

Zinc

su uso parenteral

Datos científicos sobre el uso clínico del:

Sulfato de Zinc (Zn⁺⁺ 2mg/ml)

Solución Inyectable para infusión intravenosa.


Frasco vial 10 ml. Multidosis

Revisión # 3 : *Biotecnoquímica* C.A. 5-11-2002

Apartado postal 65026
Caracas 1061-A
Venezuela

Telf (0212) 243 58 02 - 242 51 52
Fax (0212) 242 7662

e-mail: btq@biotecnoquimica.com
www.biotecnoquimica.com

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

ZINC

El Zinc es un **oligoelemento** imprescindible para todas las formas de vida. Su participación en numerosos aspectos del metabolismo celular lo hacen esencial para importantes funciones del cuerpo humano.

Metabolismo:

Cofactor de más de 300 enzimas
 Síntesis de ADN y ARN.
 División celular.
 Síntesis de CHO, lípidos y proteínas.

Hormonas:

Hormona del crecimiento.
 Insulina.
 Factor I del crecimiento tipo Insulina.
 Metabolismo de hipófisis, tiroides, gl. adrenales, ovarios, testículos y próstata.

Piel:

Glándulas sebáceas.
 Cicatrización.
 Control de la inflamación.

Embarazo:

Crecimiento y desarrollo fetal.
 Lactancia materna.

Antioxidante:

Cofactor de enzimas antioxidantes como la Zn-Cu SOD.

Sistema Inmunológico:

Funcionamiento del timo.
 Hormona timulina.
 Inmunidad celular.

Cáncer:

Gen supresor p53.
 Proteínas con propiedades antiproliferativas.
 Favorecedor de apoptosis.

Ojo:


Metabolismo de la vitamina A.
 Metabolismo del Retinol.

Sistema Nervioso:

Producción de neurotransmisores.

Gusto y Olfato:

Enzimas de la saliva que favorecen el gusto.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc) Autor: Dra. María G. Santini	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

Sulfato de Zinc (Zn⁺⁺ 2 mg/ml) para uso intravenoso

Zn⁺⁺ 2 mg/ml Solución Inyectable para infusión intravenosa

Venta con Prescripción Facultativa

Presentación: Vial 10 ml. **E.F.G. 31.771**

Distribuido: Laboratorio Biotecnoquímica Medicamentos Naturales, C.A.

Contenido del vial de 10 cc:

Zn⁺⁺ 2,00 mg/ml. = 0,06 meq/ml = ZnSO₄ 3,68 mg/ml

Agua para inyecciones c.s.p. 10 ml.

Dosis por vía intravenosa (Zn⁺⁺):

<u>Pediátrica:</u>	Recién nacido prematuro	400 mcg/Kg/día
	Recién nacido a término	300 mcg/Kg/día
	Niño menor de 5 años	100 mcg/Kg/día
	Niño mayor de 5 años	5 mg/día
<u>Adultos:</u>	Requerimiento normal	3,2-6,5 mg/día
	Requerimiento aumentado	40 mg/día

Fórmula para calcular los requerimientos de Zinc en pacientes con trastornos gastrointestinales que signifiquen una pérdida aumentada a través de los fluidos intestinales.

Requerimiento de Zinc (mg/día):


2,0 mg + 12 mg x litro de fluido intestinal perdido en fístula, estoma, duodenoyeyuno o colostomía + 17 mg x litro de materia fecal (1,2).

Dosificación según patología:

Politraumatizados y Quemados	15 a 40 mg/día intravenoso
Recién Nacidos prematuros	400 mcg/Kg/día intravenoso
Pacientes en Nutrición Parenteral Total	RN a término.....300 mcg/Kg /día Niño menor de 5 años....100 mcg/Kg/día Adultos y niños mayores de 5 años..5 mg/día
Insuficiencia Renal en tratamiento de hemodiálisis	10 mg intravenosos el día de la hemodiálisis
Anorexia nerviosa	5 mg/día intravenoso.
Cirrosis Hepática	10-15 mg/día intravenoso.
Pacientes ancianos	5-10 mg/día intravenoso.
Enf. Inflamatoria de colon, Crohn, rectocolitis ulcerosa.	10-15 mg/día. (Si se quiere ser más preciso, se puede usar la fórmula mencionada en la sección sobre Requerimientos, con la cual se pueden cuantificar las pérdidas).
Pacientes con fístulas enterales.	Fórmula anterior.

NOTA IMPORTANTE:

Si se está utilizando una mezcla comercial de oligoelementos para complementar la Nutrición Parenteral Total o la hidratación parenteral, deberá tenerse en cuenta la cantidad de Zinc que tiene la mezcla y sumársela a la cantidad de Sulfato de Zinc puro, para llegar a la dosis específica recomendada para cada patología.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc) Autor: Dra. María G. Santini	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3
	MSDS Venezuela E.F.G. 31.771		

Forma de administración:

La forma inyectable debe ser diluida antes de la administración intravenosa.

- * agregado al frasco de solución fisiológica o glucosada.
- * agregado a la mezcla de Nutrición Parenteral.

Toxicidad:

El Zinc posee una toxicidad inherente relativamente escasa.

Aguda: se han descrito casos ocasionales de intoxicación aguda por zinc en personas que han ingerido alimentos o bebidas que contienen altas cantidades de Zinc provenientes de recipientes galvanizados. En estos casos las manifestaciones fueron dolor abdominal, diarrea, náuseas y vómitos. Se sabe que dosis de 50 a 150 mg/día, producen molestias leves de tipo gastrointestinal. Dosis de 225 a 450 mg inducen el vómito y dolores más agudos.

Existe otro tipo de intoxicación por Zinc, que es de tipo inhalatorio, por respirar humo que contenga el metal. En estos casos se desarrolla fiebre, sudoración, taquipnea y debilidad, que aparece 8 horas después de la inhalación y durará aproximadamente 24 horas (3).

No se encontraron reportes en la bibliografía de toxicidad por administración intravenosa.

Crónica: el principal problema del consumo vía oral de Zinc a largo plazo en dosis altas, es la deficiencia de Cobre. Ingestas de 60 mg/día de Zinc (50 mg por suplemento nutricional, más 10 mg de la ingesta en la dieta), si no se asocia a la suplementación también con Cobre, conduce a una deficiencia de este último.

Precauciones:


- * Manténgase el envase cerrado, no manipule directamente el contenido de manera de garantizar que el medicamento conserve su estabilidad e integridad física.
- * En casos de obstrucciones intestinales, estreñimiento o diarrea, vigilar los niveles séricos para evitar sobredosificación o subdosificación.

Advertencias:

- * Producto de uso delicado, que sólo debe ser administrado bajo control médico.
- * Usese únicamente vía intravenosa, cuando esté indicado.

Compatible con:

- * soluciones de aminoácidos
- * solución de dextrosa
- * preparados vitamínicos inyectables.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

Absorción y metabolismo del Zinc

Al ingerir los alimentos y digerirlos, se libera Zinc a la luz intestinal, y se realiza su absorción a nivel del intestino delgado, específicamente en el yeyuno. Algo se absorbe a través de difusión pasiva, y otra parte se hace a través de un mecanismo de transporte activo. El Zinc que está en la luz intestinal, se pone en contacto con la superficie del enterocito, y unas moléculas de bajo peso, intracelulares, que son el ácido picolínico y el ácido cítrico lo captan (4), uniéndose a él para introducirlo en la célula. Una vez dentro, el Zinc se une a la metalotioneína y a otras proteínas ricas en cisteína, las cuales lo transportan intracelularmente hasta el borde seroso del enterocito, desde donde pasa a la circulación (5). Se absorbe de un 20 a 40% de la ingesta en la dieta. Para que este mecanismo de transporte activo ocurra, se necesitan las moléculas nombradas, además de vitamina B6 y energía en forma de ATP. Es de hacer notar, que la deficiencia de vitamina B6, una alteración en el funcionamiento del páncreas (donde se produce el ácido picolínico) o una menor producción de energía en forma de ATP, reducirán la absorción de Zinc. Estos trastornos se observan durante la vejez, lo cual explica porqué esta es una población de riesgo para la deficiencia de Zinc.

Con respecto a las condiciones que favorecen la absorción, tenemos que la acidez gástrica es fundamental. Trabajos realizados con voluntarios que recibieron drogas inhibitoras de la acidez gástrica, como Cimetidina y Ranitidina, mostraron una disminución en la absorción de Zinc (6). Esto sumado a lo expuesto anteriormente, permiten comprender porqué en personas ancianas ha sido frecuente encontrar valores marginales de Zinc, y porqué ante situaciones de crisis por cualquier enfermedad, hacen deficiencia de Zinc fácilmente.


La absorción también es menor cuando se ingieren vegetales, frutas o cereales, por la presencia de fitatos y oxalatos que se unen al Zinc, disminuyendo la cantidad disponible para ser absorbida (7). Esto explica que en países pobres, donde la población se alimenta de cereales casi exclusivamente, se observe deficiencia de Zinc, especialmente en niños, con consecuencias en su crecimiento y desarrollo.

