

Repercusiones hepática, pancreática y alveolar y homeostasis alteradas del zinc, vitaminas en tabaquismo y alcoholismo asociados

Hepatic, pancreatic and alveolar repercussions of altered zinc and vitamin homeostasis in smoking and alcoholism

Lic. Osmay Ediberto Ramírez Esteva,^I DraC. Aglae Cáceres Diéguez,^I
Dra. Gisela Benítez Alcántara,^I Dra. Ana Ibis Núñez Bourón,^I Dr. Reinaldo
Reyes Mediacaja,^{II} Dr. Carlos Enrique Morales Lovaina^I

^I Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina No. 1. Santiago de Cuba, Cuba.

^{II} Policlínico "Camilo Torres Restrepo". Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

El objetivo fue explicar la asociación entre las alteraciones en la homeostasis del zinc, algunas vitaminas y las repercusiones hepática, pancreática y alveolar, en individuos; que por ser tanto bebedores como fumadores, suman en su organismo las acciones tóxicas del etanol y del humo del tabaco. Los datos obtenidos indicaron que la ingestión elevada de alcohol da lugar a hipocincemia (menos de 10 μ moles/L), y esto a disfunciones: hepática, con aprovechamiento insuficiente de la vitamina A y del ácido fólico; hepática y pancreática, con baja biodisponibilidad de vitamina C y represión de la expresión de las enzimas colagenasas. El consumo excesivo de alcohol y la aspiración continuada del humo del tabaco, dio lugar al desplazamiento de la homeostasis del zinc hacia una hipocincemia severa (menos de 5 μ moles/L), se añadió a las anteriores la disfunción alveolar con represión de la expresión de la interleuquina-10, y un déficit en el nivel serológico de Vitamina C. Los procesos inflamatorios en hígado, páncreas y alveolos manifestaron como eventos patológicos comunes, la producción en exceso de especies reactivas del oxígeno y la manifestación de estrés oxidativo.

Palabras clave: homeostasis del zinc, alcoholismo, tabaquismo, estrés oxidativo.

ABSTRACT

The purpose of the study was to explain the association between altered homeostasis of zinc and some vitamins and its hepatic, pancreatic and alveolar repercussions in smokers and drinkers. These individuals bring into their bodies the toxic action of ethanol and tobacco smoke. The data obtained show that high alcohol intake causes hypozincemia (less than 10 $\mu\text{mol/L}$), resulting in hepatic dysfunction, with insufficient vitamin A and folic acid absorption; hepatic and pancreatic dysfunction, with low vitamin C bioavailability; and repression of collagenase enzyme expression. Excessive alcohol consumption and the continual inhalation of tobacco smoke resulted in displacement of zinc homeostasis toward severe hypozincemia (less than 5 $\mu\text{mol/L}$), alveolar dysfunction with repression of interleukin-10 expression and low vitamin C serological levels. Common pathological events associated with inflammatory processes of the liver, pancreas and alveoli were the excessive production of reactive oxygen species and the manifestation of oxidative stress.

Key words: zinc homeostasis, alcoholism, smoking, oxidative stress.

INTRODUCCIÓN

La importancia del zinc, como micronutriente u oligoelemento mineral esencial para la salud humana, solo ha recibido un reconocimiento generalizado entre pediatras, nutriólogos y geriatras a partir de los estudios, que desde hace más de 50 años, ha realizado el grupo de trabajo de la nutrióloga profesora *Dra Ananda Prasad* y colaboradores, en los EE.UU.^{1,2}

La composición estable, molecular e iónica, de la sangre (homeostasis de la sangre) es el resultado del equilibrio dinámico de las concentraciones de sus componentes, por tanto la homeostasis del zinc es el mantenimiento del equilibrio dinámico de sus concentraciones plasmáticas normales.^{3,4} La homeostasis del zinc es mantenida por el ingreso al aparato digestivo del oligoelemento en la dieta⁵⁻⁷ o por suministro suplementado de zinc oral⁸⁻¹⁰ y la excreción/reabsorción intestinal del zinc.⁵ La biodisponibilidad de un nutriente puede entenderse como el porcentaje del mismo, en relación con la cantidad contenida en la ingesta, que aparece en plasma y tejidos del organismo, y resulta por lo tanto, además, una medida de la capacidad entérica de absorción del nutriente.

La biodisponibilidad del zinc oscila del 20-30 % de su contenido en la dieta, es absorbida como Zn^{+2} por el intestino delgado, y es en el yeyuno donde se produce la mayor velocidad en el transporte.^{6,7} La profesora de Pediatría de la Escuela de Medicina de la Universidad de Colorado, EE.UU., *Dra. Nancy F. Krebs*, considera que el valor máximo de absorción para el zinc en el adulto sano es de aproximado 6 mg/día.⁶ Esto equivale, a un 30 % si el zinc dietario en el adulto es de 20 mg/día, y a un 20 % si la dieta diaria de zinc es de 30mg/día. Los valores recomendados de ingesta diaria en individuos sanos de 18 a mayor de 60 son, de 10mg para las mujeres y de 14 mg para los hombres, y algo mayor para mujeres embarazadas y durante la lactancia. Aunque estudio realizado por el bioquímico clínico y nutriólogo *DrC. Manuel Hernández Triana* y colaboradores¹¹ se especifica un máximo diario tolerable de 40 mg de zinc.

El 85 % del zinc en el organismo se acumula en el músculo esquelético y en los huesos del Sistema Osteomioarticular (SOMA), el resto, en dientes, pelo, piel, hígado, leucocitos y testículos, y solo el 0,1 % se encuentra en el plasma, donde la homeostasis del zinc, es regulada, entre 10-20 micromoles/litro.³⁻⁷

La absorción es un proceso activo y saturable; existe un aumento de la velocidad de transporte pasivo cuando los niveles séricos de zinc se encuentran deprimidos, ya que a diferencia del hierro no hay un papel importante de las reservas en el hígado, que no son significativas, y la absorción está determinada por la entrada diaria del nutriente mediante la dieta.

El principio de que la homeostasis total de zinc en el organismo humano está gobernada por el tracto gastrointestinal a través del ajuste entre las pérdidas de zinc endógeno y el ingreso de zinc exógeno absorbido, es la base actual de la estimación para las recomendaciones de zinc dietético para el hombre y la mujer.^{12,13} Esta relación no es lineal, y la eficiencia neta en la captación de zinc disminuye con el incremento del oligoelemento en la ingesta diaria, lo que ahora puede entenderse mejor dadas las siguientes revelaciones recientes relacionadas con los mecanismos celulares en los enterocitos y los transportadores de zinc.

Los transportadores de zinc en los enterocitos, ZIP4 y ZNT1, responden a la biodisponibilidad de zinc dietético; estos transportadores son responsables de la captación de zinc a través de un mecanismo regulador saturable y energético-dependiente o transporte activo.

