

Intoxicación por zinc

Loreto Martín-Navarro, Rocío Falcón-Roca, María Hernández-García, Paula Reyes-Suárez, Iballa Jiménez-Cabrera, Daniel Martínez-Martínez, Candelaria Martín-González, Lucía Romero-Acevedo, Emilio González-Reimers.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario de Canarias, La Laguna, Tenerife. Islas Canarias, España.
Facultad de Medicina, Universidad de Laguna, La Laguna, Tenerife. Islas Canarias, España.

Correspondencia: Emilio González-Reimers, egonrey@ull.es

Recibido: 11-noviembre-2016, revisado: 19-diciembre-2016, aceptado 22-diciembre-2016

Resumen

Intoxicación por zinc

El zinc es un elemento esencial, necesario para numerosos procesos biológicos. Abunda en muchos tipos de alimento por lo que su déficit es difícil que se produzca si se consume una dieta equilibrada. La intoxicación puede ocurrir por diversas vías: inhalación, por consumo de bebidas o por ingesta. La ingesta crónica de 50-60 mg de zinc/día puede provocar dolor abdominal, náuseas, vómitos y ocasionalmente pancreatitis, especialmente si se acompaña de un aporte inadecuado de cobre. Es precisamente esta circunstancia, es decir, la ingesta de suplementos de zinc puro lo que puede generar cuadros de intoxicación similares al que describimos en una paciente de 77 años que acude por vómitos biliosos, confusión, dolor epigástrico e hiporexia, con una gastritis severa documentada histológicamente en la que no se encontró proceso desencadenante salvo la costumbre de la paciente de consumir zinc en forma de suplementos a dosis mínimas de 56 mg. Este caso puede ilustrar, en ese sentido el peligro que conlleva la toma indiscriminada de complejos vitamínicos y productos similares, generalmente adscritos a la “medicina natural”.

Palabras clave: zinc toxicidad, gastritis crónica, pancreatitis, multivitaminas, suplementos minerales.

Summary

Zinc poisoning

Zinc is an essential trace element that acts as cofactor of more than one hundred enzymes, most of them involved in DNA synthesis, RNA synthesis and antioxidative mechanisms. Dietary supply is usually easily provided given the abundance of this element both in vegetable and animal sources. Intoxication is rarely reported and may occur via inhalation (metal fume fever) or by ingestion either of drinks containing zinc salts or by the ingestion of zinc supplements. This last source may be especially dangerous because toxicity of zinc is

related to copper deficiency. This may occur when only-zinc containing supplements are consumed. Even the chronic consumption of 50-60 mg zinc may lead to a clinical picture defined by abdominal cramps, nausea, vomiting, eventually diarrhea and pancreatic inflammation, as happened in a 77-year-old patient who was recently attended in our unit. After thoroughly evaluation no reason was found for protracted severe chronic gastritis besides the consumption since several months ago of at least 56 mg zinc in addition to dietary supply. It is important to keep in mind that over the counter consumption of multivitamins and similar products related to “natural medicine” may lead to situations similar to that described in this manuscript.

Keywords: zinc toxicity, chronic gastritis, pancreatic inflammation, multivitamins, elemental supplements.

Introducción

El zinc es un elemento esencial. En el adulto existen aproximadamente 2-3 g de zinc, siendo las necesidades diarias del 0.1% de esta cantidad [20]. Es cofactor de centenares de enzimas, muchos de ellos involucrados en la replicación del DNA y en la transcripción del mismo a RNA-mensajero, jugando por eso un papel importante en el crecimiento, la división celular, la cicatrización, la respuesta inmune y la síntesis proteica [8]. Otros aspectos esenciales del metabolismo del zinc son su función como antioxidante, ya que forma parte de enzimas como la superóxido-dismutasa (SOD) tanto citosólica como mitocondrial, y su papel en la sinaptogénesis, neurotransmisión y neuronogénesis [3,4,5]. En este sentido es imprescindible para el aprendizaje, la memoria, y la potenciación a largo plazo de las neuronas de la región CA-3 del hipocampo, actuando en la sinapsis de las fibras musgosas sobre estas neuronas [12].