Hay varios minerales reconocidos que afectan también la absorción:

1- Hierro: por competir con los receptores de enlace en la superficie de los enterocitos (7). Cantidades mayores a 60 mg/día de hierro, deben ir acompañados de un suplemento de Zinc. Una población de riesgo en este caso son las mujeres embarazadas, a quienes con frecuencia se le recomiendan suplementos de hierro.

2- Cobre: en este caso ocurre que al ingerir Zinc, se induce la síntesis de una molécula llamada metalotioneína, que es una proteína necesaria para transportarlo intracelularmente en su proceso de absorción. El problema es que esta proteína es también enlazadora de cobre. Si hay mucho Zinc, hay mucha metalotioneína, que secuestra el cobre e impide su absorción, llevando al déficit de cobre (7). Esto sólo ocurre debido a la ingesta vía oral del zinc, y con cantidades mayores a 50 mg/día de Zinc ingeridas por varias semanas. No hay ninguna correlación de este tipo, si la administración del Zinc es por vía parenteral. En caso de indicar un suplemento de Zinc vía oral, que sean dosis entre 15-30 mg/día y no habrá ningún problema con el cobre.

3- Cadmio y plomo: también afectan la absorción del Zinc.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc) Autor: Dra. María G. Santini	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

Transporte

Una vez que ha llegado a la circulación, el Zinc es transportado principalmente por la albúmina, en un 70% (lo cual explica que los pacientes con trastornos renales o hepáticos tengan problemas de déficit de Zinc, ya que su hipoalbuminemia afecta la disponibilidad de Zinc). En un 20% es transportado por la alfa-2-macroglobulina. Ahora bien, el total del Zinc que está en la circulación es del 0,1% del total del Zinc del cuerpo, es decir, solo pasa por ahí para llegar a las células y almacenarse. La cantidad en sangre, puede fluctuar muchas veces durante el día, por respuestas fisiológicas o por la ingesta.

Excreción

La excreción de Zinc se hace principalmente a nivel de las heces y en menor cantidad por la orina (solo 2% de lo ingerido en el día). La sudoración excesiva puede llevar a perder hasta 3 mg/día. No existen grandes reservas en el cuerpo, razón por la cual si se reduce la ingesta ó aumenta la pérdida se llega a estados de deficiencia rápidamente.

Los niveles de Zinc en plasma o suero, puede que no reflejen los niveles tisulares. Se prefiere medir los valores en glóbulos rojos o glóbulos blancos, para inferir la cantidad contenida en los tejidos.

Distribución en el cuerpo

El cuerpo de un adulto promedio contiene entre 1,5 a 3,0 g de Zinc. El 60% se encuentra en los músculos, 30% en los huesos y 6% en la piel. Las concentraciones más altas están en la próstata y en el esperma del hombre, y en los glóbulos rojos y glóbulos blancos de la sangre. En la retina del ojo, en hígado y riñón también hay altas concentraciones, y en el pelo, una pequeña cantidad (8).

Interacción con drogas:

La absorción de Zinc se ve afectada por ciertas drogas tales como diuréticos del tipo de las tiazidas, antibióticos como la tetraciclina y las fluoroquinolonas, quelantes de metales como la penicilamina, anticonvulsivantes como el valproato de sodio.

El alcohol también interfiere con la absorción de Zinc e incrementa su excreción.

El uso a largo plazo de ciertos antihipertensivos como el enalapril y el captopril también pueden conducir a déficit de Zinc (9).


Determinación de los niveles de Zinc

Los métodos de laboratorio para determinar los niveles de Zinc se dividen en 2 (10):

1- Los que realizan una determinación del nivel de Zinc en un tejido corporal o en un fluido:

1.a- Zinc en plasma o suero:

Tiene el inconveniente de que no refleja el total del Zinc que está contenido en el cuerpo. A nivel de la circulación, solo se encuentra el 0,1% del Zinc siendo transportado por proteínas. El resto

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

está dentro de las células. Habría condiciones no relacionadas con el nivel de Zinc, como la hipoalbuminemia, que arrojaría resultados confusos. Sin embargo éste es el método más utilizado, y se llama Espectrofotometría de Absorción Atómica (AAS). Se hace la determinación en plasma o suero diluidos, en ayunas, ya que el Zinc se modifica con el ciclo circadiano y la ingesta, y cuidando que no ocurra hemólisis, ya que el contenido de Zinc dentro de los glóbulos rojos es al menos 10 veces mayor que en el plasma.

VALOR NORMAL:

*plasma: 70-150 mcg/dL

*suero: 5 a 15% mayor que en plasma

(al ocurrir la coagulación se libera Zinc de los glóbulos rojos y de las plaquetas)

1.b- Zinc en orina:

Se ha observado que cuando hay déficit de Zinc, hay una disminución de la excreción en la orina. Sin embargo hay una serie de patologías que cursan con deficiencia de Zinc y tienen excreción aumentada en la orina. Estas patologías serían, cirrosis hepática, ingesta exagerada de alcohol, anemia drepanocítica, alimentación parenteral total, períodos post-quirúrgicos. Se considera un método no confiable.

1.c- Zinc en el cabello:

Tampoco es un método de uso rutinario, ya que los resultados son confusos. No hay una correlación clara entre los valores en sangre y la cantidad en el cabello. Se han observado niveles bajos cuando hay déficit de Zinc, pero hay casos de déficit severo con altas concentraciones de Zinc en el cabello, aparentemente porque el crecimiento del cabello era lento y daba tiempo para acumular Zinc.

2- Los que evalúan funciones en las cuales está involucrado el Zinc:


En este caso tenemos la determinación de enzimas que requieren Zinc.

2.a- Fosfatasa alcalina:

Se ha observado una disminución de la actividad de esta enzima en suero y en los neutrófilos, cuando hay déficit de Zinc, y un incremento de la actividad al suplementarse con Zinc. Sin embargo, la fosfatasa alcalina no es una enzima específica, y es afectada por muchas condiciones que no están relacionadas con los niveles de Zinc.

2.b- Anhidrasa carbónica y Nucleósido fosforilasa:

Son experimentales y se han utilizado en pacientes drepanocíticos.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc) Autor: Dra. María G. Santini	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3
	MSDS Venezuela E.F.G. 31.771		

Funciones

1) Metabolismo:

El Zinc cumple un papel vital en los mecanismos bioquímicos del organismo, en particular en el funcionamiento de las enzimas. Las enzimas son moléculas que facilitan o hacen posible reacciones químicas, que en las condiciones de temperatura, presión o acidez de las células vivas, no ocurrirían o lo harían muy lentamente. Son moléculas proteicas formadas algunas solo por cadenas largas de aminoácidos y otras además de los aminoácidos, requieren de otro grupo químico para poder ejercer su función. A este grupo químico se le llama cofactor, que puede ser otra molécula orgánica o un ión metálico (como en nuestro caso el Zinc). Es decir, la enzima específica que requiera Zinc como cofactor, ante la ausencia del mismo, no se activará y por lo tanto no realizará las funciones que le corresponden.

Más de 300 enzimas en nuestro cuerpo requieren Zinc para su funcionamiento (11). Tiene participación en el total de los 6 tipos de enzimas que se conocen. Su lugar de unión a la molécula proteica generalmente es el azufre de la cisteína, el nitrógeno de la histidina y el oxígeno del aspartato y glutamato (recordar que para que se absorbiera a nivel intestinal era mejor cuando se acompañaba de cisteína o histidina, presentes en las proteínas de fuente animal). En unas, funciona como cofactor permitiendo la acción de la enzima, es decir con una acción específicamente catalítica (facilitando la formación de uniones o favoreciendo el paso de ruptura de uniones), y en otros casos el Zinc es solo parte estructural de la molécula enzimática ofreciéndole estabilidad. Lo importante es que en ambos casos, remover la molécula de Zinc tendría el efecto de inhibir la actividad de la enzima. Algunos ejemplos de enzimas que contienen Zinc en su estructura son:


- *FOSFATASA ALCALINA
- *ANHIDRASA CARBONICA
- *ALCOHOL DESHIDROGENASA
- *Zn-Cu SUPEROXIDO-DISMUTASA
- *CARBOXIPEPTIDASAS

2) Proliferación celular y crecimiento:

El papel que juega el Zinc en el crecimiento y proliferación celular es tan importante, que la inhibición del crecimiento se considera un síntoma cardinal del déficit de Zinc. Trabajos realizados en animales de laboratorio, han mostrado que dietas deficitarias en Zinc, mantenían a los animales vivos, pero se detenía su crecimiento. Lo interesante de los trabajos es que mostraban que no era la falta de calorías lo que impedía el crecimiento, ya que los animales sí recibían comida, sino que era el déficit específico de Zinc (12).