El transportador ZIP4 se expresa en la superficie luminal del enterocito, facilita el ingreso de zinc desde la luz intestinal. El transportador ZNT1 se localiza en la superficie basolateral de la célula y está involucrado en el transporte de zinc hacia el interior del organismo, vía sistema portal al hígado, y luego a la circulación, unido en la mayoría a las metalotioneínas (MT).

Cuando la concentración intraluminal de zinc se incrementa hasta cerca de 2 mmoles/litro, que se corresponde con un ingreso de zinc de 10 mg por día, el transporte a través, de la membrana celular (ingreso o absorción de zinc) se convierte en un mecanismo regulador no saturable y no energético-dependiente, o sea, se realiza por difusión facilitada o transporte pasivo.¹²⁻¹⁴ Así, el exceso intracelular de zinc se extrae por las MT, y el oligoelemento se excreta por la vía normal de formación de heces fecales y de exfoliación de los enterocitos. En último lugar el hecho de la interacción competitiva en la absorción intestinal entre el hierro y el zinc, y entre el cobre y el zinc, los tres micronutrientes antioxidantes que se absorben como cationes divalentes, debe explicarse por la presencia en apical de otra proteína transportadora de metales divalentes, la DMT1.^{14,15}

El tabaquismo y el alcoholismo se consideran factores de riesgo en el mantenimiento de la homeostasis normal del zinc. Resulta entonces alarmante el aumento notable del tabaquismo y del alcoholismo en el grupo de edades de 15 a 19 años, y el inicio de estos hábitos tóxicos a los 14 años.¹⁶

Con relación al tabaquismo en estudios epidemiológicos del 2002 al 2011 se informa de las prevalencias encontradas de consumo diario de cigarrillo en púberes y adolescentes. Los datos disponibles varían tanto en función del país como del intervalo de edades estudiado; por ejemplo en Gran Canaria (España), la prevalencia encontrada en estudiantes de 13 a 14 años (séptimo grado) fue de 6,3 %. ¹⁷ En estudiantes de Córdoba (España) entre 11 y 17 años de edad (de sexto a noveno grado) fue de 22,6 %¹⁸ En estudiantes de noveno grado de diferentes grupos étnicos en California y Hawai (Estados Unidos) fue de entre 5,8 % y 19,7 %.¹⁹ En Florida

(Estados Unidos), en estudiantes de 13 a 15 años fue de 9,8 %, ²⁰ y en estudiantes de todos los Estados Unidos se informan prevalencias de entre 7,8 % y 18 %. ^{21,22}

En estudiantes cubanos de 13 a 15 años de edad la prevalencia de tabaquismo es del 29,9 %; pero además, es alta la exposición al humo ambiental del cigarro, un 60 % de los adolescentes (10-19 años) son fumadores pasivos. ^{23,24} Por otra parte, en el estudio realizado en una población constituida por 347 adolescentes de ambos sexos, en las edades comprendidas entre 12 y 16 años, de la Escuela Secundaria Básica "Guido Fuentes", del municipio "Plaza de la Revolución", de La Habana, Cuba, en el 2009, se detectó que un 75 % de los estudiantes de 16 años eran fumadores activos, ¹⁶ y bebedores con cierta asiduidad con el subsiguiente nivel de intoxicación que podría perturbar el curso normal de su crecimiento y su desarrollo.

En Cuba, con relación al alcoholismo el 45,2 % de la población mayor de 15 años de edad consume en algún momento o ha consumido bebidas alcohólicas, con un índice de prevalencia de alcoholismo entre el 7 y el 10 %, entre los 15 y 44 años. ^{23,24}

El etanol, por carecer de efectos mutágenos (comprobados para el humo del tabaco), se refuta por algunos científicos como sustancia propiamente oncogénica, pero todos los investigadores reconocen sus efectos cooncogénicos al incidir tóxicamente sobre las células y determinar necesidades reparativas, que hacen factible la activación de los mecanismos moleculares de carcinogénesis, y que estos actúen sobre el ADN replicante.

El riesgo neoplásico del alcohol se multiplica cuando se asocian el uso de alcohol y el de tabaco. ²⁵ En un estudio realizado en España se muestra que los fumadores con un consumo superior a 20 cigarros por día presentan una mayor velocidad de oxidación del etanol, en relación con aquellos con un consumo no dependiente, ²⁶ o sea, que el ser un fumador dependiente, propicia el convertirse en un bebedor excesivo.

En relación con la homeostasis del zinc, si la concentración plasmática del oligoelemento es menor de 10 $\mu\text{moles} / \text{L}$, o sea, menor de 65 $\mu\text{g} / \text{dL}$, ^{3,27,28} se considera presencia de hipocincemia. Este valor alterado en la homeostasis del zinc, se ha asociado con el envejecimiento, ²⁸ a enfermedades hepáticas, ²⁹ y a pancreatitis. ³⁰ Por otra parte la fibrosis quística (FQ) se vincula con una hipocincemia severa, con valor de zinc en suero de menos de 5 $\mu\text{moles} / \text{L}$, o sea, inferior de 30 $\mu\text{g} / \text{dL}$. ²⁸

La (FQ) es una patología hereditaria, autosómica recesiva, que se manifiesta clínicamente e insuficiencia pancreática exocrina por represión de la síntesis de enzimas digestivas, ²⁸ disfunción pancreática endocrina, con diabetes mellitus asociada a la FQ, ³¹ xerostomía, ³² por anomalías morfofisiológicas en la mucosa intestinal, tales como, síndrome de mala absorción, diarreas, ³³ enfermedad obstructiva del pulmón crónica ³⁴⁻³⁸, y crecimiento disminuido. ³⁹

El retardo en el crecimiento está relacionado con síntesis insuficiente del factor de crecimiento insulino dependiente 1 (IFG-1), debido al déficit de insulina. ³¹ Los daños de mayor alcance son los vinculados a la disfunción pancreática endocrina y a la enfermedad pulmonar obstructiva, a pesar, de que en actualidad los niños supervivientes de los nacidos con fibrosis quística alcanzan ya una edad media de 50 años, debido a la suplementación dietética con solución de sulfato de zinc. ^{27,31,34}

La diabetes relacionada con la fibrosis quística, se produce por el daño al páncreas que con el tiempo sufren los nacidos con fibrosis quística (CF), y resulta hoy la patología común de los supervivientes. La definición de la diabetes relacionada con la fibrosis quística, está basada, no en la prevalencia de hiperglicemia en general, sino

en alcanzar un nivel de hiperglicemia que constituya factor de riesgo para la manifestación de enfermedad pulmonar obstructiva, o sea, valores mayores de 8 mmoles / L.³¹

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que, en presencia de una cincemia normal (10-20 μ moles / L) la proteína citoquina reguladora Interleuquina-10 (IL-10) inhibe los mediadores pro inflamatorios y evita en las vías aéreas una inflamación perjudicial, (obstructiva), pero en los niveles tan bajos de zinc plasmático (menos de 5 μ moles / L) asociados a la fibrosis quística, se reprime la síntesis de IL-10 y se alcanza una inflamación perjudicial que conduce a una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), patología fundamental en la morbi-mortalidad de la fibrosis quística.³⁴⁻³⁸

Aun hoy, a pesar de tenerse la percepción del riesgo mixto del consumo excesivo de alcohol y de tabaco, en particular, en el grupo de edades de 15-19 años, y con ello el aumento de la probabilidad de perturbar el crecimiento y el desarrollo normales, no se previene suficientemente a nivel de Atención Primaria, en cuanto a su acción sobre la homeostasis del zinc y las posibles perturbaciones disfuncionales en el hígado, el páncreas, y los alveolos.

