 \mu\text{g/dl}$) con respecto a los controles sanos (94 ± 25 ; $p < 0,001$) en el 2.º día de enfermedad y persistencia una muy significativa hiposideremia hacia el 5.º día (46 ± 19 ; $p < 0,001$), con progresiva recuperación posterior hasta alcanzar el 8.º día un valor medio de (68 ± 35 ; $p \text{ NS}$) y normalizarse finalmente tras la curación de la neumonía (97 ± 26 ; $p \text{ NS}$).

La concentración de transferrina sérica (TF), mostraba también unos valores mínimos al comienzo de la enfermedad ($167 \pm 47 \text{ mg/dl}$), descenso estadísticamente muy significativo con respecto a los valores del grupo control (276 ± 62 ;

$p < 0,001$), y se asistía a una tendencia hacia la normalización de este parámetro en el 5.º (193 ± 49 ; $p < 0,001$) y 8.º días (219 ± 57 ; $p < 0,05$), aunque sin alcanzar una plena recuperación hasta el momento de curación de la enfermedad (271 ± 38 ; $p \text{ NS}$).

Los pacientes mostraban un muy significativo descenso de la zincemia (Zn) en el 2.º día de enfermedad ($25 \pm 14 \mu\text{g/dl}$) con respecto al valor del grupo control (77 ± 11 ; $p < 0,001$), y se mantenía significativo en el 5.º (34 ± 20 ; $p < 0,001$) y 8.º días de evolución (41 ± 20 ; $p < 0,001$), con una normalización tras la curación del proceso (68 ± 14 ; $p \text{ NS}$). No hubo diferencias significativas en los valores de zinc intraeritrocitario (Zn-H) de los pacientes en el 2.º día de enfermedad ($513 \pm 185 \mu\text{g/dl}$) con respecto al valor del grupo control (509 ± 120 ; $p \text{ NS}$), y este comportamiento se mantuvo hasta la curación del proceso.

Nuestros enfermos, mostraban hacia el 2.º día de evolución unos niveles de cupremia (Cu) ($202 \pm 15 \mu\text{g/dl}$) superiores a los del grupo control (155 ± 48 ; $p < 0,05$), y la misma se mantuvo elevada por encima del rango de los valores normales durante los días 5.º (222 ± 88 ; $p < 0,05$) y 8.º de evolución (209 ± 93 ; $p < 0,05$).

De forma similar, la concentración sérica de ceruloplasmina (Ce) al inicio de la enfermedad ($45,3 \pm 12 \text{ mg/dl}$), mostraba unos valores significativamente elevados respecto a los del grupo



control ($36,5 \pm 10$; $p < 0,05$). Sin embargo, las cifras de este parámetro descendieron a niveles no significativos respecto al grupo control en las siguientes determinaciones.

Hemos encontrado una correlación inversa, estadísticamente significativa, entre los valores medios de la cifra de PMNs y la tasa de Fe (tabla II, fig. 1) al inicio de la neumonía. Por su parte, los niveles séricos de Fe y TF, siguieron una evolución paralela, estrechamente relacionada, a lo largo de la enfermedad (fig. 2).

Se ha encontrado una correlación inversa, estadísticamente muy significativa, entre los valores de PMNs y Zn durante toda la enfermedad (tabla II). La figura 3, recoge las variaciones secuenciales de ambos parámetros, durante la evolución de la neumonía.

No encontramos correlación alguna entre las variaciones en la concentración de PMNs y la tasa de Cu (fig. 4). En cambio, ésta fue directa y muy significativa al comparar los valores de Cu y Ce a lo largo de toda la evolución (tabla II). La evolución de ambos parámetros, se recogen en la figura 5.

Por último, la figura 6, muestra de forma panorámica, la evolución en tiempo real de todos los parámetros estudiados, cuyos valores ($\bar{x} \pm SD$), se encuentran consignados en la tabla I.

Discusión

El término «inmunidad nutricional», acuñado por Kochan en 1973⁹, alude a las alteraciones que experimentan los niveles séricos de diversos nutrientes, particularmente ciertos oligoelementos, en virtud de un proceso de redistribución corporal cuya finalidad reside en dificultar el crecimiento y desarrollo del microorganismo invasor.

El efecto beneficioso de la fiebre, dificultando el crecimiento bacteriano y potenciando la eficacia biológica de los sistemas inmunes, incluida la inmunidad nutricional, ha puesto de manifiesto la conexión fisiopatológica entre ambos fenómenos, a través de la liberación del PE o MLE^{1,10,11}.