El zinc abunda en muchos tipos de alimento, particularmente en mariscos, algunos frutos secos y diversas carnes (res, cerdo, cordero, pato). En cambio son relativamente pobres los vegetales, algunos peces como el salmón o el atún, e incluso

ciertas carnes como la pechuga o el hígado de pollo [20]. Por eso es difícil contraer un déficit de zinc si se consume una dieta equilibrada, aunque es posible lograrlo si se consume una dieta estrictamente vegetariana o si la única carne que se ingiere es la de pollo [14]. Aún así, las manifestaciones del déficit de zinc nunca serían completas, aunque pueden afectar al sistema inmune. La cantidad de calcio en la dieta, y varios productos vegetales como fibra o fitatos inhiben la absorción de zinc. Por eso la biodisponibilidad del zinc si se consume una dieta occidental media es del 20-30% [6].

Toxicidad del Zinc

El objetivo de este estudio es analizar la clínica relacionada con el exceso de zinc. Nos centraremos en la presente revisión, en las manifestaciones clínicas que se observan en el individuo adulto.

La intoxicación por zinc puede ocurrir por diversas vías y generar alteraciones clínicas diferentes.

a) *Por inhalación.* La inhalación de zinc puede producirse en la industria del galvanizado, soldaduras y tintes, y genera un cuadro clínico grave denominado fiebre del metal, que puede complicarse con distress respiratorio [2], siendo especialmente tóxico el cloruro de zinc. La inhalación de óxido de zinc en cuantía superior a 500 microgramos/m³ se caracteriza clínicamente por la aparición de fatiga, sensación distérmica, fiebre, mialgias, tos, disnea, leucocitosis, sed, sabor metálico y aumento de la salivación. La formación de óxido de zinc tiene lugar cuando se supera la temperatura de fusión del zinc (908°). A esa temperatura el zinc se combina con el oxígeno y puede ser inhalado. En esta enfermedad, la capacidad vital, capacidad residual funcional y la difusión se alteran, aunque el incremento de la resistencia al flujo y la disminución de la distensibilidad y capacidad pulmonar total se recuperan tras 72 horas [10]. Su patogenia parece tener relación con el aumento de neutrófilos pulmonares inducidos por el estrés oxidativo [9-12-15].

b) Es posible también la *intoxicación accidental por consumo de bebidas* con alto contenido en zinc, lo que genera un cuadro agudo marcado por dolor abdominal, vómitos, diarrea y tenesmo con ingestas de 325-650 mg [20].

c) *Intoxicación por dieta o suplementos.*- Aunque teóricamente podrían bastar 2-3 mg diarios de zinc para subvenir las necesidades metabólicas, la "Food and Nutrition Board" recomienda para hombres 11 mg y para mujeres, 8 mg diarios y la agencia europea Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung y Schweizerische Vereinigung für Ernährung (DACH) recomienda 10 mg para hombres y 7 mg para mujeres. [20]. Dado que la biodisponibilidad del zinc en los alimentos oscila alrededor del 20-30% [6], en general no se recomienda superar los 20 mg/día, siempre que además la ingesta de cobre

