

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS
“DR. SERAFÍN RUIZ DE ZÁRATE RUIZ”
SANTA CLARA, VILLA CLARA

ARTÍCULO ORIGINAL

CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS OLIGOELEMENTOS HIERRO, COBRE
Y ZINC EN INDIVIDUOS NORMOTENSOS, HIPERREACTIVOS E
HIPERTENSOS

Por:

Dra. Marianela Ballesteros Hernández¹, MSc. Jesús Alfonso Rodríguez², MSc. Dra. Otmara Guirado Blanco³, Dr. Héctor González Paz⁴, MSc. Dra. Alina Pérez de Armas⁵ y Téc. Ángel Mollineda Trujillo⁶

1. Especialista de I Grado en Fisiología Normal y Patológica. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Asistente. UCM-VC. e-mail: marianelabh@ucm.vcl.sld.cu
2. Máster en Bioquímica General. Laboratorio de Química Sanguínea de la Unidad de Investigaciones Biomédicas. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Profesor Auxiliar. UCM-VC. e-mail: jesusar@ucm.vcl.sld.cu
3. Máster en Educación Médica Superior. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Profesor Auxiliar. UCM-VC. e-mail: otmaragb@ucm.vcl.sld.cu
4. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Profesor Auxiliar. UCM-VC. e-mail: hectorgp@ucm.vcl.sld.cu
5. Especialista de II Grado en Fisiología Normal y Patológica. Máster en Educación Médica Superior. Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruiz de Zárate Ruiz”. Santa Clara, Villa Clara. Profesora Auxiliar. UCM-VC. e-mail: alinapa@ucm.vcl.sld.cu
6. Técnico en Análisis Químico. Centro de Investigaciones Agropecuarias. Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas. e-mail: angelmt@uclv.edu.cu

Resumen

El desarrollo de la hipertensión está precedido por un estado prehipertensivo que puede manifestarse por reactividad cardiovascular anormal. Numerosos oligoelementos están involucrados en la fisiopatología de la hipertensión arterial y muchos de ellos se han relacionado con la hiperreactividad vascular a través de la disfunción endotelial. El objetivo de este trabajo fue determinar y comparar las concentraciones séricas de los oligoelementos hierro, cobre y zinc en individuos clasificados como normotensos, hiperreactivos e hipertensos, según la prueba del peso sostenido. Se realizó un estudio transversal de tipo descriptivo en las áreas de salud del Policlínico “Ramón Pando Ferrer” de Santa Clara. El universo estuvo formado por individuos de ambos sexos, raza blanca, con edades entre 18 y 60 años. En nuestra muestra, los valores de las concentraciones séricas de oligoelementos se correspondieron con los informados en la bibliografía consultada, y al compararlos entre los tres grupos, solo el hierro presentó diferencias significativas. Los niveles de hierro fueron mayores en los grupos de hiperreactivos e hipertensos, y existió la tendencia a que los niveles de zinc fueran menores en estos grupos.

Descriptorios DeCS:

HIERRO/sangre
COBRE/sangre
CINC/sangre
HIPERTENSION/fisiopatología

Subject headings:

IRON/blood
COPPER/blood
ZINC/blood
HYPERTENSION/physiopathology

Introducción

El desarrollo de la hipertensión está precedido por un estado prehipertensivo que puede manifestarse por reactividad cardiovascular anormal, por lo que las pruebas que generan esta hiperreactividad constituyen uno de los métodos utilizados en el diagnóstico de la hipertensión arterial (HTA)¹.

Las técnicas para inducir reactividad cardiovascular son varias; las cargas físicas han demostrado ser mucho más sensibles y específicas que todas las restantes. Entre ellas, una de las más difundidas ha sido la prueba de esfuerzo isométrico (*hand grip*), que ha mostrado un alto valor predictivo y sensibilidad en el diagnóstico de la HTA. En nuestro medio, se usa una variante de esta: la prueba del peso sostenido (PPS), que posee gran valor práctico para realizar pesquisajes masivos de HTA y, además, garantiza una adecuada sensibilidad, especificidad y factibilidad para el diagnóstico de esta enfermedad en el nivel primario de atención².