DISFUNCIONES POR HOMEOSTASIS ALTERADAS DE ZINC Y VITAMINAS

En la presente investigación, cuando se habla de individuos que son tanto bebedores como fumadores, se hace referencia al bebedor excesivo (también conocido como alcohólico crónico), pero que es también un fumador dependiente intenso.

Los bebedores excesivos de alcohol consumen, en lo habitual, durante más de 3 días a la semana, una cantidad equivalente a más de 100 mL de etanol puro: o sea, más de 1 litro de vino, más de 0,25 litros de bebida espirituosa, o más de 2 litros de cerveza, en un día de consumo o la ocurrencia de más de 12 estados de embriaguez con discreto grado de incoordinación motora en un año. Esto es importante sobre todo porque se ingiere más del 20 % de las calorías de la dieta en alcohol etílico o etanol, lo que en breve conlleva al establecimiento de dependencia física con el alcohol.⁴⁰ El etanol es un "combustible" muy eficiente que, a diferencia de los nutrientes verdaderos monosacáridos, ácidos grasos y aminoácidos, se "quema" completo, pero no produce metabolitos intermediarios para procesos anabólicos. Por eso al alcohol etílico se le llama el "nutriente vacío".²⁶

Los fumadores dependientes son aquellos que tienen un consumo diario de cigarros o de tabacos (habanos), por lo que se les considera, real, dependientes de la nicotina:

- Dependientes ligeros*: los que fuman entre 1 y 9 cigarros/día o entre 1 y 2 tabacos/día.
- Dependientes moderados*: los que fumaban entre 10-15 cigarros/día o entre 3 y 4 tabacos/día.
- Dependientes severos*: los que fuman más de 15 cigarros/día o más de 5 tabacos/día.⁴¹⁻⁴²

Los bebedores con un consumo superior a 20 cigarros por día, presentan una mayor velocidad de oxidación del etanol en relación con aquellos bebedores que no son fumadores severos.²⁶ En otras palabras, pueden ingerir mayor volumen de alcohol sin sentir los efectos desorientadores de la droga.

El acetaldehído, producido por la oxidación del etanol a través, de cualquiera de los tres sistemas enzimáticos hepáticos siguientes, es el principal tóxico celular del alcohol etílico:

1. El Sistema de la alcohol deshidrogenasa (ADH), enzima que opera en las mitocondrias, con cofactor NAD^+ y activador Zn^{2+} en el centro activo, y $K_m = 1 \text{ mM}$ ^{26,27}



2. El Sistema oxidante del etanol (MEOS), con la enzima P450 2E1, que contiene Fe^{2+} estructural. Opera en los retículos endoplasmáticos, con cofactor NADPH.H^+ , y $K_m = 8-10 \text{ mM}$ ⁴³⁻⁴⁷ ($\text{CH}_3\text{CHO} + \text{O}_2 + \text{NADPH.H}^+ \rightarrow \text{CH}_3\text{COOH} + \text{H}_2\text{O} + \text{NADP}^+ / 2,1/$).

3. El Sistema oxidante del etanol mediado por la catalasa (CEOS), enzima que contiene Fe^{2+} estructural, se activa por un exceso de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), con $K_m = 8-10 \text{ mM}$; opera en los peroxisomas⁴⁶⁻⁴⁹ ($\text{CAT-Fe-OH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{CAT-Fe-OOH} + \text{H}_2\text{O} / 3,1/$).

Catalasa no activada

Catalasa activada



La reacción de oxidación del acetaldehído a ácido acético, y el destino de este metabolito, resultan diferentes para cada una de las diferentes vías metabólicas presentadas. En la vía mediada por la enzima alcohol deshidrogenasa (ADH), se oxida el acetaldehído mediante la transferencia de hidrógeno al cofactor NAD^+ y así se forma el ácido.^{26,27}

El ácido acético, en último lugar, se incorpora al Ciclo de *Krebs* como acetil. CoA, aporta cofactores reducidos a la cadena respiratoria.²⁶ En el bebedor eventual, se metaboliza el 90 % del alcohol por el Sistema ADH, y solo un 10 % por el Sistema MEOS,⁵⁰ pero en el bebedor excesivo o alcohólico crónico, cuyas concentraciones sanguíneas de alcohol suelen ser elevadas, el Sistema MEOS tiene una participación relativa mucho mayor,²⁷ que puede alcanzar la metabolización del 20-30 % del etanol absorbido, según algunos investigadores,⁴⁶⁻⁴⁹ lo que trae como consecuencia una cuantiosa disipación de energía; pérdida que aumenta mucho más con la entrada en operación del Sistema CEOS.

Vale recordar que en la oxidación del acetaldehído por el Sistema MEOS,⁴⁶⁻⁴⁹ se consume oxígeno por la formación de agua pero sin contribuir a la cadena respiratoria con cofactores reducidos, ni a la formación del potencial protónico (reacción 2.1). Esto conduce a la disminución de la biosíntesis de ATP, al déficit de la aireación, a la disfunción mitocondrial, al estado de hipoxia, y al estrés oxidativo. Asociado al estado de hipoxia, se produce un incremento del nivel de radicales libres en la circulación sanguínea;⁵¹ la presencia sostenida de superóxidos por encima del límite del 2 % del total de oxígeno reducido en las mitocondrias, origina una mayor concentración citosólica de peróxido de hidrógeno, por la actividad de la enzima superóxido dismutasa (SOD), con zinc estructural, sobre el sustrato correspondiente.⁵²

Luego, el exceso de peróxido de hidrógeno propicia la entrada en operación del Sistema CEOS,⁴⁶⁻⁴⁹ sistema oxidativo del acetaldehído a ácido acético que tampoco contribuye con cofactores reducidos a la cadena respiratoria, y se refuerza el estado de hipoxia (reacciones 3,1 y 3,2). La participación intracelular del catión zinc, tanto en la reacción 1,1, como en la inducción incrementada de la síntesis de SOD, para

degradar el exceso de superóxidos producidos como respuesta fisiológica al estado de hipoxia originado por las reacciones 2,1; 3,1; y 3,2, reduce en definitiva la concentración plasmática de Zn^{+2} por debajo de los 10 micromoles/litro (hipocincemia), con baja probabilidad de restituir con la dieta los niveles séricos fisiológicos (10-20 micromoles/litro),³ dado que el bebedor habitual satisface sus necesidades calóricas con alcohol más que con alimentos: anorexia alcohólica^{26,27} (tabla).

