

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE CIENCIAS  
ESCUELA DE QUIMICA



**TRABAJO ESPECIAL DE GRADO**

**DETERMINACION DE ELEMENTOS TRAZA EN SUERO SANGUINEO DE  
SUJETOS SANOS, CON HIPERPLASIA PROSTATICA Y CON CANCER  
PROSTATICO, POR ESPECTROMETRIA DE EMISION OPTICA CON PLASMA  
INDUCTIVAMENTE ACOPLADO.**

Trabajo Especial de Grado presentado ante la  
Ilustre Universidad Central de Venezuela, por  
el **Br. Victor José Murillo Vargas**, para optar  
al título de Licenciado en Química.

Caracas, Octubre de 2009.

## ACTA

Los abajo firmantes designados por la Universidad Central de Venezuela, como integrantes del jurado examinador del Seminario de Investigación titulado: **“DETERMINACION DE ELEMENTOS TRAZA EN SUERO SANGUINEO DE SUJETOS SANOS, CON HIPERPLASIA PROSTATICA Y CON CANCER PROSTATICO, POR ESPECTROMETRIA DE EMISION OPTICA CON PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO”**. Presentado por el Br. Victor José Murillo Vargas, certificamos que este trabajo cumple con los requisitos exigidos por el Reglamento de Trabajo Especial de Grado de la Escuela de Química.

\_\_\_\_\_  
Dra. Nereida Carrión  
(Director)

\_\_\_\_\_  
Dr. José Chirinos (Director)  
(Director)

\_\_\_\_\_  
Prof. Miguel Murillo  
(Jurado)

\_\_\_\_\_  
Prof. Luis Gómez  
(Jurado)

## AGRADECIMIENTOS

---

A la Universidad Central de Venezuela por abrirme sus puertas y permitirme crecer académicamente y como persona.

A mis padres por ayudarme cuando los necesite, y por no perder la fe en mí. Esta tesis se las dedico a ustedes.

A mi catirota bella, que desde que entro a mi vida siempre me ha impulsado a luchar por mis metas y a nunca darme por vencido. “Sin ti no creo que fuera llegado hasta este punto, gracias por todo verito”.

A mis hermanos que siempre estuvieron ahí cuando el momento lo requería.

A mis suegros por toda la ayuda que me han brindado desde que los conozco.

A los profesores Mary Lorena y Julio Osuna, por ser las primeras 2 personas que me ayudaron cuando retome mis estudios en la escuela y por siempre ofrecerme su ayuda en los momentos difíciles de mi carrera.

A los profesores Brito, Marisol, Daniel, Karla, Maricarmen, China, Ledezma. Gracias por siempre estar pendiente de mí y motivarme a culminar mis estudios.

Al profesor Chirinos y a la profesora Carrión, no solo por ser mis tutores sino por ser mis amigos y guiarme en este trabajo de investigación.

A todo el personal del Centro de Química Analítica, Los Dalái Lama Gustavo Pérez y Luis Gómez, profesor Miguel Murillo, Licenciados Juan Pablo, David, Rubén y María Gabriela, Los futuros Licenciados Alejandro y Manuel. Gracias a todos por su colaboración en mi tesis y por hacer mi estadía en el centro más sencilla y placentera.

A mis amigos Mariu, José Luis, Faustino, Emily, Maraith, Edgar, Pablo, José Daniel, Gussepe y Vanessa, por toda la ayuda que me brindaron durante estos años.

Y a todas esas personas que de alguna u otra forma me ayudaron en la culminación de mis estudios.

## RESUMEN

---

En el presente trabajo se estudiaron las concentraciones de Cu, Zn y Se en suero sanguíneo de pacientes sanos, con hiperplasia prostática benigna y cáncer de próstata por espectrometría de emisión atómica con plasma inductivamente acoplado. Se analizaron 97 muestras tomadas en pacientes del Hospital Clínico Universitario de Caracas de individuos de diferentes edades, de las cuales 15 fueron de pacientes sanos, 61 con hiperplasia benigna prostática, y 21 sufrían de cáncer de próstata.

Se encontró que el Cu está presente en menores cantidades en pacientes sanos que en pacientes con hiperplasia prostática o con cáncer. Para el Se, se observó que éste ejerce un efecto protector ya que su concentración es mayor en personas sanas que en personas con hiperplasia prostática, y a su vez está en mayores proporciones en este último grupo que en personas con cáncer. Para el Zn se observó una débil variación en su comportamiento, sin embargo no se determinó que existan diferencias estadísticamente significativas en sus valores de concentración en los tres grupos.

Se encontraron correlaciones en los valores de las relaciones de concentraciones Cu/Zn, Se/Cu y Se/Zn de pacientes sanos, con hiperplasia prostática y con cáncer de próstata. La relación Cu/Zn, disminuye en pacientes sanos con respecto a pacientes con cáncer. La relación Se/Zn disminuye en pacientes con cáncer con respecto a los individuos sanos. La relación Se/Cu es la más sensible de las tres relaciones estudiadas, debido a que las concentraciones de Se y Cu presentan mayores variaciones entre los tres grupos.

**INDICE**


---

<b>I. INTRODUCCION.....</b>	<b>1</b>
I.1. ELEMENTOS TRAZA .....	1
I.1.2. RELACION ENTRE ELEMENTOS QUIMICOSY CANCER .....	5
I.2. CANCER .....	7
I.3 EL CANCER DE PROSTATA .....	9
I.3.1 EL CANCER DE PROSTATA EN VENEZUELA.....	10
I.3.2. FACTORES DE RIESGO .....	14
I.4. HIPERPLASIA DE PROSTATA.....	230
I.5. EL ANTIGENO PROSTATICO.....	21
I.6. MUESTRAS EMPLEADAS EN EL ANALISIS DE ELEMENTOS TRAZAS.....	23
I.6.1. LA SANGRE.....	23
I.7. TECNICAS DE ANALISIS DE ELEMENTOS TRAZA:.....	26
I.7.1. PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO .....	26
I.7.2. ESPECTROMETRIA DE EMISION OPTICA CON PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO (ICP OES).....	28
I.7.2.1. FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO DE ESPECTROMETRIA DE EMISION OPTICA CON PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO. (ICP OES) .....	29
<b>II. REVISION BIBLIOGRAFICA.....</b>	<b>31</b>
<b>III. OBJETIVOS .....</b>	<b>35</b>
III.1. OBJETIVO GENERAL .....	35
III.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	35
<b>IV. PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>36</b>

IV.1 MATERIALES: .....	36
IV.2. LAVADO DE MATERIAL .....	36
IV.3. REACTIVOS .....	376
IV.4. MUESTRAS .....	37
IV.5. INSTRUMENTACION .....	39
IV.6. METODOLOGIA EXPERIMENTAL .....	39
IV.6.1. TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS .....	39
IV.6.2. DIGESTION DE LAS MUESTRAS .....	39
<b>V. RESULTADOS Y DISCUSIONES</b> .....	41
V.1. CONCENTRACION DE ELEMENTOS TRAZA EN SUERO SANGUINEO .....	41
V.2. ANALISIS ESTADISTICO USANDO GRAFICOS DE DISPERSIÓN .....	46
V.3. ANALISIS ESTADISTICOS USANDO HISTOGRAMAS .....	48
V.4. ANALISIS DE DISTRIBUCION ESTADISTICA UNIDIMENSIONAL .....	51
V.5. RELACIONES MULTIELEMENTALES .....	54
<b>VI. CONCLUSIONES</b> .....	64
<b>VII. RECOMENDACIONES</b> .....	63
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA</b> .....	64

## INDICE DE TABLAS

---

<b>Tabla 1</b> Requerimientos diarios de algunos de los elementos traza en adultos de 25-50 años de edad .	2
<b>Tabla 2</b> Las 5 primeras causas de mortalidad en Venezuela ambos géneros.2005 .	8
<b>Tabla 3</b> Las diez primeras causas de mortalidad por cáncer en Venezuela, 2005	11
<b>Tabla 4</b> Las doce primeras localizaciones de mortalidad por cáncer en varones de Venezuela, 2005 .	12
<b>Tabla 5</b> Las doce primeras localizaciones de incidencia por cáncer en varones de Venezuela, 2005	13
<b>Tabla 6</b> Valores de los patrones usados para la determinación de las concentraciones de los elementos traza sujetos a estudio	37
<b>Tabla 7</b> Valores de antígeno prostático y concentraciones de Cu, Zn y Se en pacientes sanos	42
<b>Tabla 8</b> Valores de antígeno prostático y concentraciones de elementos traza en pacientes con hiperplasia prostática	13
<b>Tabla 9</b> Valores de antígeno prostático y concentraciones de elementos traza en pacientes con cáncer.....	45
<b>Tabla 10</b> Intervalos de concentraciones de los elementos traza.....	46
<b>Tabla 11</b> Valores estadísticos para las concentraciones de Cu, Zn y Se.....	50
<b>Tabla 12</b> Valores estadísticos para las concentraciones de Zn	50
<b>Tabla 13</b> Valores estadísticos para las concentraciones de Se	50
<b>Tabla 14</b> Valores de antígeno prostático y correlaciones de Cu, Zn y Se en pacientes sanos.....	54
<b>Tabla 15</b> Valores de antígeno prostático y correlaciones de Cu, Zn y Se en pacientes con hiperplasia. ....	55
<b>Tabla 16</b> Valores de antígeno prostático y correlaciones de Cu, Zn y Se en pacientes con cáncer.....	57

## INDICE DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.</b> Riesgos en la salud relativos a la concentración de un elemento .	3
<b>Figura 2.</b> Comparación de una próstata sana y una con cáncer	9
<b>Figura 3.</b> Tendencia de la mortalidad para las localizaciones más frecuentes de cáncer en Venezuela	10
<b>Figura 4.</b> Situación de incidencia por cáncer de próstata para el año 2003, según las tasas por Entidades Federales en Venezuela	17
<b>Figura 5.</b> Tasa de mortalidad promedio del quinquenio 2001-2005. Cáncer de próstata por entidades federales de Venezuela	18
<b>Figura 6.</b> Tasa de mortalidad debido al cáncer de próstata según la raza/grupo étnico, en hombres de 45 años y mayores	19
<b>Figura 7.</b> Componentes de la Sangre	25
<b>Figura 8.</b> Fuente de plasma de acoplamiento inductivo	27
<b>Figura 9.</b> Diagrama de un espectrómetro de emisión óptica con plasma inductivamente acoplado	30
<b>Figura 10.</b> Espectrómetro de emisión atómica Thermo Jarrell Ash	38
<b>Figura 11.</b> Valores de PSA en función de [Cu]	47
<b>Figura 12.</b> Valores de PSA en función de [Zn]	47
<b>Figura 13.</b> Valores de PSA en función de [Se]	48
<b>Figura 14.</b> Histogramas de los valores de Cu en suero	48
<b>Figura 15.</b> Histogramas de los valores de Zn en suero	49
<b>Figura 16.</b> Histogramas de los valores de Se en suero	49
<b>Figura 17.</b> Representación de cajas y bigotes de los valores de las concentraciones de Cu	52
<b>Figura 18.</b> Representación de cajas y bigotes de los valores de las concentraciones de Zn	53

<b>Figura 19.</b> Representación de cajas y bigotes de los valores de las concentraciones de Se .....	53
<b>Figura 20.</b> Representación de cajas y bigotes de la relación entre los valores de las concentraciones de Cu/Zn. ....	59
<b>Figura 21.</b> Representación de cajas y bigotes de la relación entre los valores de las concentraciones de Se/Zn .....	59
<b>Figura 22.</b> Representación de cajas y bigotes de la relación entre los valores de las concentraciones de Se/Cu .....	60

## I. INTRODUCCION

---

Durante las décadas pasadas el número de publicaciones dedicadas a los elementos químicos contenidos en órganos, tejidos y fluidos humanos se incrementaron considerablemente. Actualmente el número de artículos publicados puede ser estimado en cerca de doce mil, y la cantidad de monografías en cerca de cientos. Esta vasta cantidad de data adquirida en diferentes campos de investigaciones científicas y vida cotidiana impulsa la necesidad del enfoque sintético en investigaciones de elementos <sup>[1]</sup>.