Diversos mecanismos han sido propuestos para explicar la hiperreactividad vascular; uno de los más recientes considera la disfunción endotelial, considerada como un deterioro de la vasodilatación dependiente del endotelio y mayor sensibilidad a la vasoconstricción³.

Numerosos oligoelementos están involucrados en la fisiopatología de la HTA, muchos de ellos se han relacionado con la disfunción endotelial, entre los que se encuentran implicados diferentes mecanismos; sin embargo, se desconoce la posible relación existente entre las concentraciones séricas de hierro (Fe), cobre (Cu) y zinc (Zn) y el grado de reactividad vascular que presentan los individuos a las pruebas de esfuerzo isométrico.

Por tal motivo, el objetivo de este trabajo fue determinar las concentraciones séricas de los oligoelementos hierro, cobre y zinc en individuos clasificados como normotensos, hiperreactivos e hipertensos según la PPS, y comparar los valores de las concentraciones de estos oligoelementos entre los diferentes grupos estudiados.

Métodos

Se realizó un estudio transversal de tipo descriptivo en las áreas de salud del Policlínico "Ramón Pando Ferrer" de Santa Clara. El universo estuvo formado por individuos de ambos sexos, raza blanca, con edades entre 18 y 60 años. Del total de pesquisados, se seleccionó la muestra de manera aleatoria, que quedó constituida por 193 individuos que fueron clasificados en tres grupos: normotensos, hiperreactivos e hipertensos, a partir de la respuesta presora obtenida a la PPS. El grupo de normotensos quedó formado por 123 individuos y los grupos de hiperreactivos e hipertensos por 30 y 40 respectivamente.

Se utilizaron como criterios de exclusión los siguientes: padecimiento de cualquier enfermedad, incluida la HTA anteriormente diagnosticada, estar consumiendo habitualmente cualquier clase de medicamento, o haber ingerido medicamentos en las últimas 72 horas, además de cualquier grado de hemólisis encontrado en la muestra de sangre obtenida.

Se realizó la PPS de la forma siguiente: con el individuo sentado cómodamente en una silla y con su brazo derecho extendido sobre una mesa, se midió la presión arterial (PA) sistólica y diastólica en reposo, con esfigmomanómetro anerode adecuadamente calibrado; a continuación, se le indicó sostener un peso de 500 g, con el brazo izquierdo extendido en ángulo recto con el tronco, y paralelo al plano horizontal, y se midió la presión arterial sistólica y diastólica en los últimos 15 segundos del primero y segundo minutos después de comenzada la prueba. Las condiciones y técnicas empleadas para la toma de la presión arterial siguieron los requisitos que exige el Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico y Control de la Hipertensión Arterial⁴.

A partir de los valores obtenidos de la presión arterial media (PAM) en la PPS, la muestra se dividió en tres grupos:

Normotensos: aquellos individuos en que la PAM, al segundo minuto de la prueba, fue menor que 110 mmHg en los hombres y 105 mmHg en las mujeres.

Hiperreactivos: si la PAM, al segundo minuto de comenzada la PPS, fue igual o mayor que 110 mmHg y menor que 120 mmHg en los hombres e igual o mayor que 105 mmHg y menor que 115 mmHg en las mujeres.

Hipertensos: aquellos hombres que presentaron cifras de PAM, al segundo minuto de comenzada la PPS, igual o mayor que 120 mmHg y las mujeres que presentaron cifras igual o mayor que 115 mmHg.

Las determinaciones de las concentraciones en suero de los oligoelementos estudiados se realizaron en un espectrofotómetro de absorción atómica marca PYE UNICAM SP9. Para la determinación de los oligoelementos (Fe, Cu y Zn) se utilizó una solución de Tritón X-100 al 0,003 %. Para cada elemento se utilizó una curva patrón; se realizaron tres lecturas por cada muestra y se tomó la media de esos valores. El Cu fue medido a una longitud de onda (λ) de 324,8 nanómetro (nm), el Zn a 213,9 nm y el Fe a 248,3 nm, según los procedimientos normalizados de operación establecidos. Los reactivos utilizados pertenecen a la firma MERCK y SIGMA.