sea la necesaria para que se mantenga una relación Zn/Cu de 10-12. Eso obedece a que el exceso de zinc compite con el cobre y lo desplaza de vías metabólicas importantes. Algunos autores conceden mayor importancia a la relación zinc/cobre en la dieta que a la cantidad absoluta de zinc [18,21]. Teniendo presente el contenido zinc en la dieta (por ejemplo, un plato de ostras –el alimento más rico en zinc- proporcionaría un aporte de 15 mg de zinc), no es fácil que se llegue a una situación de intoxicación crónica de zinc por la dieta, pero sí es posible si a la dieta se le suma, de forma crónica, el consumo de suplementos de zinc en altas cantidades. De hecho, el conocimiento actual al respecto señala que si el principal factor involucrado en el déficit de zinc es la dieta, son los suplementos los responsables de su toxicidad. En primer lugar, la biodisponibilidad del zinc en estos suplementos es alrededor del 95%, y en segundo lugar, con frecuencia, estos suplementos carecen de cobre. Aunque el margen de seguridad en relación con la ingesta de zinc es amplio - se ha descrito ingestas mantenidas de más de 100 mg durante meses sin haber provocado síntoma alguno-, se desconoce el margen de seguridad de la relación cobre/zinc de la dieta. La ingesta aguda de 225-450 mg de zinc puede producir vómitos [1] y con 570 mg de zinc se ha reportado también vómitos intensos treinta minutos después de haberlos ingerido, en forma de gluconato [11]. Se ha visto que la ingesta crónica de zinc puede llevar a alteraciones cuando se supera el triple de la dosis recomendada de 15mg. Por ejemplo, tras la ingesta de 60 mg de zinc durante varias semanas se encontraron alteraciones de la SOD [7]. Esto obedece a que la actividad de la superóxido dismutasa es dependiente también del cobre, por lo que, paradójicamente –siendo una zinc-metaloenzima- su actividad disminuye con el exceso de zinc. Es precisamente en base a la interferencia con el metabolismo del cobre por lo que se ha sugerido que los límites inferiores del margen de seguridad a partir del cual la ingesta excesiva de zinc puede provocar anemia es de 0.3 mg/kg y día de zinc (metal), variando este margen hasta los 50 mg/día según otros estudios [16] Ingeriendo dosis de zinc de entre 110 y 160 mg/día una paciente desarrolló anemia severa con ceruloplasmina muy baja, neutropenia y leucopenia [7]. Lo mismo se observó en un adolescente que consumía unos 300 mg/día [20], mientras que dosis entre 200 y 400 mg/día se asociaron a mielopatía que remeda al cuadro clínico derivado del déficit de vitamina B12 [21]. Igualmente, dosis superiores a 4.3 mg/kg/día (es decir, unos 300 mg) puede provocar gastritis y dolor abdominal [1]. La ingesta crónica de cantidades relativamente bajas de zinc (entre 50-60 mg) puede provocar manifestaciones gastrointestinales tales como dolor abdominal, náuseas, vómitos y ocasionalmente pancreatitis;

alteraciones neuronales consistentes en pérdida de memoria reciente y alteraciones de la conducta [20].

Por lo tanto hemos de tener cautela a la hora de recomendar suplementos de zinc a un paciente sin patología previa que consume una dieta equilibrada. Particularmente, los suplementos de zinc en comprimidos o como parte de complejos multivitamínicos pueden ser especialmente peligrosos por la gran biodisponibilidad del zinc contenido en estos fármacos y la ausencia de una ingesta paralela de cobre. Esto puede ser especialmente importante en pacientes que consumen, fuera de todo control, medicamentos alternativos ricos en zinc. Para ilustrar esta situación, y sin que podamos afirmar de forma tajante una relación causal con el excesivo aporte de zinc, presentamos a continuación el caso de una paciente que es atendida por dolor abdominal intenso de dos meses de evolución acompañado de náuseas y vómitos ocasionales, en la que la endoscopia mostró una gastritis crónica severa con metaplasia intestinal. La paciente ingería habitualmente desde hacía mucho tiempo uno (o dos) comprimidos de un compuesto de zinc con 40 mg de zinc por comprimido, a los que había añadido últimamente la ingesta adicional de 2 comprimidos de un compuesto multivitamínico que tenía 3 mg de zinc/comprimido, además del consumo diario de ácido ascórbico + 10 mg de zinc y una dieta que, aunque mayoritariamente a base de vegetales, contenía carne al menos ocasionalmente.

Caso Clínico

Mujer de 77 años acude a Urgencias por vómitos biliosos asociado a confusión de dos días de evolución precedido de hiporexia, y dolor epigástrico intenso de varios meses de evolución. Entre sus antecedentes personales destaca: ooforectomía unilateral, hipotiroidismo, psoriasis e hipertensión arterial. Es consumidora habitual de productos relacionados con la “medicina natural”, fitoterapia y homeopatía y realiza dieta vegetariana (aunque come carne ocasionalmente). En la analítica de sangre destaca: hipofosfatemia (2.3 mg/dL), hipomagnesemia (1.8 mg/dL), hiponatremia (122 mEq/L) e hipopotasemia (2.4 mEq/L).