Para que haya crecimiento deben ocurrir tres fenómenos:

- 1- División celular: que requiere de ADN, ARN y síntesis de proteínas. Debe haber un funcionamiento adecuado, de las enzimas necesarias para la transcripción de la información genética.
- 2- Control hormonal: el crecimiento recibe influencia de varios sistemas, pero la principal proviene de la Hormona del Crecimiento (GH) y del Factor de Crecimiento tipo Insulina (IGF-I).

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

3- Transducción de la señal mitogénica: debe haber vías intactas intracelulares, para que la señal hormonal se transmita, y el mensaje de replicación llegue y se procese. Se sabe que se requiere el Zinc, para que esta información sea efectiva.

A continuación veremos cada una en detalle.

1- División celular:

Veamos todos los lugares y funciones del Zinc en la replicación del ADN:

*hay Zinc dentro del núcleo, nucleolo y formando parte de la estructura de los cromosomas.

*numerosas enzimas que se asocian con la síntesis de ARN y ADN son metaloenzimas que contienen Zinc, incluyendo la ARN polimerasa, transcriptasas y factor de transcripción IIIA. En estas enzimas es común encontrar una estructura llamada “Dedos proteicos de Zinc“, donde el Zinc forma una especie de puente entre las moléculas de cisteína y de histidina. Esta estructura aparece en muchas proteínas y enzimas y se considera fundamental para unirse a secuencias específicas del ADN (13).

*los receptores para las hormonas en la superficie del núcleo, requieren Zinc (específicamente de la estructura de “Dedos proteicos de Zinc“) para que la señal hormonal sea procesada. El déficit de Zinc afecta la capacidad del núcleo de responder a la señal hormonal (14).

*para la función de la enzima timidina-quinasa, que cataliza ciertos procesos en la vía de la pirimidina (nucleótido). Esta enzima es sumamente activa en las primeras fases de la replicación celular, y se usa como marcador de la proliferación celular. Esta enzima no es una metaloenzima, es decir, no contiene en su estructura al Zinc, pero lo requiere para su transcripción. Aparentemente el Zinc regula el ARNm de la timidina-quinasa, por lo tanto si no hay Zinc, no hay actividad de la timidina-quinasa, y por lo tanto no hay síntesis de ADN. Esto ha sido demostrado experimentalmente por los investigadores (15).

2- Control hormonal:

Como mencionamos anteriormente, las 2 hormonas relacionadas con el crecimiento y proliferación celular y el Zinc, son la Hormona del Crecimiento y el Factor I de Crecimiento tipo Insulina.

***Hormona del Crecimiento (GH):**


Ciertos datos permiten inferir la importancia del Zinc en el funcionamiento efectivo de la hormona:

1) La hipófisis, que es donde se produce la GH, es uno de los órganos donde hay mayor concentración de Zinc (16).

2) En algunos casos la deficiencia de Zinc causa una disminución en la producción de GH y una disminución de la cantidad circulante. Se dice que en algunos casos, ya que hay ciertos estudios experimentales que muestran que a pesar del déficit de Zinc, la cantidad de hormona circulante no se ve afectada.

Más importante parece ser que en ausencia de Zinc, la funcionalidad de la hormona se ve comprometida. Trabajos de investigación han demostrado que en animales alimentados con dietas carenciales en Zinc, y en quienes se ha interrumpido el crecimiento, al administrarles GH exógena no se observaba una mejoría del crecimiento como hubiera podido esperarse, en caso de que la falta de Zinc hubiese provocado una disminución en la producción de la hormona. En cambio la sola administración de Zinc, sí lograba mejorar el crecimiento de los animales (17).

***Factor de Crecimiento I tipo Insulina (IGF-I):**

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc) Autor: Dra. María G. Santini	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3
	MSDS Venezuela E.F.G. 31.771		

Esta es una hormona complementaria de la GH. La GH actúa sobre receptores en el hígado para estimular la producción de IGF-I. La IGF-I es mediadora en muchos eventos celulares, especialmente en la utilización de aminoácidos y glucosa por parte de la célula. Juega un papel vital en la actividad de la GH, sobre el crecimiento de los huesos. Ella también se ve afectada en sus niveles de producción, y en su funcionalidad por el déficit de Zinc. En animales alimentados con la dieta carencial en Zinc, se encontró una disminución de la IGF-I en sangre. Se ha demostrado que cuando hay déficit de Zinc, aunque haya suficiente GH, ésta pareciera no activar los receptores en el hígado, y por eso no se produce la IGF-I. Aparentemente éstos receptores son dependientes del Zinc para activarse, y frente al déficit no son capaces de responder a la GH. Igual que en el caso anterior, de la GH, al administrarles de fuente exógena la IGF-I, sin mejorar la ingesta de Zinc, tampoco se mejoraba el crecimiento (18).

En conclusión, con respecto a las hormonas, encontramos que la deficiencia de Zinc en animales de laboratorio, mostraba los siguientes efectos:

- *disminución del apetito, afectando la ingesta de alimentos.
- *disminución de la tasa de crecimiento.
- *disminución o no de los niveles circulantes de GH.
- *alteración de la funcionalidad de los receptores para GH en el hígado, y de la proteína transportadora de GH en la sangre.
- *disminución de la producción hepática de IGF-I.
- *disminución de los niveles de IGF-I circulantes.
- *ausencia de respuesta ante la administración de GH y de IGF-I exógenas, en inducir el crecimiento.

Se concluye que los cambios que ocurren en el eje GH-IGF-I por sí solos, no son suficientes para explicar la falta de crecimiento que ocurre cuando hay déficit de Zinc. Se piensa que el Zinc es necesario para la regulación a nivel celular del crecimiento, y este efecto es independiente de las concentraciones de GH e IGF-I circulantes.


3- Transducción de las señal mitogénica:

Este sería el tercer aspecto, del rol del Zinc en la proliferación celular.

Para que las hormonas tengan efecto sobre la división de la célula, es necesario que se unan a receptores de superficie, y desencadenen una vía de señales intracelulares. La IGF-I se ocupa de activar vías que tienen que ver con la división celular. Esta hormona se une a su receptor de membrana, que tiene una enzima tirosino-quinasa intrínseca. La carencia de Zinc, no afecta la unión del IGF-I con su receptor. Lo que los investigadores piensan que ocurre, es que la presencia de Zinc, favorece toda la cascada de fosforilaciones activándola, o inhibiendo las enzimas fosfatasas que regulan la fosforilación (19).

Todo lo expuesto hasta ahora nos da una visión del efecto del Zinc en regular la división celular. Si no hay Zinc, se ve vitalmente afectada la proliferación celular, no hay crecimiento, ni reparación de tejidos. Esto permite inferir la importancia clínica que esto tendría en los siguientes casos:

- *Desde el nacimiento, crea la necesidad de proveer Zinc para asegurar el adecuado crecimiento.
- *En procesos de reparación de tejidos, tales como:
 - a- Lesiones en las mucosas, tales como infecciones agudas, úlceras, resecciones quirúrgicas.
 - b- Cicatrización de heridas.
 - c- Quemaduras.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

d- Formación de callos óseos en fracturas.
 e- Lesiones en la piel tales como acné.
 f- Reparaciones de tejidos post-quirúrgicas tales como injertos de piel, cierres de fístulas enterales (este caso especialmente, ya que a través de la fístula se pierde contenido intestinal, afectando la absorción de Zinc).

g- Para el adecuado funcionamiento del sistema inmunológico, específicamente en el proceso de proliferación de células inmunológicas, suficientes y adecuadas, para la defensa del organismo ante un agente infeccioso. Para un incremento de neutrófilos o linfocitos, por ejemplo, será necesario el Zinc, que asegure la adecuada multiplicación de células.

Toda esta evidencia apoya el uso del Zinc, como un nutriente con función terapéutica, a ser utilizado en los procesos de reparación o formación de tejidos.

3) Sistema Inmunológico:

El Zinc juega un papel de gran importancia en el correcto funcionamiento del sistema inmunológico. Tanto en la inmunidad humoral como celular.

En modelos experimentales con ratones, se ha mostrado que la deficiencia de Zinc tiene los siguientes efectos:

- 1- Linfopenia
- 2- Atrofia del timo
- 3- Incremento de la apoptosis de ciertas poblaciones celulares.
- 4- Cambios en la proporción de las familias de células en la médula ósea.

En estos modelos, se ha demostrado, que después de 30 días de una dieta deficiente en Zinc, se observa una disminución de la respuesta inmunológica celular, de la respuesta de hipersensibilidad tardía, de la defensa a los tumores, y de la respuesta humoral. Esta disminución puede ser de un 30 a un 80% de la capacidad, dependiendo del nivel de deficiencia (20). La linfopenia y atrofia del timo, que han sido reconocidas como expresiones clínicas de deficiencia de Zinc, se sabe hoy día que se deben a la pérdida de los precursores de células T y B a nivel del timo y de la médula ósea.

