

Alteraciones metabólicas y dermatológicas relacionadas con el metabolismo de los elementos traza

Johanna Andrea Paternina Polo¹ , Paloma Valentina Robledo Barona² , Ana María Lopera Oviedo³ , Sarah Lucia Collazos Quintero,⁴  Cristian Andrés Sánchez Gamboa⁵ 

1 Johanna Andrea Paternina Polo*, Universidad del Sinú sede Montería, jpaternina14@gmail.com

2 Paloma Valentina Robledo Barona, Universidad Libre de Cali, palomarobledo10@gmail.com

3 Ana María Lopera Oviedo, Corporación Universitaria Remington, analo012@hotmail.com

4 Sarah Lucia Collazos Quintero, Universidad del Cauca, sarahcollazos93@gmail.com

5 Cristian Andrés Sánchez Gamboa, Universidad del Tolima, casanchezga@ut.edu.co

Historia del Artículo:

Recibido el 13 de noviembre de 2020

Aceptado el 28 de septiembre de 2021

On-line el 20 de octubre de 2021

Palabras Clave: Elemento traza, dermatitis, seborreico, oligoelementos, patología cutánea.

Keywords: Trace element, dermatitis, seborrheic, trace elements, skin pathology.

Resumen

Actualmente se encuentran disponibles elementos en mínima cantidad en los tejidos, conocidos como nutrientes esenciales. Estos realizan funciones vitales e indispensables para el mantenimiento de la vida, el crecimiento y la reproducción. El consumo inadecuado puede generar alteraciones en la homeostasis celular llevando a un evento letal cuando están siendo consumidos en exceso o patológico cuando están siendo consumidos en déficit. En las últimas décadas se ha producido un incremento de los conocimientos básicos sobre el metabolismo de los elementos traza. Lo cual a ocasionado grandes reflexiones en los médicos frente a su uso con mayor frecuencia para diagnosticar y tratar las anomalías derivadas de los elementos traza.

Durante esta revisión sistemática de la literatura se enfocarán las patologías dermatológicas específicamente asociadas al cinc, el hierro, el cobre y vitaminas A, D, E, C y ácidos grasos esenciales, específicamente se asocian a lo anterior la presencia de dermatitis seborreica, alopecia, acromatosis entero hepática y otras dermatosis nutricionales en general. Es así como Las deficiencias nutricionales pueden ocurrir debido a la falta de consumo en el hogar y como resultado de las dietas comerciales.

Abstract

At present, elements available in minimal quantities in tissues, are known as essential nutrients. These perform vital and indispensable functions for the maintenance of life, growth and reproduction. Inappropriate consumption can generate alterations in cellular homeostasis leading to a lethal event when they are being consumed in excess or pathological when they are being consumed in deficit. In recent decades there has been an increase in basic knowledge about the metabolism of trace elements. This has caused great reflections in doctors in relation to its more frequent use to diagnose and treat anomalies derived from trace elements.

Throughout this systematic review of the literature, dermatological pathologies specifically associated with zinc, iron, copper and vitamins A, D, E, C and essential fatty acids will be considered, specifically the presence of seborrheic dermatitis, alopecia, hepatic whole enterohepatic acrodermatitis and other nutritional dermatoses in general are associated with the above. This is how nutritional deficiencies can occur due to lack of home cooking as a result of commercial diets.

* Autor para correspondencia:

Johanna Andrea Paternina Polo*, Universidad del Sinú sede Montería e-mail:jpaternina14@gmail.com

Cómo citar:

Paternina Polo et al. Alteraciones metabólicas y dermatológicas relacionadas con el metabolismo de los elementos traza. S&EMJ. Año 2021; Vol. 4: 50-66.

Introducción

El tejido cutáneo es un órgano metabólicamente activo, que protege al cuerpo de posibles daños e infecciones, ayuda al control de la temperatura corporal, actúa muchas veces como inmunorregulador e incluso cumple un papel de reserva de ciertos nutrientes. Alteraciones mínimas en el consumo de nutrientes puedan tener un efecto marcado sobre la condición de la piel y el cabello. La dieta puede desempeñar un papel en la etiología y tratamiento de la enfermedad de la piel en tres puntos: la deficiencia de nutrientes o falta de balance, la suplementación nutricional para el efecto terapéutico y la sensibilidad a la dieta, relacionado con la manifestación de dermatitis atópica por alimentos alergénicos (1).

Otras patologías asociadas a la alimentación son aquellas que se reportan en razas nórdicas donde se observan lesiones como la alopecia, decoloración de la capa, seborrea, hiperqueratosis y síntomas de prurito; una de estas enfermedades es la dermatosis sensible al zinc (6). Otras alteraciones en la piel ocasionadas por deficiencias nutricionales, se manifiestan con trastornos queratoseborreicos y de la queratinización, con susceptibilidad a infecciones bacterianas y *Malassezia*, por ejemplo; todo esto de la mano de deficiencias de diversas vitaminas y ácidos grasos (1, 6-10). En este documento se hará un recorrido focalizado por las principales alteraciones en piel por dicho flagelo (2).

Durante los años 60 y 70 se produjo un rápido y considerable progreso en el campo de los elementos traza. Tres eventos fundamentales determinaron este progreso. El primero correspondió al reconocimiento de la importancia nutricional de los elementos traza y a la gran significación de sus interrelaciones metabólicas. Los elementos traza se dividen de acuerdo a la frecuencia y a su significación biológica. Según *Frieden* (7), de acuerdo con su frecuencia, los elementos traza incluyen tres metales muy activos: hierro (Fe), cinc (Zn) y cobre (Cu), cuyas concentraciones promedio para un hombre adulto sano de 70 kg son de 4,5 g, 1,4-2,3 g, y de 80 mg, respectivamente.

Todos los elementos restantes se consideran como ultratrazas, porque ellos se encuentran en concentraciones menores de 20 mg en un adulto sano. Por ejemplo, el cuerpo de un adulto normal de 70 kg contiene un total de 1,1 mg y de 12-20 mg de cobalto (Co) y de manganeso (Mn), respectivamente. De acuerdo con su significación biológica, los elementos traza se dividen en: a) esenciales para los pacientes superiores; b) los posibles esenciales; y, c) los no esenciales o contaminantes. A lo cual debemos añadir un cuarto grupo, los elementos tóxicos para los seres vivos (2).

Durante esta revisión sistemática de la literatura se enfocarán las patologías dermatológicas específicamente asociadas al cinc, el hierro, el cobre y vitaminas A, D, E, C y ácidos grasos esenciales, específicamente se asocian a lo anterior la presencia de dermatitis seborreica, alopecia, acromatosis entero hepática y otras dermatosis nutricionales en general. Es así como Las deficiencias nutricionales pueden ocurrir debido a la falta de consumo en el hogar y como resultado de las dietas comerciales.

Objetivo

Describir la importancia de los principales elementos traza en el metabolismo y la actual asociación con enfermedades dermatológicas de frecuente consulta para el médico internista y dermatólogo.

Metodología

Se realizó una búsqueda en diferentes bases de datos (*PubMed*, *Google Academics*, *Science Direct*), en donde se escogió una totalidad de 400 artículos, de los cuales se clasificaron los 61 más relevantes, entre el año 2018 hasta la fecha, que contenían información actualizada y relevante, sobre las diferentes patologías que se manifiestan de manera incipiente en la piel y que están asociadas a un déficit en elementos traza fundamentales para el metabolismo celular.

Fisiopatología metabólica imprescindible de los elementos traza

Los oligoelementos esenciales tienen diferentes modos de acción. La mayoría: a) actúan como componentes o como activadores claves de enzimas o de proteínas con función vital; b) sirven como unidades estructurales de proteínas y de hormonas; c) forman parte de diversas proteínas de unión o almacenamiento, en especial, las metalotioneínas y diversas proteínas específicas como los "dedos de cinc" (*zinc fingers proteins*); d) pueden interactuar con los diversos tipos de vitaminas lipo- e hidrosolubles, y e) actúan como iones metálicos libres, a bajas concentraciones intracelulares.

