

## TRABAJOS ORIGINALES

### I. INFLUENCIA DE LA ADMINISTRACION DE HIERRO SOBRE EL CINCO Y EL COBRE EN PERROS CON CONDUCTOS PANCREATICOS LIGADOS

E. Y. Sottano de Russo

O. L. Marsano

A. Ortiz de Katona

L. Guidone

Cátedra de Química Biológica.

E. Cassone

F. Cantón

J. Buines

Instituto de Cirugía Experimental.

Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo, Mendoza, Argentina.

#### RESUMEN

En este trabajo se estudian las variaciones del cinc, cobre y hierro en suero de perros controles y con ligaduras pancreáticas. El cobre y el cinc se determinaron en suero por espectrofotometría de absorción atómica, después de administrar a los animales de ambas series una dosis de hierro como  $\text{SO}_4\text{Fe} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$  ( $\text{pH} = 7$ ).

El hierro del plasma se determinó por la técnica del Comité Internacional de Hematología.

Se hizo el estudio estadístico con una probabilidad de 95 %.

El cinc aumentó significativamente en el suero a la 1ª hora, acompañando en su trayectoria al aumento de la sideremia. El cobre no experimentó modificaciones.

La sideremia aumentó significativamente a la 1ª hora después de la dosis de hierro.

#### SUMMARY

The variation of serum zinc, copper and iron was studied. An iron dose was given through a catheter inserted in the stomach to a group of dogs undergoing pancreatic duct ligation.

Blood samples were collected from a catheter inserted in the carotid before and after iron administration.

We observed a significant increase in serum zinc and plasma iron one hour after giving the iron dose, in the group of dogs with ligated pancreatic ducts.

Serum copper remained unchanged.

Existe una estrecha vinculación entre los metabolismos del hierro, del cobre y del cinc.

Recientes estudios consideran que el cinc protege al organismo de la acción tóxica del hierro que ha perdido su ubicación normal, que se ha

descompartamentalizado.<sup>(1)</sup> El cobre, a su vez, está directamente ligado al metabolismo del hierro, por su capacidad ferroxidásica a través de la ceruloplasmina, por la influencia sobre la movilización del hierro de los tejidos, etc.<sup>(2)</sup>

Hay autores que consideran que la secreción exocrina del páncreas contiene un efecto inhibidor sobre la absorción del hierro.<sup>(3, 4)</sup>

Ya desde 1931, Taylor y col.<sup>(5)</sup> observan el aumento del hierro depositado en gatos pancreatetectomizados para producir diabetes. En 1950 se observa mayor depósito del hierro en los órganos de animales con ligadura pancreática, atribuyéndose a mayor absorción.<sup>(6)</sup> En 1955, en pancreatitis inducida por D-L-etionina, se observa aumento de la absorción y del depósito.<sup>(7)</sup> En 1966, Biggs y Davis<sup>(8)</sup> hallaron, en asas de intestino delgado, disminución de la captación del hierro por agregado de extractos pancreáticos. También se observa aumento de la absorción y del depósito hepático en pacientes con pancreatitis,<sup>(9)</sup> fibrosis quística,<sup>(10, 11)</sup> etc. Los hallazgos de los autores son contradictorios. Hace pocos años, Murray y Stein,<sup>(12)</sup> y otros autores llegaron a negar esta acción pancreática, y si se revisan las razones que avalan esta negación, no son del todo concluyentes. Por otra parte, nosotros, en trabajos anteriores hechos en ratas con resección de 90 % del páncreas, observamos aumento de la absorción, mientras que en ensayos realizados con pancreatina no se modifica la absorción del hierro, en ratas anémicas, que otros autores publican.<sup>(13, 14)</sup>

Teniendo en cuenta algunas de estas consideraciones señaladas, realizamos este trabajo para:

- 1) Establecer las posibles modificaciones de la concentración del cinc y cobre séricos después de administrar dosis de hierro a perros con conductos pancreáticos ligados y en controles.
- 2) Determinar la influencia de la ligadura pancreática sobre la curva de absorción del hierro.
- 3) Hallar los valores de diferentes parámetros de hierro en suero.

## MATERIAL Y METODOS

Se trabajó con perros sanos, no anémicos (promedio Hb: 17,25 g %; Hto: 51 %), 9 contro-

les y 9 ligados, de peso promedio 16 kg, alimentados con dieta común de laboratorio y con 12 horas de ayuno antes de la operación. Se hizo la cirugía utilizando la siguiente técnica: se anestesiaron los perros con pentotal sódico al 20 %, se administró flaxedil, regulando la dosis de acuerdo con el peso de los animales, y finalmente se les administró una ampolla de atropina. Se trabajó con respiración asistida en condiciones de asepsia para cirugía, se realizó incisión media abdominal, se ligaron los conductos pancreáticos, se extrajo jugo duodenal para determinar el pH y tripsina y poder descartar la posible presencia de conductos pancreáticos aberrantes. Se hizo gastrostomía dejando un catéter por donde se administró el hierro a las 48 horas ( $\text{SO}_4\text{Fe} \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ ) pH = 7 a razón de 60 mg por perro. La sangre se obtiene por cateterización de la carótida.