### I.1. ELEMENTOS TRAZA

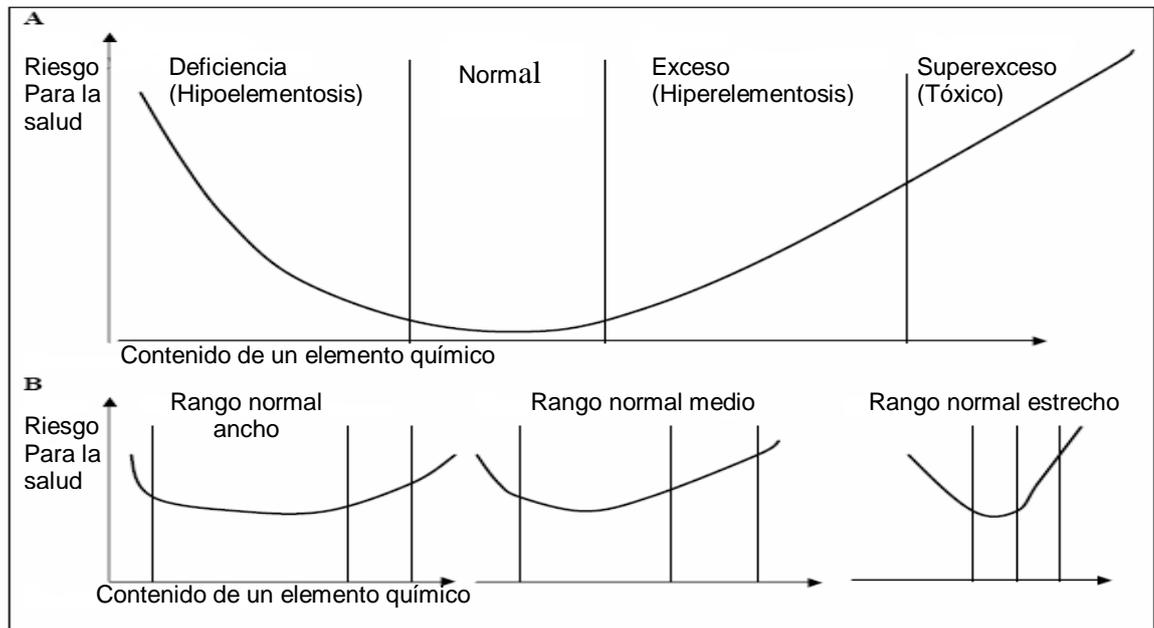
Los elementos traza son elementos químicos, en su mayoría metales que se encuentran en concentraciones muy pequeñas ( $\mu\text{g/g}$  y  $\mu\text{g/Kg}$ ) en el organismo. Su gran importancia deriva en que ellos están involucrados en procesos cuyas funciones son indispensables para mantener la vida, crecimiento y reproducción, ya que pueden formar parte de metaloproteínas complejas de fuerte acción oligodinámica (capacidad que tienen los metales pesados de inactivar las enzimas), también intervienen en la constitución de coenzimas y hormonas, además de desempeñar el papel de activadores o inhibidores de tipo mineral <sup>[2]</sup>. Los seres humanos no pueden producir los minerales y elementos traza, estos se encuentran presentes en los alimentos, principalmente los de origen animal, los cuales no sólo tienden a ser fuentes de estos elementos por su mayor concentración que en los de tipo vegetal, sino también porque la absorción por el intestino delgado es mayor. Debido a la importancia de los elementos traza para el cuerpo humano, se han establecido requerimientos alimentarios diarios que dependen de la edad y sexo de las personas, algunos de ellos se pueden apreciar en la tabla <sup>[3,4]</sup>.

**Tabla 1. Requerimientos diarios de algunos de los elementos traza en adultos de 25-50 años de edad <sup>[2]</sup>.**

<b>Metales Trazas</b>	<b>Requerimientos a niveles diarios</b>
<b>Fe</b>	10,0 mg para hombres, 15,0 mg para mujeres
<b>Zn</b>	15,0 mg para hombres, 12,0 mg para mujeres.
<b>Cu</b>	(1,5 – 3,0) mg, ambos sexos
<b>F</b>	4,0 mg hombres y 3,0 mg para las mujeres.
<b>Mn</b>	(2,0 – 5,0) mg ambos sexos
<b>Cr</b>	(50,0 – 200,0) mg ambos sexos.
<b>I</b>	150,0 mg ambos sexos
<b>Se</b>	70,0 mg en hombres y 55,0 mg en mujeres.
<b>Mo</b>	(75,0 – 250) mg ambos sexos.

Cada elemento tiene un rango óptimo de concentraciones dentro de los cuales el organismo, en esas condiciones, funciona adecuadamente; dependiendo del elemento este rango puede ser más o menos amplio. El organismo deja de funcionar adecuadamente tanto por presentar deficiencia como un exceso en uno de estos elementos <sup>[5]</sup>.

La acción benéfica o tóxica de un elemento químico es determinado solo por su contenido en el organismo, en la **figura 1** se puede visualizar el comportamiento del organismo en función del contenido de un elemento <sup>[1]</sup>.



**Figura 1. Riesgos en la salud relativos a la concentración de un elemento <sup>[1]</sup>.**

La zona mínima en la curva correspondiente a la figura 1, representa el rango de concentraciones donde el organismo funciona en las mejores condiciones <sup>[1]</sup>.

Estas consideraciones surgen de la teoría de Bertrand <sup>[6]</sup>, de la cual se derivan dos conclusiones importantes:

- Para cada elemento existe un intervalo de exposición seguro y adecuado, en el cual, el mecanismo homeostático mantiene las concentraciones adecuadas o las funciones que dependen de él.
- Todos los elementos traza son altamente tóxicos cuando se supera el intervalo de exposición adecuado.

Los elementos químicos presentes en el cuerpo humano se clasifican de acuerdo a su significado biológico en: elementos traza esenciales, posibles esenciales y no esenciales <sup>[7]</sup>. Para que alguno de ellos sea considerado esencial debe cumplir con las siguientes condiciones:

- Estar presente en los tejidos sanos.
- El efecto de este elemento en el organismo no puede ser conseguido por ningún otro elemento.
- Su concentración en los tejidos debe ser relativamente constante.
- La ingesta insuficiente del elemento debe provocar deficiencias funcionales, alteraciones ultra estructurales y fisiológicas reversibles cuando éste vuelve a estar en las concentraciones adecuadas.
- Tiene que influir directamente en el organismo y estar involucrado en sus procesos metabólicos <sup>[7,8]</sup>.

Los elementos esenciales, pueden estar en dos formas en el cuerpo humano: como iones libres o unidos a proteínas si se encuentran en la sangre o en otros líquidos celulares, algunos de estos elementos son **Fe, Zn, I, Se, Mn, F, Mo, V, Cu, Cr, Co, Ni, B y Si** <sup>[7]</sup>.

Es importante señalar que algunos elementos traza presentes en el organismo poseen *esencialidad incierta*, por lo tanto, sus funciones y requerimientos se encuentran indefinidos en virtud de los papeles a saber en el funcionamiento del cuerpo humano. Entre ellos se encuentran: **Li, Al y Sn** <sup>[7]</sup>.

Finalmente, otros elementos traza son conocidos como *no esenciales*. Pueden producir una patología aguda, desarrollada rápidamente tras la ingesta o el contacto con una dosis alta o crónica y por exposición a dosis bajas a largo plazo. Ejemplo de ellos son: **Cd, Pb, As y Hg** <sup>[7]</sup>.

### I.1.2. RELACION ENTRE ELEMENTOS QUIMICOS Y CANCER

- **Cobre:** Es un importante componente de muchas enzimas del cuerpo. La más importante es la superóxido dismutasa citoplasmática que está asociada al zinc, además, protege contra oxidantes y radicales libres; favorece la síntesis de melanina y juega un papel importante en la oxidación del hierro antes de transportarlo en el plasma; desempeña funciones en la producción de energía de las mitocondrias <sup>[9]</sup>. El zinc y el cobre compiten en la absorción, en carencia de zinc el cobre ejerce una acción prooxidante y acorta el tiempo de la lipoperoxidación de las lipoproteínas de baja densidad, además, la carencia de cobre está fuertemente relacionada con la ausencia de hierro <sup>[10]</sup>.
- **Zinc:** La cantidad de zinc presente en la próstata es mucho mayor que en otros tejidos, y participa en las reacciones que implican síntesis o degradación de carbohidratos, lípidos, proteínas y los ácidos nucleicos; es componente de muchas enzimas. La suplementación de zinc por encima de los valores recomendados interfiere en la absorción del cobre produciendo una carencia de este último <sup>[9]</sup>. Se ha sugerido que el zinc inhibe el crecimiento celular del cáncer de próstata, debido a inducción de apoptogénesis mitocondrial, ya que está implicado en la conformación estructural del gen p53 y una quelación o sustitución del mismo *In Vitro* ocasiona pérdida de la función de p53 <sup>[11,12]</sup>. Es decir, la acumulación de altos niveles intracelulares de zinc por las células prostáticas induce apoptogénesis, lo cual representa un efecto fisiológico en la regulación del crecimiento celular prostático <sup>[13]</sup>. Estudios con cadmio y zinc sugieren que el zinc previene los efectos tóxicos del cadmio. El mecanismo de este proceso no se ha explicado. Estos elementos son, sin embargo, metabólicamente antagonistas porque compiten por los mismos lugares de unión a proteínas y enzimas, por lo que es posible que el cadmio sustituya al zinc como cofactor de varias proteínas, incluyendo factores de transcripción,

protooncogenes, genes supresores de tumor, además de la generación de oxígeno reactivo que finalmente oxide al ADN, las proteínas y los lípidos <sup>[14]</sup>.