Las concentraciones séricas de Fe, Cu y Zn se consideraron normales, teniendo en cuenta la bibliografía consultada^{5,6}, cuando se encontraban en los rangos siguientes: Fe: 4,0-30,0 $\mu\text{mol/l}$, Cu: 11,0-24,0 $\mu\text{mol/l}$ y Zn: 7,7-23,0 $\mu\text{mol/l}$.

Los datos de la muestra fueron importados en forma de una base única al SPSS de *Windows* para su procesamiento. Se procedió a la caracterización de la muestra según sexo y edad, además de la comparación de los niveles de concentración de los oligoelementos en los grupos estudiados.

La variable edad no se ajustó a una distribución normal, lo que fue comprobado mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks con $p < 0,05$. Por tanto, las técnicas estadísticas de comparación entre grupos fueron no paramétricas. Se utilizó el análisis de varianza no paramétrico de Kruskal-Wallis (K-W) y la prueba de Mann-Whitney (M-W). Para los niveles de concentración en suero de los diferentes oligoelementos, las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilks mostraron que no había razones para rechazar el ajuste a la distribución normal ($p > 0,05$). Entonces, para la comparación univariada se usaron los métodos clásicos de ANOVA y las comparaciones entre dos grupos con la prueba *t de Student*. Para todas las pruebas de hipótesis, se utilizó el nivel de significación 0,05.

Resultados

En la tabla 1 aparece caracterizada la muestra teniendo en cuenta su distribución por sexo y la reactividad mostrada a la PPS. La muestra, en su conjunto, fue equiparable desde el punto de vista de la composición por sexos. Existió un comportamiento diferente en el grupo de hiperreactivos; sin embargo, la distribución por sexos entre normotensos e hipertensos fue similar.

Tabla 1 Características de la muestra respecto al sexo por grupo.

Grupos	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
Normotensos	67	54,5	56	45,5	123	100
Hiperreactivos	7	23,3	23	76,7	30	100
Hipertensos	23	57,5	17	42,5	40	100
TOTAL	97	50,3	96	49,7	193	100

Fuente: Laboratorio de estrés oxidativo. UCM-VC.

Los individuos clasificados como normotensos presentaron una media de edad de 34,91 años, los hiperreactivos 41,80 años y los hipertensos 48,88 años. Los resultados de la prueba de Kruskal-Wallis demostraron que existen diferencias significativas entre los tres grupos en su conjunto ($p = 0,0000$). Los resultados de la prueba de Mann-Whitney entre parejas de grupos reflejaron que la edad fue significativamente diferente entre los normotensos e hiperreactivos, y entre estos y los hipertensos ($p < 0,05$).

En la tabla 2 se observó un comportamiento similar en los valores medios de concentración en suero de los oligoelementos Fe, Cu y Zn.

Tabla 2 Concentración de los oligoelementos Fe, Cu y Zn por grupo.

Grupos	Hierro ($\mu\text{mol/l}$)	Cobre ($\mu\text{mol/l}$)	Zinc ($\mu\text{mol/l}$)
Normotensos	18,03 \pm 3,58	19,27 \pm 3,22	15,91 \pm 2,42
Hiperreactivos	19,13 \pm 2,39	19,17 \pm 2,60	15,10 \pm 2,01
Hipertensos	20,23 \pm 2,61	19,17 \pm 1,74	15,07 \pm 1,79

Media \pm desviación estándar. Unidades: $\mu\text{mol/l}$: micromol por litro.

Fuente: Laboratorio de estrés oxidativo. UCM-VC.

Al aplicar la prueba t de *Student*, se encontraron diferencias significativas en los niveles de Fe entre los tres grupos ($p < 0,05$) y el Zn presentó diferencias medianamente significativas entre normotensos e hiperreactivos (p entre 0,05 y 0,10). Sin embargo, en los niveles de Cu no se hallaron diferencias significativas entre los grupos.

Discusión

Es de esperar el comportamiento observado con la edad en los tres grupos, ya que la HTA es una enfermedad cuya prevalencia se incrementa con la edad.

Las concentraciones obtenidas coinciden con los valores de suero informados en adultos^{5,6}. Es apreciable la tendencia observada a incrementarse de los niveles de Fe en los grupos de hiperreactivos e hipertensos y la disminución del Zn en estos grupos, aunque solo el hierro presentó diferencias significativas.