Tabla. Niveles serológicos de los micronutrientes antioxidantes estudiados

Micronutriente antioxidante	Nivel serológico fisiológico
Zinc	10-20 $\mu\text{mol/L}$
Vitamina A	0,7-2,8 $\mu\text{mol/L}$
Vitamina C	34-46 $\mu\text{mol/L}$

A nivel de órgano, la hipocincemia afecta al hígado, bloquea el acceso a las reservas de Vitamina A, como señala en un reciente estudio la profesora pediatra *Dra. Nancy F. Krebs*, de la Escuela de Medicina de la Universidad de Colorado, EE.UU. En esta investigación se hace evidente la biodisponibilidad nula de la vitamina A no activada (retinol), acumulada en el hígado en un cuadro clínico multifactorial de déficit de zinc.²⁸ Gran parte del retinol libre o vitamina A no activada libre, se almacena esterificado como retinil palmitato mediante la acción de unas enzimas llamadas LRAT o lecitin-retinol aciltransferasa y ARAT o acilCoA-retinol aciltransferasa.^{53,54} Normal, el hígado almacena el 90 % de la vitamina A del organismo. La vitamina A almacenada en el hígado, cuando se necesita, pasa a la sangre circulante combinada con la proteína enlace del retinol (PER). Los valores del retinol en plasma oscilan entre 0,7 y 2,8 $\mu\text{mol/L}$.^{54,55}

El consumo excesivo de etanol favorece el metabolismo del retinol o vitamina A no activada, ya que el etanol en grandes dosis induce la enzima retinol deshidrogenasa citosólica, tanto como su similar la enzima alcohol deshidrogenasa ADH,²⁶ pero el retinol que se almacena en el hígado para circular necesita de la proteína transportadora PER. El zinc es un cofactor esencial en el metabolismo del retinol y en particular en las síntesis de PER.⁵³

Luego, el metabolismo acelerado del retinol es una de las causas que produce una deficiencia de vitamina A activada, al precipitar primero el déficit de zinc en el plasma, y conducir a la biodisponibilidad nula del metabolito recogido en el hígado por insuficiente síntesis de PER.

En la deficiencia de vitamina A activada (ácido retinoico), disminuyen a la par las concentraciones plasmáticas de vitamina A activada y de albúmina, principal proteína transportadora del ácido retinoico.^{53,54} Como el hígado contiene grandes reservas, la concentración plasmática de vitamina A no disminuye hasta que se alcanza una hipocincemia severa.

El déficit de vitamina A en el adolescente, perturba el desarrollo funcional suficiente del sistema inmunológico. En el adulto esta deficiencia altera la inmunidad adquirida.⁵⁵ La vitamina A se encuentra en alimentos, de origen animal, como: hígado, aceites de pescado y la masa negra de pescados como la macarela y el jurel, huevo, leche entera y productos lácteos. De origen vegetal, como: zanahoria, espinaca, lechuga, fruta bomba, mango, calabaza, malanga amarilla, boniato amarillo, vegetales de hojas verdes, plátano, maíz, tomate, naranja (cascos) y frutas tropicales como guayaba y papaya.¹¹

A pesar de la anorexia alcohólica es necesario incorporar algunos de estos alimentos a la dieta, según la preferencia del bebedor-fumador, para mitigar las consecuencias de su déficit. En el caso de la vitamina B₉ o ácido fólico, el etanol interfiere con su absorción, su metabolismo, su excreción renal y su reabsorción entero-hepática. Las reservas hepáticas solo tienen un aporte para 3-6 meses,^{55,56} aunque no hay datos suficientes que permitan asociar una baja movilización desde el hígado a la circulación, asociada al estado de hipocincemia. El ácido fólico, por otra parte, se destruye en la cocción a presión atmosférica. En el alcohólico, la ingesta de esta vitamina, apenas cubre las necesidades, ya que se encuentra en alimentos que por lo general requieren de la cocción, y que no siempre se comercializan cocidos al vacío, por lo menos en la cocina cubana, como: hígado, carnes, huevos, leguminosas (chícharo o guisante seco, maní o soya), cereales integrales, viandas como papa, calabaza, boniato, plátanos, vegetales como quimbombó, nabos, pimientos.

La dieta sin cocción se reduciría a tomate, guayaba, piña, papaya, y melón. Su fuente principal está, en los países desarrollados, en alimentos confeccionados con cereales integrales, enriquecidos con ácido fólico. Este proceder continúa en Cuba, en la nutrición de los niños, pero con cereales enriquecidos además, con otras vitaminas del Grupo B, hierro y zinc.

El déficit de ácido fólico en la embarazada incrementa el riesgo de anomalías en el tubo neural fetal y a otras malformaciones del sistema nervioso, en particular del encéfalo. En el adolescente propicia un pobre desarrollo del sistema nervioso.⁵⁴⁻⁵⁶ En los adultos el alcoholismo crónico conduce a pérdidas cada vez mayores de la capacidad cognitiva, debido al incremento circulante de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), fáciles oxidables, propicia la tendencia a incrementar cuantitativamente la incorporación de LDL oxidado a la íntima arterial y a extender en consecuencia la formación de placas de ateroma, acelera el desarrollo de la aterosclerosis.^{57,58}

La hipocincemia, desde el punto de vista histológico, reprime en el páncreas la síntesis de las enzimas que degradan la matriz extracelular (MEC), rica en colágeno; llamadas también por esto, enzimas con actividad colagenolítica. Estas enzimas pertenecen a la familia de las metaloteínas, y coordinan Zn⁺² en el centro activo; este comportamiento se ha estudiado en el páncreas.^{31,59,60} Luego, la disminución sensible de la concentración citosólica de estas enzimas, propicia la acumulación de colágeno y la formación por esta proteína de una red de malla fibrosa fina, que se conoce como fibrosis difusa.