- **Selenio:** Es un elemento activo en una gran variedad de seleno-proteínas, ejerciendo todas funciones inmunes por caminos celulares específicos jugando un rol preventivo en la iniciación y promoción de cánceres específicos (actualmente ya ha sido plenamente establecida la correlación de la alta incidencia de varios tipos de cáncer con la baja concentración de selenio en el suelo y en los cereales, así como la baja concentración sanguínea de dicho elemento); de acuerdo a esta variedad de seleno-proteínas, este oligoelemento es almacenado en tejidos en densidades variables tales como: 30 % en músculos y 30% en hígado, 15 % en el riñón, 10 % en el plasma y el 15% remanente en otros órganos <sup>[15]</sup>. Es además, un componente esencial del sistema antioxidante intracelular como componente estructural del sitio activo de la enzimas Glutación peroxidasa (GPx) <sup>[16]</sup>. Esta Seleno-enzima es una de las que toma parte en la transformación de especies reactivas de oxígeno, catalizando la reducción de peróxidos y lipoperóxidos. La glutathione es usada como un agente reductor el cual juega un rol importante en la defensa antioxidante debido a su localización como parte del sistema antioxidante en todo el organismo. Por esta razón está implicada en la fisiopatología de algunas enfermedades <sup>[17]</sup>. Se puede decir que tiene una acción protectora porque esta enzima asegura la destrucción del peróxido de hidrógeno (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) que se forma en las reacciones oxidativas respiratorias y que es tóxico. Sin tal eliminación, las células musculares, pancreáticas y hepáticas y los glóbulos rojos de la sangre serían destruidos con rapidez <sup>[15,18]</sup>.

Alrededor de un tercio de todos los cánceres están relacionados con la dieta, por medio de una alimentación sana es posible prevenir, en cierto grado, el cáncer a través de un aporte de ciertos minerales y vitaminas <sup>[9]</sup>.

## I.2. CANCER

El ser humano está formado por millones de células que normalmente se reproducen así mismas, dividiéndose sistemáticamente para dar lugar a nuevos tejidos. Cuando crecen desordenadamente producen masas denominadas “**tumores**”. Algunos son benignos (no cancerosos) mientras que otros son malignos (cancerosos). La aparición de un tumor benigno interfiere en ocasiones con el funcionamiento del cuerpo, aunque en general pocas veces pone en peligro la vida. Los tumores malignos por el contrario, invaden y destruyen los tejidos sanos a través de un proceso denominado metástasis. Las células cancerosas se separan del tumor y se propagan por la sangre y el sistema linfático hacia otras partes del cuerpo donde forman nuevos tumores, ya que nunca dejan de multiplicarse. A veces este proceso se realiza con rapidez y en otras es lento <sup>[19]</sup>.

El cáncer, que puede originarse a partir de cualquier tipo de célula del tejido corporal, no es una enfermedad única, es un término bajo cuya expresión se incluyen un conjunto de afecciones que se clasifican en función del tejido y célula de origen. Existen varios cientos de formas diferentes, siendo tres los subtipos principales <sup>[20]</sup>:

**Los sarcomas**, proceden del tejido conectivo como huesos, cartílagos, nervios, vasos sanguíneos, músculos y tejido adiposo.

**Los carcinomas**, que incluyen algunos de los cánceres más comunes proceden de tejidos epiteliales como la piel o los epitelios que tapizan las cavidades y órganos corporales, y de los tejidos glandulares de la mama y próstata.

En el tercer subtipo se encuentran **las leucemias y los linfomas**, que incluyen los cánceres de los tejidos formadores de las células sanguíneas.

El cáncer puede afectar a personas de todas las edades, inclusive a los fetos, pero el riesgo de sufrir los tipos más comunes se incrementa con la edad. Según la Sociedad Americana del Cáncer, éste causo cerca del 13% (7,6 millones de personas) de todas las muertes a nivel mundial durante el 2007 <sup>[20]</sup>.

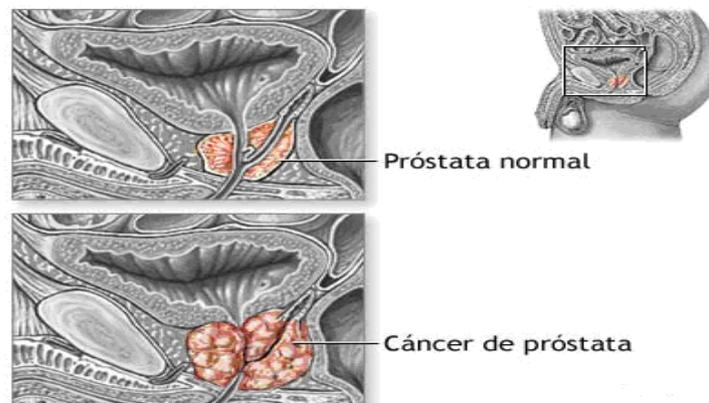
En Venezuela, el cáncer constituye una de las causas más frecuentes de enfermedad o muerte, ocupando la segunda posición (posición, que ha mantenido en los últimos 25 años) en la mortalidad general después de las enfermedades del corazón (véase **tabla 2**). Las cifras indican que una de cada cuatro personas, si alcanza la edad de 74 años, será afectada por algún tipo de cáncer y una de cada siete tiene el riesgo de fallecer por el mismo motivo <sup>[21]</sup>.

**Tabla 2. Las 5 primeras causas de mortalidad en Venezuela ambos géneros.2005 <sup>[21]</sup>**

	<b>Causa de Muerte</b>	<b>Mortalidad</b>	<b>%</b>
1	Enfermedades del corazón	24353	20,71
2	<b>Cáncer</b>	<b>18155</b>	<b>14,93</b>
3	Enfermedades cerebro vasculares	8695	7,40
4	Suicidios y Homicidios	8614	7,31
5	Accidentes de todo tipo	8471	7,19
6	Otras causas	49543	42,05
	Total	117831	100

### I.3. EL CANCER DE PROSTATA:

El cáncer de próstata se produce cuando algunas células prostáticas mutan y comienzan a multiplicarse descontroladamente, dañando la glándula generando dolor y dificultad al orinar, al eyacular, al defecar, en la parte inferior de la espalda, además de producir retención urinaria, disfunción eréctil y goteo urinario, en especial inmediatamente después de terminar la micción, entre otros síntomas. Generalmente se desarrolla en la región posterior cerca del recto aunque en etapa avanzada se puede localizar fuera de ella, como en huesos y ganglios linfáticos [22]. A diferencia de otro tipo de cánceres, el cáncer de próstata se caracteriza por evolucionar de forma muy lenta.

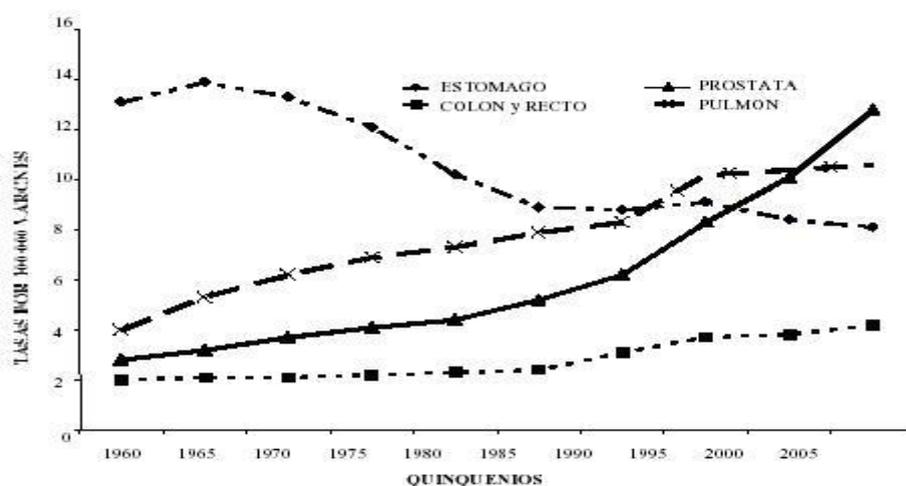


**Figura 2. Comparación de una próstata sana y una con cáncer [23]**

### I.3.1 EL CANCER DE PROSTATA EN VENEZUELA

El cáncer de próstata en Venezuela que mantenía desde 1960 hasta 1980 un ascenso moderado, ha mostrado un crecimiento extraordinariamente rápido a partir de 1990, lo que lo ha llevado a la primera posición como causa de muerte por cáncer en hombres, superando ampliamente a pulmón, en el último quinquenio, (la gráfica presentada en la **figura. 3**,

se construyó en función de tasas promediales quinquenales por 100.000 varones).



**Figura 3. Tendencia de la mortalidad para las localizaciones más frecuentes de cáncer en Venezuela** [21]

En la **tabla 3**, se presenta las diez primeras causas de mortalidad por localizaciones de cáncer en cifras absolutas, para hombres, mujeres y ambos

géneros. Tal como puede observarse, la causa de mayor proporción en varones es próstata.

**Tabla 3. Las diez primeras causas de mortalidad por cáncer en Venezuela, 2005.** <sup>[21]</sup>

<b>Hombre</b>		<b>Mujeres</b>		<b>Ambos Géneros</b>	
Próstata	1766	Cuello Uterino y Ut. N.E.	1612	Bronquios y Pulmones	2668
Bronquios y Pulmones	1647	Glándula Mamaria	1425	Próstata	1766
Estómago	1076	Bronquios y Pulmones	1021	Estómago	1744
Colon, Recto y Ano	578	Estómago	668	Cuello Uterino y Ut. N.E.	1612
Leucemias	422	Colon, Recto y Ano	592	Glándula Mamaria	1425
Hígado	356	Ovario	362	Colon, Recto y Ano	1170
Páncreas	335	Leucemias	352	Leucemias	774
Linfomas no Hodgkin	299	Páncreas	351	Hígado	705
Laringe	274	Hígado	349	Páncreas	686
Encéfalo y otras (S.N.C.)	208	Linfomas no Hodgkin	237	Linfomas no Hodgkin	530
Total	9085		9070		18155

En la **tabla 4** se presenta, de manera más completa la mortalidad ocurrida en el año 2005, por las 10 primeras localizaciones de cáncer en varones, incluyendo las tasas crudas, estandarizadas y acumulativas, además del porcentaje correspondiente a cada localización.

**Tabla 4. Las doce primeras localizaciones de mortalidad por cáncer en varones de Venezuela, 2005. <sup>[21]</sup>**

<b>Localizaciones</b>	<b>Total</b>	<b>Tasa cruda</b>	<b>Tasa especifica</b>	<b>Tasa acumulativa (74 años)</b>	<b>%</b>
Próstata	1766	13,28	19,59	1,65	19,44
Bronquios y Pulmones	1647	12,38	17,65	2,05	18,13
Estómago	1076	8,09	11,53	1,33	11,84
Colon, Recto y Ano	578	4,35	6,03	0,61	6,36
Leucemias	422	3,17	3,68	0,30	4,65
Hígado	356	2,68	3,79	0,40	3,92
Páncreas	335	2,52	3,57	0,40	3,69
Linfomas no Hodgkin	299	2,25	2,89	0,32	3,29
Laringe	274	2,06	3,03	0,39	3,02
Encéfalo Meninges y otras (S.N.C.)	208	1,56	1,95	0,21	2,29
Riñón	197	1,48	1,70	0,24	2,17
Esófago	184	1,38	1,98	0,25	2,03
Resto de localizaciones	1743	13,10	18,10	1,84	19,19
<b>Total</b>	<b>9085</b>	<b>68,30</b>	<b>95,46</b>	<b>9,99</b>	<b>100,00</b>

En varones, el cáncer de próstata se encuentra en primera posición, con un total de 1766 defunciones, representando casi el 20 % de la mortalidad por cáncer en este género.