Se despertaron finalmente los animales después de la intervención quirúrgica mediante la administración de una ampolla de prostigmin.

En los controles se realizó operación simulada, colocando los catéteres como se ha señalado, abriendo el abdomen, pero sin ligar.

Se hicieron las determinaciones siguientes, en ayunas y después de administrar el hierro a las 1ª, 2ª y 3ª horas: hierro plasmático por el método de Bothwell y Mallett,<sup>(15)</sup> hemoglobina y hematócrito por métodos corrientes de laboratorio, la tripsina por licuación de la gelatina y el pH por método potenciométrico. El cobre se determinó en suero por espectrofotometría de absorción atómica al igual que el cinc.<sup>(16)</sup> La TIBC, por el método del Comité Internacional de Standardización de técnicas hematológicas.<sup>(17)</sup> Todos los análisis se hicieron por duplicado.

Para la confrontación entre los promedios de las series se hizo el ensayo "t" con una probabilidad de 95 %.

## RESULTADOS

Los resultados aparecen en la tabla I y se representan gráficamente en la figura 1.

TABLA I  
Hierro, cobre y cinc, en perros con conductos pancreáticos ligados

| Horas     | Cinc $\mu\text{g} \%$   |                              |                  |                            |
|-----------|-------------------------|------------------------------|------------------|----------------------------|
|           | 0                       | 1                            | 2                | 3                          |
| Controles | 64,6 $\pm$ 34,7         | 33,0 $\pm$ 3,3<br>P < 0,05   | 59,0 $\pm$ 28,8  | 25,8 $\pm$ 5,3<br>P < 0,05 |
| Ligados   | 86,2 $\pm$ 15,8         | 169,0 $\pm$ 46,2             | 91,2 $\pm$ 19,8  | 68,8 $\pm$ 13,4            |
| Horas     | Hierro $\mu\text{g} \%$ |                              |                  |                            |
|           | 0                       | 1                            | 2                | 3                          |
| Controles | 128,9 $\pm$ 16,6        | 142,9 $\pm$ 18,2<br>P < 0,05 | 153,7 $\pm$ 20,9 | 148,6 $\pm$ 18,5           |
| Ligados   | 112,1 $\pm$ 11,3        | 167,8 $\pm$ 29,3             | 149,5 $\pm$ 22,8 | 157,1 $\pm$ 21,4           |
| Horas     | Cobre $\mu\text{g} \%$  |                              |                  |                            |
|           | 0                       | 1                            | 2                | 3                          |
| Controles | 54,2 $\pm$ 2,5          | 57,7 $\pm$ 7,1               | 45,6 $\pm$ 3,7   | 48,2 $\pm$ 3,9             |
| Ligados   | 53,0 $\pm$ 4,7          | 51,6 $\pm$ 3,9               | 49,7 $\pm$ 4,3   | 44,6 $\pm$ 3,6             |

Promedio  $\pm$  error estándar.  
P < 0,05: entre controles y ligados.



# HIERRO PLASMÁTICO, COBRE Y CINC SÉRICOS EN PERROS CON CONDUCTOS PANCREÁTICOS LIGADOS Y EN CONTROLES

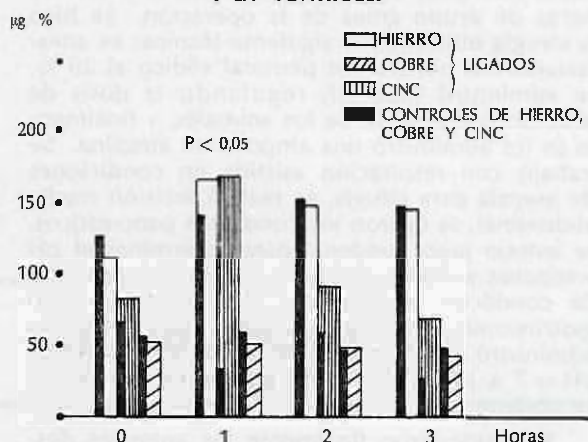


Figura 1

## DISCUSION

El cinc aumenta significativamente a la 1ª hora después de la administración del hierro, en perros con conductos pancreáticos ligados, acompañando la trayectoria de elevación de la sideremia, hecho que no hemos encontrado descrito en la literatura.

Este aumento del cinc en suero después de la administración del hierro, podría atribuirse a su movilización desde el páncreas, importante depósito del cinc en el organismo como recambio metabólico muy activo, detectable solamente en los perros con conductos pancreáticos ligados, mientras que los controles probablemente lo perderían por intestino. Este sería un efecto protector del cinc en el organismo como consecuencia de la acción tóxica del hierro descompartmentalizado,<sup>(2)</sup> es decir cuando el hierro administrado todavía no se ha unido a las proteínas portadoras y a las de depósito. Esto abre un interrogante para estudios posteriores.