Efectos del déficit de Zinc en el sistema inmunológico:

- 1- Linfopenia y atrofia del timo:

En modelos experimentales con dietas deficitarias en Zinc, se ha observado una pérdida de peso corporal total, entre 24 y 32%, y en cambio el timo perdía de un 50 a 80% de su peso (21).


Los investigadores han encontrado que existen cuatro factores que afectan la producción de linfocitos:

- 1) Menor producción de la hormona del timo, llamada timulina:

Esta hormona es dependiente de Zinc, y ante su déficit se produce en menor cantidad y es menos activa, lo que tiene como consecuencia, un menor estímulo para la producción de linfocitos T.

- 2) Aumento de los glucocorticoides:

Hoy en día se sabe, que el déficit de Zinc tiene un efecto sobre el eje hipotálamo-hipófisis-glándulas suprarrenales, y que como consecuencia de los niveles subóptimos de Zinc, ocurre una producción crónica de glucocorticoides. Esto ha sido observado tanto en animales como en humanos (22). En experimentos realizados en los años 80, se demostró que los glucocorticoides, son inductores de apoptosis

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc) Autor: Dra. María G. Santini	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

en los timocitos o células precursoras de las células T (23). Es de hacer notar, que en algunos de estos trabajos experimentales, con dietas deficitarias en Zinc, se observó, que al realizar una adrenalectomía, y de ésta manera remover los glucocorticoides de la sangre, se reducía la linfopenia y la atrofia del timo (22). Años después se demostró, que éste mismo proceso de apoptosis es inducido en los precursores de las células B a nivel de la médula ósea (24). Tendríamos entonces una reducción generalizada, que afecta tanto la inmunidad celular como humoral.

Con respecto al comportamiento de las células sanguíneas y el déficit de Zinc, hay un hecho curioso que resaltar. Así como el déficit de Zinc conduce a una linfopenia, se observa en cambio, un incremento mayor del 50% en la población de células mieloides (neutrófilos, monocitos-macrófagos, basófilos, eosinófilos y otros) (25). Debemos recordar, que estas células son la primera línea de defensa, encargadas de proveer la primera protección contra agentes patógenos, células malignas y células envejecidas. Ellas trabajan todo el tiempo y requieren asistencia de los linfocitos, cuando ha sido sobrepasada su capacidad. Ellas parecieran no verse afectadas en su producción por el déficit de Zinc, y al contrario de los linfocitos, la presencia de los glucocorticoides no induce su apoptosis, e inclusive aumenta su tiempo de sobrevivencia. Sin embargo varios investigadores han hecho notar que éstos granulocitos, tendrían importantes defectos en su capacidad funcional (26). El problema no sería el número de células, sino su funcionalidad. Ahora bien, este incremento de los granulocitos, es interpretado por los investigadores, como un mecanismo de compensación. En la medida que hay menor cantidad de Zinc disponible, el cuerpo tiene que decidir cuáles serán sus prioridades. La médula ósea es uno de los órganos más grandes del cuerpo. Se necesitan cantidades sustanciales de Zinc para producir billones de linfocitos al día. Ellos son la segunda línea de defensa y muchas veces nacen y mueren, y no fueron necesarios. Son nutricionalmente costosos de mantener. A medida que el déficit de Zinc avanza, pareciera que la linfopoiesis se sacrifica, siendo estimulada la apoptosis por los glucocorticoides. Ellos a su vez, favorecen la mielopoiesis, para asegurar la primera línea de defensa y ofrecer así un mínimo de protección inmunológica. También aumentan la sobrevivencia de los granulocitos, para de esa forma ahorrar algo de Zinc.

Entonces el déficit de Zinc, lleva a una alteración que puede que no se vea reflejada en el número total de células de la médula ósea, sino en la composición, con la mielopoiesis favorecida con respecto a la linfopoiesis, como un mecanismo regulador ante la deficiencia de Zinc.

3- Efecto sobre la proliferación celular: Ya mencionado anteriormente.


4- Acción directa del Zinc como regulador del proceso de apoptosis:

Inhibiendo:

La apoptosis o muerte celular, comienza con una señal, que en algunos casos es desencadenada por la unión del glucocorticoide a su receptor de membrana, lo cual activa una serie de eventos intracelulares, que conducen a la inducción a nivel del núcleo, de genes de muerte (27). Entre los procesos que ocurren, se describe la activación de una enzima llamada la endonucleasa, que destruye el ADN de la célula. Un posible sitio de acción del Zinc, es como inhibidor de ésta enzima, evitando así la destrucción del ADN (28). Otro lugar donde actúa, es bloqueando el receptor para los glucocorticoides, que no podrían unirse al receptor y no podrían desencadenar el proceso de apoptosis (29).

Favoreciendo:

Trabajos experimentales han mostrado que el Zinc a niveles fisiológicos favorece la apoptosis de células bajo stress, anormales o envejecidas. Estas células serían más permeables al Zinc, el cual a nivel intracelular actuaría como un disparador de la señal de muerte (20).

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

4) Acción antioxidante:

El Zinc es protector de las células contra los daños causados por los radicales libres.

* Forma parte de la estructura de la enzima Cu-Zn-Superóxido-dismutasa, presente en el citoplasma de las células, que se encarga de convertir el radical superóxido en una molécula menos reactiva, que es el peróxido de hidrógeno (11).

5) Metabolismo óseo:

Aunque el efecto del Zinc a este nivel, es referido a su acción como favorecedor de la proliferación celular, hemos querido mencionarlo aparte, por la importancia de su uso en pacientes con fracturas severas o múltiples, o aquellos con una evolución tórpida donde la consolidación del callo óseo esté afectada. Recordemos que el Zinc está íntimamente asociado al buen funcionamiento del Factor I de Crecimiento Tisular tipo Insulina (IGF-I), y que este cumple un papel fundamental como osteotrófico, tanto en niños como en adultos. En las investigaciones encontramos, un estudio donde se asocia la importancia de la IGF-I en la recuperación de la fractura de cadera (30), otro donde se encontró que el riesgo de fracturas era mayor en pacientes con baja ingesta de Zinc (31), y uno donde se encontró una correlación entre alta ingesta de Zinc y alta densidad ósea a nivel de columna y cadera (32).

6) Sentido del gusto y del olfato:

Se sabe que niveles bajos de Zinc, cursan con una disminución del apetito, y por lo tanto con una menor ingesta, que a la vez se traduce en una menor fuente de Zinc, creando un círculo vicioso.

La explicación fisiológica es, que el Zinc es necesario para la producción de una enzima de la saliva llamada anhidrasa carbónica. Cuando hay déficit de esta enzima, las papilas gustativas sufren un daño oxidativo, que resulta en una alteración del gusto y del olfato (33).

7) Sistema Endocrino:


1- Páncreas:

Con referencia a la fisiología, el Zinc es necesario para la formación de un complejo Zinc-insulina, que es la forma como se almacena la insulina en los islotes de Langerhans, es también necesario para la acción de la insulina en el páncreas y sobre la membrana de los hepatocitos. A nivel periférico su déficit produce un aumento de la resistencia de las células a la insulina, razón por la cual se afectaría la entrada de glucosa a las células (34).

Varios estudios han demostrado, que la excreción de Zinc en los pacientes diabéticos, está aumentada, reduciendo los niveles séricos. Los estudios sugieren que la absorción de Zinc puede estar disminuida en los pacientes diabéticos, que asociado a mayor excreción, llevaría a recomendar los suplementos de Zinc en estos pacientes (10). Sin embargo, dosis altas de Zinc (mayores de 50 mg/día) se han asociado con dificultad para controlar los niveles de glicemia, por lo que se recomienda que la suplementación con Zinc se administre, a las mismas dosis que a una persona normal (35).

2- Tiroides:

Se sabe a nivel experimental, que los receptores de membrana para la hormona T3, requieren de Zinc para ser activados (36). Se infiere que el déficit de Zinc a nivel del receptor se traducirá en un menor efecto de la hormona sobre las células.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc) Autor: Dra. María G. Santini	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3
	MSDS Venezuela E.F.G. 31.771		

3- Testículos:

Uno de los hallazgos clínicos más consistentes con déficit de Zinc, junto con el retardo del crecimiento y la susceptibilidad a las infecciones, es el hipogonadismo o hipotrofia testicular. Trabajos de investigación con animales de laboratorio, muestran el papel fundamental del Zinc en la producción de testosterona y otras hormonas sexuales, involucradas tanto en la formación de tejido como en la producción de espermatozoides (37).

4- Próstata:

La próstata es uno de los tejidos con mayor concentración de Zinc en el cuerpo. Este Zinc, que es fisiológico, ya que va a ir en altas concentraciones en el líquido seminal durante la eyaculación, tiene también un papel protector contra la hiperplasia prostática. Adecuadas concentraciones de Zinc protegen, a través de mecanismos enzimáticos, contra la malignización de las células, y estimulan la apoptosis, también por vía enzimática para prevenir una proliferación incontrolada de células (38,39).