Las enzimas son polímeros biológicos que catalizan las reacciones químicas que hacen la vida posible como se conoce. La presencia y conservación de un conjunto completo y equilibrado de enzimas son esenciales para: la desintegración de los nutrientes a fin de proporcionar la energía y las unidades químicas de construcción; el ensamble de esas unidades de construcción en proteínas, ADN, membranas, células, tejidos, y para el aprovechamiento de la energía para impulsar la motilidad celular, la contracción del músculo

y otras funciones. Esta serie de reacciones de síntesis (anabolismo) y de destrucción (catabolismo) son fundamentales en el metabolismo celular y constituyen las denominadas vías metabólicas, claves para mantener la homeostasis corporal.

Tabla 1: Requerimientos normales de elementos traza en el individuo por día

ELEMENTO TRAZA	UL/DIA NECESARIO
Cu	10 mg
MN	11 mg
B	20 mg
I	1.100 mg
Fe	45 mg
Mo	2.000 mg
Zn	40 mg
V	1.8 mg
NI	1.1 mg

Fuente: Tomado y modificado con fines académicos de Underwood, E.J. 1977. Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 3rd ed., Academic Press, New York, N.Y. pp. 1-25./ Reinhold, J.G. 1975. Trace elements--a selective survey. Clin. Chem. 21:476-500.

Entre estas vías podemos citar: la glicólisis anaeróbica, el ciclo de Krebs, la producción de energía mitocondrial, la lipogénesis, etc. Con excepción de unas moléculas de ARN catalizadoras, o ribosomas, todas las enzimas son proteínas. Las deficiencias en la cantidad o en la actividad catalítica de enzimas claves se acompañan, por consiguiente, de alteraciones de las rutas metabólicas que ellas catalizan y determinan graves daños de la homeostasis corporal (17).

En la actualidad se dispone de una información muy extensa y variada sobre la interacción de los elementos traza, y otros bioelementos, con las enzimas. Esta interacción se puede clasificar en dos categorías: enzimas metal-activadas (complejos metal-enzima) y metaloenzimas. Clasificación que se basa fundamentalmente en la afinidad del metal por la enzima, más que sobre una base estrictamente funcional (18,19).

Las enzimas-metal activadas se caracterizan porque: a) el metal (Me) activador está unido laxamente a la proteína y se pierde fácilmente durante el proceso de purificación de la misma; b) muchas enzimas contienen un número pequeño y constante de átomos/ g de metal por mol, por lo general entre 1 a 4, que son necesarios para la total actividad de la enzima; c) el Me activador (frecuentemente el magnesio), durante la reacción química, actúa como un vínculo temporal entre la enzima y el sustrato de la reacción; d) la eficiencia de los metales como activadores difiere ampliamente;

e) la concentración del metal es importante, ya que la mayoría de los metales a altas concentraciones inhiben la acción enzimática; f) existe igualmente un sinergismo entre pares de elementos para activar diversas enzimas, que muy frecuentemente actúan más eficazmente en presencia de trazas de elementos que no son indispensables para su actividad, y g) algunas enzimas requieren más de un metal para su máxima actividad (18,19).

En las metaloenzimas, por el contrario, el ión metálico se encuentra firmemente adherido a la molécula proteica, con formación de una metaloproteína, desempeñando el Me un papel muy importante en la función y/o en la estructura de la enzima; por ejemplo, en la anhidrasa carbónica, el Zn está profundamente incorporado en su estructura, 1 átomo de metal por mol de proteína. Si se elimina el Zn, la anhidrasa carbónica pierde su capacidad de funcionar como enzima. En las metaloenzimas, un número fijo de átomos del metal (por lo general, Fe, Zn, Cu, Mn, Co, Ni, etc) están firmemente asociados con una proteína específica (6, 19). Esta combinación determina una función catalizadora única e incrementa la especificidad del elemento traza.

Se estima que de un cuarto a un tercio de todas las enzimas requieren un ion metálico como participante funcional (7). De acuerdo con Parisi y Vallee (19) en las metaloenzimas: a) el Me se retiene durante la purificación de la enzima; b) el contenido del metal y la actividad enzimática están directamente correlacionados; y c) la remoción del Me disminuye la actividad enzimática, de una manera proporcional. En cualquiera de los dos grupos (enzimas-metal activadas y metaloenzimas), el papel de los iones puede ser: mantener la conformación estructural de la proteína enzimática, unir el sustrato a la proteína, o intercambiar electrones en las reacciones (6, 18, 19).

En la Tabla 2 se enumeran algunas de las cuproenzimas y proteínas de cobre importantes para el hombre, y en la Tabla 3 se enlistan algunas de las Zn-enzimas y Zn-proteínas de interés para el hombre. b) Oligoelementos y proteínas con funciones vitales. Ciertos oligoelementos actúan como componentes esenciales de proteínas con funciones vitales, por ejemplo, el Fe en la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos; el Co en la vitamina B12, el Cr en la cromodulina, o el Cu en la ceruloplasmina y el Zn y el I en diversas hormonas. En este sentido, el Zn desempeña un papel claro en la síntesis, almacenamiento y secreción de insulina, así como en la integridad conformacional de la insulina en la forma hexamérica, y su disminución afecta la capacidad de las células de los islotes para producir y secretar insulina (27).

Tabla 2: Descripción funcional de coenzimas y proteínas

ENZIMAS	FUNCION
Superóxido dismutasa(Cu, Zn-SOD)	Dismutación del anión superóxido.
Citocromo oxidasa(CCO)	Oxidación del citocromo C, transporte de electrones en la cadena mitocondrial y producción de energía.
Tirosinasa	Síntesis de melanina.
Dopamina-B-hidroxilasa	Conversión de dopamina en noradrenalina.
Lisiloxidasa(LO)	Formación de tejido conectivo, incluido hueso, vasos sanguíneos, vasos, piel, pulmones y dientes.
Ceruloplasmina (Cp) Ferroxidasa I	Transporte de cobre. Metabolismo del Fe. Oxidación de aminas biogénicas. Acción anti-inflamatoria y depuradora de radicales libres.
Uricasa (Uratooxidasa)	Oxidación del ácido úrico.
Aminooxidadas (AO)(cuproproteínas)	Inactivación de aminas fisiológicamente activas como histidina, tiramina y poliaminas.
Monoaminooxidasa (MAO)	Inactivación de catecolaminas. serotonina, tiramina y dopamina.
Diaminooxidasa.	Inactivación de la histamina y diversas poliaminas que participan en la proliferación celular.
Monooxigenasa amidante de peptidilglicina alfa	Participa en la síntesis de péptidos bioactivos.
Factores V y VIII	Coagulación de la sangre.
Angiogenina	Formación de vasos sanguíneos.
Hefaestina	Absorción de hierro a nivel intestinal.
Glicoproteína de la matriz del cartílago (GMC)	Función desconocida.
Proteína priónica	Función normal actualmente desconocida.
Proteína precursora del β -amiloide	Función desconocida en la actualidad

Fuente: Tomado y modificado con fines académicos de: Oscar Marino Alarcón-Corredor Facultad de Ciencias. Departamento de Química. Laboratorio de Espectroscopia Molecular. Universidad de Los Andes. Mérida. Venezuela Recibido noviembre 15, 2009. Aceptado noviembre 30, 2019.

El I en combinación con el aminoácido tirosina forma parte de las hormonas tiroideas mientras, que el Cr incrementa la unión de la insulina a las células debido al aumento del número de los receptores de insulina. El receptor de la insulina (RI), presente en prácticamente todas las células, está compuesto por dos subunidades α extracelulares que contienen el sitio de unión de la insulina, y dos subunidades β transmembrana (28). Una vez que la insulina se une a la subunidad α se produce una fosforilación específica de la subunidad β a través de una cascada de reacciones de fosforilaciones intermoleculares (29).

La enzima parcialmente responsable de la fosforilación, que conduce a un aumento de la sensibilidad a la insulina, es la tirosina cinasa del RI, que se activa por el Cr. El Cr también inhibe la fosfotirosina fosfatasa (PTP-1), un homólogo de la tirosina fosfatasa (PTP-1B) de la rata, que inactiva el RI. Esta combinación de activación de la cinasa e inhibición de la tirosina fosfatasa, por el Cr, intensifica la fosforilación del RI, que se asocia con un aumento de la sensibilidad a la insulina (29, 30).

Que tan indispensable es el Zn

El Zn posee una serie de propiedades químicas que lo hacen único y muy útil en varios sistemas biológicos, y por lo tanto, participe de un gran número de procesos metabólicos (64). A diferencia del Fe y del Cu, no cambia su estado electroquímico, por lo que no es útil en reacciones de óxido-reducción; sin embargo, por la misma razón, el organismo no corre riesgo de daño por oxidación, lo que permite que el Zn sea transportado y utilizado más fácilmente.