En la **tabla 5**, se muestra la situación en el grupo anterior de acuerdo a la incidencia estimada, la cual, se obtiene a través de un procedimiento estadístico

que, tomando como base la mortalidad y apoyado en un muestreo de casos obtenidos del Registro Central de Cáncer, hace una estimación de casos para cada localización de cáncer. En esta tabla se excluye los carcinomas basocelulares y espinocelulares de piel, que aunque son los tumores malignos más frecuentes no permiten hacer estimaciones confiables y además no representan en su gran mayoría un problema oncológico importante.

**Tabla 5. Las doce primeras localizaciones de incidencia por cáncer en varones de Venezuela, 2005. <sup>[21]</sup>**

<b>Localizaciones</b>	<b>Total</b>	<b>Tasa cruda</b>	<b>Tasa especifica</b>	<b>Tasa acumulativa (74 años)</b>	<b>%</b>
Próstata	4214	31,57	46,09	5,91	27,56
Bronquios y Pulmones	1855	13,90	18,06	2,22	12,13
Estómago	1328	9,95	13,32	1,66	8,68
Colon, Recto y Ano	1125	8,43	10,94	1,35	7,36
Laringe	827	6,20	8,39	1,07	5,41
Leucemias	792	5,93	6,21	0,45	5,18
Linfomas no Hodgkin	545	4,08	4,53	0,41	3,56
Vejiga	516	3,87	5,26	0,67	3,37
Hígado	418	3,13	3,87	0,43	2,73
Riñón	361	2,70	3,13	0,35	2,36
Páncreas	311	2,33	3,00	0,32	2,03
Encéfalo Meninges y otras (S.N.C.)	274	2,05	2,17	0,18	1,79
Resto de localizaciones	2726	20,42	24,62	2,62	17,83
<b>Total</b>	<b>15292</b>	<b>114,57</b>	<b>149,61</b>	<b>17,65</b>	<b>100,00</b>

La incidencia del cáncer de próstata ha aumentado más de un 100% en los últimos 10 años. Entre los posibles factores que han provocado un aumento de la incidencia de este cáncer destacan:

- Envejecimiento de la población.
- Mejoras en las técnicas diagnósticas, como la biopsia transrectal ecodirigida, la resonancia magnética nuclear y la determinación de los niveles del antígeno prostático específico en sangre.
- Programas de detección precoz.
- Mayor información en la población en riesgo.
- Gran incremento de intervenciones quirúrgicas realizadas sobre enfermedades benignas de la próstata, como la hiperplasia prostática benigna y por lo tanto ha habido un aumento del diagnóstico incidental de cáncer en estado precoz. <sup>[32]</sup>

### **I.3.2. FACTORES DE RIESGO:**

Se han establecido algunos factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad <sup>[24]</sup>:

#### **❖ Edad**

La probabilidad de padecer cáncer de próstata aumenta rápidamente después de los 50 años siendo más del 70% de los casos diagnosticados en hombres que superan esa edad.

#### **❖ Historia familiar**

El cáncer de próstata ocurre más frecuentemente en algunas familias que en otras, sugiriendo que existe un factor genético. Tener un padre o un hermano con cáncer de próstata dobla el riesgo de padecer esta enfermedad.

Estudios genéticos han mostrado que existe un gen específico del cromosoma 1 ó gen HPC-1 que aumenta la probabilidad de contraer cáncer de próstata. Aunque existen indicios que involucran a los factores genéticos en la causa del cáncer prostático, es difícil separar estos factores de los factores ambientales.

#### ❖ **Factores hormonales**

Varios estudios han sugerido que los factores hormonales pueden tener importancia en el desarrollo del cáncer de próstata. Estos incluyen:

- La dependencia de las hormonas andrógenas (masculinas) de la mayoría de los cánceres de próstata.
- El hecho de que el cáncer prostático no aparece en los eunucos.
- El hecho de que el cáncer prostático puede ser inducido en ratas mediante la administración crónica de estrógenos y andrógenos (hormonas femeninas y masculinas).
- La frecuente asociación de cáncer prostático con áreas de atrofia prostática esclerótica.

#### ❖ **Estilo de vida:**

- **Tabaco:**

El tabaco, según estudios recientes, es también un factor de riesgo para el cáncer de próstata. Fumar cigarrillos aumenta la producción de hormonas masculinas. Estas estimulan el crecimiento celular y, por lo tanto, el crecimiento de los tumores prostáticos. Por otro lado, el cadmio contenido en los cigarrillos también es otro factor de riesgo.

- **Dieta:**

La nutrición tiene un papel importante en su desarrollo. La distribución geográfica de este cáncer muestra valores muy elevados en los países industrializados o desarrollados. Se están realizando estudios para comprobar si determinadas sustancias reducen el riesgo de cáncer de próstata. Por el momento, se recomienda comer menos carne, grasas, productos lácteos, y comer más de cinco veces al día frutas y verduras.

- **Inactividad física y obesidad:**

El ejercicio físico regular y el mantener un peso saludable pueden ayudar a reducir el riesgo. La obesidad definida como un índice de masa corporal superior a  $29\text{kg/m}^2$  se asocia con el doble de riesgo de padecer cáncer de próstata que en los hombres que tienen peso normal; además, en estos casos, el tumor se diagnostica en estadio más avanzado y es más agresivo.

- **Agentes infecciosos y actividad sexual:**

Se ha considerado que los agentes infecciosos transmitidos por vía sexual podrían provocar cáncer prostático. Sin embargo, los estudios epidemiológicos, virológicos e inmunológicos han aportado resultados contradictorios. Estos no han aportado pruebas concretas para una causa infecciosa de cáncer prostático, como la gonococias, el virus del papiloma humano (VPH) y otro tipo de uretritis, prostatitis y enfermedades de transmisión sexual. Recientemente se ha descrito que la masturbación diaria entre los 20 y 50 años reduce el riesgo de cáncer de próstata; se cree que es debido a la eliminación de sustancias cancerígenas en el semen.

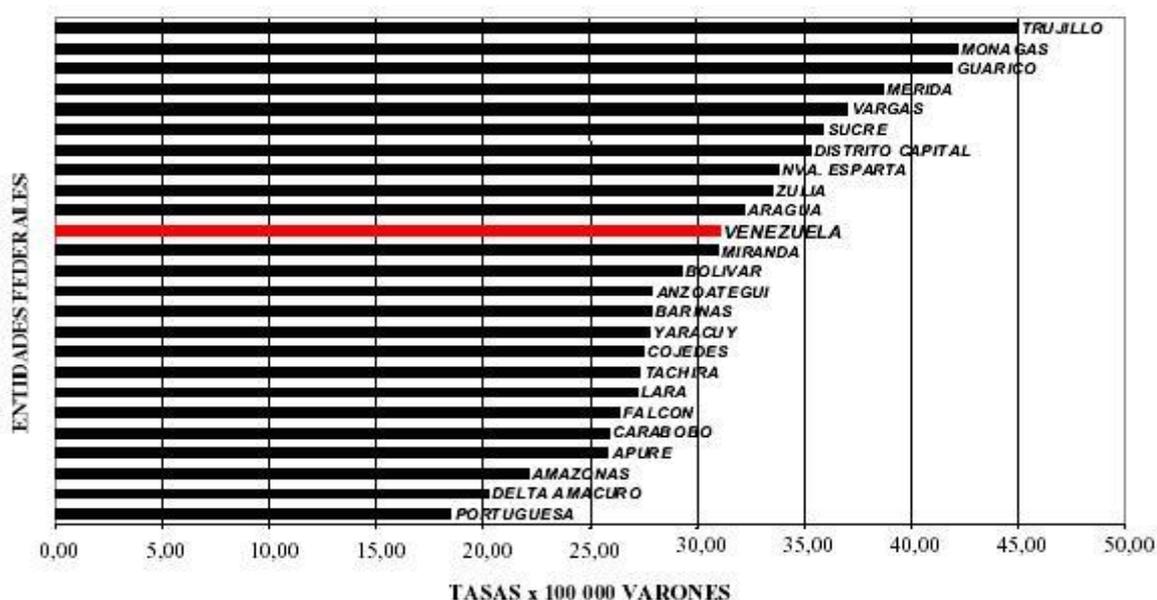
- ❖ **Medio ambiente:**

- **Nacionalidad:**

En Suecia se da el riesgo más elevado de cáncer de próstata; éste presenta valores intermedios en Norteamérica y Europa, y bajos en Taiwán y Japón. Sin embargo los japoneses que emigran a EE.UU. lo padecen con una frecuencia parecida a la de otros varones de ese país. Estudios recientes sugieren que quienes emigran de regiones de baja incidencia a regiones de alta incidencia mantienen una baja incidencia de cáncer prostático durante una generación y luego adoptan una incidencia intermedia.

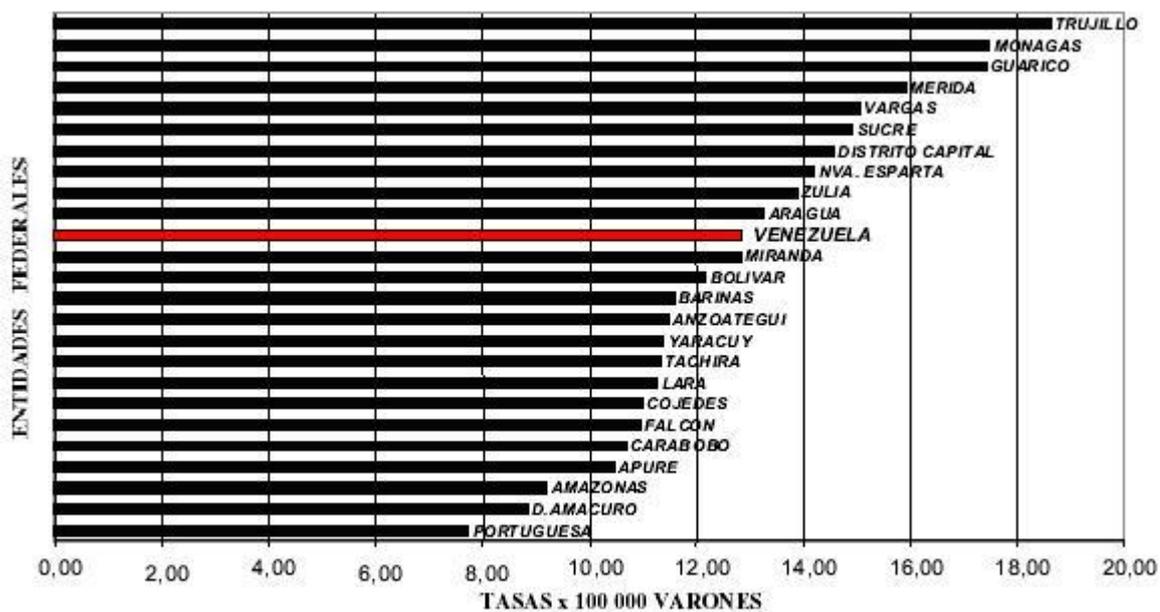
- **Región:**

También se observan variaciones de incidencias de cáncer de próstata dentro de un mismo país como se observa en la **figura 4**:



**Figura 4. Situación de incidencia por cáncer de próstata para el año 2003 según las tasas por Entidades Federales en Venezuela.** [21]

La **Figura 5**, presenta la situación comparativa de cáncer de próstata visto a través de las tasas de mortalidad, de manera de demostrar que las variaciones son bastante similares a la figura anterior, aunque las magnitudes son menores.