8) Relación con cáncer:

El hecho de que el Zinc tenga un papel fundamental en el funcionamiento del sistema inmunológico ya le confiere un lugar muy importante en la protección contra el cáncer. Sin embargo hay también otros procesos en donde el Zinc estaría directamente involucrado.

* El gen p53 es un gen supresor. Su función es favorecer la apoptosis (muerte celular), y controlar la proliferación celular. En su estructura, requiere de

“Dedos proteicos de Zinc”. Cuando estos están ausentes, el gen muta y como consecuencia se inactiva o suprime (40). Los investigadores han encontrado que pacientes con cáncer esofágico tienen mutaciones del gen p53 en la zona estructural relacionada con el Zinc y presentan también un sistema inmunológico suprimido, donde la deficiencia de Zinc también podría estar haciendo un papel condicionante (41,42).

* Recientemente se ha descubierto una proteína que contiene Zinc, llamada hZAC, que tiene propiedades antiproliferativas, similares a las del gen p53. El gen de esta proteína está ubicado en el brazo largo del cromosoma 6, el cuál está ausente en muchos tipos de tumores (43).


* Otra proteína con Zinc, llamada Zac1, que está presente en la hipófisis y en el cerebro, se ha encontrado que es reguladora de la apoptosis y ciclo de muerte celular (44).

* En las células prostáticas los niveles de Zinc son más altos que en cualquier otro órgano del cuerpo (45). Su función es inhibir la enzima m-aconitasa, que es la que convertiría el citrato normal en citrato oxidado. Cuando se acumula citrato oxidado en las células prostáticas, éstas alteran su morfología y se pueden malignizar, dando lugar al tumor de próstata (46). El Zinc también favorecería la apoptosis en el tejido prostático, no a través del gen p53, sino de una enzima reguladora llamada PARP [poli (ADP)-ribosa polimerasa] (45).

9) Visión:

El Zinc es necesario para el mantenimiento de la visión, es el oligoelemento más abundante en el ojo.

Cumple un papel decisivo en el metabolismo de la Vitamina A. Para transportar Retinol desde el hígado (donde se almacena), hacia el ojo, es necesaria la enzima transportadora de Retinol, que requiere de Zinc para su síntesis. Al llegar al ojo, el Retinol debe convertirse en Retinal, por la acción de la enzima Retinol-deshidrogenasa-Zinc-dependiente (47).

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

10) Sistema Nervioso:

Esta es una de las líneas de investigación más recientes sobre el papel del Zinc. Hay evidencia científica de:

1- El Zinc es necesario para la producción de neurotransmisores. Se sabe que participa en el metabolismo de la Dopamina (48).

2- Se describen unas neuronas llamadas glutamatérgicas, cuyo principal neurotransmisor es el glutamato, y ellas son ricas en Zinc. Estas neuronas están distribuidas en la corteza cerebral, teniendo relación con las funciones cognitiva y de memoria (49).

3- Se considera que los llamados “Dedos proteicos de Zinc” juegan un papel muy importante en la síntesis de proteínas específicas del sistema nervioso, y se asocia con los procesos de aprendizaje y memoria (50,51).

11) Piel y cabello:

Su participación en una piel y faneras sanas, es principalmente por su rol en la proliferación y replicación celular. Sin embargo se reconoce un efecto sobre el funcionamiento de las glándulas sebáceas, sobre la activación hormonal local, y sobre la utilización de la vitamina A.

12) Embarazo y lactancia:

Esencial para el crecimiento fetal y desarrollo, y para la producción de leche materna durante la lactancia (52).

Causas de deficiencia de Zinc:

1- Debido a que la absorción y la excreción del Zinc toman lugar en el intestino, cualquier disminución en la ingesta, malabsorción o alteración de la utilización debido a enfermedad gastrointestinal (alcoholismo, cirrosis hepática, enf. Celíaca, enf. de Crohn), o una mutación genética, pueden conducir a deficiencia.

2- Pacientes recibiendo alimentación parenteral total, cuya fórmula no incluya la administración de Zinc, o que los requerimientos del paciente sean mayores que la dosis promedio que se aplica.


3- Dietas basadas en cereales como fuente proteica, ya que los cereales tienen alto contenido de fitatos, los cuales son compuestos que fijan el Zinc, impidiendo su absorción. Tal como mencionamos anteriormente, es frecuente que en la población (especialmente infantil) de países pobres, cuyas dietas están basadas en cereales, se observen trastornos relacionados con déficit de Zinc (53). Esto explica también que las personas vegetarianas pueden estar en riesgo de presentar esta deficiencia.

4- Pérdidas aumentadas por sudoración excesiva, por quemaduras extensas, o debido al uso de drogas diuréticas, cafeína y alcohol.

5- Consumo aumentado, como en las infecciones y traumatismos severos.

6- Cuando existen patologías que condicionan una mayor pérdida de Zinc tales como insuficiencia renal, cirrosis hepática o síndrome nefrítico.

7- La vejez por sí misma es un factor de riesgo para bajos niveles séricos de Zinc, ya que se asociarían los factores nutricionales, trastornos de absorción y patologías asociadas. Se piensa que

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

estos bajos niveles en sangre condicionan a estos pacientes comprometiendo su integridad inmunológica y el funcionamiento general de su organismo (54).


8- El embarazo y la lactancia aumentan los requerimientos de Zinc en forma importante, en el primer caso debido al metabolismo anabólico que caracteriza el proceso de gestación, donde hay síntesis de proteínas y formación de tejidos nuevos para el desarrollo fetal y el Zinc es fundamental para ello; y en segundo caso, porque la hormona prolactina requiere del Zinc para su funcionamiento.

9- En los pacientes diabéticos hay déficit de Zinc, se piensa que la razón es por una mayor excreción urinaria (55).

10- Por causas genéticas como la enfermedad acrodermatitis enteropática, que resulta de una alteración de la absorción y transporte del Zinc.

Individuos en riesgo de deficiencia de Zinc:

- Población infantil (especialmente desnutridos).
- Recién nacidos prematuros.
- Pacientes con infecciones severas.
- Pacientes con quemaduras severas.
- Pacientes politraumatizados.
- Pacientes que reciben alimentación parenteral total.
- Pacientes con insuficiencia renal en tratamiento de hemodiálisis.
- Personas mal nutridas incluyendo pacientes con anorexia nerviosa.
- Pacientes con enfermedad alcohólica del hígado, cirrosis hepática o enfermedad de Wilson.
- Pacientes con síndromes de malabsorción intestinal.
- Pacientes con diarrea severa o crónica de cualquier etiología.
- Pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales tales como enf. de Crohn o rectocolitis ulcerativa.
- Pacientes con fístulas intestinales donde hay pérdida constante de fluidos.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771


- Pacientes ancianos (65 o más años).
- Pacientes con enfermedad del páncreas (pancreatitis crónica).
- Mujeres embarazadas y lactando.
- Pacientes con diabetes mellitus.
- Vegetarianos estrictos o personas que ingieren dietas cuya fuente proteica es sólo cereales.
- Pacientes con Acrodermatitis Enteropática.
- Pacientes con Anemia Drepanocítica (curso con bajos niveles de Zinc).

Síntomas de deficiencia de Zinc:

Deficiencia severa:

Mucho de lo que se conoce sobre la deficiencia del Zn, se ha obtenido del estudio de personas con la enfermedad genética Acrodermatitis Enteropática, que se debe a un trastorno de la absorción y transporte de Zinc a nivel intestinal. Los síntomas de esta enfermedad describen perfectamente los efectos del déficit severo de Zinc:

- *retardo en el crecimiento físico y desarrollo psicomotor.
- *retardo en la maduración sexual.
- *alteraciones en la piel tales como eritema, ampollas o eczema.
- *diarrea severa y crónica.
- *alteraciones del sistema inmunológico, con mayor susceptibilidad a las infecciones.
- *dificultad para la cicatrización de heridas.
- *disminución del apetito.
- *alteraciones del sentido del gusto y olfato.
- *ceguera nocturna.

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

*inflamación y opacidad de la córnea.

*trastornos de conducta.

Es clásicamente reconocida que esta sintomatología es provocada por déficit de Zinc, ya que la administración de este oligoelemento por vía intravenosa y luego vía oral como mantenimiento, lleva a la total remisión del cuadro clínico (56,57).

Aunque una deficiencia de Zinc en personas normales, por razones dietéticas, nunca llevará a un cuadro clínico tan severo, patologías que conduzcan a malabsorción o a pérdidas aumentadas (tales como quemaduras severas o diarrea crónicas), pueden producir síntomas de importancia.

Deficiencia moderada:

*Diarrea, la cual constituye una manifestación clínica de déficit moderado de Zinc, muy común en países subdesarrollados donde la dieta no aporta cantidades suficientes de este oligoelemento. Estudios realizados en India (58) y Perú (59), demuestran que la suplementación con Zinc, disminuye la severidad y duración de la diarrea, con menores episodios de diarrea persistente y disentería, y acortamiento de los días con fiebre y anorexia.