En consideración a la extraordinaria variedad de funciones biológicas de este metal, hasta el momento ha resultado prácticamente imposible asociar la bioquímica del Zn con los aspectos clínicos y funcionales debidos a su deficiencia. Sin embargo, es claro que el aporte de este elemento por debajo de las cantidades apropiadas puede interferir con la función celular en gran variedad de órganos y vías metabólicas (35). El Zn es necesario para la integridad de las histonas, proteínas íntimamente involucradas con el ADN, además de ser un componente de las polimerasas del ADN y del ARN y de diversas enzimas citosólicas involucradas en la síntesis de proteínas, razón por la cual se ha

Tabla 3: Descripción enzimaticoproteica y zinc

ENZIMAS	FUNCION
Retinol deshidrogenada	Ciclo visual.
Anhidrasa carbónica	Regulación del equilibrio ácido-base.
Carboxipeptidasas A y B	Hidrólisis de los restos C-terminales de aminoácidos.
Fosfatasas alcalinas	Hidrólisis de ésteres monofosfóricos a pH entre 8 y 10.7.
Aminopeptidasas (Leucinaminopeptidasa)	Hidrólisis de los I-péptidos disociando un resto terminal con un grupo amino libre.
ADN-polimerasas y ARN-polimerasas	Síntesis de polinucleótidos.
Transcriptasa inversa	Importante en la acción de los virus.
Lactato deshidrogenasa	Transformación del ácido láctico en pirúvico.
Superóxido dismutasa	Depuradora de radicales libres.
Fructosa-1,6-bisfosfatasa	Metabolismo de la glucosa.
Enzima convertidora de la angiotensina	Regulación de la presión arterial.
Colagenasas 1,2 y 3	Ruptura del colágeno y destrucción de diversas moléculas bioactivas.
Δ -aminolevulinato deshidratasa	Síntesis del grupo hemo.
Gliceraldehído-3-P deshidrogenasa	Glicólisis.
Fosforilasa nucleósido	Metabolismo de las purinas.
Deshidrogenasa málica	Ciclo de Krebs.
Deshidrogenasa glutámica	Desaminación oxidativa del glutamato.
Metaloproteinasas de la matriz (MMPs)	Endopeptidasas que intervienen en múltiples procesos fisiológicos y patológicos.
Leucotrieno A4 hidrolasa	Enzima clave en la transformación del ácido araquidónico en los leucotrienos biológicamente activos.

Fuente: Tomado y modificado con fines académicos de (19, 23, 24, 25, 26).

mencionado que el Zn puede desempeñar un papel central en el crecimiento celular (36, 65).

Yamasaki et al. (36) han sugerido que el Zn puede ser un nuevo segundo mensajero (regulador) intracelular con una importancia biológica similar a la del calcio. El Zn imita las acciones de diversas hormonas, factores de crecimiento y citocinas, lo que sugiere que el Zn puede actuar sobre las moléculas de señalización intracelular (37) y se considera como un neurotransmisor (38). El Zn es esencial para la maduración y función del sistema nervioso central (SNC), incluyendo el cerebro, debido en parte a su participación en el metabolismo de los ácidos nucleicos y de las proteínas, en la división y en el crecimiento celular (69). Además, parece ser importante para la neurogénesis, la migración neuronal y la sinaptogénesis y su carencia puede interferir con los procesos de neurotransmisión y el subsiguiente desarrollo neurofisiológico (37, 37).

El Zn también está comprometido con el metabolismo de las hormonas tiroideas, con la función de los receptores y con el transporte de otras hormonas que pudieran influenciar al SNC (38). Otros aspectos importantes de la neuroquímica del Zn incluyen su papel como componente estructural

del "factor de crecimiento del nervio" (38). La importancia del Zn en la química y fisiología del cerebro es sin duda responsable de los desórdenes del pensamiento, del humor, de la capacidad de aprendizaje y del comportamiento que ocurren en asociación con deficiencias de este elemento (38-39), aunque tales ideas no son frecuentemente bien vistas en psiquiatría y ciencias sociales. Trastornos de la visión, del gusto y algunas veces del olfato se encuentran en los estados de deficiencia de Zn (39).

Los efectos sobre el gusto son prominentes y aparentemente comprometen la gustina, una Zn metaloproteína, presente en la saliva y en los botones gustativos, la cual está disminuida en la saliva de la parótida de pacientes con pérdida de la agudeza gustativa (hipogeusia), en asociación con alteraciones morfológicas de los botones gustativos (81) que revierten por la administración exógena de Zn (40). De acuerdo con *Tatcher et al.* (40) la gustina de la saliva de la parótida humana es la anhidrasa carbónica, una Zn metaloenzima tipo VI.

El Zn, por su participación en las metaloproteinasas de la matriz, desempeña un importante papel en muchos procesos biológicos y patológicos que incluyen el remodelado tisular, la cicatrización

de heridas, la inflamación, la aterosclerosis y el cáncer (40). El metal participa en la regulación de la ingesta alimenticia probablemente a través de su influencia sobre la función del hipotálamo (40-41) y puede afectar las concentraciones de varios neurotransmisores y/o aminoácidos y puede influenciar el metabolismo de los carbohidratos (40), así como la secreción de la hormona del crecimiento (GH), las somatomedinas (IGF-I), y los esteroides sexuales (40). El Zn está relacionado con los procesos de crecimiento y diferenciación celular, por esta razón el organismo en crecimiento es especialmente vulnerable a los efectos adversos determinados por su ingreso inadecuado

Zinc y piel

Acrodermatitis enteropática: es una enfermedad de baja incidencia que ocurre por deficiencia de zinc; puede ser hereditaria o adquirida. Se caracteriza por dermatitis acral, alopecia, diarrea y problemas de crecimiento. La afección dermatológica puede simular una infección micótica cutánea u otras enfermedades de la piel relacionadas con patógenos (51).

La deficiencia de zinc puede ocurrir de forma genética o adquirida. La forma hereditaria corresponde a un defecto genético autosómico recesivo donde existe una mutación en el gen SLC39A4, localizado en el cromosoma 8q24.3, que codifica una proteína transportadora, la ZIP4, dando como resultado una absorción deteriorada de zinc y una subsecuente deficiencia. A la fecha, se han descrito 34 variantes que afectan la función de SLC39A4 (50-52-51). La forma adquirida se presenta asociada con otras entidades, como síndromes de mala absorción, enfermedad inflamatoria intestinal, pancreatitis crónica, intestino corto, enfermedad celíaca, fibrosis quística, nutrición parenteral

prolongada. Pacientes con neoplasias malignas, quemaduras e infecciones pueden presentar deficiencia de zinc debido a un aumento en la demanda metabólica. Algunos medicamentos como penicilamina, diuréticos, valproato, antimetabolitos y hierro también pueden producir deficiencias de este mineral (53).

Mosaico clínico explicativo

Lactante femenino de 6 meses de edad procedente de Sinaloa, México. Hija de padres jóvenes no consanguíneos. Fue obtenida de término, de embarazo normoevolutivo por vía abdominal, sin complicaciones. Fue alimentada de forma exclusiva con seno materno hasta la tercera semana de vida. Cursó con hipertrofia de píloro, motivo por el que se realizó piloromiotomía. Posteriormente, fue alimentada con fórmula de inicio. Presentó alergia a la proteína de leche de vaca, por lo que fue tratada con una fórmula extensamente hidrolizada. Como no presentó mejoría, se cambió a fórmula de aminoácidos. Entre sus antecedentes patológicos, la madre refirió dos cuadros de neumonía que requirieron hospitalización, así como infecciones gastrointestinales recurrentes (50-51).

A los 5 meses de edad presentó dermatosis diseminada a cabeza, cuello, tronco y genitales, constituida por placas eritematoescamosas de color rojo-rosado, aspecto brillante, bordes regulares y bien definidos, de una semana de evolución. Además, presentó fiebre y ataque al estado general, por lo que ingresó al servicio de Pediatría en el Hospital Regional. Durante su estancia, se aisló *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae* en hemocultivos periféricos. Recibió tratamiento con ceftriaxona, vancomicina y caspofungina, además de la administración de inmunoglobulina intravenosa por sospecha de inmunodeficiencia; no presentó

Figuras 1, 2, 3 y 4: Lesiones dérmicas con dermatosis diseminada en párpados superiores, región perioral, pabellón auricular izquierdo.