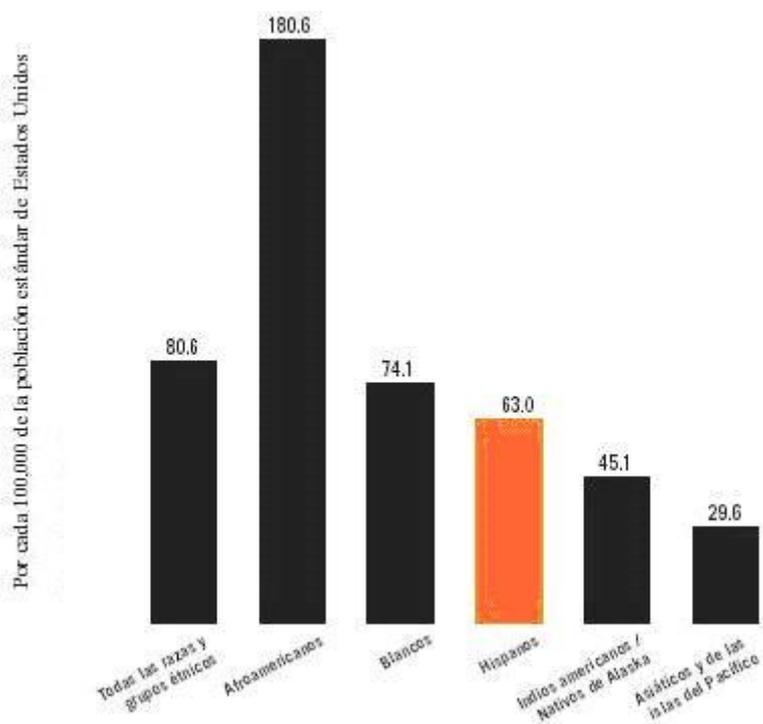
**Figura 5. Tasa de mortalidad promedio del quinquenio 2001-2005. Cáncer de próstata por entidades federales de Venezuela.** <sup>[21]</sup>

- **Trabajo**

Los trabajadores de las industrias del caucho y del cadmio en soldaduras y baterías, parecen tener más probabilidades de desarrollar cáncer de próstata. El cadmio es un metal pesado que interrumpe el proceso natural de reparación del ADN celular y puede permitir la multiplicación sin control de las células malignas de los tumores.

**❖ RAZA:**

La ocurrencia del cáncer de próstata es alrededor del 70% mayor en hombres afroamericanos que en hombres blancos americanos. Los hombres de ascendencia asiática o los habitantes de las islas del Pacífico, tienen las tasas más bajas de incidencia y mortalidad.



**Figura 6. Tasa de mortalidad debido al cáncer de próstata según la raza/grupo étnico, en hombres de 45 años y mayores.** [24]

#### **I.4. HIPERPLASIA DE PROSTATA**

Bajo el término de hiperplasia se conoce el fenómeno de aumento de tamaño de un órgano o tejido normal debido a la producción de gran cantidad de células; sin embargo, cuando el crecimiento ocurre sólo en tamaño en células prostáticas siendo su origen no cancerígeno o infeccioso, la anomalía se denomina Hiperplasia Prostática Benigna (HBP) <sup>[25,26,27,28]</sup>.

La prevalencia de dicha condición se incrementa progresivamente con la edad, siendo superior al 50% para hombres de 60 años y 90% para aquellos con 85 años; se debe señalar que aproximadamente el 50% de los varones con evidencia microscópica de HBP muestran un agrandamiento visible de la glándula donde la mitad de estos desarrollan síntomas clínicos; los más comunes suelen ser la necesidad de orinar frecuentemente tanto de día como de noche, dificultad para comenzar el flujo de orina, goteo al terminar de orinar, además de que el volumen y la presión de la orina suelen disminuir <sup>[27,28]</sup>.

La fuente de dichas molestias, es que el engrosamiento de la próstata alrededor de la uretra actúa como un cinturón que estrecha progresivamente el conducto de salida de la orina, generando la retención de dicho líquido en la vejiga pudiendo derivar en complicaciones graves como infecciones y alteraciones serias del funcionamiento de los riñones <sup>[28]</sup>.

Para diagnosticar correctamente la HBP se efectúan una serie de procedimientos tales como el tacto rectal (palpación de la próstata a través del recto), el examen ecográfico de testículos, próstata y riñones; los análisis de sangre donde se miden los niveles de antígeno prostático específico (PSA) y la biopsia prostática <sup>[28]</sup>.

## I.5. EL ANTIGENO PROSTATICO

El antígeno prostático (PSA) es una proteína que produce la próstata y su función es la licuefacción del coágulo seminal; es decir, que cuando ocurre la eyaculación la misma licua el semen permitiendo que los espermatozoides fluyan. Dicha proteína se mide en la sangre contrastando con valores de referencia y su gran importancia es que sirve como marcador tumoral permitiendo la detección temprana del cáncer de próstata o el seguimiento del mismo, así como también la detección de la hiperplasia prostática <sup>[29]</sup>.

El PSA se encuentra presente bajo dos formas principales, la mayoría corre en la sangre rodeada y unida a proteínas plasmáticas y una pequeña cantidad circula libre de uniones proteicas, a esta última se le denomina PSA libre <sup>[30]</sup>.

Cuando se desarrolla un cáncer de próstata, los niveles de PSA aumentan por encima de 4 ng/ml. Si los niveles se encuentran entre 4 y 10, la probabilidad de tener un cáncer de próstata es del 25%. Si los niveles de PSA son mayores de 10, la posibilidad de padecer un cáncer de próstata es del 67% y aumenta conforme los niveles de PSA se incrementan.

El riesgo de cáncer se ve incrementado si la relación entre PSA libre y total es menor al 25%, es decir, mientras más baja sea la proporción, mayor es la probabilidad de tener cáncer. <sup>[29]</sup>

Por otra parte se ha encontrado que los pacientes con cáncer de próstata tienen menor porcentaje de PSA libre, en contraste con los que sufren de hiperplasia benigna donde se observa mayor proporción de antígeno libre; se debe considerar que la eyaculación incrementa instantáneamente el nivel de PSA libre y total, retornando a valores basales luego de 24 horas. Cabe señalar que no toda elevación del PSA indica cáncer de próstata, otras afecciones como infartos prostáticos e inflamaciones inespecíficas, así como algunos procedimientos médicos por ejemplo cistoscopias, paso de sondas y biopsias incrementan los valores, dando lugar a

falsos positivos y negativos. Se habla de falsos positivos cuando se reportan niveles altos de PSA sin presentar cáncer; mientras que los falsos negativos ocurren cuando se presentan valores normales del antígeno estando en presencia de cáncer, la mayoría de los cánceres de próstata son de crecimiento lento y pueden existir por décadas antes de que tengan el tamaño suficiente para manifestar la sintomatología propia <sup>[29,30]</sup>.

Los análisis de PSA pueden identificar tumores que crecen con mucha lentitud y que tienen poca probabilidad de amenazar la vida del paciente, pero también, detectan aquellos que crecen con rapidez y son agresivos, es decir, el mismo no reduce necesariamente la posibilidad de que el paciente muera de cáncer de próstata <sup>[30]</sup>.

## I.6. MUESTRAS EMPLEADAS EN EL ANALISIS DE ELEMENTOS TRAZAS

Debido al auge del estudio de los elementos trazas se han empleado diferentes tipos de muestras para llevar a cabo el seguimiento de las concentraciones encontradas y sus correlaciones con las patologías estudiadas. Entre los diferentes tipos de muestras biológicas empleadas podemos mencionar. La orina <sup>[31]</sup>; cabello <sup>[31]</sup>; tiroides <sup>[32]</sup>; uñas <sup>[33]</sup>; la sangre <sup>[34,35,36,37,38]</sup>; próstata <sup>[37,39]</sup>. En el estudio a realizar el tejido empleado fue la sangre.

### I.6.1. LA SANGRE

La sangre es un tejido líquido de un color rojo caracterizado por la presencia del pigmento hemoglobínico contenido en los eritrocitos. Muchos biólogos incluyen la sangre entre los tejidos conectivos ya que se origina de células similares. Su principal función, es servir como medio logístico de distribución e integración sistémica, atravesando para ello todo el sistema cardiovascular, lo que ayuda al organismo a adaptarse a cambios de temperatura y combatir diversas enfermedades, debido a que la sangre transporta oxígeno, nutrientes, electrolitos, hormonas, vitaminas, anticuerpos, a diferentes partes del cuerpo, además de servir para desechar las sustancias nocivas y dióxido de carbono recogidos por la células <sup>[40,41]</sup>.

La sangre posee una matriz coloidal de consistencia líquida y constitución compleja (véase **figura 7**), presenta una fase sólida, integrada por los elementos formes, que comprende a los glóbulos blancos, los glóbulos rojos y las plaquetas; y una fase líquida, o fracción acelular (matriz), representada por el plasma sanguíneo <sup>[41]</sup>.

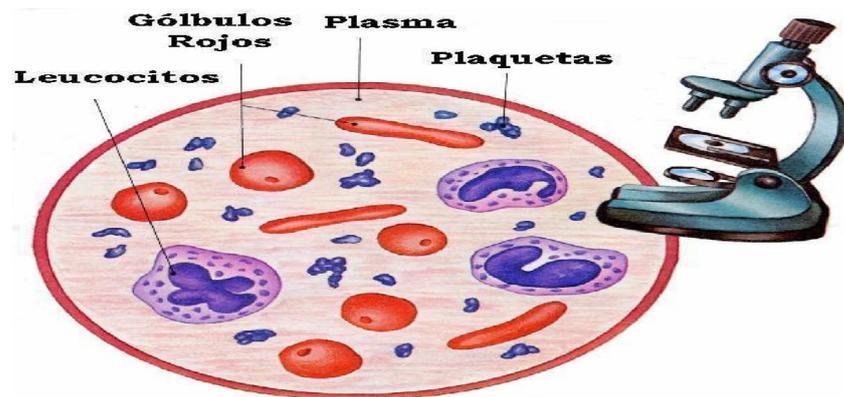
- **Glóbulos blancos o leucocitos:** Son los encargados de proteger al organismo contra los diferentes tipos de microbios. Cuando hay una infección

aumentan su número para mejorar las defensas. Unos se forman en la médula ósea y otros en el sistema linfático (bazo, ganglios, etc.).

- **Glóbulos rojos o hematíes:** Son las células sanguíneas más numerosas y la hemoglobina que contienen es la responsable de su color rojo. Se forman en la médula ósea, que se encuentra dentro de los huesos del esqueleto, desde donde son liberados en el torrente sanguíneo y subsisten durante cuatro meses. Su función es transportar el oxígeno desde los pulmones a los diferentes tejidos del cuerpo para que las células respiren, y también eliminan los residuos producidos por la actividad celular (anhídrido carbónico).
  
