

FILIAL DE CIENCIAS MÉDICAS DEL ESTE DE LA HABANA
INSTITUTO SUPERIOR DE CIENCIAS BÁSICAS Y PRECLÍNICAS
"VICTORIA DE GIRÓN"

CINC, PAPEL QUE DESEMPEÑA EN EL CRECIMIENTO Y DESARROLLO DEL ENCÉFALO

*Lic. Jorge Pérez Machado¹, Dr. Rafael Jiménez García², Lic. Alejandro Eliécer Lie concepción³,
Lic. Madelaine Acosta Pérez⁴.*

1. Licenciado en Enfermería, Residente de cuarto año de la especialidad de Fisiología Normal y Patológica.
2. Especialista de II grado en Pediatría y I grado en Embriología. Profesor Auxiliar.
3. Licenciado en Enfermería, Especialista de I grado en Embriología, Profesor Instructor.
4. Licenciada en Enfermería, Especialista de I grado en Bioquímica Clínica, Profesor Instructor

RESUMEN

Se realizó un estudio experimental para determinar el efecto del sulfato de cinc sobre el crecimiento postnatal del encéfalo, en crías de ratas con crecimiento intrauterino retardado (CIUR). En esta investigación se utilizaron 20 ratas hembras de la línea Sprague Dawley, a las que se les realizó la ligadura de las arterias de ambos cuernos uterinos el día 16 de la gestación (modelo experimental de crecimiento intrauterino retardado). Cien crías se obtuvieron por vía vaginal el día 21 de la preñez y se asignaron aleatoriamente a dos grupos: 50 experimental y 50 control. A las crías del grupo experimental se les administró por vía oral con cánula esofágica una solución de sulfato de cinc al 1 % (5 mg/ kg de peso corporal, equivalente a dos gotas dos veces al día) al nacer, a los 3 y a los 7 días. Por su parte, a las crías del grupo control se les suministró una solución de cloruro de sodio 0,9 %, utilizando iguales vía y momentos de administración que en el grupo experimental. Se determinó el peso, volumen y diámetro anteroposterior y transversal del encéfalo con diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$) en las crías experimentales.

Descriptores Decs: **ENCEFALO/ crecimiento & desarrollo; CINC**

INTRODUCCIÓN

A lo largo de varias décadas se ha confirmado que la mortalidad perinatal por crecimiento intrauterino retardado es 10 veces mayor que la de los nacidos con un peso normal. El CIUR también constituye un factor de riesgo de muerte súbita en el lactante ^{1,2}.

En años recientes se ha establecido que la desnutrición intrauterina constituye un factor de riesgo significativo para el desarrollo en el adulto de hipertensión arterial, diabetes mellitus, accidentes vasculares encefálicos y la muerte por enfermedad coronaria ³.

El crecimiento intrauterino retardado constituye un problema de salud en la actualidad, al que se le brinda una atención priorizada por sus consecuencias sobre la salud del feto y el recién nacido. El diagnóstico precoz y tratamiento adecuado pueden atenuar el daño que se produce en algunos órganos importantes como el cerebro, los pulmones, el corazón, entre otros, así como el riesgo de complicaciones durante el nacimiento y las secuelas postnatales. Sin embargo, existen pocos datos que permitan comprender los daños celulares y tisulares que ocurren en el organismo fetal con este trastorno ^{1,2}.

El cinc es un nutriente esencial para el desarrollo del sistema nervioso central (en los periodos pre y postnatal), debido a que las enzimas dependientes del cinc están involucradas en procesos críticos de replicación celular, que son necesarios para el desarrollo cerebral, interviniendo en la estructura cerebral y en la neurotransmisión. En ratas con deficiencia de cinc hay una replicación defectuosa de las células granulares externas del cerebelo y retraso en la arborización de las dendritas neuronales. Las deficiencias pre y postnatales de este oligoelemento pueden ocasionar trastornos del comportamiento que persisten hasta la edad adulta, debido a que las neuronas de las regiones límbicas y cerebrocorticales son muy ricas en cinc y están relacionadas con las funciones de la memoria y del aprendizaje espacial ⁴⁻⁶. En una investigación desarrollada por Hambidge ⁷, se encontró que en ratas alimentadas inicialmente con una dieta deficiente en cinc, el aprendizaje era peor. A las 12 semanas se observó una disminución del contenido del ión metálico en el hipocampo y en la corteza cerebral. Cuando la dieta deficiente se introdujo a las 8 semanas de vida y luego se les suministró una dieta normal a las 12 semanas, el aprendizaje empeoró inicialmente, pero luego se normalizó a las 20 semanas, lo cual no ocurrió cuando la introducción de la dieta deficiente en cinc se hizo durante las primeras 4 semanas de edad (edad crítica).