A su llegada a Planta de Hospitalización de Medicina Interna la paciente está hemodinámicamente estable y afebril, con persistencia del dolor epigástrico de características continuas exacerbado tras la alimentación. A la exploración física está consciente, desorientada en lugar y tiempo, colaboradora. Desnutrida, normocoloreada, normoperfundida, con regular estado general. Eupneica, con tolerancia del decúbito. En la auscultación cardiaca se aprecian ruidos cardiacos rítmicos sin soplos y en la auscultación pulmonar, murmullo vesicular

disminuido sin ruidos sobreañadidos. Abdomen blando, depresible, no doloroso a la palpación, no masas ni visceromegalias con ruidos intestinales presentes. No edemas en miembros inferiores ni signos de insuficiencia venosa crónica.

En la analítica de sangre en planta destaca: hipoalbuminemia (3.5 g/dL), normonatremia (140 mEq/L) y aumento ligero de lipasa (119U/L). El hemograma era normal (Hb 12.2 mg/dL, Leucocitos 6200/mm³ (N: 67.1%), Plaquetas 284000/mm³).

Con motivo del dolor abdominal persistente se decide realizar primeramente una ecografía abdominal la cual informa sobre una ligera cantidad de líquido libre peripancreático y en pelvis y derrame pericárdico. Este derrame se confirma tras la realización de un tomografía axial computadorizada (TAC), en la cual describe a su vez una ligera panculitis mesentérica no asociada a patología tumoral, pero no en una ecocardiografía realizada poco después, por lo que la pequeña cantidad de líquido en tercer espacio se atribuye a la hipoalbuminemia (límite inferior=3.3 g/dl). Más tarde se realiza una gastroscopia que informa sobre alteraciones inflamatorias de la mucosa gástrica y confirma histológicamente la presencia de gastritis crónica severa con metaplasia intestinal, aunque descarta tanto por histología, como por microbiología la infección por *Helicobacter pylori*, así como la infección por *Tropheryma whipplei* y también los anticuerpos anti-transglutaminasa y la biopsia de mucosa duodenal resultan negativos para enfermedad celiaca. Además, se realiza una colonoscopia en la cual no se observan alteraciones de la mucosa colónica, descartando la enfermedad de Crohn.

Los niveles de zinc y cobre en sangre se encontraron dentro de los límites normales (Zn 69.0 µg/dL, Cu 77.0 µg/dL) y la determinación de protoporfirinas y zinc en orina 24 horas resultaron también dentro de los límites normales (coproporfirinas 41 µg/24H, uroporfirinas < 8 µg/24H, pentacarboxilporfirinas < 3 µg/24H, hexacarboxilporfirinas < 3 µg/24H, heptacarboxilporfirinas < 3µg/24H, zinc 52 µg/24H).

Discusión.

El motivo por el que esta paciente fue admitida en este centro consistió en un dolor abdominal intenso que contrastaba con una exploración física en la que el abdomen era blando, depresible con ruidos intestinales presentes. Algunas veces la paciente presentaba diarrea, y destacaba también un estado nutricional deficitario. En contraste con la sospecha inicial de algún proceso neoplásico pancreático o de una enfermedad inflamatoria intestinal, la analítica apenas si mostraba alteración ligera de la PCR (desde 63,6 mg/dL al ingreso hasta 0,10 mg/dL en las últimas determinaciones), albúmina (3,3 g/dL) y fibrinógeno (450mg/dL). Los estudios realizados

descartaron la presencia de neoplasia pancreática, gástrica o colónica, la presencia de úlcera gástrica o duodenal, la enfermedad inflamatoria intestinal y la enfermedad celiaca. La función tiroidea también era normal, y ni el ionograma ni el hemograma (eosinófilos totales = $280/\text{mm}^3$) sugerían insuficiencia suprarrenal. Además sus cifras tensionales tendían a ser elevadas

Se encontró una gastritis crónica severa, que se documentó histológicamente. Una de las causas de la gastritis crónica es la infección por *Helicobacter pylori*, que en esta paciente era negativa o la gastroduodenitis asociada a *Tropheryma whippelii* que también fue descartada. Destacaba a su ingreso una ligera elevación de enzimas pancreáticas (se describe también pancreatitis aguda en la intoxicación por zinc), que se normalizaron posteriormente, recuperando la paciente a los pocos días un apetito excelente.