- **Plaquetas:** Es un líquido compuesto de agua, proteínas, sales minerales y otras sustancias necesarias para el funcionamiento normal del organismo y en donde se encuentran "nadando" las células sanguíneas. Entre las sustancias de importancia que transporta el plasma están las siguientes:
  - ✓ **La Albúmina:** Es una proteína que ayuda a mantener el agua del plasma en una proporción equilibrada.
  - ✓ **Las Globulinas:** Son los anticuerpos encargados de la defensa de nuestro organismo frente a las infecciones. Su disminución acarreará una bajada de defensas.
  - ✓ **Factores de Coagulación:** Son imprescindibles para evitar las hemorragias. La ausencia de algún factor de coagulación puede ocasionar trastornos hemorrágicos ya que se dificulta la formación del coágulo.
  - ✓ Otras proteínas transportan sustancias necesarias para el normal funcionamiento de las células (grasas, azúcares, minerales, etc.).

El **suero sanguíneo** es la fracción fluida que se obtiene cuando se coagula la sangre y se consumen los factores de la coagulación. La coagulación es

esencialmente función del plasma y no de los elementos formes, comprende la transformación de una de las proteínas plasmáticas (el fibrinógeno) en fibrina insoluble. El coágulo sucesivamente se contrae y deja salir un líquido amarillo llamado suero, similar al plasma en muchos aspectos, pero sin poder de coagulación por faltarle el fibrinógeno. El mecanismo de la coagulación es muy complejo, por la intervención de diferentes sustancias del plasma, de influencia mutua en tres series de reacciones. En cada una de las dos primeras se produce una enzima, necesaria para la sucesiva. <sup>[42]</sup>



**Figura 7. Componentes de la Sangre** <sup>[42]</sup>

## **I.7. TECNICAS DE ANALISIS DE ELEMENTOS TRAZA**

Para la determinación de elementos traza en muestras biológicas se han empleado una variedad de técnicas de análisis como lo son: Fluorimetría <sup>[39]</sup>, espectroscopía de absorción atómica con atomización electrotérmica (Electrothermal Atomic Absorption Spectroscopy, ET-AAS) <sup>[36]</sup>, análisis por activación neutrónica (neutron activation analysis, NAA) <sup>[34]</sup>, espectroscopía de emisión atómica con plasma inductivamente acoplado (Inductively coupled plasma optical emission spectrometry, ICP OES) <sup>[43]</sup>, espectroscopía de masas con plasma inductivamente acoplado (Inductively Coupled Plasma mass spectrometry detection, ICP-MS) <sup>[44,45]</sup> y espectroscopía de absorción atómica con llama y generación de hidruro (Hydride generation atomic absorption spectrometry, HG-AAS) <sup>[46]</sup>.

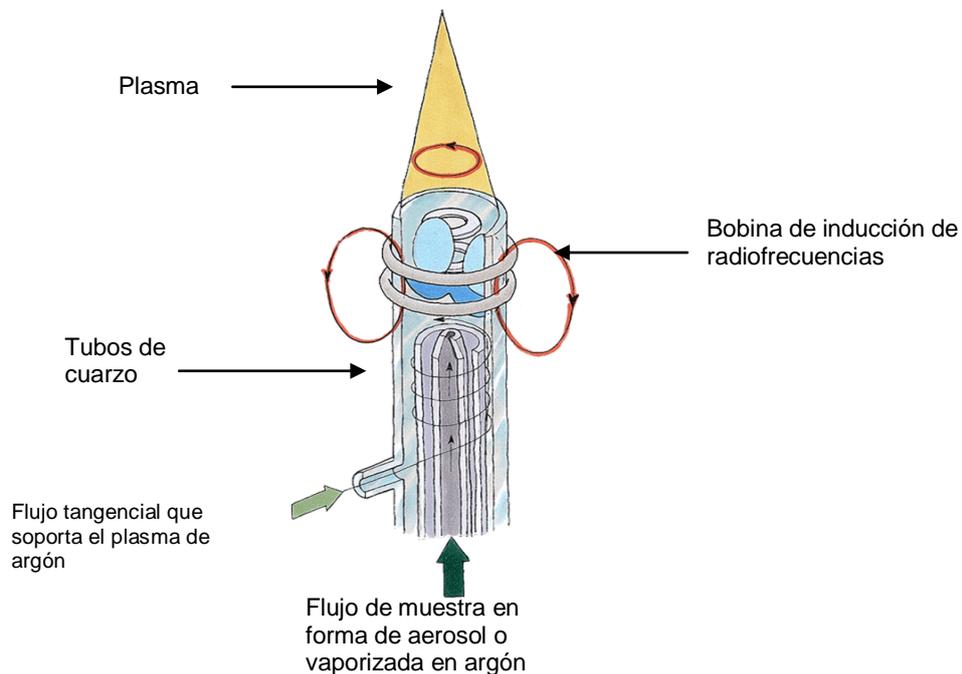
En el desarrollo de este trabajo de investigación se utilizó como técnica analítica para determinar elementos traza la espectrometría de emisión óptica con plasma inductivamente acoplado, la cual es descrita a continuación.

### **I.7.1. PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO**

Por definición, un plasma es una mezcla gaseosa conductora de la electricidad que contiene una significativa concentración de cationes y electrones (la concentración es tal que la carga neta se aproxime a cero). Un plasma característico tiene un núcleo no transparente, blanco brillante y muy intenso, coronado por una cola en forma de llama <sup>[47]</sup>.

El Plasma inductivamente acoplado (ICP) es una descarga sin electrodos en un gas a presión atmosférica, sostenido por energía acoplada por un generador de radiofrecuencia; esto se logra mediante una bobina de acoplamiento apropiada, que funciona como un generador de radiofrecuencia primario, siendo el secundario el

creado por la descarga misma; el gas usado comúnmente es argón. La fuente de plasma de acoplamiento inductivo se denomina antorcha, y consiste en tres tubos concéntricos de cuarzo a través de los cuales fluyen tres corrientes de argón, rodeando la parte superior de este tubo se encuentra una bobina de inducción, refrigerada por agua, que está alimentada por un generador de radiofrecuencia, que se ven representadas en la **figura 8**.



**Figura 8. Fuente de plasma de acoplamiento inductivo.** [48]

La ionización del argón que fluye se inicia por medio de una chispa que proviene de una bobina Tesla. Los iones resultantes y sus electrones asociados interaccionan entonces con el campo magnético oscilante producido por la bobina de inducción. Esta interacción hace que los iones y los electrones se muevan dentro de la bobina en trayectorias circulares. Las temperaturas alcanzadas son debidas al calentamiento óhmico que surge como consecuencia de la resistencia que presentan los iones y electrones a este movimiento. Estos electrones ionizan al gas plasmógeno que se inyecta tangencialmente formando un patrón en remolino, por lo que es el responsable de sostener la descarga. Otro gas también es inyectado y es

llamado auxiliar, su función es estabilizar el flujo hidrodinámico de la antorcha, centra el plasma y enfría las paredes del tubo central <sup>[47,49]</sup>.

## **I.7.2. ESPECTROMETRIA DE EMISION OPTICA CON PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO (ICP OES)**

Esta es una técnica de análisis multielemental que utiliza una fuente de plasma de acoplamiento inductivo para disociar los átomos o iones que constituyen la muestra, excitándolos a un nivel donde emiten luz de una longitud de onda característica. Un detector mide la intensidad de la luz emitida y calcula la concentración de ese elemento, en particular, de la muestra. La lectura de los elementos se puede ser axial y radial. En la tradicional configuración radial, la fuente de plasma es vista desde el lateral, atravesando un estrecho canal central de emisión del plasma. El sistema axial permite la visión horizontal del canal de emisión en toda su longitud. La visión axial incrementa la longitud de la trayectoria y reduce la señal de ruido de fondo obteniendo como resultado unos límites de detección más bajos que con la configuración radial. La versatilidad del ICP-OES hace idónea esta técnica para una amplia variedad de aplicaciones. Esta versatilidad es dada no sólo para el gran número de elementos que pueden ser determinados rápidamente a niveles traza (ppm, ppb), sino también para una amplia variedad de tipos de muestra que pueden ser analizados utilizando esta técnica. <sup>[49]</sup>

Las ventajas analíticas de un plasma inductivamente acoplado son las siguientes:

- Permite el análisis multielemental.
- Es posible el análisis directo de líquidos y sólidos.
- Se necesita una pequeña cantidad de muestra para realizar el análisis.

- Puede realizarse la determinación de por lo menos 70 elementos de la tabla periódica.
- Los límites de detección oscilan entre 0,1 y 100 ng/mL.
- La precisión se ubica entre 0,5 y 2,0 % de desviación estándar relativa (DER).
- El rango dinámico lineal está aproximadamente entre 4 y 6 órdenes de magnitud.
- La técnica es relativamente baja en interferencias.

#### **I.7.2.1. FUNCIONAMIENTO DEL EQUIPO DE ESPECTROMETRIA DE EMISION OPTICA CON PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO. (ICP OES)**

Las muestras disueltas son transformadas en un aerosol de partículas finas por los nebulizadores, los cuales se acoplan al sistema de generación del plasma y se introducen dentro de la antorcha mediante un flujo de argón de 0,3 a 1,5 L/min llamado flujo de gas nebulizador. La radiación emitida por los átomos excitados presentes en la muestra es colectada por un sistema óptico que la enfoca a la entrada de un monocromador. Luego la radiación es llevada hacia un detector que transforma la energía electromagnética en una señal eléctrica que es amplificada, registrada y expuesta para ser posteriormente leída. Los electrones libres al rotar en el campo adquieren tanta energía que colisionan con los átomos de argón produciendo su ionización y de esta forma se genera el plasma, el cual se mantiene debido a la ionización por sucesivas colisiones en cadena. El dispositivo de introducción de la muestra se encuentra acoplado al sistema de generación del plasma. Tradicionalmente la aspiración de soluciones se realiza a través de un nebulizador, el cual transforma la solución de la muestra en un aerosol de partículas finas, En la **figura 9** se muestra un esquema de un instrumento de espectrometría de emisión óptica con plasma inductivamente acoplado <sup>[47,49]</sup>.

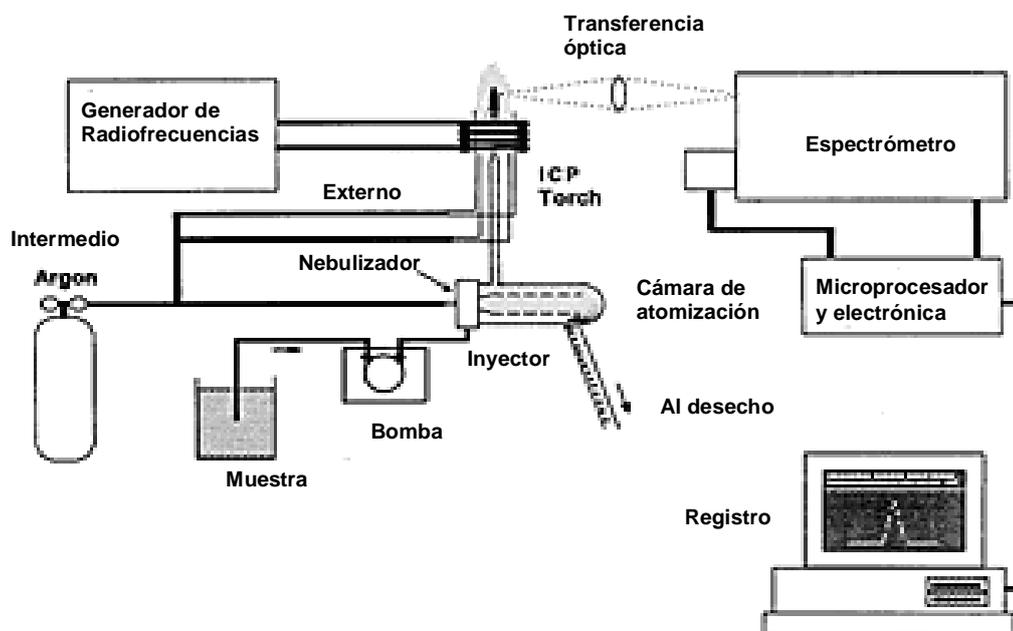


Figura 9. Diagrama de un espectrómetro de emisión óptica con plasma inductivamente acoplado <sup>[48]</sup>.

