

## EFECTO DEL CINC SOBRE EL DESARROLLO Y EL CRECIMIENTO EN RATAS CON CRECIMIENTO INTRAUTERINO RETARDADO

*Lic. Jorge Pérez Machado<sup>1</sup>, Lic. Alejandro Eliécer Lie Concepción<sup>2</sup>, Lic. Bárbara Yusimi González Casañas<sup>3</sup>, Lic. Sara Fuentes Pacheco<sup>3</sup>.*

1. Licenciado en Enfermería, Especialista de I grado en Embriología. Profesor Instructor
2. Licenciado en Enfermería, Residente de Fisiología Normal y Patológica.
3. Licenciada en Enfermería, Master en Urgencias Médicas, Profesor

Instructor.

### Resumen

Se realizó un estudio experimental para determinar el efecto del sulfato de cinc sobre el crecimiento postnatal del encéfalo en crías de ratas con Crecimiento Intrauterino Retardado. En esta investigación se utilizaron 20 ratas hembras de la línea Sprague Dawley, a las que se les realizó la ligadura de las arterias de ambos cuernos uterinos el día 16 de la gestación (modelo experimental de crecimiento intrauterino retardado). Cien crías se obtuvieron por vía vaginal el día 21 de la preñez y se asignaron aleatoriamente a dos grupos: 50 experimental y 50 control. A las crías del grupo experimental se les administró por vía oral con cánula esofágica una solución de sulfato de cinc al 1 % (5 mg/ kg de peso corporal, equivalente a dos gotas dos veces al día) al nacer, a los 3 y a los 7 días. Por su parte, a las crías del grupo control se les suministró una solución de cloruro de sodio 0,9 %, utilizando iguales vía y momentos de administración que en el grupo experimental. Entre los principales resultados se determinó el efecto positivo del sulfato de cinc sobre el peso, talla y diámetro anteroposterior y biparietal de los cráneos a los 7 y 14 días de nacidas con diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ),

## INTRODUCCIÓN

El Crecimiento Intrauterino Retardado (CIUR) continúa siendo un problema de salud que afecta a un gran número de recién nacidos. A pesar de que cada año se hacen grandes esfuerzos por disminuir su incidencia, se sabe que aproximadamente la cuarta parte de los recién nacidos con bajo peso se considera como portadores de retardo en el crecimiento intrauterino, lo que los expone a déficit irreversibles o crónicos del crecimiento y desarrollo <sup>1-3</sup>.

Se conoce desde hace algunos años cuales son las principales causas que pueden provocar la aparición del retardo en el crecimiento intrauterino, lo que hace que se dirijan las investigaciones con este tema a como enfrentar los daños causados por esta entidad nosológica, una de las vías para solucionar los problemas es reproducir en modelos experimentales las alteraciones que son provocadas en los recién nacidos portadores de un retardo en el crecimiento intrauterino, lo que permite realizar intervenciones encaminada a la solución de los mismos y que puedan en cierta medida ser extrapolados al humano. <sup>4,5</sup>.

En 1964, Wiglesworth propuso un modelo de crecimiento intrauterino retardado, el cual consiste en la ligadura de la arteria uterina en uno de los cuernos uterinos de la rata, que se realiza el día 17 de la gestación. Las crías se obtienen mediante cesárea el día 21 de la preñez <sup>6</sup>. Son varias las modificaciones que se le han introducido al modelo original, pero todas sustentadas en el mismo procedimiento.

En estos modelos se produce una disminución del flujo útero-placentario, que se manifiesta por un fracaso funcional de la placenta como órgano respiratorio y/o nutricional proporcionando también crías con crecimiento intrauterino retardado. Sin embargo, al realizarle la ligadura entre los días 17 y 18 de la preñez, el retardo que se obtiene no es tan severo <sup>7</sup>.

El crecimiento intrauterino retardado es la principal causa de muerte prenatal, morbilidad neonatal y mortalidad infantil. Son varias las causas que favorecen y las que determinan la instalación de esta alteración, lo cual ha llevado a que se clasifiquen en: fetales, las cuales pueden ser genéticas, cromosómicas, así como infecciosas (por ejemplo, la infección por citomegalovirus) y maternas, entre las que podemos citar el estado nutricional <sup>8-10</sup>

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

Los efectos de la suplementación con cinc en animales y humanos han sido abordados por varios autores.