*trastornos del crecimiento.

*hipogonadismo.

*trastornos de la cicatrización.

*enfermedades de la piel como dermatitis bulosa-pustular

*trastornos inmunológicos con mayor susceptibilidad a las enfermedades infecciosas.

*asociado a Síndrome de Déficit de Atención en niños, por la participación del Zinc en el metabolismo de la dopamina (48).

*disminución del sentido del gusto, con supresión del apetito que lleva a pérdida de peso (33).

*trastornos cognitivos leves con apatía y fatiga mental.


*puede ser un elemento condicionante en la depresión post-parto.

Deficiencia leve:

*oligoespermia, debido a bajos niveles de testosterona que puede conducir a impotencia.

*ceguera nocturna

*disminución de la resistencia a las infecciones

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

*enfermedades de la piel como psoriasis, dermatitis herpetiforme, acné. En éstos casos los niveles de Zn en sangre pueden ser normales, pero en las células de la epidermis están disminuidos (60).

*ligera pérdida de cabello.

Deficiencia de Zinc en el embarazo:

Considerando que durante el embarazo la necesidad de Zinc está aumentada, la población de mujeres embarazadas es un grupo de riesgo el cual debe ser vigilado con atención. A veces una dermatitis que aparece por primera vez durante el embarazo, descartado cualquier proceso alérgico, puede ser señal de un déficit de Zinc. Siendo que el Zinc es necesario para la proliferación celular podemos entender que en casos de insuficiencia severa se observen problemas de malformaciones anatómicas tales como:

*defectos del tubo neural.

*labio leporino, paladar hendido.

*hidrocefalia, anencefalia.

*anomalías oculares.


*diversas anomalías esqueléticas, cardíacas, pulmonares y del sistema urogenital.

Cuando la insuficiencia de Zinc es menos severa, lo que se observa es que los recién nacidos presentan:

*retardo en el desarrollo psico-motor los primeros 6 meses de vida.

*bebés más susceptibles a contraer infecciones.

Se sabe que los prematuros están en mayor riesgo de presentar trastornos por déficit de Zinc, ya que es en las últimas 10 semanas de gestación, que la madre pasa al feto las 2/3 partes del Zinc que es requerido por éste. Esto justifica el suministro a recién nacidos prematuros, de dosis adecuadas por vía parenteral u oral, con la finalidad de corregir el déficit. En estudios realizados donde se suministró Zinc a recién nacidos de bajo peso al nacer, se obtuvo una mejoría en el desarrollo psicomotor de éstos niños durante su crecimiento (61).

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

Tratamiento:

Vía oral:

Cuando se sospecha que no se obtiene suficiente a través de la dieta, o cuando hay patologías leves tratables por esta vía.

Requerimientos diarios según valores en los Estados Unidos (U.S. RDA):

Infantes (0-6 meses)	2 mg/día
Infantes (7-12 meses)	3 mg/día
Niños (1-3 años)	3 mg/día
Niños (4-8 años)	5 mg/día
Niños (9-13 años)	8 mg/día
Adolescentes (14-18 años)	11 mg/día
Adultos (19 años y más)	11 mg/día
Embarazo (18 años o menos)	13 mg/día
Embarazo (19 años y más)	11 mg/día
Lactancia (18 años o menos)	14 mg/día
Lactancia (19 años y más)	12 mg/día

Vía Intravenosa:

En patologías más severas, o cuando no se puede utilizar de manera confiable la vía oral.

1- Pacientes politraumatizados y quemados:

Este tipo de pacientes pierde fluidos biológicos a través de exudados de las heridas, drenajes y hemorragias, lo cual causa un balance negativo de oligoelementos que se puede extender varias semanas después de la lesión (62). El déficit agudo de estos micronutrientes disminuye la inmunidad celular y humoral con incremento de las infecciones; retarda el proceso de cicatrización; disminuye la capacidad de defensa contra los radicales libres favoreciendo las lesiones tisulares secundarias.


Estos pacientes deben recibir la suplementación con Zinc intravenoso desde su ingreso, ya sea que estén recibiendo hidratación parenteral, sangre o sus derivados, o Nutrición Parenteral total. La administración de Zinc será vital para facilitar los procesos anabólicos, la inmunidad y la actividad antioxidante (63,64,65,66). Se sugiere continuar luego la suplementación vía oral.

2- Recién nacidos prematuros:

Está indicada la suplementación de Zinc intravenoso hasta retirar la nutrición parenteral total.

3- Pacientes en Nutrición Parenteral Total:

En adultos y niños que requieran Nutrición Parenteral Total, ya sea por un corto lapso ó por tiempo prolongado, siempre deberá asociarse la suplementación intravenosa con Zinc (62,67)

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

4- Pacientes con Insuficiencia Renal en tratamiento de hemodiálisis:

La infección es la mayor causa de morbilidad y mortalidad en pacientes que están sometidos a hemodiálisis, y los bajos niveles plasmáticos de Zinc se han asociado con inmunosupresión en estos casos (68).

El uso de Zinc intravenoso ha resultado beneficioso en mejorar la respuesta inmunológica celular en estos pacientes, favoreciendo el funcionamiento del sistema inmune (68). Se aplicará semanalmente, al finalizar el procedimiento de la diálisis (69,70).

6- Pacientes con enfermedades hepáticas:

Estudios realizados han mostrado bajos niveles de Zinc en pacientes con enfermedades hepáticas (71), aparentemente por asociación de varios factores:

- *pobre alimentación y dieta deficitaria
- *malabsorción intestinal
- *pérdida aumentada en la orina

El Zinc tendría un efecto beneficioso localmente, en proteger contra la peroxidación de lípidos (por su efecto antioxidante), y en ser regenerador y estabilizador de membranas celulares.

1) Hepatitis A:

Se sabe que se asocia con una disminución de los niveles de Zinc en sangre, que regresan a su valor normal luego de la recuperación de los valores de transaminasas. La reducción se debe aparentemente, a su consumo durante el proceso inflamatorio (72). Se piensa que la alteración del gusto y olfato que ocurren en la enfermedad, se debe al déficit de Zinc, provocando anorexia y disosmia.

2) Enfermedad alcohólica del hígado:

Esta enfermedad está asociada con, bajos niveles de Zinc en plasma y baja concentración de Zinc en hígado (73). Se piensa que este metabolismo alterado se debe a la ingesta inadecuada de calorías y proteínas, característica de estos pacientes. Estudios realizados en pacientes alcohólicos han demostrado, que los niveles de Zinc en plasma y tejidos, tuvieran o no daño hepático, es menor que en pacientes control, es decir, la alta ingesta de alcohol pareciera ser un condicionante para los bajos niveles de Zinc.


Como sabemos, cuando se progresa en la enfermedad hepática, puede ocurrir la encefalopatía hepática como complicación. Aparentemente la deficiencia de Zinc, contribuye a que hayan niveles de amonio aumentados en sangre, ya que el Zinc participa en la síntesis de urea (74). Además, el déficit de Zinc, afecta la producción de los neurotransmisores dopaminérgicos. Algunos trabajos muestran que la suplementación con Zinc, favorece la formación de urea, reduciendo los niveles de amonio, a mejorar la funcionalidad del Sistema Nervioso, y como antioxidante (75).

7- Enfermedades gastrointestinales:

1) Úlcera gastroduodenal:

Se considera al Zinc, como un elemento con propiedades antiulcerosas (76):

- *aumenta la resistencia de la mucosa a los ácidos
- *tiene propiedades antioxidantes
- *estimula la producción de mucina
- *favorece la reparación de tejidos
- *inhibe el crecimiento del Helicobacter pylori

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc) Autor: Dra. María G. Santini	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3
	MSDS Venezuela E.F.G. 31.771		

2) Diarrea aguda:

Se asocian los episodios de diarreas agudas y persistentes, características de los niños malnutridos, con déficit de Zinc, y se conocen trabajos donde la intervención con Zinc como suplemento, ha producido mejorías en la duración y severidad de los cuadros (77).

3) Enfermedad inflamatoria de colon:

Se reportan bajos niveles de Zinc, especialmente durante las crisis. Se asocia la disminución de la ingesta por los dolores abdominales. Se asocia la menor absorción y consumo aumentado del Zinc, por la inflamación del tejido intestinal (78). Generalmente se sospecha su déficit, porque se asocia al cuadro intestinal algún tipo de lesión en piel, o quizás disminución de la agudeza visual, especialmente la visión nocturna. Se reporta que la suplementación con Zinc, ha mostrado mejorías clínicas y también en los parámetros inmunológicos.

4) Pancreatitis crónica:

Se sabe que en pacientes con pancreatitis crónica, los niveles de Zinc en plasma son bajos (79). Recordemos que para su absorción a nivel intestinal, el Zinc requiere de la presencia de ácido cítrico o ácido picolínico, y ambos son producidos a nivel del páncreas. Un trastorno de la funcionalidad del órgano, se traducirá en una disminución de la absorción, lo cual entra en un círculo vicioso, ya que al haber menos Zinc, se reduce su efecto antioxidante, con mayor lesión de células pancreáticas por la inflamación.