Por otro lado la literatura³⁰ reporta también, que niveles bajos de vitamina A en el hígado están asociados con la fibrogénesis y la activación proliferativa de células en este órgano. La continuidad de los eventos anteriores puede conducir a la pérdida de masa funcional en el páncreas y en el hígado, y a la cirrosis, definida por el profesor patólogo *Dr. SL Robbins* como daño oxidativo crónico e irreversible del parénquima hepático o pancreático, debido a una pérdida notable de masa funcional.⁶¹

La respuesta del organismo a esta alteración morfológica es inducir la síntesis de enzimas pancreáticas proteolíticas,^{59,60} que incrementa las concentraciones plasmáticas de histidina y cisteína, y facilita con ello la excreción urinaria de Zn⁺² que se coordina con estos aminoácidos. El nivel normal de zinc en la orina, en muestra de 24 horas, es de 0,5-0,7 mg/día,⁵ así que todo valor mayor de 1 mg/día, se considera hipercinuria. El Manual *Merck* en su undécima edición (2007), refiere en relación con el síndrome de deficiencia de zinc *"El diagnóstico suele precisar la combinación de concentraciones bajas de cinc en suero o tejidos (p.ej. en eritrocitos, leucocitos, plaquetas, saliva, pelo o uñas) y un incremento de la excreción urinaria de zinc"*.⁵⁵

Como se ha demostrado, los procesos inflamatorios en el hígado y en el páncreas, han sido generados por la hipocincemia⁶¹ un desbalance redox, propiciado por el alcoholismo. Este desbalance se hace evidente en la producción en exceso de especies reactivas del oxígeno (ERO), y en la subsiguiente manifestación de estrés oxidativo (EO) al alcanzar la reducción incompleta del dioxígeno mitocondrial; un valor mayor del 1-2 %.

Al efecto tóxico anterior se añade el tabaquismo. Los fumadores de más de 20 cigarrillos al día, introducen en el organismo, a través, del humo del tabaco varias sustancias en concentraciones tóxicas, son en particular agresivas para el epitelio alveolar, el alquitrán o brea (contentivo de las sustancias policíclicas aromáticas de acción cancerígena) y el monóxido de carbono, que es un inhibidor de la cadena respiratoria.⁶²

El monóxido de carbono, que penetra la mucosa alveolar, se une por enlace covalente, irreversible al cofactor hemo en la citocromo c oxidasa, impide la fijación por enlace débil del sustrato dioxígeno (O^0) y por tanto evita que alcance su reducción máxima (O^{2-}), al producir agua en el Complejo IV de la cadena respiratoria. Luego, los electrones transportados por la cadena solo pueden producir sustancias oxigenadas con número de oxidación menos negativo (O^{1-}), generándose una producción en exceso de especies reactivas del oxígeno (ERO). La capacidad de la célula para producir Adenosina Trifosfatada (ATP), o sea, para almacenar energía, disminuye porque la síntesis de ATP, proceso alto endergónico, está acoplado a la producción de agua, proceso muy exergónico.^{46,47,62}

A la agresión interna debida al inhibidor monóxido de carbono, se suma la agresión externa de la brea o alquitrán al epitelio alveolar. El alquitrán o brea, no puede penetrar la mucosa, y es fagocitado por los macrófagos alveolares y eliminado con los mismos en el esputo, pero no todos los macrófagos alveolares se van a eliminar en el esputo; muchos de ellos, en su recorrido hacia la glotis, se rompen y dejan la brea libre. Esta se va a depositar en la confluencia de los bronquios, sobre todo en los más superiores y periféricos, produce la irritación de los mismos. La brea libera los radicales libres presentes en ella, que destruyen la superficie del epitelio respiratorio (daño oxidativo con injuria tisular), obliga a la membrana basal a aumentar su capacidad proliferativa. La membrana basal aumenta tanto esta capacidad que da lugar a la hiperplasia de células basales con estratificación del epitelio, lo que termina la producción metaplasia de las células escamosas, que evolucionará adisplasia (carcinoma in situ) y al final a anaplasia como carcinoma in situ y carcinoma invasor.⁶³⁻⁶⁵

El consumo excesivo de alcohol y la aspiración continuada del humo del tabaco, al parecer desplaza la homeostasis del zinc hacia una hipocincemia muy baja (menos de 5 μ moles/L), lo que permite la represión de la expresión de la proteína IL-10, por la evidencia que resulta de la presencia de fibrosis alveolar. Diversos estudios han demostrado que el daño oxidativo en el ADN y la capacidad de reparación varían entre los distintos tejidos.⁶⁶

El profesor *Dr. B. Karahalil* sostiene⁶⁶ que las enzimas ADN glucosiladas presentan bajos niveles de expresión génica en el tejido pulmonar normal, o sea, poseen una baja capacidad de reparación o subsanación de los daños en el ADN en estado normal. Así se explica la prevalencia del gran daño oxidativo que sufre el tejido pulmonar cuando se somete a la acción de los carcinógenos del tabaco, y a la alta mortalidad del cáncer de pulmón.

Por otra, la susceptibilidad infantil a la pulmonía resulta vinculante con el déficit plasmático de zinc, según un estudio publicado en 1999 por la conocida profesora de pediatría *Dra. Nancy Krebs*,⁶⁷ mientras que el déficit serológico de vitamina C que presenta el fumador dependiente severo, se vincula a la acción protectora de la mucosa bronquial de esta vitamina antioxidante, por su capacidad de inactivar los radicales libres de los carcinógenos, y de regular de forma precisa ciertas funciones celulares, a través de distintos mecanismos, existe en consecuencia un propicio destino intracelular alveolar de la Vitamina C circulante.⁶⁸

Luego, si hay estudios que indican la necesidad de mantener los valores normales de zinc y calcio en plasma y en orina, tanto para alcanzar en el niño el desarrollo normal de la dentición, como para evitar en el adulto mayor manifestaciones patológicas como la osteoporosis⁶⁹⁻⁷¹, habría que tener presente evitar una hipercalcemia asociada a una hipocincemia, así como un déficit de vitamina D, como factores posibles de riesgo de lesión pulmonar obstructiva y su posible evolución cancerosa.

Uno de los temas discutidos durante la I Conferencia Barcelona-Boston, sobre Cáncer de Pulmón, en enero de 2014, fue la desaparición de los bronquios, que ocurre en los pacientes con Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), y en particular en los fumadores. El profesor *James Hogg*, de la Universidad de la Columbia Británica (British Columbia), en Vancouver, Canadá; explicó que estos enfermos pueden llegar a quedarse con apenas unos pocos centenares de bronquiolos, cuando un adulto sano tiene 40 000.

La pérdida de vías aéreas había sido hasta este momento considerado inherente al envejecimiento, pero ahora se sabe que este proceso ocurre de forma más rápida e intensa en los pacientes con EPOC, y más aún si son fumadores. También, se abordó la relación entre EPOC y cáncer, dada la evidencia acumulada de que los pacientes con esta enfermedad pulmonar tienen un riesgo más elevado de desarrollar tumores.⁷² La hipoxia, como baja disponibilidad de oxígeno o falta de aire, es consecuencia probable del cuadro clínico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la desaparición de bronquiolos.

En un artículo publicado en el 2009 por el Profesor e Investigador Titular *Dr. Sergio Adrián Montero Cruz*, de la Universidad de Colima, México, se escribe: "Se ha descrito que el núcleo del tracto solitario (NTS), estructura del tallo cerebral y vía de relevo de las aferencias de los quimiorreceptores del senocuerpo carotídeo (RSCC), participa en el aumento en la retención de glucosa por el cerebro (RGC) ante una hipoxia. Es probable que en esta respuesta participe el óxido nítrico (NO) y la proteína Fos".⁷³

De lo anterior es posible afirmar que, a menor disponibilidad del dióxígeno, se restringe la incorporación celular de la glucosa al cerebro, consumidor del 20 % de toda la energía metabólica generada en el organismo.