Hemos encontrado un precoz y significativo descenso de Zn y Fe en neumonías bacterianas, que coincide con las fases de máxima leucocitosis y activación de los PMNs. Esta correlación inversa, estadísticamente significativa, sugiere que ambos fenómenos dependan de la liberación del péptido leucocitario en respuesta a la infección bacteriana¹².

La disminución de la síntesis hepática de TF, mediada por el PE, es uno de los mecanismos que se han implicado en la producción de hiposideremia en el curso de infecciones¹³. En nuestros pacientes, objetivamos un descenso de ambos parámetros, que experimentaron una correlación muy significativa, lo cual apoya la participación de tal mecanismo.

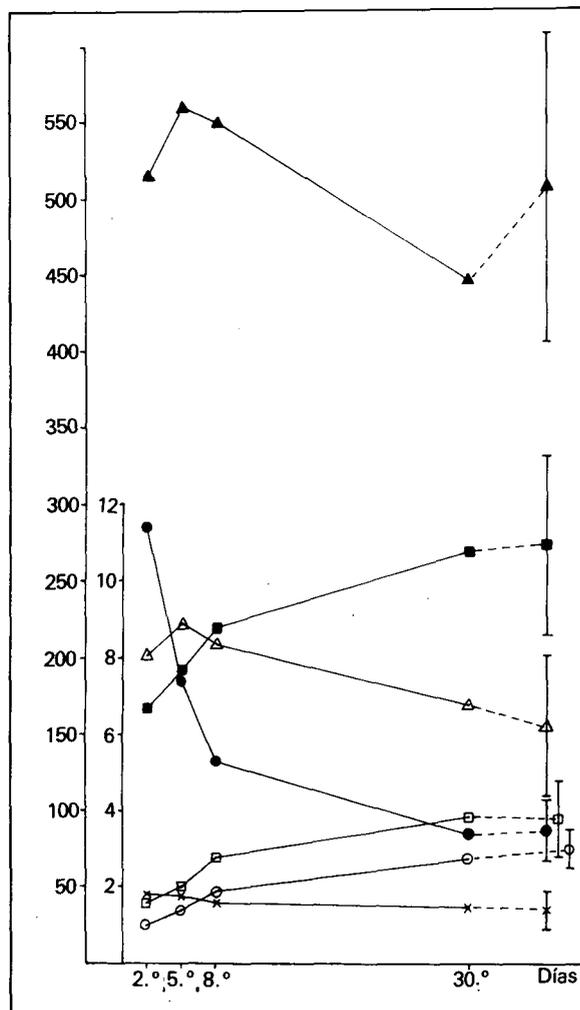


Fig. 6. Evolución expresada en tiempo real, de los siete parámetros estudiados: PMN (●), Fe (□), TF (■), Zn (○), Zn-H (▲), Cu (△) y Ce (×). En el margen izquierdo de la figura, se representa mediante barras, la $\bar{x} \pm SD$ de cada uno de los parámetros en el grupo control.

El descenso del Zn en el curso de infecciones, inflamación o fiebre experimental, ha sido descrito, tanto en animales¹⁴⁻¹⁶, como en el hombre¹⁷. Este descenso parece depender de una entrada masiva de dicho oligoelemento hacia el interior del hepatocito, inducida por el MLE a través de un mecanismo poco conocido. Sobocinski et al¹⁸, demostraron, durante infecciones bacterianas, que el descenso del Zn sérico se acompañaba de un incremento concomitante de la biosíntesis hepática de «metalotioneína», proteína que regula la utilización intracelular de dicho nutriente¹⁹. En este sentido, los valores de Zn-H en nuestros pacientes, no se modificaron a lo largo del proceso neumónico. La ausencia de variaciones en este parámetro, que tiende a ser reflejo de los depósitos tisulares²⁰, apoya el hecho de que la hipozincemia obedezca a un proceso de redistribución desde el *pool* circulante al espacio intracelular y no a una verdadera deplec-



ción corporal de dicho oligoelemento. El Zn, una vez dentro del hepatocito, serviría como cofactor de multitud de metaloenzimas implicadas en la síntesis de reactantes de fase aguda^{15,17}.

La concentración sérica de Cu, tiende a aumentar, correlacionándose estrechamente con el aumento de Ce, durante la evolución de la neumonía. La Ce, es una globulina alfa 2 que se comporta como reactante de fase aguda en multitud de situaciones²¹. Por ello, la hipercupremia en procesos infecciosos, se ha relacionado con una mayor tasa de síntesis hepática de la proteína transportadora, en respuesta a la liberación del MLE⁵. El significado biológico de este aumento, es poco conocido. La Ce, ejerce un efecto oxidante sobre el ion ferroso (ferroxidasa I), facilitando el intercambio de hierro entre la ferritina intracelular y la TF circulante²². En este sentido, su ascenso podría jugar un papel en la normalización de la homeostasis del hierro durante la curación del proceso infeccioso.