Fuente: Tomada con fines académicos de Boletín Médico del Hospital Infantil de México Volume 74, Issue 4, July-August 2017, Pages 295-300.

Figuras 5 y 6: Lesiones dérmicas tras iniciar la administración oral de zinc. Notese la evolución favorable hacia la mejoría.



Fuente: Tomada con fines académicos de Boletín Médico del Hospital Infantil de México Volume 74, Issue 4, July-August 2017, Pages 295-300.

mejoría en las lesiones dérmicas. Es referida a esta unidad con diagnóstico de micosis cutánea.

Al ingreso se encontró con peso de 6.3 kg (p12.86, -1.13 DE), talla 65 cm (p45.96, -0.10 DE). Al examen físico se observó dermatosis diseminada a cabeza y tronco con distribución simétrica, afectando párpados superiores, cara postero-superior de pabellones auriculares, región perioral, mentón,

cara anterior de cuello y cara antero-superior de tronco; la dermatosis constituida por placas eritematoescamosas de color rojo-rosado, aspecto brillante, bordes regulares y bien definidos, con escama fina blanquecina en la superficie y de mayor grosor hacia los bordes, fácilmente desprendible, de dos semanas de evolución. En mucosas se encontró glositis y queilitis angular (fig.1-2-3-4). Se encontró normal para el resto de la exploración física (50).

Figura 7: Paciente con recuperación de las lesiones dérmicas en consulta de seguimiento a tres meses de haber iniciado el tratamiento con Zinc.



Fuente: Tomada con fines académicos de Boletín Médico del Hospital Infantil de México Volume 74, Issue 4, July-August 2017, Pages 295-300.

Se suspendieron antibióticos y anti fúngico, e inició nutrición parenteral total por pobre tolerancia a la vía oral secundaria a las lesiones descritas. En la valoración inmunológica se descartó inmunodeficiencia. Dermatología inició emolientes tópicos y realizó biopsia de piel, la cual informó vasculitis leve con infiltrados de polimorfo nucleares y eosinófilos. El cultivo de piel no presentó desarrollo fúngico o bacteriano.

Por la presentación clínica, se sospechó de AE, por lo que se solicitaron niveles séricos de zinc. Estos se reportaron en 54.07 µg/dl, lo que corroboró el diagnóstico. Se inició tratamiento con gluconato de zinc a una dosis de 15 mg vía oral cada 24 h. Se presentó una mejoría inmediata de las lesiones cutáneas, observando dermatosis diseminada a la misma topografía, constituida por placas rosadas, de bordes regulares y bien definidos, simétricas, con escama fina, fácilmente desprendible (fig. 5). Presentó, además, mejoría en la tolerancia a la alimentación por vía oral, por lo que se suspendió nutrición parenteral total. Durante su estancia permaneció sin fiebre, y los hemocultivos se reportaron sin desarrollo. Los reactantes de fase aguda fueron negativos, por lo que se decidió su egreso con tratamiento oral de gluconato de zinc a misma dosis. Fue valorada en la consulta externa tres meses después, encontrando resolución total de las lesiones dérmicas (fig.6 - 7), asintomática y sin otros hallazgos patológicos en la exploración física.

Los síntomas de acrodermatitis enteropática (AE) pueden aparecer en lactantes alimentados con fórmula en los primeros días, tras suspender la leche materna. Esto indica que la leche humana posee un factor protector. Aunque la leche de vaca contiene una mayor cantidad de zinc que la leche humana, carece de otras proteínas de bajo peso molecular que son necesarias para su absorción y biodisponibilidad(50). Se reportó que la paciente tuvo el antecedente de haber suspendido la alimentación con leche materna a la tercera semana de vida, lo cual pudo haber contribuido al desarrollo de la enfermedad.

Los síntomas tempranos de AE incluyen la aparición placas eritematosas, piel seca, escamosa y eccema. Suelen afectarse inicialmente aéreas acrales y periorificiales, cara, cuero cabelludo y área genital. Estas dermatitis cutáneas se deterioran rápidamente y pueden estar acompañadas de paroniquia, dermatitis inflamatoria en las palmas y arrugas en los dedos. Puede existir afección a las mucosas, principalmente con glositis, estomatitis y queilitis angular (50). Tal como se describe en la literatura, la paciente presentó afectación en piel de pabellones auriculares, párpados y boca,

con afección a mucosas manifestada por glositis y queilitis angular. De la misma forma, presentó lesiones en cuello, tronco y área perineal.

La diarrea es uno de los síntomas más variables en AE; si aparece y se exagera, podría conducir a un desequilibrio hidroelectrolítico (51). En el historial clínico de la paciente se mencionaron múltiples infecciones gastrointestinales caracterizadas por diarrea no disintérica. Este síntoma es un dato clave para el diagnóstico de AE, por lo que debe interrogarse minuciosamente cuando se sospeche esta enfermedad (47-48).

La sospecha inicial de inmunodeficiencia primaria en la paciente estuvo basada en el antecedente de dos hospitalizaciones por neumonía de la comunidad. No obstante, debe considerarse que la deficiencia de zinc afecta múltiples aspectos del sistema inmunológico, principalmente el desarrollo y la función de las células que median la inmunidad innata y adquirida. La fagocitosis, la muerte intracelular y la producción de citoquinas también se ven afectadas por la deficiencia de zinc (51-52).

El diagnóstico es clínico, apoyado de exámenes de laboratorio mediante la medición de los niveles de zinc sérico. Los niveles normales de zinc en la población general son de 70 a 110 µg/dl⁹; en niños latinos, de 82 a 280 µg/dl (51). Las pruebas de genética molecular pueden identificar una mutación en el gen SLC39A4, confirmando el diagnóstico genético de AE.

El diagnóstico diferencial incluye el impétigo contagioso, la candidiasis, psoriasis y otras enfermedades de la piel relacionadas con patógenos. El diagnóstico de referencia de la paciente fue micosis cutánea. La forma de presentación de esta entidad son máculas redondeadas, bien definidas, con escamas finas en su superficie fácilmente desprendibles; el color varía entre rosa, anaranjado y blanco, con lesiones que se distribuyen por el tórax, los hombros, los brazos, el abdomen, la región lumbar y el cuello, mismas que son infrecuentes en las extremidades inferiores y la cara (53). Debido a que esta clínica no se encontró en la paciente, se descartó una micosis cutánea. Otros diagnósticos diferenciales son dermatitis seborreica, síndrome de *Stevens-Johnson*, dermatitis atópica y eritema multiforme. Las lesiones de AE no muestran características histopatológicas específicas. En esta paciente se reportó vasculitis, hallazgos que no se han reportado en esta patología (50).

La administración de suplementos de zinc es la base en el tratamiento de AE. La dosis recomendada es de 1-2 mg/kg/día. El acetato de zinc, el gluconato de zinc y el sulfato de zinc son algunos ejemplos de suplementos de zinc disponibles que pueden ser

efectivos en el tratamiento de la AE. En los casos de deficiencia severa de zinc, se recomienda la administración intravenosa de 10-20 mg de cloruro de zinc. Algunos síntomas mejoran incluso antes de la normalización de los niveles séricos de zinc. La diarrea generalmente se detiene en 24 h, las lesiones de la piel comienzan a mejorar dentro de las primeras 24 h y las infecciones graves de la piel se curan en una semana (58). En el presente caso, se observó mejoría tras el inicio del tratamiento con gluconato de zinc, con remisión de las lesiones tras una semana de haber iniciado la administración de zinc.(49-50).

Dermatosis generales por déficit de ácidos grasos y vitaminas principales

Deficiencia de ácidos grasos Como ya se mencionó anteriormente, los ácidos grasos son importantes para el mantenimiento del tejido epitelial, tanto su salud como su integridad. Es importante señalar que las personas deben consumir una dieta deficiente de los mismos durante varios meses antes de manifestar problemas tegumentarios. Cuando esto sucede, ocurre una declinación temprana de la producción de lípidos que determina descamación fina de la piel y pérdida del brillo y lustre del pelo en primer lugar. Esta fase seca puede durar varios meses, asociarse con alopecia e infecciones bacterianas secundarias. Por último, la piel se torna más gruesa y seborreica, sobre todo en las orejas y áreas intertriginosas. El cabello se vuelve seco y muchos pacientes tienen prurito. Puede haber infecciones bacterianas o por *malassezia*, con intensificación de los cambios seborreicos y del prurito.