El Fe forma parte del grupo prostético de la protoporfirina IX de la catalasa (CAT), enzima antioxidante importante involucrada en la destrucción protectora del peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que evita la formación del radical hidroxilo⁷. Sin embargo, una de las acciones fundamentales del Fe es su actividad prooxidante, y su mecanismo básico es la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO), a través del ciclo de Haber-Weiss, basado en la reacción de Fenton, al actuar como agente catalítico y promover la formación del radical hidroxilo⁸.

Por otra parte, el Zn ha mostrado tener una actividad antioxidante por sí mismo, porque: a) protege los grupos sulfidrilos contra la oxidación y b) previene la generación de ERO mediante competencia por los sitios de unión con metales prooxidantes, como Cu y Fe⁹. Entre las posibles acciones antioxidantes del Zn se encuentran las siguientes: protege contra la depleción de vitamina E, estabiliza la estructura de la membrana, mantiene las concentraciones hícticas de barredores de radicales libres (RL) y favorece su eliminación a través de una cascada de sistemas enzimáticos¹⁰. La superóxido dismutasa (SOD) es otra enzima antioxidante importante. Se conocen tres tipos de SOD; de ellas, la SOD citosólica posee Cu y Zn en su estructura. El Cu forma parte del sitio activo y el Zn actúa estabilizando la proteína. Esta enzima dismuta el anión superóxido a oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno. El Cu, al igual que el Fe, tiene acción antioxidante y prooxidante, contribuye a la acción antioxidante al formar parte de la SOD y, a la vez, tiene acciones prooxidantes al promover la generación del radical hidroxilo mediante su participación en las reacciones llamadas tipo Fenton⁷.

Varios estudios relacionan los niveles de estos elementos en plasma o suero con diversas afecciones, incluidas las cardiovasculares, con el estrés oxidativo¹¹⁻¹⁴. Los niveles bajos de Zn han sido descritos en diferentes enfermedades¹⁵. Algunos estudios han encontrado valores más bajos de Zn en pacientes hipertensos que en normotensos, de forma similar a lo observado en esta investigación¹⁶. Sin embargo, otros han observado aumentos en los niveles de Cu sérico, lo que revela un daño oxidativo que favorece las enfermedades cardiovasculares¹⁷. Asimismo, se ha postulado el exceso de hierro sérico como factor causal del estrés oxidativo, y se ha encontrado un aumento significativo de sus valores en mujeres embarazadas que desarrollaron posteriormente preeclampsia⁸.

Finalmente, existen suficientes evidencias científicas que justifican el papel de los oligoelementos en la disfunción endotelial^{18,19}. Por tales motivos, las alteraciones descritas en las concentraciones de estos oligoelementos en el suero podrían influir sobre la fisiopatología de la HTA a través de un daño del endotelio, con la consiguiente producción de hiperreactividad vascular.

Summary

The development of hypertension is preceded by a pre-hypertensive state which can be manifested by an abnormal cardiovascular reactivity. Several trace elements are involved in the physiopathology of arterial hypertension and some of them are related to vascular hyperreactivity by means of the endothelial function. The objective of this paper was to determine and to compare serum concentrations of iron, copper and zinc trace elements in individuals classified as normotense, hyper-reactive and hypertensive through a Sustained Weight Test. A transversal descriptive study was performed in health areas of "Ramón Pando Ferrer" Polyclinic of Vila Clara. The universe was made up of individuals of both sexes, white skin, between 18 and 60 years old. In our sample, the values or serum concentrations of trace elements were in correspondence with the informed ones in the consulted bibliography, and when the three groups were compared, iron was the only one that presented significant differences. Iron levels were higher in hyper-reactive and hypertensive groups, and as tendency, zinc levels were lower in these groups.