## II. REVISION BIBLIOGRAFICA

---

- **Shamberger y Frost**, 1969 <sup>[50]</sup>. Observaron variaciones regionales de la mortalidad por cáncer en EE.UU. en función de la ingesta de selenio.
- **Shamberger** y col, 1978 <sup>[51]</sup>. Estudiaron el efecto de antioxidantes y selenio sobre agentes mutagénicos, encontrando que los antioxidantes prevenían la mutagénesis.
- **Willet** y col, 1983 <sup>[34]</sup>. Realizaron un estudio de personas con cáncer (111) y personas sanas (210) en muestras de suero. El estudio se realizó en 14 áreas de los Estados Unidos y los individuos se clasificaron por edad, sexo, raza y estatus de fumador. Como resultado, encontrando que los niveles de selenio en personas de raza negra fueron ligeramente menores respecto a los de raza blanca.
- **Yoshizawa** y col, 1998 <sup>[33]</sup>. Compararon la concentración de selenio en uñas del pie en 181 hombres con cáncer de próstata y la misma cantidad de casos control; y encontraron que el riesgo de desarrollar cáncer era cercano a dos tercios en los individuos que presentaban una baja concentración de selenio.
- **Nomura** y col, 2000 <sup>[36]</sup>. Ejecutaron un estudio con 9345 Japoneses-Americanos con edades comprendidas entre 45 y 68 años. Estos fueron examinados, tomando una muestra de sangre la cual fue congelada entre 1971 y 1977; 20 años más tarde se confirmaron 249 casos de cáncer de próstata que tenían correspondencia con dichas muestras. Los niveles de selenio encontrados para los casos control fueron de (77,1 – 227,7) ng/mL y en los casos con cáncer de próstata de (72,8-205) ng/mL concluyendo así que los individuos con niveles séricos de selenio más altos presentaron un mayor efecto protector contra el cáncer de próstata.
- **Alvarado**, 2004 <sup>[35]</sup>. Realizó un estudio con muestras de suero sanguíneo de pacientes con cáncer de próstata y un grupo control provenientes del Hospital Vargas de Caracas, encontrando así que los individuos pertenecientes al grupo control presentaban niveles más altos de selenio (incluso mayores que

los niveles reportados por otras investigaciones en diferentes países) que los individuos con cáncer de próstata. Además, observó que pacientes fumadores y de alto índice de masa corporal presentaron menores cantidades de selenio respecto a los no fumadores y de bajo índice de masa corporal respectivamente. Sin embargo el número de muestras analizadas es muy pequeño para llegar a conclusiones que permitan definir un comportamiento definido.

- **Kwiatek** y col, 2004 <sup>[52]</sup>. Realizaron un estudio sobre una población de 3 pacientes a quienes se les extrajo la próstata, y se analizaron secciones del tejido canceroso y no canceroso de cada muestra, encontrando concentración de diferentes elementos traza en las diferentes secciones de tejido fino analizado. En sus resultados, observaron una disminución de la concentración de Zn, en el tejido canceroso y un aumento en las concentraciones de Cr y Fe en el mismo, respecto al tejido sano. Además, el Fe encontrado en el tejido canceroso, estaba en su estado de oxidación +3, y propusieron que el incremento de la concentración de hierro observada en secciones de tejido desempeña un rol catalítico en la reacción.
- **Murillo** y col, 2005 <sup>[32]</sup>. Determinaron selenio y otros elementos trazas en muestras de tejido de próstata benigna y maligna y en muestras de suero sanguíneo, mediante espectroscopia de emisión atómica. Ellos encontraron selenio en la misma magnitud en tejidos de próstata benigno y maligno. Sin embargo el número de muestras analizadas no fue suficiente para llegar a conclusiones respecto al comportamiento de los elementos en ambos casos.
- **Zachara** y col, 2005 <sup>[53]</sup>. Analizaron muestras de tejido de próstata en hombres saludables, pacientes con hiperplasia benigna y pacientes con cáncer de próstata en el norte de Polonia. Los resultados obtenidos, indican que los valores de selenio en la glándula de pacientes con hiperplasia

benigna y el grupo control son significativamente más bajos comparados con los de pacientes con cáncer de próstata.

- **Grbavac** y col, 2005 <sup>[54]</sup>. Analizaron la concentración de elementos traza contenidos en las proteínas de la próstata, utilizando dos grupos de ratas albinas. Se varió la concentración de selenio en la dieta de ambos grupos y, se les fue extraída la próstata para su posterior análisis. En los resultados se observó más de 7 diferentes metales formando parte de las proteínas y que más de cuatro metaloides tenían afinidad por los polipéptidos con masa molecular entre 2 y 72 kDa.
- **Navarro** y col, 2006 <sup>[55]</sup>. Recolectaron todos los datos reportados de las concentraciones de elementos traza a través de diferentes técnicas y los relacionaron con el riesgo de contraer cáncer en diferentes órganos del cuerpo humano. En sus resultados encontraron que el contenido de selenio tiene una relación inversa al desarrollo del cáncer.
- **Shilstein** y col, 2006 <sup>[56]</sup>. Analizaron la concentración de Zn en próstata, utilizando un método en vivo en 310 pacientes. Los resultados obtenidos demuestran que la disminución del contenido del Zn puede ser un indicador suficientemente sensible y específico para la diagnosis del cáncer de próstata.
- **Duarte**, 2008 <sup>[44]</sup>. Realizó un estudio de las concentraciones de Se en suero sanguíneo (35 muestras) y tejido prostático (23 muestras) de pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia benigna de los hospitales del área metropolitana Domingo Luciani y Universitario de Caracas. En sus resultados no encontró diferencias significativas de los niveles de selenio entre individuos sanos y enfermos. Sin embargo el número de muestras analizadas es muy pequeño para llegar a conclusiones que permitan definir un comportamiento definido.

- **Suárez**, 2008 <sup>[43]</sup>. Realizó un estudio de las concentraciones de elementos traza en suero sanguíneo (30 muestras) y tejido prostático (23 muestras) de pacientes con cáncer de próstata e hiperplasia benigna de los hospitales del área metropolitana Domingo Luciani y Universitario de Caracas. No encontró una correlación definida entre las concentraciones de Ca, Cu, Mg y Zn en el suero y en la próstata. Además, observó que no existen diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones encontradas de estos elementos en los pacientes con y sin cáncer de próstata en el suero y en la próstata. Sin embargo, el número de muestras analizadas es muy pequeño para llegar a conclusiones que permitan definir un comportamiento.

### III. OBJETIVOS

---

#### III.1. OBJETIVO GENERAL

Estudiar los niveles de Cu, Zn y Se en suero sanguíneo de individuos sanos, con hiperplasia benigna y con cáncer prostático, mediante la técnica de espectrometría de emisión óptica con plasma inductivamente acoplado.

#### III.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar las concentraciones de Cu, Zn y Se en muestras de suero sanguíneo de individuos sanos, con cáncer de próstata y con hiperplasia benigna.
- Realizar una correlación entre las concentraciones de Cu, Zn y Se encontradas en el suero sanguíneo y los valores de antígeno prostático para los 3 grupos sujetos a estudio.
- Establecer relaciones Cu/Zn, Se/Cu y Se/Zn; y realizar una correlación entre sus valores y las patologías estudiadas.

## IV. PARTE EXPERIMENTAL

---

### IV.1. MATERIALES

Se empleó material volumétrico clase A (pipetas graduadas y balones aforados), micro pipetas, material plástico, como tubos centrífugas de polipropileno con tapa, envases de recolección de muestras de orina, cuchillos plásticos, jeringas descartables, filtros para jeringas de polipropileno membrana de teflón hidrofóbicos desechables de 25 mm de diámetro y 0,2 micras de poro.

### IV.2. LAVADO DE MATERIAL

Todo el material utilizado fue lavado con jabón líquido y enjuagado varias veces, se lavó con agua destilada para luego ser sumergidos 24 horas en una solución de  $\text{HNO}_3$  al 5% (purificado) y posteriormente enjuagado con agua desionizada.

### IV.3. REACTIVOS

Se utilizó ácido nítrico ( $\text{HNO}_3$ ) al 65 % cuatro veces destilado, peróxido de hidrógeno ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) al 30 %, ambos provenientes de la casa Riedel de Haën. Argón líquido (Ar) proveniente de AGA de Venezuela. Agua desionizada (18 M $\Omega$ ). Todos los reactivos usados en el estudio fueron de grado analítico.

Para preparar los patrones de Zn, se empleó una solución estándar de Zn de 1000 mg/L (RIEDEL-DE-HAËN), mientras que los estándares de 1000 mg/L Se y Cu, se prepararon disolviendo Se metálico al 99% (RIEDEL-DE-HAËN), y Cu metálico al 99 % (Merk) .Todas las soluciones y diluciones presentaron una concentración ácida de 7,5% en  $\text{HNO}_3$ , que es la misma concentración en ácido que las muestras. En la **tabla 6**, se muestran las concentraciones de los patrones utilizados.

**Tabla 6. Valores de los patrones usados para la determinación de las concentraciones de los elementos traza sujetos a estudio**

<b>Metales</b>	<b>Patrón 1 (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Patrón 2 (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Patrón 3 (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Patrón 4 (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Patrón 5 (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
<b>Cu</b>	0,050	0,065	0,080	0,100	0,150
<b>Zn</b>	0,050	0,080	0,100	0,150	0,200
<b>Se</b>	0,005	0,010	0,030	0,050	0,100

#### **IV.4. MUESTRAS**

Todas las muestras de sangre fueron donadas por pacientes del Hospital Clínico Universitario de Caracas, los cuáles participaban en las jornadas de pesquisas realizadas los primeros viernes de cada mes, donde se les tomaban muestras de sangre para determinarles el valor de PSA, así como también se les realizaba el tacto rectal, para detectar anomalías en la próstata. El proceso de selección de pacientes se basó en sus edades, eligiendo así, sólo a los pacientes mayores de 55 años para aumentar las probabilidades de encontrar pacientes con alguna anomalía en la próstata.