Golub y colaboradores ⁸ observaron, mediante estudios ultrasonográficos, una mayor actividad en fetos de monas deficientes en cinc. Sin embargo, cuando las crías nacían tenían hipotonía y al mes de vida estaban menos activas que los hijos de monas no deficientes en este mineral.

El cinc es un elemento esencial requerido tanto para el crecimiento tisular como para el desarrollo neurológico. El cinc estabiliza las estructuras del ADN y los ARN, y su deficiencia

compromete la integridad funcional de las células. Este ión metálico es requerido en la formación de más de 200 metaloenzimas involucradas en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, en la función inmune y en la prevención de la lesión oxidativa por radicales libres ⁹.

El cinc es un componente estructural de diversas proteínas y hormonas. Participa también en la estructura ósea y en colaboración con el IGF-I incrementa el contenido proteínico óseo. Este mineral es, además, uno de los elementos trazas más prevalentes en el cerebro y el cerebelo ¹⁰⁻¹².

En humanos también se ha visto que el cinc interviene en los mecanismos de orientación y habituación a los estímulos, lo que le permite fijar mejor la atención, facilitando la capacidad cognitiva. Los déficits nutricionales de cinc en humanos pueden causar anomalías de la función cerebelar y trastornos del comportamiento y de la respuesta emocional ¹³⁻¹⁶.

En este trabajo nos proponemos determinar el papel que desempeña el cinc en el crecimiento y desarrollo del encéfalo.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio experimental en 20 ratas hembras adultas vírgenes de la línea Sprague Dawley, con edad promedio de 12 semanas, cuyo peso aproximado osciló entre 180 y 200 gramos. Se utilizaron además 6 machos adultos de la misma línea con un peso de 200 a 270 gramos. Los animales fueron suministrados por el Centro Nacional de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB).

Las hembras y machos se mantuvieron en condiciones convencionales; con libre acceso al agua y al alimento, que consistió en pienso para ratones producido en el CENPALAB y que satisfizo sus necesidades nutricionales, incluidos los periodos de gestación y lactancia. Se mantuvieron ciclos de luz y oscuridad de 12 horas cada uno.

Se determinó diariamente la fase del ciclo estral de cada rata hembra, mediante la realización de lavado vaginal con suero fisiológico y la observación del frotis en el microscopio óptico. Cuando este procedimiento indicó que la rata se encontraba en la fase de estrus, se realizó el apareamiento en horas de la tarde a razón de una hembra por macho. Al día siguiente en horas bien tempranas de la mañana se comprobó la cópula por medio de lavado vaginal con suero fisiológico, tomándose la presencia de espermatozoides en la lámina como día cero de la gestación.

A todas las ratas gestantes se les practicó una intervención quirúrgica el día 16 de la gestación, previa anestesia con éter y en condiciones asépticas; se les realizó la ligadura de las arterias uterinas en su punto más bajo empleando seda quirúrgica 00, siguiendo el modelo de Alfonso y colaboradores ¹⁷⁻¹⁸. Todas las ratas se pesaron en días alternos. El parto se produjo de forma fisiológica en todas las ratas gestantes el día 21 de la preñez, manteniéndose las crías con su

madre hasta el destete.

Las 100 crías obtenidas se distribuyeron mediante la tabla de números aleatorios en dos grupos: experimental (grupo I) y control (grupo II), cada uno conformado por 50 crías, las cuales se colocaron en cajas individuales.