Muchos pacientes llegan a la consulta por "caspa", exudados interdigitales que suelen causar dermatitis interdigital, y otitis externas. Histopatológicamente se puede observar queratinización anormal, que ocasiona hiperplasia epidérmica, hipergranulosis e hiperqueratosis ortoqueratósica o paraqueratósica. Esta queratinización anormal se atribuye a deficiencia de ácido araquidónico, que induce deficiencia de prostaglandina E y ésta, a su vez, determina alteraciones en la proporción epidérmica de monofosfato cíclico de adenosina (AMP cíclico) respecto al monofosfato cíclico de guanosina (GMP cíclico) y en la síntesis de ADN. En los casos en los cuales la dermatosis se da por la carencia de ácidos grasos, la suplementación de estos en la dieta, produce respuestas visibles al cabo de 4-8 semanas. A medida que pasan las semanas, el pelo adquiere más cuerpo y brillo.

La deficiencia se puede corregir cambiando la alimentación a otra de mayor calidad y contenido de grasa, mediante la administración de diversos suplementos de ácidos grasos o la adición de grasa casera a la alimentación. Debido a que en algunos casos la suplementación de ácidos grasos ha sido la potencial causante de pancreatitis en los pacientes predispuestos, esta medida terapéutica se deja como último recurso de no ser posible llevar a cabo los otros tratamientos; en estos casos se debe tener en cuenta la administración concomitante de vitamina E. Cuando a la carencia de ácidos grasos se le agrega la de otras vitaminas o minerales, lo correcto es realizar un cambio de dieta en lugar de una suplementación. Los baños con champú

Figuras 8 y 9: Lesión en piernas pápulas foliculares, eritematosas, con hiperqueratosis central seguida de lesiones caracterizadas por pápulas eritematosas, algunas con superficie excoriada o escamo-costrosa, localizadas en nalgas y muslos debido a déficit de vitamina A.



Fuente: Tomada con fines académicos de S. Gómez-Díez, A. Mas Vidal, T. Soler, F. Vázquez-López, N. Pérez Oliva. Deficiencia de vitamina A y síndrome de dermatosis-artritis asociado a intestino secundario a derivación biliopancreática por obesidad. *Actas Dermo-Sifilográficas*. 2010; 101(10): 900-902.

antiseborreicos aceleran la mejoría clínica, pero se recomienda su uso 12 solamente en casos absolutamente necesarios. Luego del tratamiento, los casos leves deberían normalizarse al cabo de 4-8 semanas, pero los graves pueden demorar hasta 6 meses en exhibir mejoría (41).

En general la carencia de proteínas produce manifestaciones cutáneas que incluyen excesiva descamación, cambios en la pigmentación de la epidermis y alopecia en placas con pelo delgado, áspero, seco, opaco y quebradizo. Los pelos se rompen con facilidad y tienen crecimiento lento. Estas lesiones, junto con las escamas y costras, pueden aparecer en forma simétrica sobre la cabeza, el lomo, el tórax y el abdomen y sobre los pies y los miembros. Como la cicatrización de las heridas necesita un nivel adecuado de proteínas, en estos pacientes existe una tasa elevada de dehiscencia de la herida. Las lesiones son más llamativas en pacientes jóvenes en crecimiento, que tienen un requerimiento más elevado que los adultos.

Histopatológicamente se puede observar hiperqueratosis, hiperpigmentación epidérmica y pérdida del pigmento piloso (47). El tratamiento para esta entidad es claro cuando la carencia es debido a la falta de ingestión de las proteínas y no a mal absorción, aumento de las pérdidas o a otras enfermedades. La corrección de la dieta incluye suplementación con proteínas de alta calidad como las provenientes de carne, huevo o lácteos; así como el cambio de la ración por otra cualitativamente y/o cuantitativamente de mejor calidad.

La vitamina A (retinol y sus derivados) cumple muchas funciones fisiológicas y se encuentra íntimamente ligada a la regulación del crecimiento y la diferenciación celular. Es esencial para el mantenimiento de la integridad del tejido epitelial y el proceso de queratinización. La dermatosis por carencia de vitamina A es una rara patología que causa desórdenes en la proliferación y la queratinización de la piel. Su carencia puede estar ligada a deficiencias en los alimentos o interferencia en la absorción de vitamina.

Los signos incluyen: pérdida y sequedad capilar e hirsuto, de mala calidad, zonas de hiperqueratinización de la epidermis y de los conductos foliculares, descamación de la piel, zonas alopécicas y aumento de la susceptibilidad a contraer infecciones bacterianas. La hiperqueratinización de las glándulas sebáceas generalmente trae como consecuencia su oclusión y la formación de erupciones papulares firmes, localizadas o generalizadas. En la mayoría de los casos es fácil de observar placas hiperqueratósicas en la zona de pliegues, tarsos y carpos. El diagnóstico de esta patología se basa en los síntomas clínicos y la respuesta al tratamiento. como tratamiento de la carencia de vitamina se suele usar una suplementación oral.

La deficiencia de vitamina E de origen natural parece ser poco frecuente en pacientes, pero puede desencadenarse por la ingestión de alimento balanceado de baja calidad, raciones almacenadas durante mucho tiempo o en las cuales la cantidad de ácidos grasos poliinsaturados es excesiva.

Figuras 10, 11 y 12: Se observan Máculas hiperpigmentadas múltiples en zona palmar de mano izquierda, segunda máculas hiperpigmentadas en cara, labio superior e inferior. melanoniquia en mano, visión dermatoscópica. Y presencia de Hiperpigmentación extensa de distribución flexural con compromiso genital, perineal e inguinal. asociados a déficit de vitamina B12.



Fuente: Tomada con fines académicos de C. Vera-Kellea, R. Andino-Navarrete, L. Navajas-Galimany. Déficit de vitamina B12 y sus diversas manifestaciones dermatológicas. *Actas Dermo-Sifilográficas*. 2015; 106(9): 762-764.

Figura 13: Piel hiperqueratósica y seca descamativa por déficit de vitamina



Fuente: Tomada con fines académicos de Giménez Serrano, Salvador. Vitaminas. Componentes esenciales. Farmacia Profesional. 2002; 16 (6): 63-68.

Tabla 4: Síndromes por déficit vitamínicos

Vitamina deficitaria	Síndrome	Síntomas/signos
A	Xenofthalmia	Piel seca, ojos secos y ceguera en casos avanzados
D	Osteomalacia	Huesos débiles y blandos
K	Hipoprotrombinemia	Reducción de factores coagulación de la sangre que conduce a un aumento del riesgo de hemorragia
E		Anemia
C	Escorbuto	Debilidad tisular y hemorragias
B₁	Beri- Beri	Lesión cerebral, nerviosa y cardíaca
B₃	Pelagra	Inflamación cutánea, diarrea, demencia y lesión nerviosa
M		Anemia
B₁₂		Anemia, lesión nerviosa y demencia

Fuente: Tomada con fines académicos de Giménez Serrano, Salvador. Vitaminas. Componentes esenciales. Farmacia Profesional. 2002; 16 (6): 63-68.

Los cuadros de deficiencia de vitamina E son responsables de piel seborreica, alopecias difusas, piodermias y anomalías en el sistema inmune ya que la depleción de esta vitamina induce disfunción de las células T. Los cambios epidérmicos consisten en un defecto temprano de la queratinización dando lugar a una seborrea seca, y luego un estadio grasiento e inflamatorio con eritrodermia y seborrea oleosa. Los hallazgos dermohistopatológicos se caracterizan por dermatitis perivascular superficial hiperplásica.

Sin embargo, hay que considerar que los mismos no son diagnósticos, ya que es un patrón de reacción cutánea en pacientes, encontrado también en casos

de hipersensibilidad, ectoparasitosis y trastornos seborreicos (12-13). Por lo cual el diagnóstico se debería fundamentar en la anamnesis alimentaria, el examen físico, descartar otras dermatosis, hallazgos histopatológicos y la respuesta a la administración de vitamina E. Los casos de esta carencia responden a la suplementación oral de vitamina E.