Se observan diferencias significativas ( $P < 0,05$ ) al comparar los promedios de la elevación de la

sideremia máxima de cada serie con respecto a su valor inicial y además entre las series, computando las diferencias entre el valor en ayunas y el mayor promedio obtenido. La saturación y la UIBC (capacidad insaturada de unión del hierro del plasma) mostraron diferencias significativas entre las series, suponiendo que podrían deberse a mayor absorción del hierro o a un menor clearance por parte de los ligados. Si estos valores fueran computables a un aumento de absorción, estamos sosteniendo la presencia de un inhibidor pancreático y coincidiríamos con varios autores que lo sostienen.<sup>(3, 4, 9)</sup>

Los hallazgos obtenidos por nosotros nos sugieren futuras determinaciones de hierro tisular, turnover, ferritinas plasmáticas, etc., en perros con conductos pancreáticos ligados, lo que nos permitiría reafirmar nuestros resultados.<sup>(18, 19)</sup>

En nuestras condiciones experimentales el cobre del suero no se modifica después de la dosis de hierro administrada.

La tripsina disminuyó significativamente en el jugo intestinal de los perros ligados como era de prever, aunque a veces se detectaron pequeñas variaciones dentro del error estadístico, lo que indicó ausencia de secreción pancreática en duodeno después de la ligadura. El pH disminuyó al no llegar las secreciones alcalinas al intestino.

## CONCLUSIONES

Administrando hierro a perros con conductos pancreáticos ligados se observa:

- 1) El cinc aumenta significativamente en el suero a la 1ª hora, acompañando en su trayectoria al aumento de la sideremia, y se mantiene en valores altos hasta la 3ª hora.
- 2) El cobre no experimenta modificaciones en nuestras condiciones experimentales.
- 3) Hay un aumento significativo de la sideremia a la 1ª hora después de la dosis de hierro, es decir un aumento de las curvas de absorción.

## BIBLIOGRAFIA

1. Willson, R. L.: "Iron, zinc, free radicals and oxygen in tissue disorders and cancer control". En: Porter, R.; Fitz Simons, D. W. (Eds.). Iron Metabolism. p. 1. 14-1977. Elsevier, Amsterdam.
2. Aisen, P.; Brown, E. B.: "The iron-binding function of transferrin in iron metabolism". Seminars in Hematology, vol. 14, n°1, 1977.
3. Callender, S. T.: "Digestive absorption of iron". En: Gross, F., editor: Iron Metabolism, an International Symposium, Berlín, 1964. Springer Verlag, p. 89.
4. Dietze, F.: "Inhibition of iron absorption by pancreatic extracts". Lancet, 1970, 1, 424.
5. Taylor, J.; Stiven, D., y Reid, E. W.: "Hemochromatosis in a depancreatized cat". J. Path. Bact., 1931, 34, 793-797.
6. Kinney, J. D.; Finch, C. A.; Kaufman, N.; Hegsted, M., y Parlington, P. F.: "The relationship of the pancreas to the absorption of iron". Amer. J. Path., 1950, 26, 746.
7. Kinney, T. D.; Kaufman, N., y Klavins, J.: "Effect of ethionine-induced pancreatic damage on iron absorption". J. Exp. Med., 1955, 102, 151-156.
8. Biggs, J. C.; Davis, A. E.: "The exocrine pancreas and iron absorption". Aust. Ann. Med., 1966, 15/1, 36-39.
9. Davis, A. E., y Badenoch, J.: "Iron absorption in pancreatic disease". Lancet, 1962, 2, 6-8.
10. Tonz, O.; Weiss, S.; Strahm, H. W., y Rossi, E.: "Iron absorption in cystic fibrosis". Lancet, 1965, 1, 1096.
11. Miyamori, A.; Takebe, T.; Yamagata, S.: "Clinical evaluation of iron metabolism in pancreatic disease". Tohoku J. Exp. Med., 1976, 118, 159.
12. Murray, M. J., y Stein, N.: "Does the pancreas influence iron absorption". Gastroenterology, 1966, 51, 694.
13. Murray, M. J., y Stein, N.: "Effect of pancreas extract on Fe<sup>59</sup> absorption by anemic rats". J. Lab. Clin. Med., 1967, 70, 361-364.
14. Sottano de Russo, Eglantina Y.; Itoiz, J.; Arroyo, N.: "Efecto de la pancreatina sobre la absorción y depósito del hierro en ratas anémicas". Rev. ABA, 1972, 37, 105-113.
15. Bothwell, T. H.; Mallett, B.: "The determination of iron in plasma or serum". Biochem. J., 1955, 59, 599-602.
16. Parker, M.; Humoller, F. L.; Mahler, D. J.: "Clinical methods for atomic absorption spectroscopy". Clin. Chem., 1967, 13, 40.
17. International Committee for Standardization in Hematology: "The measurement of total and unsaturated iron - Binding Capacity in serum". Brit. Journal of Haematology, 1970, 38, 281-287.
18. Thiel, Elizabeth C.; Sayers, D. E.; Brown, M. A.: "Similarity of the structure of Ferritin and Iron-Dextran (Imferon). Determined by extended X-ray absorption fine structure analysis". J. Biol. Chem., 1979, 254, 8132-8134.
19. Ito, H.; Takagi, Y.; Ando, Y., y col.: "Serum ferritin levels in patients with cervical cancer". Obstet. Gynecol., 1980, 55, 358-362.