En consecuencia el estado de hipoxia deprime la glucólisis; vía integradora principal del metabolismo, disminuye la eficiencia energética del mismo. Esto permite explicar dos resultados observacionales de la práctica médica en relación con los alcohólicos:

1. *La pérdida de la capacidad cognitiva*, que puede ser muy notable en el alcohólico crónico (más de 3 tragos de bebida fuerte o de 3 cervezas por día).
2. *La baja temperatura corporal*, es más propia del fumador dependiente (20 o más cigarrillos diarios), sin descartar los efectos de la anorexia alcohólica.

Sin embargo, en el trabajo de los profesores de la Facultad de Odontología de la Universidad de Barcelona, doctores *Manuel Puig* y *Carlos Mendieta*, se prioriza el papel de la nicotina, que por su similitud estructural con la acetilcolina, se comporta como inhibidor competitivo de este neurotransmisor, y actúa en el sistema nervioso vegetativo mediante su acción en los receptores colinérgicos. En las *dosis* de *nicotina* alcanzadas en el humo del cigarro para el fumador dependiente, hay *estimulación simpática* ganglionar, con liberación de adrenalina, noradrenalina y dopamina, provoca un *incremento* de la frecuencia cardíaca, y una intensa vasoconstricción periférica con descenso de la temperatura cutánea.⁷⁴

En relación con el primero de los dos resultados citados en el párrafo anterior, se tiene para los hombres de edad mediana, que beben al día más de 36 gramos de alcohol, equivalente a dos tragos y medio, que pueden acelerar en hasta seis años la pérdida de la memoria, según un artículo de la *Dra. Séverine Sabia* (profesora del Royal University College de Londres), que publica la revista *Neurology* 2014, January.⁷⁵

En la publicación de la Academia Estadounidense de Neurología, se indica que en cambio, no se detectaron diferencias en la memoria o la función ejecutiva en los hombres que no beben, que han abandonado el trago o que toman alcohol con moderación.⁷⁵ La hipocincemia como desreguladora de la excitabilidad neuronal, es un factor de riesgo para el sistema nervioso central también estudiado.⁷⁶

En cuanto al segundo resultado, es altamente probable que el descenso de la temperatura sea irreversible, porque la respuesta al estímulo nervioso simpático en estado de hipoxia, al recorrer el eje hipotálamo-hipófisis-tiroides-adipocito, resulta de muy baja eficiencia desacopladora de la fosforilación oxidativa en las mitocondrias del tejido adiposo pardo, ya que la hipocincemia severa (< de 5 mmoles/L de zinc) determina una muy baja presencia en sangre de leptina.⁷⁷

Un equipo de científicos descubrió una proteína denominada isocitrato deshidrogenasa (IDH1) presente en altos niveles en el cáncer pulmonar, que podría favorecer el diagnóstico no invasivo de esta enfermedad. En base a los datos obtenidos, los expertos plantean que el IDH1 se puede utilizar para detectar cáncer de pulmón en estadio 1. Sin embargo, también podría ser utilizado para detectar la fase precancerosa.⁷⁸

La IDH1 parece ser isoforma con la isocítrico deshidrogenasa, enzima principal reguladora del Ciclo de *Krebs*, lo que confirmaría la hipótesis de la relación entre la depresión de la respiración celular y la fase precancerosa en el pulmón.

CONSIDERACIONES FINALES

La data presentada contiene evidencias suficientes para inferir que la ingestión elevada de alcohol da lugar a un cuadro clínico de hipocincemia (menos de 10 μ moles/L), y a cantidades en exceso de especies reactivas del oxígeno, que determinan las disfunciones hepática y pancreática que; el hígado tiene un aprovechamiento insuficiente de la vitamina A y del ácido fólico, con pérdida de la capacidad cognitiva y depresión del sistema inmunológico. En el páncreas y en el hígado, hay una manifestación de represión de la expresión de las enzimas colagenasas, y por tanto de las glucoproteínas, y acumulación de colágeno.

La continuidad de la conducta alcohólica, produce daño oxidativo en los tejidos del páncreas y del hígado, con presencia de fibrosis difusa en esos órganos. Que el consumo excesivo de alcohol y la aspiración continuada del humo del tabaco, desplazan de forma extrema la homeostasis del zinc hacia una hipocincemia muy baja (menos de 5 μ moles/L, y a niveles muy altos de especies reactivas del oxígeno. Se produce la represión de la expresión de IL-10 en los pulmones, hay inflamación en este tejido, y daño oxidativo en el tejido alveolar, por presencia de fibrosis; esto facilita la manifestación de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, y se potencia el desarrollo de cáncer pulmonar.

La asociación entre los procesos inflamatorios en hígado, páncreas y pulmón y las alteraciones en la homeostasis del zinc, es vinculante a través, de los eventos patológicos comunes, producción en exceso de especies reactivas del oxígeno y la manifestación de estrés oxidativo.

Se recomienda, ampliar la base de datos en relación con la relación hipocincemia-hipercalcemia idiopática en presencia de procesos inflamatorios con manifestación de estrés oxidativo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. J Am Coll Nutr. 2009;28:257-65.
2. Prasad AS. Discovery of human zinc deficiency: 50 years later. J Trace Elem Med Biol. 2012;26:66-9.
3. Díaz García CM, Álvarez González JL. Aspectos fisiológicos del catión cinc y sus implicaciones cardiovasculares. Rev Cubana Invest Bioméd. 2009 Jun [citado 07 Ago 2014];28(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200002&lng=es.
4. Hess SY, Peerson JM, King JC, Brown KH. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. Food Nutr Bull. 2007;28:403S-29S.
5. Pérez Cantero A. Zinc y rendimiento deportivo. Revista Digital Buenos Aires. 2007 [citado 12 Mar 2012];12(113). Disponible en: <http://www.efedeportes.com>
6. Hambidge KM, Miller LV, Westcott JE, Sheng X, Krebs NF. Zinc bioavailability and homeostasis. Am J Clin Nutr. 2010;91:1478S-83S.
7. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc. Washington, DC: National Academy Press. 2001:82-109;442-8.
8. Ikeda M, Ikui A, Komiyama A, Kobayashi D, Tanaka M. Causative factors of taste disorders in the elderly and therapeutic effects of zinc. J Laryngol Otol. 2008;122(2):155-60.