El complejo de vitaminas B es necesario como cofactor en muchos procesos metabólicos, por ende, su deficiencia afecta varios sistemas, incluyendo la piel y el pelo. Por lo general las lesiones de piel asociadas a esta carencia incluyen: piel seca, descamación, seborrea y zonas alopecias. La falta de Biotina (B8 o vitamina H) produce una

Tabla 5: Fuentes de obtención natural recomendados.

Vitamina	Alimentos en los que se encuentra	Funciones Principales
Hidrosolubles		
B1 (Tiamina)	Vísceras, cerdo, cereales, legumbres, hortalizas	Metabolismo de los hidratos de carbono. Regulación de las funciones nerviosas y cardíacas. Coenzima TPP
B2 (Riboflavina)	Productos lácteos, hígado, huevos, cereales, legumbres	Metabolismo, Coenzima FAD (oxido reducción)
B3 (Niacina)	Hígado, carne magra, cereales, legumbres	Reacciones de oxidación-reducción en la respiración celular. Coenzima NAD.
(Ácido Pantoténico)	Productos lácteos, hígado, huevos, cereales, legumbres	Metabolismo, Coenzima, HSCOA
B6 (Piridoxina)	Cereales, verduras, carnes	Metabolismo de los aminoácidos

Fuente: Tomada con fines académicos de Giménez Serrano, Salvador. Vitaminas. Componentes esenciales. Farmacia Profesional. 2002; 16 (6): 63-68.

característica alopecia alrededor de la cara y de los ojos, y la formación de costras en casos más severos. Para el tratamiento se realiza una corrección en la dieta o la suplementación con todas las vitaminas del complejo B para compensar la deficiente ingesta de las mismas o el aumento de las pérdidas, dependiendo de la causa. Como dato importante, la suplementación de biotina se ha utilizado con éxito en el tratamiento de muchas dermatosis o en casos de trastornos de la queratinización.

Significancia del Fe

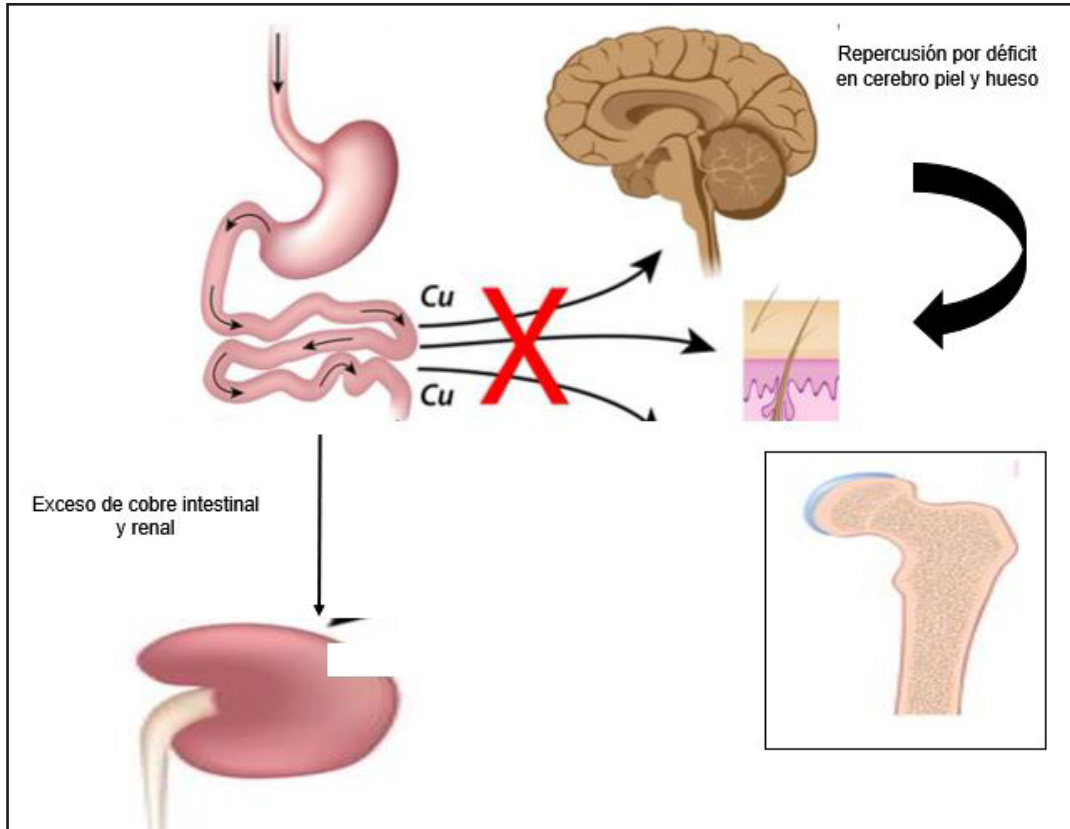
La función más importante del hierro (Fe) es la de transportar y almacenar oxígeno. En este sentido, el metal participa en el transporte de O₂ desde los pulmones hacia los tejidos, mediante la hemoglobina, y en el almacenamiento del mismo a nivel muscular, mediante la mioglobina (10). Este elemento tiene también otra serie de funciones de carácter no hematológico y que se relacionan con el metabolismo de los sistemas nervioso, muscular y gastrointestinal (46-47).

El hierro es un cofactor para las enzimas tirosina

hidroxilasa, triptófano hidroxilasa, xantina oxidasa y ribonucleótido reductasa (47) y para otras enzimas hemínicas (por ej. catalasas, peroxidases, citocromo C oxidasa) y no hemínicas (aldolasa, triptófano oxigenasa) (41). Recientemente se han señalado que el Fe está ampliamente involucrado en numerosos e importantes procesos metabólicos, como la síntesis de ADN, el transporte de electrones, y el suministro de oxígeno. Además, aproximadamente la mitad de las enzimas y coenzimas que participan en el ciclo del ácido tricarbóxico comprometen o requieren Fe.

Numerosos estudios han encontrado una correlación positiva entre el almacenamiento de Hierro y el riesgo de contraer ciertos cánceres, como el cáncer de recto, el cáncer hepático, el carcinoma renal, el cáncer de pulmón, y el cáncer gástrico (11). El Fe también es un mineral esencial para todos los agentes patógenos conocidos, debido a que muchos han desarrollado mecanismos complejos para la adquisición de hierro y su proliferación en un entorno restringido de Fe (49). En relación con este elemento traza esencial debemos considerar que nuestro cuerpo depende celosamente de pocos gramos de Fe que se mantiene en nuestro interior, porque el Fe,

Figuras 14, 15, 16 y 17: Manifestaciones fisiopatológicas y cutáneas de la enfermedad de Menke.



Fuente: Tomada con fines académicos de <https://www.alilamedicalmedia.com/es/media/85fb22a6-09b3-11e3-a998-7fb6f3342866-patologia-de-la-enfermedad-de-menkes>

Figuras 18: Descripción característica capilar del niño crespo en la enfermedad de Menkes.



Fuente: Tomada con fines académicos de <https://www.alilamedicalmedia.com/es/media/85fb22a6-09b3-11e3-a998-7fb6f3342866-patologia-de-la-enfermedad-de-menkes>.

en su extraordinaria variedad de formas biológicas activas, es el metal de la vida (11).

Funciones del Cu

El Cu es tanto esencial como tóxico para los organismos vivos. Es importante distinguir entre los iones libres de Cu^{2+} y el Cu presente en los tejidos como un complejo unido a aminoácidos u otros biocompuestos. El Cu como elemento traza esencial es fundamental en diversos procesos fisiológicos y metabólicos como el crecimiento corporal, los mecanismos de defensa del huésped, el mantenimiento de la estructura ósea, la maduración de las células sanguíneas de las series blanca y roja, el transporte del Fe, el metabolismo del colesterol, la contractilidad miocárdica, el metabolismo de la glucosa, el desarrollo y la función del cerebro (43-45). La importancia bioquímica del Cu se conoce desde las investigaciones nutricionales realizadas en 1928.

Sin embargo, a pesar de ciertos hallazgos en la década de los años 30, su carencia en los humanos solo se consideró de interés práctico a partir de los estudios realizados por Cordano et al. (46) en lactantes y en niños peruanos desnutridos, que tenían una anemia refractaria al tratamiento con Fe, neutropenia y alteraciones óseas que respondían a la suplementación con Cu. En la actualidad se sabe que el Cu se requiere para un crecimiento adecuado, el mantenimiento de la integridad cardiovascular y la elasticidad pulmonar, los procesos de neovascularización, el mantenimiento de la función neuroendocrina y el metabolismo del Fe (47).