El cinc es un elemento esencial requerido tanto para el crecimiento tisular como para el desarrollo neurológico. El cinc estabiliza las estructuras del ADN y los ARN, y su deficiencia compromete la integridad funcional de las células. Este ión metálico es requerido en la formación de más de 200 metaloenzimas involucradas en la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, en la función inmune y en la prevención de la lesión oxidativa por radicales libres.<sup>11-22</sup>

Con este trabajo se pretende determinar el efecto del sulfato de cinc sobre el peso, talla, diámetro antero posterior y biparietal de las ratas con retardo en el crecimiento intrauterino.

## MATERIAL Y MÉTODO

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

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

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

A todas las ratas gestantes se les practicó una intervención quirúrgica el día 16 de la gestación, previa anestesia con éter y en condiciones asépticas; se les realizó la ligadura de las arterias uterinas en su punto más bajo empleando seda quirúrgica 00, siguiendo el modelo de Alfonso y colaboradores<sup>13</sup>. Todas las ratas se pesaron en días alternos. El parto se produjo de forma fisiológica en todas las ratas gestantes el día 21 de la preñez, manteniéndose las crías con su madre hasta el destete.

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

Al grupo experimental se les administró por vía oral con cánula esofágica una solución de sulfato de cinc al 1 % (5 mg / kg de peso corporal, equivalente a dos gotas dos veces al día) al

nacer, a los 3 y a los 7 días. Por su parte, a las crías del grupo control se les suministró una solución de cloruro de sodio 0,9 %, utilizando iguales vía y momentos de administración que en el grupo experimental. Las crías de de ambos grupos, además de recibir el sulfato de cinc o el cloruro de sodio 0,9 %, fueron amamantadas por las madres.

A las crías de los dos grupos se les determinó el peso corporal, la talla total y los diámetros craneanos (anteroposterior y biparietal) en diferentes momentos al nacer, a los 7 y a los 14 días de nacidas. Estos períodos se corresponden con el humano de la siguiente manera: 0-7 días (lactancia materna) y 8-14 (días de paso de la niñez).

Las crías se pesaron en una balanza digital marca YAMATO con sensibilidad de 0,01 gramos, unidad en la que se expresaron los resultados.

Por otra parte, el valor de la talla se obtuvo utilizando papel milimetrado. El animal se colocó extendido en decúbito ventral sobre dicho papel y los puntos de referencia para la medición fueron el hocico y el extremo de la cola. Los resultados se expresaron en milímetros.

Los diámetros craneanos, por su parte, se midieron empleando el pie de rey. Para determinar el diámetro anteroposterior, dicho instrumento se colocó desde la cresta supranasal hasta el borde superior del agujero occipital. En el caso del diámetro biparietal, el pie de rey se dispuso sobre un plano imaginario y paralelo al borde superior de las orejas. Las cifras de estos diámetros se expresaron en milímetros.

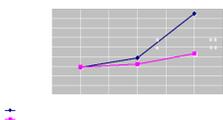
Los datos correspondientes a las diferentes variables se registraron en un modelo elaborado a tales efectos. Posteriormente, se confeccionó una base de datos en *Microsoft Excel* y el análisis de los mismos se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS versión 10.0 para Windows.

El efecto de la suplementación con sulfato de cinc sobre el crecimiento somático se analizó comparando el peso corporal, la talla total y los diámetros craneanos de las crías de los dos grupos mediante la técnica de análisis de la varianza para observaciones repetidas. Esto permitió conocer la repercusión de la administración de sulfato de cinc sobre el crecimiento orgánico de las crías con CIUR.

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

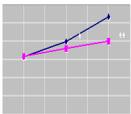
## RESULTADOS

El gráfico 1 muestra los valores de las variaciones temporales de la ganancia de peso en ambos grupos.