Al grupo experimental se les administró por vía oral con cánula esofágica una solución de sulfato de cinc al 1 % (5 mg / kg de peso corporal, equivalente a dos gotas dos veces al día) al nacer, a los 3 y a los 7 días. Por su parte, a las crías del grupo control se les suministró una solución de cloruro de sodio 0,9 %, utilizando iguales vía y momentos de administración que en el grupo experimental. Las crías de de ambos grupos, además de recibir el sulfato de cinc o el cloruro de sodio 0,9 %, fueron amamantadas por las madres.

A los 14 días de nacidas, las crías de los dos grupos fueron evisceradas, previa eutanasia en atmósfera de éter y siguiendo las normas éticas para el trabajo con animales de experimentación 19-21. Luego se procedió a determinar el peso, el volumen y los diámetros del encéfalo, El peso del órgano se verificó empleando una balanza digital y los valores de esta variable se expresaron igualmente en gramos. El volumen se comprobó por el desplazamiento de agua destilada en una probeta graduada; en este caso los resultados se expresaron en mililitros. El diámetro encefálico se tomó utilizando un pie de rey y los resultados se expresaron en milímetros.

En nuestra investigación se empleó para la eutanasia la vía indirecta por sobredosis de anestésico (pentobarbital, a razón de 70 mg/kg de peso) en el caso de las madres, por presentar mayor peso corporal. Para las crías se empleó la campana con éter, que es una vía más fácil y menos costosa que la utilización de anestésicos.

Los datos correspondientes a las diferentes variables se registraron en un modelo elaborado a tales efectos. Posteriormente, se confeccionó una base de datos en *Microsoft Excel* y el análisis de los mismos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows.

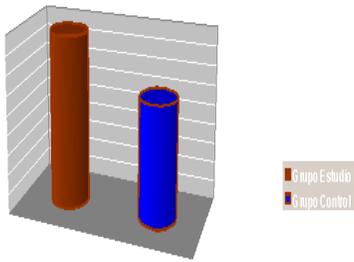
Las crías de ambos grupos se compararon respecto al peso y volumen del encéfalo, por medio de pruebas de hipótesis de comparación de medias, y cálculo de los intervalos de confianza para la diferencia de medias al 95%. Los diámetros encefálicos también se compararon empleando dicho procedimiento estadístico. Esto permitió conocer la repercusión de la administración de sulfato de cinc sobre el crecimiento orgánico de las crías con CIUR.

Se consideró como nivel de significación estadística todo valor de $p < 0,005$.

Los resultados se presentaron en forma de tablas y gráficos.

RESULTADOS

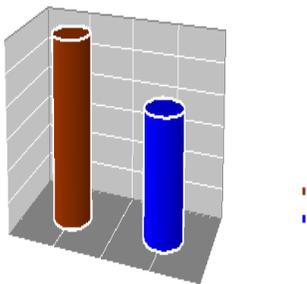
Los valores de la media del peso del encéfalo a los 14 días se pueden apreciar en el gráfico 1.



Existe una diferencia de 0.27 gramos que resultó ser significativa desde el punto de vista estadístico ($p < 0.005$), siendo el encéfalo de las ratas suplementadas con cinc más pesado que el del grupo control.

El volumen del encéfalo del grupo suplementado con cinc aventaja en 1.45 veces al del grupo control a los 14 días de iniciado el estudio lo cual puede ser apreciado en el gráfico 2. Este resultado al igual que el anterior también es estadísticamente significativo ($p < 0.005$) como puede apreciarse.

Gráfico 2. Variaciones de la media del volumen del encéfalo a los 14 días.



Las dimensiones del encéfalo medidas a través de los diámetros antero posterior y transversos muestran al igual que el peso y volumen diferencias entre los grupos suplementados y control, exhibiendo un diámetro superior a los 14 días las ratas que fueron suplementadas como puede ser observado en los gráficos 3 y 4.

Gráfico 3. Variaciones de la media del diámetro anteroposterior del encéfalo

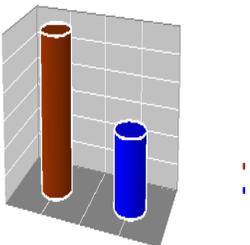
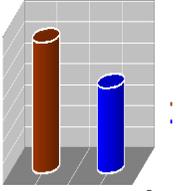


Gráfico 4. Variaciones de la Media del diámetro Transverso del Encéfalo a los 14 días.