El metal además se relaciona con la reproducción de las especies y con la síntesis de las catecolaminas de la corteza suprarrenal y es esencial para el desarrollo fetal. La carencia de Cu interfiere con el paso metabólico que representa el primer eslabón en la síntesis de los corticoides suprarrenales. De esta manera, el Cu interviene indirectamente en los mecanismos de adaptación al estrés (48). El Cu está relacionado con los mecanismos de defensa del organismo frente a los procesos inflamatorios e infecciosos, modula la actividad de los neutrófilos, posee acción bactericida, efectos antiinflamatorios y desempeña un cierto papel en el proceso de la inflamación (48-49). Las infecciones recurrentes del aparato respiratorio y del tracto urinario son comunes en la gran mayoría de los niños con el síndrome o enfermedad de *Menkes*, un trastorno genético que determina una severa carencia de Cu (12).

En esta grave enfermedad, la muerte se produce por una bronconeumonía terminal. La carencia de Cu en los humanos aunque rara, se acompaña de infecciones bacterianas (*E. coli*, *S. aureus*), diarreas

y bronconeumonías (10).

La enfermedad de *Menkes* o síndrome del pelo crespo es una enfermedad genética de carácter autosómico recesivo ligada al cromosoma X que resulta de una mala absorción del cobre, aumento de las pérdidas urinaria de este metal y transporte defectuoso hacia los diferentes órganos y células. Los niños afectados muestran retraso en el crecimiento, defectos en la pigmentación y queratinización de los cabellos, cambios degenerativos de la elastina, cutis laxo y deterioro mental progresivo. El cerebro se encuentra casi totalmente desprovisto de citocromo C oxidasa y se observa una acumulación de cobre en la mucosa intestinal, aunque los niveles plasmáticos de cobre y de ceruloplasmina son bajos. Todos estos síntomas se deben a defectos de enzimas cupro-dependientes. Por ejemplo, la hipopigmentación se debe a una deficiencia de la tirosinasa que participa en la síntesis de la melanina, mientras que los cambios degenerativos de la elastina se deben a un déficit de la lisil-oxidasa

La enfermedad de *Menkes* se debe a mutaciones del gen de *Menkes* que se localiza en el cromosoma Xq13.3. Este gen codifica una proteína de *Menkes* o ATP-asa transportadora de cobre tipo P. Usualmente, los niños no sobreviven más de unos pocos meses. La administración parenteral de cobre alivia esta condición pero sólo transitoriamente.

Conclusiones

Los suplementos nutricionales son necesario para el metabolismo generalizado de las células y las deficiencias de los mismos ocasionan graves repercusiones a nivel patológico como alteración en la transcripción celular y en la generación imperfecta de células hematopoyéticas responsable de líneas celulares implicadas en la homeostasis para este caso de la piel como principal barrera inmunológica. De esta misma forma se ha demostrado que el suplemento dietario oportuno desde la gestación y los primeros años de vida logra corregir y disminuir las recaídas patológicas en los pacientes, sin ser condición sinecuano de un grupo etario específico.

Finalmente, el papel real del especialista tratante es identificar que la manifestación cutánea patológica es de esta etiología y así al brindarse un acompañamiento puericultórico específico al paciente según cada caso en particular.

Responsabilidades morales, éticas y bioéticas

Protección de personas y animales

Los autores declaramos que, para este estudio, no se realizó experimentación en seres humanos ni en animales. Este trabajo de investigación no implica

riesgos ni dilemas éticos, por cuanto su desarrollo se hizo con temporalidad retrospectiva. El proyecto fue revisado y aprobado por el comité de investigación del centro hospitalario. En todo momento se cuidó el anonimato y confidencialidad de los datos, así como la integridad de los pacientes.

Confidencialidad de datos

Los autores declaramos que se han seguido los protocolos de los centros de trabajo en salud, sobre la publicación de los datos presentados de los pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Los autores declaramos que en este escrito académico no aparecen datos privados, personales o de juicio de recato propio de los pacientes.

Financiación

No existió financiación para el desarrollo, sustentación académica y difusión pedagógica.

Potencial Conflicto de Interés(es)

Los autores manifiestan que no existe ningún(os) conflicto(s) de interés(es), en lo expuesto en este escrito estrictamente académico.

Bibliografía

- Underwood, E.J. 1977. Trace Elements in Human and Animal Nutrition, 3rd ed., Academic Press, New York, N.Y. pp. 1-25.
- Reinhold, J.G. 1975. Trace elements--a selective survey. Clin. Chem. 21:476-500.
- León, N., Burguera, J.L., Burguera, M., Alarcón, O.M. 1986. Determination of cobalt and manganese in blood serum by flow injection analysis and atomic absorption spectroscopy. Rev. Roum. Chim. 31:353-360.
- Burguera, J.L., Burguera, M., Alarcón, O.M. 1986. Determination of sodium, potassium, calcium, magnesium, iron, copper and zinc in cerebrospinal fluid by flow injection atomic absorption spectrometry. J. Anal. At. Spectr. (JAAS) 1:79-83.
- Burguera, M., Burguera, J., Alarcon, O.M. 1986. Flow injection and microwave-oven sample decomposition for determination of copper, zinc and iron in whole blood by atomic absorption spectrometry. Anal. Chim. Acta. 179:351-357.
- Lombeck, I. 1980. The clinical significance of trace elements in childhood. Ergeb. Inn. Med. Kinderheilkd. 44:1-35.
- Frieden, E. 1985. New perspectives on the essential trace elements. J. Chem. Edu. 62:917-923.
- Mertz, W. 1981. The essential trace elements. Science 213:1332-1338.
- Cotzias, G.C. 1967. Importance of trace substances in environmental health as exemplified by manganese. En, Proc. 1st Ann. Conf. Trace Substances Environmental Health. D. D. Hemphill, Ed., University of Missouri, Columbia, Mo., p.5.
- Schroeder, H.A., Nason, A.P., Tipton, I.H., Balassa, J.J. 1966. Essential trace metals in man: copper. J. Chronic. Dis. 19:1007-1034.
- Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG, González de Buitrago JM. Bioquímica. Madrid: Addison Wesley; 2002.
- Mertz, W. 1998. Review of the scientific basis for establishing the essentiality of trace elements. Biol. Trace Elem. Res. 66:185-191.
- Liebscher, K., Smith, H. 1968. Essential and nonessential trace elements. A method of determining whether an element is essential or nonessential in human tissue. Arch. Environ. Health 17:881-890.
- Venchikov, A.I. 1960. On physiologically active trace elements and on the mechanism of manifestation of their effect. Vopr. Pitan. 19:3-11.
- Venchikov, A.I. 1974. Trace Element Metabolism in Animals (Hoekstra, W.G. ed.), Vol. 2. Univ. Park Press, Baltimore, Maryland. p. 295.
- Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. 2000. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. National Academy Press. Washington, D.C. p. 7.
- Murray, R.K., Granner, D.K., Rodwell, VW. Harper, 2007. Bioquímica Ilustrada. Editorial El Manual Moderno. 17ª. Ed., México. p.55.
- Chataing B, Alarcón, O.M. 2005. Una aproximación a la investigación de los organismos vivos. Tomo I. Universidad de Los Andes. Consejo de Publicaciones. Consejo de Desarrollo Científico, Humanístico y Tecnológico, Mérida. pp. 261-262.
- Parisi, A., Vallee, B.L. 1969. Zinc metalloenzymes: characteristics and significance in biology and medicine. Am. J. Clin. Nutr. 22:1222-1239.
- Turski, M.L., Thiele, D.J. 2009. New roles for copper metabolism in cell proliferation, signaling, and disease. J. Biol. Chem. 284:717-721.
- Vonk, W.I.M., Wijmenga, C., van de Sluis, B. 2008. Relevance of animal models for understanding mammalian copper homeostasis. Am. J. Clin Nutr. 88: S840-S845.
- Kim, B.E., Nevitt, T., Thiele, D.J. 2008. Mechanisms for copper acquisition, distribution and regulation. Nat. Chem. Biol. 4:176-185.
- Fanjul-Fernández, M., Folgueras, A.R., Cabrera, S., López-Otín, C. 2010. Matrix metalloproteinases: evolution, gene regulation and functional analysis in mouse models. Biochim. Biophys. Acta 1803:3-19.
- Vallee, B.L. 1988. Zinc: biochemistry, physiology, toxicology and clinical pathology. Biofactors 1, 31-36.
- Haeggström, J.Z., Wetterholm, A., Shapiro, R., et al. 1990. Leukotriene A4 hydrolase: a zinc metalloenzyme. Biochem. Biophys. Res. Commun. 172:965-970.
- McCall, K.A., Huang, C., Fierke, C.A. 2000. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. J. Nutr. 130: S1437-S1446.
- Chausmer AB. 1998. Zinc, insulin and diabetes. J. Am. Coll. Nutr. 17:109-115.