9. McDaid O, Stewart-Knox B, Parr H, Simpson E. Dietary zinc intake and sex differences in taste acuity in healthy young adults. *J Hum Nutr Diet.* 2008;20(2):103-10.
10. Stewart-Knox BJ, Simpson EE, Parr H. Taste acuity in response to zinc supplementation in older Europeans. *Br J Nutr.* 2008;99(1):129-3.
11. Hernández Triana M, Porrata Maury C, Jiménez Acosta S, Rodríguez Suárez A, Carrillo Farnés O. Recomendaciones nutricionales para la población cubana, 2008 Estudio multicéntrico. *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2009 Jun [citado 07 Ago 2014];28(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200001&lng=es.
12. Cousins RJ. Gastrointestinal factors influencing zinc absorption and homeostasis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2010;80:244-8.
13. Cao J, Bobo JA, Liuzz JP, Cousins RJ. Effects of intracellular zinc depletion on metallothionein and ZIPS transporter expression and apoptosis. *J Leukoc Biol.* 2007;70(4):559-66.
14. Lichten LA, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annu Rev Nutr.* 2009;29:153-76.
15. Hambidge KM, Miller LV, Krebs NF. Physiological requirements for zinc. *Int J Vitam Nutr Res.* 2011;81:72-8.
16. Ferrer Arrocha M, Rodríguez Fernández C, González Pedroso MT, Díaz Dehesa MB, Núñez García M. Obesidad, hipertensión y tabaquismo: señales ateroescleróticas tempranas en adolescentes de la secundaria básica "Guido Fuentes". *Rev Cubana Invest Bioméd.* 2009 Jun [citado 07 Ago 2014];28(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000200006&lng=es.
17. Pinilla J, González B, Barber P, Santana Y. Smoking in young adolescents: an approach with multilevel discrete choice models. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56:227-32.
18. Ortiz S, Peña D, Ortiz S, Sánchez R. Consumo de tabaco de los estudiantes de secundaria de Córdoba. *Enferm Clínica.* 2003;13:154-8.
19. Wong MM, Klinge RS, Price RK. Alcohol, tobacco, and other drug use among Asian American and Pacific Islander Adolescents in California and Hawaii. *Addict Behav.* 2004;29:127-41.
20. Zapata LB, Forthofer MS, Eaton DK, Brown KM, Bryant CA, Reynolds ST, et al. Cigarette use in 6th through 10th grade: The Sarasota County Demonstration Project. *Am J Health Behav.* 2004;28:151-65.
21. Mowery PD, Farrelly MC, Haviland L, Gable JM, Wells HE. Progression to established smoking among US youth. *Am J Public Health.* 2004;94:331-7.
22. Van der Bree MB, Whitmer MD, Pickworth WB. Predictors of smoking development in a populationbased sample of adolescents: a prospective study. *J Adolesc Health.* 2004;35:172-81.

23. Zayas Mujica R, Cabrera Cárdenas U, Simón Cayón D. Drogas de abuso. De la embriogénesis a la adolescencia. Rev Cubana Farm. 2006 [citado 14 Mar 2007];40(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/far/vol40_2_06/far11206.htm
24. Suárez Lugo N. Paradojas, controversias, discurso y realidad del tabaquismo en Cuba. Rev Cubana Salud Pública [revista en la Internet]. 2011 Mar [citado 2014 Ago 07];37(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000100010&lng=es
25. González Menéndez R. El uso no social de alcohol como factor de riesgo oncológico. Rev Cubana Salud Pública. [citado 07 Ago 2014];37(5). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662011000500016&lng=es .
26. Aragón C, Miguel M, Correa M, Sanchis-Segura C. Alcohol y Metabolismo Humano. Adicciones (España). 2002;14(Suppl1):23-42.
27. Cardellá Rosales L, Hernández Fernández R. Bioquímica Médica. La Habana: ECIMED. 1999;Tomo IV:1259-61.
28. Krebs NF. Update zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. Ann Nutr Metab. 2013;62 (Suppl 1):19-29.
29. Manzano Cruz E, Céspedes Miranda E, García Piñeiro JC. Estado antioxidante de daño oxidativo de una población de ancianos de Las Tunas. Rev Cubana Invest Biomed. 2004;23(2):92-7.
30. Mohammad MK, Zhou Z, Cave M, Barve A, McClain CJ. Zinc and liver disease. Nutr Clin Pract. 2012;27:8-20.
31. Pitchumoni CS, Rabel NM, Shah R. Factors influencing mortality in acute pancreatitis, can we after then? J Clin Gastroenterol. 2005;39:798-814.
32. Waugh N, Royle P, Craigie I. Screening for cystic fibrosis-related diabetes: a systematic review. 2012. In: NIHR Health Technology Assessment programme: Executive Summaries. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2003-. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97270/>
33. Malfroot A, Dab I. New insights on gastro-oesophageal reflux in cystic fibrosis by longitudinal follow up. Arch Dis Child. 1991;66(11):1339-45.
34. Chmiel JF, Konstan MW. Anti-inflammatory medications for cystic fibrosis lung disease: selecting the most appropriate agent. Treat Respir Med. 2005;4(4):255-79.
35. Abdulhamid I, Beck FW, Millard S, Chen X, Prasad A. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2008;43:281-7.
36. Maqbool A, Schall JL, Zemel BS, García-España JF, Stallings VA. Plasma zinc and growth status in preadolescent children with cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006;43:95-101.

37. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica: mecanismos moleculares y celulares. *Eur Respir J*. 2004;5(2):76-95.
38. Devereux G. ABC of chronic obstructive pulmonary disease. Definition, epidemiology, and risk factors. *BMJ*. 2006;332:1142-44.
39. Hess SY, Lonnerdal B, Hotz C, Rivera JA, Brown KH. Recent advances in knowledge of zinc nutrition and human health. *Food Nutr Bull*. 2009;30(1 Suppl):S5-S11.
40. González Menéndez R. Epidemiología, Clínica y Terapéutica del Alcoholismo para el Médico de Familia. En: *Alcoholismo, Abordaje Integral*. Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2004.
41. De la Cruz Fornaguera Y, Barnes Domínguez JA. Tabaquismo y enfermedad arterial periférica. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascolar*. 2013 [citado 13 Mar 2014];14(1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/ang/vol14_1_13/angio05113.htm
42. Allen C. *Es fácil dejar de fumar si sabes cómo*. Madrid: Ed. Espasa Calpe; 1996.
43. Upadhy S, Tirumalai S, Boyd MR, Mont T, Ravindranath Y. Cytochrome P450 2E (CYP2E1) in brain constitutive expression, induction by ethanol and localization by fluorescence in situ hybridation. *Arch Biochem Biophys*. 2000;373:23-4.
44. Hu Y, Injelman-Sundberg M, Lindros KO. Induction mechanism of cytochrome P450 2E1 in the liver: Interplay between ethanol treatment and starvation. *Biochem Pharmacol*. 1995;50:155-65.
45. Song BJ, Cederbaum AI. Ethanol inductible cytochrome P450 (CYP2E1). *Biochemistry, molecular biology and clinical relevance: 1996 Up date*. *Alcohol Clin Ex Res*. 1996;20:133A-46A.
46. Mathews CK, Van Holde KE, Ahern KG. *Biochemistry*. 5th ed. San Francisco: Benjamin and Cummings; 2010.
47. Nelson David L, Cox Michael M. *Lehninger: Principios de Bioquímica*. 5ª ed. Traductor Claudi M. Cuchillo. Barcelona: Ediciones Omega; 2009.
48. Thurman RG, Handler JA. New perspectives in catalase-dependent ethanol metabolism. *Drug Metab Rev*. 1989;20:679-88.
49. López-Terradas Couise JM. Introducción al estudio de las enfermedades peroximales. *Revista de Neurología*. 1999;28 (Suppl 1):834-7.
50. Morón Rodríguez FJ. *Farmacología Clínica*. La Habana: ECIMED; 2009.
51. Siles Eva, Martínez Esther. Mecanismos moleculares de la hipoxia. Proyecto del Grupo Estrés Celular y Edad. Universidad de Jaén, Comunidad Autónoma de Andalucía, España. *Diario Salud Net*. 2013 Oct 3.
52. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Tetser J, et al. Free radical and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*. 2007;39:44-54.