La paciente consumía suplementos de zinc, “basalmente”, a dosis de al menos 50 mg/día (o 90 mg/día; si ingería un solo comprimido de zinc o 2 no quedó muy claro nunca, ya que la información dada por la paciente y sus familiares era contradictoria). Con esa dosis aparecieron los síntomas, por lo que la paciente añadió un complejo vitamínico con 6 mg más de zinc al día: es decir, como mínimo ingería 56 mg (tal vez 96 mg) de zinc en forma de suplementos, a lo que habría

que añadir los derivados de la dieta, y eso lo venía haciendo desde mucho tiempo. Como se comentó, la gastritis crónica, a veces acompañada de diarrea constituye una manifestación de la sobrecarga de zinc. No podemos asegurar de una forma incuestionable que el cuadro clínico de esta paciente obedezca a una intoxicación por zinc. No apoya ese diagnóstico la normalidad relativa del hemograma o los valores normales de cupremia y zincemia, aunque las concentraciones plasmáticas de zinc no se correlacionan con la cantidad intracelular, por lo que las determinaciones séricas de dicho metal no son útiles cuando se sospecha una intoxicación crónica. Desgraciadamente no existe un criterio plenamente validado para sustentar el diagnóstico de intoxicación por zinc; parece ser que el zinc leucocitario podría estimar el contenido de zinc del organismo, pero aún así su valor es cuestionable [20]. Se ha empleado también la de la concentración entre zinc y cobre, ya que se conoce que ante el aumento del primero, la cantidad de cobre que alcanza la circulación es bastante menor pero tampoco es un criterio validado [4]. En el presente caso, el haber descartado la mayor parte de las entidades capaces de generar una gastritis intensa como la que la paciente presentaba y su hábito de consumir suplementos de zinc en cuantía generosa, obliga a considerar esa posibilidad diagnóstica. Además de zinc, la paciente consumía magnesio en cantidades excesivas, otros complejos vitamínicos y sustancias como clorofila.

Desconocemos la cuantía de la ingesta de esos otros productos, ni las posibles interacciones con los compuestos ricos en zinc. Lo cierto es que la ingesta de productos “naturales”, cada vez más frecuente y a dosis no conocidas de determinados elementos (se van añadiendo suplementos vitamínicos y compuestos diversos; en este sentido la referida paciente nos presentó una caja llena de productos de este tipo), nos obliga a considerar en el diagnóstico diferencial entidades nosológicas derivadas del consumo excesivo de determinados metales u otros productos, adquiridos libremente por el propio paciente o siguiendo el consejo de profesionales sanitarios. La suma de un producto con zinc, en el que la paciente confiaba, más la toma de productos aparentemente inocuos como el “Redoxón” –ahora con zinc-, más otro complejo vitamínico también con zinc, más la dieta y el consumo de otros productos naturales capaces de interactuar con los previamente citados, pueden generar, al cabo del tiempo un cuadro clínico como el descrito.

Conclusión

Un dolor abdominal sin una causa clara como la que presentaba la paciente incluye un diagnóstico diferencial amplio en la que hay que descartar enfermedad pancreática, enfermedad inflamatoria intestinal, úlcera gástrica, patología neoplásica gástrica, infecciones crónicas como las citadas, además de entidades poco comunes como porfiria aguda intermitente o incluso déficit de C1 inhibidor. Por lo tanto, el diagnóstico diferencial de todas estas entidades exige un importante gasto sanitario y la realización de pruebas a veces no totalmente inocuas como un TAC con contraste o endoscopias digestivas altas y bajas. La ausencia total de otra patología que no fuera la gastritis crónica permite que se incluya como posibilidad que la etiología de su cuadro clínico fuera la ingesta excesiva de zinc, aunque no podemos ir más allá de la sospecha. Queremos llamar la atención desde aquí que es necesario tener presente este tipo de alteraciones en pacientes que consumen productos naturales sin control. Tal vez por su papel antioxidante el zinc es un elemento que frecuentemente está presente en compuestos multivitamínicos y en otros productos englobados en la así llamada medicina alternativa, y goza de “buena fama” entre los que utilizan remedios asociados a este tipo de terapéutica.