28. Kahn, C.R. 1985. Current concepts of the molecular mechanism of insulin function. *Ann. Rev. Med.* 36:429-451.
29. Roth, R.A., Lui, F., Chin, J.E. 1994. Biochemical mechanisms of insulin resistance. *Hormone. Res.* 41:51-55.
30. Saad, M.J.A. 1994. Molecular mechanisms of insulin. *Revista Médica de la Extensión Portuguesa - ULA.* Vol 4/Num 3/ 2009 Alarcón-Corredor 122 resistance. *Brazilian. J. Med. Biol. Res.* 27:941-957.
31. Cherian, M.G, Goyer, R.A. 1978. Metallothioneins and their role in the metabolism and toxicity of metals. *Life Sci.* 23:1-9.
32. Brambila-Colombes, E.M., Lozano-Zarain, P. 1999. Metalotioneinas, bioquímica y funciones propuestas. *Bol. Educ. Bioquím.* 18:21-27.
33. Thirumoorthy, N., Manisenthil-Kumar, K.T., ShyamSundar, A., et al. 2007. Metallothionein: an overview. *World. J. Gastroenterol.* 13:993-996.
34. Adlard, P.A., West, A.K., Vickers, J.C. 1998. Increased density of metallothionein I/II-immunopositive cortical glial cells in the early stages of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Dis.* 5:349-356.
35. Sillevs-Smitt, P.A., Blaauwgeers, H.G., Troost, D., de Jong, J.M. 1992. Metallothionein immunoreactivity is increased in the spinal cord of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Neurosci. Lett.* 144:107-110.
36. Uchida, Y., Takio, K., Titani, K., et al. 1991. The growth inhibitory factor that is deficient in the Alzheimer's disease brain is a 68 amino acid metallothionein-like protein. *Neuron* 7:337-347.
37. Vasák, M., Hasler, D.W. 2000. Metallothioneins: new functional and structural insights. *Curr. Opin. Chem. Biol.* 4:177-183.
38. Hidalgo, J., Aschner, M., Zatta, P., Vasák, M. 2001. Roles of the metallothionein family of proteins in the central nervous system. *Brain. Res. Bull.* 55:133-145.
39. Inoue, K., Takano, H., Shimada, A., Satoh, M. 2009. Metallothionein as an anti-inflammatory mediator. *Mediators. Inflamm.* 2009:101659.
40. García, C.C. 2006. Las versátiles proteínas zinc fingers. *Rev. Química Viva* 1:8-18.
41. Krisha, S.S., Majumdar, I., Grishin, N.V. 2003. Survey and Summary. Structural classification of zinc fingers. *Nucleic. Ac. Res.* 31:532-550.
42. Papworth, M., Kolasinska, P., Minczuk, M. 2006. Designer zinc-finger proteins and their applications. *Gene* 366:27-38.
43. Gamsjaeger, R., Liew, C.K., Loughlin, F.E., et al. 2007. Sticky fingers: zinc-fingers as protein-recognition motifs. *Trends Biochem. Sci.* 32:63-70.
44. Mackay, J.P., Crossley, M. 1998. Zinc fingers are sticking together. *Trends Biochem. Sci.* 23:1-4.
45. Wang, E.W. Pugh, S. Griffen, K.F. Doheny, W.Z. Mostafa, M.M. al-Aboosi, et al. Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8q24.3 *Am J Hum Genet.*, 68(2001), pp. 1055-1060 Disponible en: <https://doi.org/10.1086/319514>
46. S. Kasana, J. Din, W. Maret Genetic causes and gene-nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples *J Trace Elem Med Biol.*, 29 (2015), pp. 47-62.
47. P. Beigi, E. Maverakis. *Acrodermatitis Enteropathica. A Clinician's Guide* Springer International Publishing, New York (2015). Disponible en: <http://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-319-17819-6>
48. E. Maverakis, M.A. Fung, P.J. Lynch, M. Draznin, D.J. Michael, B. Ruben, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism *J Am Acad Dermatol.*, 56 (2007), pp. 116-124.
49. A.S. Prasad Zinc in human health: effect of zinc on immune cells *Mol Med.*, 14 (5-6) (2008), pp. 353-357 Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2277319/>
50. Martínez-Bustamante, María. Almanza-Miranda, Enory. Peña-Vélez, Rubén. Aceves-Barrios, Carlos. Vargas-Pastrana, Tonatíuh. Morayta-Ramírez Corona, Alfredo. Acrodermatitis enteropática. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México* Volume 74, Issue 4, July-August 2017, Pages 295-300.
51. Salgueiro MJ, Zubillaga MB, Lysionek AE, Caro RA, Weill R, Boccio JR. The role of zinc in the growth and development of children. *Nutrition.* 2002; 18:510-9.
52. Roohani N, Hurrell R, Kelishadi R, Schulin R. Zinc and its importance for human health: an integrative review. *J Res Med Sci.* 2013; 18:144-57.
53. Kury S, Kharfi M, Blouin E, Schmitt S, Bézieau S. Clinical utility gene card for: acrodermatitis enteropathica—update 2015. *Eur J Hum Genet.* 2016;24(5.), <http://dx.doi.org/10.1038/ejhg.2015.203>.
54. Toxtle Román MA, Hernández Arroyo AE. Acrodermatitis enteropática. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2012; 69:475-80.
55. Pérez-Elizondo AD, Sánchez-Castillo JL. Acrodermatitis enteropática: simulando una dermatitis seborreica extensa y grave del lactante. Presentación de un caso. *Arch Inv Mat Infant.* 2014; 6:22-4.
56. Wang K, Pugh EW, Griffen S, Doheny KF, Mostafa WZ, al-Aboosi MM, et al. Homozygosity mapping places the acrodermatitis enteropathica gene on chromosomal region 8q24.3. *Am J Hum Genet.* 2001; 68:1055-60. Disponible en: <https://doi.org/10.1086/31951457>.
57. Kasana S, Din J, Maret W. Genetic causes and gene-nutrient interactions in mammalian zinc deficiencies: acrodermatitis enteropathica and transient neonatal zinc deficiency as examples. *J Trace Elem Med Biol.* 2015; 29:47-62. 58.
58. Beigi P, Maverakis E. *Acrodermatitis Enteropathica. A Clinician's Guide.* New York: Springer International Publishing; 2015.
59. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56: 116-24
60. Prasad AS. Zinc in human health: effect of zinc on immune cells. *Mol Med.* 2008;14(5-6):353-7.
61. Feliu MS, Piñero A, López C, Slobodianik NH. Valores de referencia de cobre, zinc y selenio en niños. *Acta Bioquím Clin Latinoam.* 2005; 39:459-62.
62. Ferrándiz C, Bielsa I, Ferrándiz L. Micosis cutáneas en la edad pediátrica. *Med Clin.* 2006;126Supl1:37-42.
63. S. Gómez-Diez, A. Mas Vidal, T. Soler, F. Vázquez-López, N. Pérez Oliva. Deficiencia de vitamina A y síndrome de dermatosis-artritis asociado a

- intestino secundario a derivación biliopancreática por obesidad. Actas Dermo-Sifilográficas. 2010; 101(10): 900-902.
64. C. Vera-Kellela, R. Andino-Navarrete, L. Navajas-Galimany. Déficit de vitamina B12 y sus diversas manifestaciones dermatológicas. Actas Dermo-Sifilográficas. 2015; 106(9): 762-764.
65. Giménez Serrano, Salvador. Vitaminas. Componentes esenciales. Farmacia Profesional. 2002; 16 (6): 62-68.