53. Müller-Esterl W. Bioquímica, Fundamentos para Medicina y Ciencias de la Vida. Barcelona: Editorial Reverté; 2008.
54. Cáceres Diéguez A. Las vitaminas en la nutrición humana. Santiago de Cuba: Editorial Oriente. 2000:50-5, 71-85.
55. El Manual de Merck. 11ª ed. Madrid: Editorial Elsevier España S.A. 2007;Tomo I:28-31, 36-8, 58-9.
56. Lieber CS. Relationships between nutrition, alcohol use, and liver disease. Alcohol Res Health. 2003;27:220-31.
57. Croft KD, Puddey IB, Rakic V, Abu-Amsa R, Dimmitt SB, Beilin LJ, et al. Oxidative susceptibility of low-density lipoproteins Influence of regular alcohol use. Alcohol Clin Exp Res. 1996;20(6):980-4.
58. Puddey IB, Croft KD, Abdu-Amsa Caccetta R, Beilin LJ. Alcohol, free radicals and antioxidants. Novartis Found Symp. 1998;216:51-62.
59. Lugli AK, Carli F, Phil M, Wykes L. The importance of Nutrition Status Assessment: The Case of Severe Acute Pancreatitis. Nutrition Reviews. 2007;85(79):329-34.
60. Chagoya de Sánchez V, Suárez-Cuenca JA, Hernández-Muñoz R. Nuevo fármaco para el tratamiento de la cirrosis. Gaceta Médica de México. 2007;143(1):44-50.
61. Cotran RS, Kumar V, Robbins SL. Patología Estructural y Funcional.7ª ed. McGraw-Hill Interamericana de España, S.A. Madrid. 2010:1138-40.
62. Gisbert Calabuig JA, Villanueva Cañadas E. "Monóxido de carbono". En: Medicina legal y toxicología. Barcelona: Editorial Masson; 2004.
63. Ryoza E. Heterogeneous Response Patterns of Alveolar Macrophages from Patients with Lung Cancer by Stimulation with Interferon- γ (en inglés). Japanese Journal of Clinical Oncology. 2000;30:295-300.
64. Fong KM, Sekido Y, Gazdar AF, Minna JD. Lung cancer. 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications. Thorax (BMJ Publishing Group Ltd.). 2003;58(10):892-900.
65. Retamales. Amplification of inflammation in emphysema and its association with latent adenoviral infection. Am J Respir Crit Care Med. 2001;164:469-73.
66. Karahalil B, Hogue BA, De Souza-Pinto NC, Bohr VA. Base excision repair capacity in mitochondria and nuclei: tissue-specific variations. The FASEB Journal. 2002;16:1895-902
67. Hambidge M, Krebs N. Zinc, diarrea y pulmonía. J Pediatr. 1999;135: 661-4.
68. Britton JR. Dietary antioxidant vitamin intake and lung function in the general population. Am. J. Respir Crit Care Med. 1995;151:1383-7.
69. Kimura M, Nishida I, Tofani I, Kojima Y. Effect of calcium and zinc on enchondral ossification in mandibular condyle of growing rats. Dentistry in Japan. 2004;40:106-14.

70. Traboulsie A, Chemin J, Chevalier M, Quignard F, Nargeot J, Lory P, et al. Subunit-specific modulation of T-type calcium channels by zinc. *J Physiol*. 2007, 578:159-71.
71. Ramírez Esteva OE, Cutiño Clavel I, Núñez Bourón AI, Ley López LR. Alteraciones en el metabolismo del calcio y el zinc asociadas a la presencia de daño óseo trabecular. *Portales Médicos*. 2013 [citado 13 Mar 2014]; VIII(9). Disponible en: http://www.portalesmedicos.com/revista/vol08_n09.htm
72. Hogg J. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tabaquismo y cáncer. I Barcelona-Boston Lung Conference, Barcelona; 2014.
73. Lemus Vidal M, Montero Cruz SA, Cadenas Freixas JL, Luquín de Anda S, García Estrada J, de Álvarez-Buylla RE. Participación del óxido nítrico, proteína Fos y el tallo cerebral en la retención de glucosa encefálica durante la hipoxia. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2009 Dic [citado 07 Ago 2014];28(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002009000400002&lng=es.
74. Puig M, Mendieta C. El tabaco: un factor de riesgo en la enfermedad periodontal. *Periodoncia*. 1998;8(1):241-54.
75. Sabia S, Elbaz A, Britton A, Bell S, Dugravot A, Shipley M, et al. Alcohol consumption and cognitive decline in early old age. *Neurology*. 2014 [citado 13 Mar 2014]. Disponible en: www.neurology.org/content/early/2014/01/15/WNL.0000000000000063.abstract?sid=2572be4b-7b61-4a32-9d6d-da1a1d23a899
76. Aedo F, Delgado R, Wolff D, Vergara C. Copper and zinc as modulators of neuronal excitability in a physiologically significant concentration range. *Neurochem Internat*. 2007;50:591-600.
77. Maritzoros CS, Prasad AS, Berck FW, Grabowski S, Kaplan J, Adair C, et al. Zinc may regulate serum leptin concentrations in Humans. *J Am Coll Nutrition*. 1998;17(3):270-5.
78. Hallan posible marcador no invasivo para detectar cáncer de pulmón. *Clinical Cancer Research*; septiembre 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0046.).

Recibido: 7 de marzo de 2015.

Aprobado: 16 de marzo de 2015.

Osmay E. Ramírez Esteva. Departamento de Ciencias Fisiológicas. Facultad de Medicina No. 1. Santiago de Cuba, Cuba.
Correo electrónico: leyco@medired.scu.sld.cu