Bibliografía

1. Barceloux DG. Zinc. J Toxicol Clin Toxicol. 1999; 37:279-92.
2. Cooper RG. Zinc toxicology following particulate inhalation. Indian J Occup Environ Med. 2008; 12:10-3.
3. Dvergsten CL, Fosmire GJ, Ollerich DA, Sandstead HH Alterations in the postnatal

- development of the cerebellar cortex due to zinc deficiency. II. Impaired maturation of Purkinje cells. *Brain Res.* 1984; 318:11-20.
4. Dvergsten CL, Fosmire GJ, Ollerich DA, Sandstead HH. Alterations in the postnatal development of the cerebellar cortex due to zinc deficiency. I. Impaired acquisition of granule cells. *Brain Res.* 1983; 271:217-26.
 5. Dvergsten CL, Johnson LA, Sandstead HH. Alterations in the postnatal development of the cerebellar cortex due to zinc deficiency. III. Impaired dendritic differentiation of basket and stellate cells. *Brain Res.* 1984; 318:21-6.
 6. Gallaher DD¹, Johnson PE, Hunt JR, Lykken GI, Marchello MJ. Bioavailability in humans of zinc from beef: intrinsic vs extrinsic labels. *Am J Clin Nutr.* 1988; 48: 350-4.
 7. Hoffman HN 2nd, Phyllyk RL, Fleming CR. Zinc-induced copper deficiency. *Gastroenterology.* 1988; 94:508-12.
 8. Hsu JM. Biochemistry and metabolism of zinc. En "Karcioglu ZA, Sarper RM (eds): *Zinc and Copper in Medicine*". Charles C Thomas Publisher, Springfield (Ill) 1980, pp: 66-93.
 9. Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Hauser R, Christiani DC, Samet JM, et al. Pulmonary and systemic effects of zinc-containing emission particles in three rat strains: Multiple exposure scenarios. *Toxicol Sci.* 2002; 70:73-85.
 10. Lam HF, Conner MW, Rogers AE, Fitzgerald S, Amdur MO. Functional and morphological changes in the lungs of guinea pigs exposed to freshly generated ultrafine zinc oxide. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1985; 78:29-38.
 11. Lewis MR, Kokan L. Zinc gluconate: acute ingestion. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36:99-101.
 12. Li Y, Hough CJ, Frederickson CJ, Sarvey JM. Induction of mossy fiber --> Ca³ long-term potentiation requires translocation of synaptically released Zn²⁺. *J Neurosci.* 2001; 21:8015-25.
 13. Lindahl M, Leanderson P, Tagesson C. Novel aspect on metal fume fever: Zinc stimulates oxygen radical formation in human neutrophils. *Hum Exp Toxicol.* 1998; 17:105-10.
 14. Milne DB, Canfield WK, Mahalko JR, Sandstead HH. Effect of dietary zinc on whole body surface loss of zinc: impact on estimation of zinc retention by balance method. *Am J Clin Nutr.* 1983;38:181-6.
 15. Nemery B. Metal toxicity and the respiratory tract. *Eur Respir J.* 1990;3:202-19
 16. Pennington JA, Young BE, Wilson DB, Johnson RD, Vanderveen JE. Mineral content of foods and total diets: the Selected Minerals in Foods Survey, 1982 to 1984. *J Am Diet Assoc.* 1986; 86:876-91.
 17. Porea TJ, Belmont JW, Mahoney DH Jr. Zinc-induced anemia and neutropenia in an adolescent. *J Pediatr.* 2000; 136:688-90.
 18. Reiser S, Smith JC Jr, Mertz W, Holbrook JT, Scholfield DJ, Powell AS, Canfield WK, Canary JJ. Indices of copper status in humans consuming a typical American diet containing either fructose or starch. *Am J Clin Nutr.* 1985; 42:242-51.
 19. Rowin J, Lewis SL. Copper deficiency myeloneuropathy and pancytopenia secondary to overuse of zinc supplementation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005; 76:750-1.
 20. Sandstead HH, Maret W. Zinc requirements and the risk and benefits of zinc supplementation. 2006. *J Trace Elemen Med Biol* 2006; 20: 3-18.
 21. Sandstead HH. Requirements and toxicity of essential trace elements, illustrated by zinc and copper. *Am J Clin Nutr.* 1995; 61(3 Suppl):621S-624S.