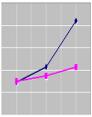
Existe muy poca diferencia del peso al momento de iniciarse la suplementación, posteriormente hay un crecimiento lineal en ambos grupos hasta el final del 7mo día aunque el incremento del peso es más marcado en el grupo que se suplió a un ritmo de 1.98 gramos /semana vs. 0.63. Durante la segunda semana el incremento de peso adquiere características exponenciales quintuplicando prácticamente a la velocidad que se puede apreciar durante la primera semana. En ambos casos resultó ser estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ). Hay que resaltar que en el caso de las ratas no suplementadas también hay un incremento en la velocidad de ganancia del peso pero que apenas llega a duplicarla por lo que podemos afirmar que el cinc juega un papel muy importante durante la segunda semana del desarrollo postnatal en las crías suplementada (lo que corresponde con la etapa de la niñez en el humano).

La respuesta de la ganancia de talla a la suplementación con el Sulfato de Cinc puede ser apreciada en la gráfica 2.

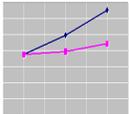


Al igual que lo que ocurre con el peso existen muy pocas diferencias entre los grupos al momento del inicio del estudio. En ambos grupos se puede apreciar el incremento lineal de la ganancia en talla, pero debe de ser resaltado que mientras el grupo control apenas modifica la velocidad durante el estudio mostrando un incremento de 0.88cm en la primera semana hay muy pocas diferencias en la semana subsiguiente, sin embargo el grupo suplementado que inicia el estudio con una talla ligeramente inferior al grupo control a partir de la segunda semana incrementa considerablemente la velocidad de ganancia de la talla, alcanzando 1.6 veces el incremento de la velocidad con respecto a la primera semana, lo que resultó ser estadísticamente significativo ( $p < 0.005$ ). Una vez más debemos de resaltar la importancia del cinc en la ganancia de la talla durante la segunda semana de suplementación

Las variaciones temporales de los diámetros del cráneo antero posterior y biparietal aparecen representadas en las gráficas 3 y 4 que se muestran a continuación.



⋮



⋮

Se pueden evidenciar que la mayor influencia en los diámetros del cráneo puede ser apreciada en el diámetro antero posterior y que es la segunda semana la de mayor impacto en la respuesta a la suplementación. Las diferencias en el grupo suplementado en relación con los diámetros son de 1.02 mm en la segunda semana para el diámetro antero posterior (gráfica 3) y 0.32 mm en el diámetro biparietal (gráfica 4), en ambas variables existe diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.005$ ) con respecto al grupo control. El carácter acelerado de la curva en la segunda semana es un patrón común para ambos diámetros en el grupo suplementado al igual la tendencia lineal con pocos incrementos en la velocidad a partir de la segunda semana en el grupo control.

## DISCUSIÓN

El suplemento adicional de sulfato de cinc a las ratas durante el período perinatal fue efectivo para las variables antropométricas en el grupo experimental, resultado que se esperaba y que contrasta una de las hipótesis de esta investigación que se explica por la participación de este oligoelemento como componente estructural de proteínas, hormonas y nucleótidos, en la estructura ósea colabora con el IGF1 (ver marco teórico) en el incremento del contenido óseo proteico. <sup>13</sup>

Rosado <sup>14</sup> en su meta análisis sobre el efecto de este oligoelemento en diferentes poblaciones de México plantea que el suplemento de cinc es más evidente cuando el retardo en el crecimiento es mayor y los niveles del mismo en el plasma son muy bajos. El estudio realizado en niños mexicanos demostró que el 80% de ellos presentaba deficiencias en más de un micro nutriente, y las deficiencias más comunes fueron al de hierro, riboflavina, vitamina B12, vitamina E, cinc y vitamina A, demostrando que el efecto del suplemento de cinc sobre el retraso del crecimiento

en niños mexicanos tuvo un efecto poco importante.

En relación con las variables que miden la ganancia de peso y talla, esta hipótesis se contrastó parcialmente pues el efecto de este oligoelemento se demostró en el aumento de peso y la talla, así como aumento de los diámetros anteroposterior y biparietal de los cráneos, esto se debe a que el sulfato de cinc es uno de los elementos traza más prevalentes en el cerebro y cerebelo<sup>13</sup> es decir este oligoelemento es muy abundante en el tejido formando parte de múltiples enzimas, proteínas estructurales y reguladoras.