Referencias bibliográficas

1. Santana López S, Gravalosa Cruz AJ, González Marrero A. Hiperreactividad cardiovascular, edad, actividad física e índice de masa corporal. Su relación en trabajadores. INSAT 2007-2008. Rev Cubana Salud Trabajo. 2009;10(1):3-8.
2. Basanta Paz H, Ventura Espina JL, Rojas Rodríguez I, Rivero de la Torre JR, González Paz H, Menéndez Carrasco J. Valor de la prueba del peso sostenido para pesquisajes de hipertensión arterial a la población. Medicentro Electrónica [Internet]. 1997 [citado 25 Feb 2005];1(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://medicentro.vcl.sld.cu/paginas%20de%20acceso/Sumario/ano%201997/v1n2a97/Valor%20de%20la%20Prueba.php>

3. Coca Payeras A, Bragulat Baur E, Lahera V. Disfunción endotelial en la clínica diaria. Barcelona: Médica JIMS; 2001.
4. Comisión Nacional Técnica Asesora del Programa de hipertensión arterial del Ministerio de Salud Pública de Cuba. Hipertensión arterial. Guía para la prevención, diagnóstico y tratamiento [Internet]. 2008 [citado 14 Ene 2010];[aprox. 63 p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/hipertension_arterial/completo_hipertension.pdf
5. Bowman BA, Russell RM. Minerales y oligoelementos. En: Conocimientos actuales sobre nutrición. 8va ed. Washington: OPS e Instituto Internacional de Ciencias de la vida; 2003. p. 297-440.
6. Lehman HP, Henry JB. SI Units. En: Henry JB. Clinical diagnosis and management by laboratory methods. 20th ed. Philadelphia: WB Saunders Company; 2001. p.1426-41.
7. Hernández-Saavedra D, McCord JM. Evolución y radicales libres. Importancia del estrés oxidativo en la patología humana. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2007;45(5):477-84.
8. Zafar T, Iqbal Z. Iron status in preeclampsia. Professional Med J. 2008;15(1):74-80.
9. Zago MP, Oteiza PI. The antioxidant properties of zinc: interactions with iron and antioxidants. Free Radic Biol Med. 2001;31:266-74.
10. Rubio C, González Weller D, Martín-Izquierdo RE, Revert C, Rodríguez I, Hardisson A. El zinc: oligoelemento esencial. Nutr Hosp. 2007;22(1):101-7.
11. Herberg S, Kesse-Guyot E, Druesne-Pecollo N, Touvier M, Favier A, Latino-Martel P, *et al.* Incidence of cancers, ischemic cardiovascular diseases and mortality during 5-year follow-up after stopping antioxidant vitamins and minerals supplements: a postintervention follow-up in the SU.VI.MAX Study. Int J Cancer. 2010;15(127):1875-81.
12. Kara E, Gunay M, Cicioglu I, Ozal M, Kilic M, Mogulkoc R, *et al.* Effect of zinc supplementation on antioxidant activity in young wrestlers. Biol Trace Elem Res. 2010;134(1):55-63.
13. Catania AS, de Barros CR, Ferreira SR. Vitamins and minerals with antioxidant properties and cardiometabolic risk: controversies and perspectives. Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009;53(5):550-9.
14. Whitted AD, Stanifer JW, Dube P, Borkowski BJ, Yusuf J, Komolafe BO, *et al.* A dyshomeostasis of electrolytes and trace elements in acute stressor states: impact on the heart. Am J Med Sci. 2010;340(1):48-53.
15. Song Y, Leonard SW, Traber MG, Ho E. Zinc deficiency affects DNA damage, oxidative stress, antioxidant defenses, and DNA repair in rats. J Nutr. 2009;139(9):1626-31.
16. Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin, *et al.* Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and nonsmokers hypertensive patients. J Hum Hypertension. 2010;24(1):34-43.
17. Pavão ML, Figueiredo T, Santos V, Lopes PA, Ferin R, Santos MC, *et al.* Oxidative stress in end stage renal disease: evidence and association with cardiovascular events in Tunisian patients. Biomarkers. 2006;11(5):460-71.
18. Oré Sifuentes R, Valdivieso R, Suárez S, Huerta Canales D, Núñez Fonseca M, Durand J. Marcadores de estrés oxidativo en hipertensión leve. An Fac Med Lima. 2007;68(4):351-5.
19. Bravo A, Araújo S, Vargas ME, Mesa J, Souki A, Bermúdez V, *et al.* Actividad de la enzima antioxidante superóxido dismutasa y niveles de cobre y zinc en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. AVFT. 2007;26(1):37-41.

Recibido: 15 de diciembre de 2010

Aprobado: 3 de febrero de 2011