Las modificaciones en los niveles séricos de estos tres oligoelementos en el curso de las neumonías bacterianas, parecen ser consecuencia de un proceso de redistribución corporal, cuya finalidad reside en dificultar el crecimiento y desarrollo del microorganismo invasor.

Agradecimientos

Al Dr. J.M. Peña Sánchez de Ribera y al Prof. J. Ortiz Vázquez, por sus consejos para la elaboración de este trabajo, así como a los doctores A. Gil Aguado y F. Molina Gómez por su colaboración en la selección del material clínico.

BIBLIOGRAFIA

1. Kampschmidt RF, Upchurch HF, Eddington CL. Multiple biological activities of a partially purified leukocytic endogenous mediator. *Am J Physiol* 1973; 224:530-533.
2. Dinarello CA, Wolff SM. Molecular basis of fever in humans. *Am J Med* 1982; 72:799-819.
3. Dinarello CA, Bernheim HA. The ability of human leukocyte pyrogen to stimulate brain prostaglandin synthesis in vitro. *J Neurochem* 1981; 37:702-708.

4. Baracos V, Rodemann P, Dinarello CA, Golberg AL. Stimulation of muscle protein degradation and prostaglandin E2 release by leukocytic pyrogen (Interleukin-1): A mechanism for the increased degradation of muscle proteins during fever. *N Engl J Med* 1983; 308:553-558.

5. Beisel WR. Oligoelementos en procesos infecciosos. *Med Clin North Am* (ed español) 1976; 60:831-852.

6. Klempner MS, Dinarello CA, Gallin JI. Human leukocytic pyrogen induces release of specific granule contents from human neutrophils. *J Clin Invest* 1978; 61:1330-1336.

7. Mancini G, Carbonara AO, Heremans JF. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry* 1965; 2:235-254.

8. Doménech I, Massons JM. Carácter cuantitativo: ley de probabilidad de una variable aleatoria. Ley normal. Ley de Student Fisher. Pruebas de normalidad. Estimación por intervalo de una media. En: *Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores*. Edit Herder, Barcelona 1977; 277-322.

9. Kochan I. The role of iron in bacterial infections with special consideration of host-tubercle bacillus interaction. *Curr Top Microbiol Immunol* 1973; 60:1-30.

10. Pekarek RS, Wannemacher RW, Beisel WR. The effect of leukocytic endogenous mediator (LEM) on the tissue distribution of zinc and iron. *Proc Soc Exp Biol Med* 1972; 141:643-648.

11. Merriman CR, Pullian LA, Kampschmidt RF. Comparison of leukocytic pyrogen and leukocytic endogenous mediator. *Proc Soc Exp Biol Med* 1977; 154:224-227.

12. Mitchell RH, Gauder GW, Goodale F. The role of phagocytosis in the production of endogenous pyrogen by polymorphonuclear leukocytes. *Adv Exp Med Biol* 1976; 73:257.

13. Weinberg ED. Iron and infection. *Microbiol Rev* 1978; 42(1):46-66.

14. Hacker MR, Rothenburg BA, Kluger MI. Plasma iron, copper and zinc in lizard *Dipsosaurus dorsalis*: effects of bacteria injection. *Am J Physiol* 1981; 240(5):R272-5.

15. Powanda MC, Cockerell GL, Pekarek RS. Amino acid and zinc movement in relation to protein synthesis early in inflammation. *Am J Physiol* 1973; 225(2):399-401.

16. Boobis S, Hartley RE. Measurement of hypozincemia in mice: a sensitive test for detection of pyrogens. *Clin Sci* 1981; 61:445-449.

17. Gordon EF, Gordon RC, Passal DB. Zinc metabolism: basic, clinical and behavioral aspects. *J Pediatr* 1981; 99(3):341-349.

18. Sobocinski PZ, Canterbury WJ, Mapes CA, Dinterman RE. Involvement of hepatic metallothioneins in hypozincemia associated with bacterial infection. *Am J Physiol* 1978; 234:E399-E406.

19. Cousins RJ. Regulatory aspects of zinc metabolism in liver and intestine. *Nutr Rev* 1979; 37:97-103.

20. Robson JRK, Spell L. Erythrocyte zinc. *Am J Clin Nutr* 1981; 34(9):1983.

21. Koj A. Acute phase reactants. En: Allison AC ed. *Structure and function of plasma proteins*. Plenum Press, New York 1973; 73-131.

22. Mallet B, Romette J, Di Costanzo J. Rôle du cuivre en pathologie. *Nouv Presse Med* 1982; 11(4):271-274.