DISCUSIÓN

Hay que destacar que en el embarazo la deficiencia de cinc se asocia con el incremento de la morbimortalidad materna, riesgo de aborto y trastornos inmunológicos, sensaciones anormales en el gusto, gestación prolongada, labor insuficiente en el trabajo de parto, sangrado por atonía y riesgos incrementados para el feto, riesgo de parto pretérmino y niños prematuros, en los cuales se incluyen bajas reservas de cinc al nacimiento, altas pérdidas fecales del metal e incremento de los requerimientos durante el rápido crecimiento²⁰, lo que justifica su suplemento nutricional desde el embarazo pero teniendo en cuenta la posible toxicidad de este oligoelemento que parece derivarse de su interferencia con el metabolismo normal del cobre, lo que conduce a anemia por deficiencia de este último en caso de nutrición prenatal o en personas con ingestas superiores a 150mg/día, otras alteraciones pueden ser lesiones gástricas, depresión del sistema inmune y disminución del colesterol plasmático unido a proteínas de alta densidad¹⁹.

En relación con las variables que miden la ganancia de peso y volumen de órganos vitales como el cerebro, esta hipótesis se contrastó parcialmente pues el efecto de este oligoelemento se demostró en el aumento de peso y volumen del cerebro, así como los diámetros antero posterior y parietal del mismo y esto se debe a que el sulfato de cinc es uno de los elementos traza más prevalentes en el cerebro y cerebelo²¹, es decir este oligoelemento es muy abundante en el tejido nervioso, formando parte de múltiples enzimas, proteínas estructurales y reguladoras.

Los circuitos neuronales de las neuronas contenedoras de cinc se asocian con la memoria, el comportamiento, las emociones y la función cognitiva. Por lo tanto, el cinc no tendría únicamente funciones intraneuronales o intragliales sino también en la neuro transmisión. Además, el cinc podría ser importante en la neurogénesis, la migración neuronal y sinaptogénesis; y su deficiencia podría interferir con la neurotransmisión y el desarrollo neurofisiológico subsiguiente²¹.

Desde su primera presentación como un simple elemento traza, el cinc ha conseguido una posición junto al calcio, el potasio y el sodio como modulador clave de la excitabilidad neuronal. La sinapsis combinada entre glutamato y cinc es probablemente la más abundante en la corteza cerebral mamífera y le adjudica al cinc un rol privilegiado en la comunicación cortical²¹.

El haber sido contrastada la hipótesis del efecto del suplemento de cinc sobre el cerebro cobra una relevancia para el desarrollo de programas preventivos de desnutrición materna ya que

implicará para el recién nacido el riesgo de bajo peso al nacer y la probabilidad aumentada de trastornos en el Sistema Nervioso Central dentro de los que se encuentra el retraso mental.

En el caso de nuestro estudio, el análisis no arrojó diferencias significativas en las variables del peso del intestino, no siendo así para el volumen del intestino que se vio favorecido en las ratas suplementadas con cinc