8- **Pacientes con anorexia nerviosa:**

Se ha descrito en la bibliografía el uso del Zinc intravenoso para la atención inicial de éstas pacientes, especialmente si son hospitalizadas por vómitos y deshidratación.

La administración intravenosa durante el tiempo que se mantenga la hidratación parenteral ha resultado exitosa en mejorar el sentido del gusto y olfato, aumentando el apetito y asociándose a mejoría en el peso corporal. Se sugiere continuar luego la suplementación vía oral (80).


9- **Pacientes ancianos:**

Es una población siempre de riesgo por presentar generalmente muy pocas reservas de Zinc. Si ocurre cualquier situación de enfermedad aguda, que requiera su hospitalización, se encontrarán en una situación de requerimiento aumentado. Se recomienda la suplementación con Zinc intravenoso para favorecer al sistema inmunológico, la cicatrización de heridas y como elemento fundamental de los sistemas antioxidantes.

Se recomienda continuar luego por la vía oral.


10- **Pacientes con cuadros de fistulas enterales:**

Estos pacientes presentan bajos niveles de Zinc en sangre por los trastornos de absorción intestinal, sumado a las pérdidas en los fluidos intestinales. Para la suplementación intravenosa de Zinc se usará la fórmula mencionada al comienzo de ésta revisión.


 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3
	Autor: Dra. María G. Santini	MSDS Venezuela E.F.G. 31.771	

BIBLIOGRAFIA:

- 1) Russell D, Tsallas G, Pipa D, Jeejeebhoy K: Trace elements in Parenteral Nutrition. Biological aspects of metals, and metal-related diseases, edited by Bibudhendra Sarkar. Raven Press, New York. 1983.
- 2) Lemoyne M, Jeejeebhoy K: Total parenteral nutrition in the critically ill patient. *CHEST*. April 1986. 89(4): 568-572.
- 3) King J. C. & Keen, C. L. Zinc. In: Shils, M. et al. Eds. Nutrition in Health and Disease, 9th edition. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999:223-239.
- 4) Rosetto L, Martin A, Montino MC, et al. Effect of citric acid (CA) and picolinic acid (PA) on zinc absorption in chronic pancreatitis (CP). In: Sturniolo GC, McClain CJ, Abdulla M, eds. *Essential Trace Elements in gastroenterology and clinical medicine*. Smith-Gordon and Nishimura 1991, pp.111-113.
- 5) Hempe JM, Cousins RJ. Cysteine rich intestinal protein binds zinc during transmucosal zinc transport. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88:9671-9674
- 6) Sturniolo GC, Montino MC, Rossetto L, et al. Inhibition of gastric acid secretion reduces zinc absorption in man. *J Am Coll Nutr* 1991; 10:372-375.Suppl): 1378S-1383S.
- 7) Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000 May; 130 (55) *Clinical Nutrition*.
- 8) Drug Evaluations. Annual 1995. American Medical Association.
- 9) Golik A, Zaidenstein R, Dishi V, Blatt A, Cohen N, Cotter G, Berman S, Weissgarten J: Effects of captopril and enalapril on zinc metabolism in hypertensive patients. *J Am Coll Nutr* 1998. Feb;17(1):75-78.
- 10) Bogden JD, Klevay LM. Clinical Nutrition of the Essential Trace Elements and Minerals, The Guide for Health Professionals. Humana Press Inc. Totowa, New Jersey. 2000.
- 11) McCall KA, Huang Ch-Ch, Fierke CA. Function and Mechanism of Zinc Metalloenzymes. *J Nutr* 2000; 130: 1437S-1446S.
- 12) MacDonald RS. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J Nutr* 2000 May;130(5S Suppl): 1500S-8S.
- 13) Vallee BL, Auld DS. Zinc metallochemistry in biochemistry. *Exs* 1995, 73: 259-277.
- 14) Bunce GE. Interactions between zinc, vitamins A and D and hormones in the regulation of growth. *Adv. Exp Med Biol* 1994; 352; 257-264.
- 15) Chesters JK, Boyne R, Petrie L, Lipson KE. Role of the promoter in the sensitivity of human thymidine kinase to lack of Zn. *Biochem* 1995; 3088: 659-664.
- 16) Henkin RI. Trace metals in endocrinology. *Med Clin North Am* 1976; 60: 797.
- 17) Dicks D, Rojhami A, Cossack ZT. The effect of growth hormone treatment on growth in zinc deficient rats. *Nutr Res* 1993; 13: 701-713.
- 18) Matsuit, Yamaguchi M. Zinc modulation of insulin-like growth factors effect in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Peptides* 1995; 16: 1063-1068.
- 19) Hansonn A. Extracellular zinc ions induce mitogen-activated protein kinase activity and protein tyrosine phosphorylation in bombesin-sensitive Swiss 3T3 fibroblasts. *Anch Biochem Biophys* 1996; 328: 233-238.
- 20) Fraker PJ, King L, Laakko T, Vollmer T. The Dynamic Link between the Integrity of the Immune System and Zinc Status. *J Nutr* 2000; 130: 1399S-1406S.
- 21) Cook-Mills J, Fraker PJ. Functional capacity of residual lymphocytes from zinc-deficient adult mice. *Br J Nutr* 1993; 69: P35-848.
- 22) De Pasquale-Jandieu P, Fraker PJ. Further characterization of the role of corticosterone in the loss of humoral immunity in zinc-deficient A/J mice as determined by adrenalectomy. *J Immunol* 1980; 124: 2650, 2655.
- 23) Cohen JJ, Duke RC. Glucocorticoid activation of a Calcium-dependent endonuclease in thymocyte nuclei leads to cell death. *J Immunol* 1984; 132: 38-48.
- 24) Fraker PJ, King L, Garvy B, Medina C. Immunopathology of zinc deficiency: a role for apoptosis. Klurfeld D. Eds. *Human nutrition: A comprehensive treatise* 1993, vol 8, 267-283.
- 25) King LE, Osati-Ashtiani F, Fraker PJ. Depletion of cells of the B-lineage in the bone marrow of zinc-deficient mouse. *Immunology* 1995; 85: 69-73.
- 26) Hill A, Naama H, Gallagher H, Shoa J, Calvano S, Daly J. Glucocorticoid mediated macrophage dysfunction in protein calorie malnutrition. *Surgery* 1995; 118: 130-137.
- 27) Schwartzman R, Didlowski J. Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocr Rev* 1993; 14: 133-151.
- 28) Cohen J, Duke R. Apoptosis and programmed cell death in immunity. *Annu Rev Immunol* 1992; 10: 267-304.
- 29) Telford W, Fraker PJ. Zinc reversibility inhibits steroid binding to murine glucocorticoid receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 238: 86-91.
- 30) Schürch MA, Rizzoli R, Slosman D, Bonjour J-Ph. Protein supplements increase serum IGF-1 and decrease proximal femur bone loss in patients with a recent hip fracture. In: Papapoulos SE, Lips P, Pols HAP, Johnston

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002 Revisión #: 3
	Autor: Dra. María G. Santini	MSDS Venezuela E.F.G. 31.771	