## CONCLUSIONES

Se determinó el efecto positivo del sulfato de cinc sobre el peso, talla, diámetro antero posterior y biparietal de las ratas experimentales nacidas con retardo en el crecimiento intrauterino.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Castro M, Sánchez IL, Medina C, Padrón R. Evolución del niño con bajo peso al nacer en su primer año de vida. MEDISAN (seriada en línea) 2000; 4 (1) Acceso: 13 de abril del 2007. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol4\\_1\\_00/san04100.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/san/vol4_1_00/san04100.htm)
2. Haggard C, Bauer MK. Rodent model of intrauterine growth restriction. Scand J Lab Anim Sci 2005; 28 (1): 3-10.
3. Pons O, Díaz G, Bacallao J, Jiménez R. Valoración antropométrica en el recién nacido bajo peso. Rev Cubana Med Gen Integr (seriada en línea) 2000; 16 (1) Acceso: 13 de abril del 2007. Disponible en: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol16\\_1\\_00/mgi04100.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol16_1_00/mgi04100.htm)
4. Wiglesworth JS. Experimental growth retardation in the fetal rat. J Pathol and Bacteriology 2004; 88 (1): 1-13.
5. Hoohenauer L, Oh W. Body composition in experimental growth retardation in the rat. J Nutr. 2005; 99: 23-6.
6. Chung-Ja M. Growth and cellular composition in the rat with intrauterine growth retardation: Effect of postnatal nutrition. J Nutr 2005; 117: 1463-8.
7. Nitzan M, Orloff S, Schullman J. Placental transfer of analogs of glucose and amino acid in experimental intrauterine growth retardation. Ped Res 2006; 13: 100-3.
8. Hayashi TT, Dorko ME. A rat model for the study of intrauterine growth retardation. Am J Obstetric Gynecol 2005; 158: 1203-7.
9. ¿Sabía usted que la adecuada ingesta de zinc puede salvar las vidas de nuestros niños y niñas? (en línea). Acceso: 10/7/2006 Disponible en: [http://www.izincg.org/pdf/IZiNCG\\_AdvocacyStatement\\_Spanish.pdf](http://www.izincg.org/pdf/IZiNCG_AdvocacyStatement_Spanish.pdf)
10. Tomé O, Alfonso C. Comportamiento postnatal de variables somatométricas en crías de rata con crecimiento intrauterino retardado experimental. Rev Cub Cienc Vet 2005; 27(1):

15-17.

11. Alfonso C, Tomé O. Obtención experimental de crías con crecimiento intrauterino retardado. Rev Cub Cienc Vet 2004; 26 (1): 39-41.
12. Goldenberg RL, Cliver SP. Small for gestational age and intrauterine growth restriction: definitions and standards. Clin Obstet Gynecol 2004; 40:704-14.
13. Bauer RB, Walter B, Gaser E, Rosel T, Kluge H, Zwiener U. Cardiovascular function and brain metabolites in normal weight and intrauterine growth restricted newborn piglets-effect of mild hypoxia. Exp Toxicol Pathol 2004; 50 (4-6): 294-300.
14. Pollack R, Divon NMY. Intrauterine growth retardation: Definition, classification and etiology. Clin Obstet Gynecol 2005; 35: 99-107.

## SUMMARY

An experimental study was carried out to determine the effect of zinc sulfate on the postnatal encephalo growth in a rat litter with intrauterine growth retardation (IUGR). Twenty female rats of the line Sprague Dawley were used in these investigation, which underwent artery ligation of both uterine horns on the 16th day of gestation (experimental model of intrauterine growth retardation). A hundred rat's young were obtained via vagina on the 21st day of pregnancy and they were randomly assigned to two groups: 50 experimental and 50 control. A 1% zinc sulfate solution was orally administered with esophagic cannula to the litter of the experimental group (5 mg/ kg of *body weight*, equivalent to two drops twice a day) at 3 and 7 days of birth. A 0,9 % *sodium* chloride solution was administered to the the litter of the control group using the same via, and moments of administration than in the experimental group. Among the main results it was determined the positive effect of zinc sulfate on the weight, size and *antero-posterior and biparietal diameter of the craniums* at 7 and 14 days of birth with significant statistical differences ( $p < 0,005$ ).

Subjects Headings: **FETAL GROWTH RETARDATION**

Lic. Jorge Pérez Machado

E-mail: Jperezm@infomed.sld.cu