CONCLUSIONES

Se determinó el efecto positivo del sulfato de cinc sobre el peso y volumen del cerebro, así como los diámetros antero posterior y transversal de las ratas experimentales.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro M, Sánchez IL, Medina C, Padrón R. Evolución del niño con bajo peso al nacer en su primer año de vida. MEDISAN 2000; 4 (1) Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol4_1_00/san04100.htm Acceso: 13/4/2007
2. Haggard C, Bauer MK. Rodent model of intrauterine growth restriction. Scand J Lab Anim Sci 2001; 28 (1): 3-10.
3. Doménech E, Díaz-Gomes NM, Barroso F, Cortabarría C. Zinc and postnatal growth. En: Battaglia F, Falkner F, Garza C, editors. Perinatal growth: hormonal and nutritional factors. Madrid: Ediciones Ergon; 2004. p. 143-60.
4. Castillo-Duran C, Weisstaub G. Zinc supplementation and growth of fetus and low birth weight. J Nutr 2005; 133 (Suppl 1): 149S-7S.
5. Sandstead R, Hofmann S, Philips K. Effect of zinc supplementation on growth in chinese children. Pediatrics 2004; 110(2): 1210-17.
6. Ashworth SL, Fox J, Holdenberg HL. Zinc supplementation and low birth weight. J Nutr 2004; 131(1): 150-4.
7. Hambidge KM, Krebs NF. Zinc, low birth weight and breastfeeding. Pediatrics. 2005; 112 (6 Pt1): 1419-20.
8. Golub SR, Silver B, Willard K, Cleveland S. Effect of zinc deficiency in pregnant monkeys on offspring nervous system. J Ultrasound Med 2005; 17: 220-8.
9. Vicedo Tomey A. Minerales en la nutrición humana. En: Cardellá L, Hernández R. Bioquímica médica. Ciudad de La Habana: Ciencias Médicas; 2006; T 4.p.1294.
10. Worthington BS. Effect of nutritional status in immune phenomena. J Am Diet Assoc 2006; 65:123-7.
11. Donangelo CM, Azevedo CE. Serum zinc in Brazilian children of families of low income. Arch Latinoam Nutr 2005; 34: 290-7.
12. Bhatnagar S, Taneja S. Zinc and neurological development. Br J Nutr 2005; 85 (Suppl 2):139-45.
13. Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children's cognitive and motor functioning. J Nutr 2005 (Suppl 1): 1473S-1476S.

14. Díaz R, Pérez S. Normas éticas para el trabajo con animales de experimentación. Rev Cub Cienc Vet 2005; 23 (1): 18-27.
15. Rosado JL. **Deficiencia** de zinc y sus implicaciones funcionales. Salud Pública Méx 2006; 40 (2): 23-7.
16. ¿Sabía usted que la adecuada ingesta de zinc puede salvar las vidas de nuestros niños y niñas?. Acceso: 10 julio 2006 Disponible en http://www.izincg.org/pdf/Izincg_AdvocacyStatement_Spanish.pdf
17. Takeda A. Zinc homeostasis and function of zinc in the brain. Biometals. 2005; 14: 343-51.
18. Sidhu P, Garg ML, Dhawan DK. Protective effects of zinc on oxidative stress enzymes in liver of protein deficient rats. Nutr Hosp 2004; 19(6):33-6.
19. Frederickson CJ, Suh SW, Silva DR Thompson RB. Important of zinc in the central nervous system: the zinc containing neuron. J Nutr 2005; 30(2): 141s-83s.
20. Alfonso C, Tomé O. Comportamiento de valores de la química sanguínea en crías de ratas con crecimiento intrauterino retardado. Rev Cub Cienc Vet 2006; 28(1): 38-9.
21. Lang U, **Clark KE**. Effects of chronic reduction in uterine blood flow on fetal and placental growth in the sheep. Am J Physiol Regu Integr Comp Physiol 2005; 279 (3): R53-R59.

SUMMARY

An experimental study was carried out to determine the effect of the sulphate of zinc on the postnatal growth of the encéfalo, in young of rats with intrauterine growth retarded (CIUR). In this investigation 20 female rats of the line were utilized Sprague Dawley, to the ones that was carried out them the ligature of the arteries of both uterine horns on the 16 of the gestation (model experimental of intrauterine growth retarded). A hundred young were obtained for vaginal way on the 21 of the preñez and they were assigned randomly to two groups: 50 experimental and 50 control. To the young of the experimental group was administered them orally with cánula esofágica a zinc sulphate solution to the 1% (5 mg/ kg of equivalent, corporal weight to two drops twice a day) upon being born, to the 3 and to the 7 days. In turn, to the young of the group control supplied them itself a sodium chloride solution 0.9%, utilizing equals way and moments of administration that in the experimental group. I am determined the weight, volume and diameter anteroposterior and transverse of the encéfalo with statistically significant differences ($p=0,000$) in the experimental young.

Subjects Headings: **BRAIN/growth & development; ZINC**

Lic. Jorge Pérez Machado

E-mail:jperez@infomed.sld.cu