- CC, Delmas PD, eds. *Osteoporosis* 1996. Elsevier Science BV, Amsterdam, The Netherlands, 1996, pp. 327-329.
- 31) Elmstahl S, Gullberg B, Janzon L, Johnell O, Elmstahl B. Increased incidence of fractures in middle-aged and elderly men with low intakes of phosphorous and zinc. *Osteoporosis Int* 1998; 8: 333-340.
 - 32) New SA, Bolton-Smith C, Grubb DA, Reid D M. Nutritional influences on bone mineral density: cross-sectional study in premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 1831-1839.
 - 33) Henkin RI, Martin BM, Agarwal RP. Decreased parotid saliva gustin/carbonic anhydrase VI secretion: an enzyme disorder manifested by gustatory and olfactory dysfunction. *Am J Med Sci* 1999 Dec; 318(6): 380-91.
 - 34) Kurt Güngreiff. Zinc, Bedeutung in der ärztlichen Praxis. Eds. *Innovations-Verlags. Gessellschaft m.b.h.* 1994.
 - 35) Cunnungham JJ, Fu A, Mearkle PL, Brown RG. Hyperzincuria in individuals with insulin-dependent diabetes mellitus: concurrent zinc status and the effect of high-dose zinc supplementation. *Metabolism: Clinical and Experimental* 1994;43:1558-1562.
 - 36) Freake HC, Govoni KE, Guda K, Huang C, Zinn SA. Actions and Interactions of Thyroid Hormone and Zinc Status in Growing Rats. *J. Nutr.* 2001; 131:1135-1141.
 - 37) Stallard L, Reeves PG. Zinc Deficiency in Adult Rats Reduces the Relative Abundance of Testis-Specific Angiotensin-Converting Enzyme mRNA. *J.Nutr Vol* 127, Jan. 1997:25-29.
 - 38) Feng P, Liang JY, Li TL, Guan ZX, Zou J, Franklin R, Costello LC. Zinc induces mitochondria apoptosis in prostate cells. *Mol Urol* 2000 Spring; 4(1):31-6
 - 39) Liang JY, Liu YY, Zou J, Franklin RB, Costello LC, Feng P. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* 1999 Aug;40(3):200-7.
 - 40) Kihara C, Seki T, Furukawa Y, et al. Mutations in zinc-binding domains of p53 as a prognostic marker of esophageal-cancer patients. *Jpn J Cancer Res* 2000 Feb;91 (2):190-8.
 - 41) Doerr TD, Marks SC, et al. Effects of zinc and nutritional status on clinical outcomes in head and neck cancer. *Nutrition* 1998 Jun;14 (6):489-95.
 - 42) Prasad AS, Beck FW, Doerr TD, et al. Nutritional and zinc status of head and neck cancer patients: an interpretative review. *J Am Coll Nutr* 1998 Oct;17 (5):409-18.
 - 43) Varrault A, Ciani E, Apiou F, et al. hZAC encodes a zinc finger protein with anti-proliferative properties and maps to a chromosomal region frequently lost in cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998 Jul 21;95(15):8835-40.
 - 44) Spengler D, Villalba M, et al. Regulation of apoptosis and cell cycle arrest by Zac1, a novel zinc finger protein expressed in the pituitary gland and the brain. *EMBO J* 1997 May 15;16 (10):2814-25.
 - 45) Untergasser G, Rumpold H, Plas E, et al. High levels of zinc ions induce loss of mitochondrial potential and degradation of antiapoptotic bcl-2 protein in vitro cultivated human prostate epithelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000 Dec 20;279(2):607-14.
 - 46) Costello LC, Franklin RB. The intermediary metabolism of the prostate: A key to understanding the pathogenesis and progression of prostate malignancy. *Oncology* 2000 Nov;59(4): 269-82.
 - 47) Russel RM, Morrison SA, Smith FR, Oaks EV, Carney EA. Vitamin A reversal of abnormal dark adaptation in cirrhosis. *Ann Int Med* 88 (1978), 622-626.
 - 48) Arnold LE, Pinkham SM, Votolato N. Does zinc moderate essential fatty acid and amphetamine treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder? *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000 Summer;10(2):111-7.
 - 49) Frederickson CJ, Suh SW, Silva D, Frederickson CJ, Thompson RB. Importance of Zinc in the Central Nervous System: The Zinc-Containing Neuron. *J Nutr.* 2000; 130:1471S-1483S.
 - 50) Takeda A. Movement of zinc and its functional significance in the brain. *Brain Res Rev* 2000 Dec;34 (3):137-48.
 - 51) Tamura T, Konishi Y, et al. Mechanisms of transcriptional regulation and neural gene expression. *Neurochem Int* 1996 Dec;29 (6):573-81.
 - 52) Swanson CA, King JC. Zinc and pregnancy outcome. 1: *Am J Clin Nutr* 1987 Nov; 46(5):763-71
 - 53) Rosado JL. Zinc deficiency and its functional implications. *Salud Publica Mex* 1998 Mar-Apr;40(2):181-8.
 - 54) Abbasi A, Shethy K. Zinc: pathophysiological effects, deficiency status and effects of supplementation in elderly persons-an overview of the research. *Z Gerontol Geriatr* 1999 Jul;32 Suppl 1:175-9.
 - 55) Neve J. Clinical implications of trace elements in endocrinology. *Biol Trace Elem Res* 1992 32:173-185.
 - 56) Hambridge M. Human zinc deficiency. *Journal of Nutrition* 2000; volume 130: pages 1344S-1349S.
 - 57) Neldner KH, Hambridge KM. Zinc therapy of acrodermatitis enteropathica. *N Engl J Med* 1975;292:879-882.
 - 58) Sazawal S, Black RE, Bhan MK, Jalla S, Sinha A, Bhandari N. Efficacy of Zinc supplementation in reducing the incidence and prevalence of acute diarrhea-a community based, double blind, controlled trial-. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 413-18.
 - 59) Penny ME, Brown KH, Lanata CF, Peerson JM, Marin RM, Duran A. Community-based trial of the effect of zinc supplements with or without other micronutrients on the duration of persistent diarrhea and the prevention of subsequent morbidity. *FASEB Journal* 1997; A665 (abstract 3778).

 Biotecnoquímica Medicamentos Naturales C.A.	Título: Zinc su uso parenteral. (Solución inyectable Zn ⁺⁺ 2 mg/cc)	Fecha de emisión: Noviembre 2002	Código: MERC-Gen-002
	Autor: Dra. María G. Santini		Revisión #: 3 MSDS Venezuela E.F.G. 31.771

- 60) Michaelsson G, Ljunghall K. Patients with dermatitis herpetiformis, acne, psoriasis and Darier's disease have low epidermal zinc concentrations. *Acta Derm Venereol* 1990; 70(4):304-8.
- 61) Caulfield LE, et al. Potential contribution of maternal zinc supplementation to maternal and child survival. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:499S-508S.
- 62) Rombeau J, Rollandelli R. Clinical Nutrition-Parenteral Nutrition. 2001. 3rd edition. W.B. Saunders Company. Pennsylvania.
- 63) Berger MM, Cavadini C, Chioloro R, Guinchard S, Krupp S, Dirren H: Influence of large intakes of trace elements on recovery after major burns. *Nutrition* 1994. Jul-Aug;10(4):327-34.
- 64) Askari A, Long CL, Blakemore WS: Urinary zinc, copper, nitrogen, and potassium losses in response to trauma. *JPEN J parenteral Enteral Nutr* 1979. May-Jun;3(3):151-6.
- 65) Askari A, Long CL, Blakemore WS: Net metabolic changes of Zinc, Copper, Nitrogen and Potassium balances in skeletal trauma patients. *Metabolism* 1982. Dec;31(12):1185-93.
- 66) Berger MM, Cavadini C, Chioloro R, Dirren H: Copper, Selenium, and Zinc status and balances after major trauma. *J Trauma* 1996. Jan;40(1):103-9.
- 67) Revelant V. Oligoelementos en la alimentación parenteral total. *Nutrición. Acta Científica Venezolana* 1990; 41:171-176.
- 68) Holtkamp W, Brodersen HP, Thiery J, Falkner C, Bolzius R, Larbig D, Reis HE: Effect of zinc substitution on lymphocyte subsets and cellular immune function in hemodialysis patients. *Klin Wochenschr* 1991. Jun 18;69(9):392-6.
- 69) Holtkamp W, Brodersen HP, Stollberg T, Thiery J, Falkner C: Zinc supplementation stimulates tetanus antibody formation and soluble interleukin-2 receptor levels in chronic hemodialysis patients. *Clin Investig* 1993. Jul;71(7):537-41.
- 70) Richard MJ, Ducros V, Foret M, Arnaud J, Coudray C, Fusselier M, Favier A. Reversal of Selenium and Zinc deficiencies in chronic hemodialysis patients by intravenous sodium selenite and zinc gluconate supplementation. *Biological Trace Element Research* 1993;39:149-157.
- 71) Sturniolo GC, Mastropaolo G, Gurrieri G, et al. Zinc metabolism is severely altered in chronic liver disease. *Liver* 1981;1(2):155.
- 72) Klasing KC. Effect of inflammatory agents and interleukin-1 on iron and zinc metabolism. *Am J Physiol* 1984-247;901-904.
- 73) Sullivan JF, Heaney RP. Zinc metabolism in alcoholic liver diseases. *Am J Clin Nutr* 1983;23:695-700.
- 74) Van Der Rijt C, Schalm S, Schat H, et al. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991;100:1114-1118.
- 75) Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, et al. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 1996;23(5):1204-1208.
- 76) Bandyopadhyay B, Bandyopadhyay S. Protective effect of zinc gluconate on chemically induced gastric ulcer. *Indian J Med Res* 1997;106:27-32.
- 77) Wapnir RA. Zinc Deficiency, Malnutrition and the Gastrointestinal Tract. *J Nutr.* 2000;130:1388S-1392S.
- 78) Sturniolo GC, Martin A, Mastropaolo G, et al. Zinc absorption in cirrhosis and chronic inflammatory bowel disease. In: Histidine II-Laboratory and Clinical Aspects. Therapeutic Use of Histidine and Zinc. *Third International Workshop*, 1982, pp. 119-128.
- 79) Fabris C, Farini R, Del Favero G, et al. Copper, zinc and copper-zinc ratio in chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Clin Biochem* 1985;18:373-375.
- 80) Yamaguchi H, Arita Y, Hara Y, Kimura T, Nawata H. Anorexia nervosa responding to zinc supplementation: a case report. *Gastroenterol Jpn* 1992, Aug;27(4):554-558.