#### **IV.5. INSTRUMENTACION**

Para llevar a cabo la determinación de las concentraciones de los elementos traza Cu, Zn y Se, en las muestras suero sanguíneo, se utilizó un espectrómetro de emisión atómica con plasma de argón inductivamente acoplado, de detección simultánea, marca Termo Jarrel Ash, modelo IRIS – HR (véase **figura 10**), el cual consta de:

- Un generador de RF, que opera a una frecuencia de 27,12 MHz.
- Una antorcha o quemador del tipo desmontable, de cuarzo, circundada por tres espiras de cobre de 4,0 mm de diámetro externo, refrigeradas por agua.
- El sistema óptico está constituido por un monocromador de dispersión cruzada, provisto de una red de Echelle, de dispersión cruzada de 62 líneas/mm, una distancia focal de 381mm y un prisma, este arreglo permite obtener un espectro en dos dimensiones.
- El detector que utiliza el equipo es el de inyección de carga (CID, Charge Injection Detector), en estado sólido, el cual permite una detección simultánea. Está fabricado en silicio y opera a unas bajas temperaturas de  $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$  mediante argón que circula en una unidad refrigerante.



**Figura 10. Espectrómetro de emisión atómica Thermo Jarrell Ash**

Para la obtención del agua desionizada se empleó el desionizador de agua marca Barnstead, modelo easypure UV, (USA).

Los equipos utilizados en la digestión y tratamiento de las muestras de tejido prostático y suero sanguíneo fueron un ultrasonido marca Cole-Parmer, modelo 8894 (USA) y una centrífuga refrigerada Eppendorf 5804 15 amp (Canadá)

Para purificar el ácido nítrico se hizo uso de un destilador modelo Subboiling BSB-939-IR marca Berghof Laborprodukte GBMH (Alemania), el cual carga un volumen máximo de 0,75 L y garantiza una pureza < 1 ppb por elemento en el destilado.

## **IV.6. METODOLOGIA EXPERIMENTAL**

### **IV.6.1. TRATAMIENTO DE LAS MUESTRAS**

Las muestras se recolectaron en viales de plástico, y se centrifugaron durante 20 minutos a 1600 revoluciones por minuto el mismo día de su recolección, para así poder obtener el suero sanguíneo, el cual se transfería a tubos plásticos de centrífuga con tapa, y se almacenaban a una temperatura de -30 °C para su posterior digestión.

### **IV.6.2. DIGESTION DE LAS MUESTRAS**

Se pesó 1 g (aproximadamente 1mL) de muestra, y se le añadió 1,2 mL de HNO<sub>3</sub> tetradestilado al 65%. Calentamos durante 30 minutos y bajo agitación por ultrasonido hasta una temperatura de (35-45) °C. Seguidamente se dejó enfriar hasta alcanzar la temperatura ambiente, y se le agregó gota a gota 500 µL de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

al 30%, para luego nuevamente bajo agitación de ultrasonido calentar durante 10 minutos hasta una temperatura comprendida entre (45-55) °C. Finalmente se llevó la solución a 10 g con agua desionizada y se calentó en baño de agua hasta 90 °C durante 10 minutos para finalizar la reacción. Se dejó enfriar la solución y seguidamente se centrifugó durante 15 minutos a 1200 revoluciones por minuto para asentar la capa grasosa formada. En algunos casos fue necesario filtrar la solución por medio de una jeringa con los filtros de polipropileno para luego ser medidas por el instrumento <sup>[43,44]</sup>.

Esta metodología fue validada en trabajos especiales de grados anteriores <sup>[43,44]</sup>, así como todas sus figuras de merito.

## V. RESULTADOS Y DISCUSIONES

---

### V.1. CONCENTRACION DE ELEMENTOS TRAZA EN SUERO SANGUINEO

Se analizaron 97 muestras de suero sanguíneo de individuos de diferentes edades, de los cuales 15 eran personas sanas, 61 padecían de hiperplasia benigna prostática y 21 personas sufrían de cáncer de próstata. Cabe destacar, que para este análisis, se descartaron 18 muestras de suero (aparte de las 97 que se describieron anteriormente), debido a que los pacientes consumían vitaminas que contenían los elementos en estudio. La clasificación de los pacientes en los tres diferentes grupos, se hizo posible, ya que luego de cada jornada de pesquisa se citaba al paciente para que asistiera a una consulta en el departamento de urología del Hospital Clínico Universitario de Caracas en un lapso no mayor a un mes, donde se les realizaba un eco prostático y una toma de biopsia de próstata. Estas últimas nos permitieron clasificar al paciente en sujetos con cáncer, con hiperplasias prostáticas o sanas.

Cada una de las muestras fue analizada dos veces y se tomó como valor el promedio de dichas medidas con su respectiva desviación estándar. En las siguientes **tablas** se presentan los valores de las concentraciones de Cu, Zn y Se y de antígeno prostático según la patología del paciente, **7**, **8** y **9** respectivamente.

**Tabla 7. Valores de antígeno prostático y concentraciones de Cu, Zn y Se en pacientes sanos.**

<b>Paciente</b>	<b>PSA (ng/mL)</b>	<b>Cu (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Zn (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Se (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
<b>1</b>	0,556	0,58 $\pm$ 0,03	1,20 $\pm$ 0,01	0,70 $\pm$ 0,02
<b>2</b>	0,723	0,60 $\pm$ 0,01	0,53 $\pm$ 0,01	0,21 $\pm$ 0,01
<b>3</b>	0,89	0,67 $\pm$ 0,02	1,08 $\pm$ 0,02	0,23 $\pm$ 0,03
<b>4</b>	1,029	0,70 $\pm$ 0,02	1,72 $\pm$ 0,02	0,37 $\pm$ 0,03
<b>5</b>	1,05	0,64 $\pm$ 0,08	0,64 $\pm$ 0,01	0,42 $\pm$ 0,02
<b>6</b>	1,11	0,67 $\pm$ 0,02	0,95 $\pm$ 0,01	0,55 $\pm$ 0,03
<b>7</b>	1,23	0,61 $\pm$ 0,02	0,89 $\pm$ 0,01	0,45 $\pm$ 0,03
<b>8</b>	1,35	0,56 $\pm$ 0,02	0,72 $\pm$ 0,01	0,46 $\pm$ 0,02
<b>9</b>	1,7	0,63 $\pm$ 0,03	0,75 $\pm$ 0,02	0,52 $\pm$ 0,04
<b>10</b>	1,93	0,64 $\pm$ 0,06	0,88 $\pm$ 0,01	0,70 $\pm$ 0,02
<b>11</b>	2,21	0,69 $\pm$ 0,03	1,09 $\pm$ 0,01	0,50 $\pm$ 0,02
<b>12</b>	2,69	0,56 $\pm$ 0,02	1,00 $\pm$ 0,01	0,75 $\pm$ 0,02
<b>13</b>	2,71	0,62 $\pm$ 0,01	1,01 $\pm$ 0,01	0,70 $\pm$ 0,02
<b>14</b>	2,84	0,69 $\pm$ 0,03	0,93 $\pm$ 0,02	0,71 $\pm$ 0,02
<b>15</b>	4,37	0,65 $\pm$ 0,03	0,94 $\pm$ 0,02	0,78 $\pm$ 0,02

**Tabla 8. Valores de antígeno prostático y concentraciones de elementos traza en pacientes con hiperplasia prostática.**

Paciente	PSA (ng/mL)	Cu ( $\mu\text{g/mL}$ )	Zn ( $\mu\text{g/mL}$ )	Se ( $\mu\text{g/mL}$ )
1	1,72	0,88 $\pm$ 0,03	0,87 $\pm$ 0,01	0,21 $\pm$ 0,02
2	1,99	0,63 $\pm$ 0,02	0,81 $\pm$ 0,01	0,46 $\pm$ 0,02
3	2,06	0,97 $\pm$ 0,01	0,94 $\pm$ 0,04	0,54 $\pm$ 0,03
4	2,086	0,75 $\pm$ 0,02	0,77 $\pm$ 0,03	0,50 $\pm$ 0,02
5	2,15	0,81 $\pm$ 0,01	0,85 $\pm$ 0,02	0,53 $\pm$ 0,01
6	2,202	0,90 $\pm$ 0,02	0,99 $\pm$ 0,02	0,30 $\pm$ 0,01
7	2,21	0,70 $\pm$ 0,01	0,76 $\pm$ 0,01	0,50 $\pm$ 0,02
8	2,268	0,72 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,02	0,39 $\pm$ 0,02
9	2,29	0,66 $\pm$ 0,02	0,92 $\pm$ 0,03	0,54 $\pm$ 0,01
10	2,34	0,82 $\pm$ 0,02	0,85 $\pm$ 0,01	0,47 $\pm$ 0,02
11	2,38	0,97 $\pm$ 0,03	0,94 $\pm$ 0,05	0,65 $\pm$ 0,01
12	2,43	0,62 $\pm$ 0,02	0,94 $\pm$ 0,06	0,60 $\pm$ 0,01
13	2,48	0,80 $\pm$ 0,01	1,05 $\pm$ 0,03	0,65 $\pm$ 0,01
14	2,55	0,65 $\pm$ 0,01	0,70 $\pm$ 0,03	0,47 $\pm$ 0,01
15	2,58	0,81 $\pm$ 0,02	0,82 $\pm$ 0,01	0,53 $\pm$ 0,02
16	2,65	0,75 $\pm$ 0,02	0,87 $\pm$ 0,04	0,47 $\pm$ 0,03
17	2,7	0,81 $\pm$ 0,01	0,95 $\pm$ 0,02	0,56 $\pm$ 0,04
18	2,76	0,74 $\pm$ 0,04	0,97 $\pm$ 0,03	0,61 $\pm$ 0,03
19	2,84	0,62 $\pm$ 0,03	1,50 $\pm$ 0,01	0,74 $\pm$ 0,03
20	2,87	0,75 $\pm$ 0,03	0,87 $\pm$ 0,02	0,44 $\pm$ 0,02
21	2,92	0,63 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,02	0,24 $\pm$ 0,02
22	2,96	0,81 $\pm$ 0,02	0,97 $\pm$ 0,08	0,55 $\pm$ 0,01
23	2,98	0,96 $\pm$ 0,03	0,94 $\pm$ 0,02	0,61 $\pm$ 0,01
24	3,06	0,65 $\pm$ 0,02	0,98 $\pm$ 0,02	0,51 $\pm$ 0,04
25	3,15	0,72 $\pm$ 0,03	0,85 $\pm$ 0,02	0,50 $\pm$ 0,03
26	3,33	0,85 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,03	0,58 $\pm$ 0,02
27	3,381	0,63 $\pm$ 0,04	0,86 $\pm$ 0,06	0,35 $\pm$ 0,02
28	3,45	0,75 $\pm$ 0,02	0,84 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,01
29	3,531	0,86 $\pm$ 0,03	0,74 $\pm$ 0,02	0,58 $\pm$ 0,02
30	3,6	0,90 $\pm$ 0,03	0,96 $\pm$ 0,01	0,47 $\pm$ 0,03
31	3,65	0,75 $\pm$ 0,02	0,75 $\pm$ 0,03	0,54 $\pm$ 0,01
32	3,684	0,65 $\pm$ 0,02	0,81 $\pm$ 0,03	0,48 $\pm$ 0,05
33	3,71	0,85 $\pm$ 0,02	0,84 $\pm$ 0,04	0,39 $\pm$ 0,06
34	3,764	0,95 $\pm$ 0,02	0,97 $\pm$ 0,03	0,64 $\pm$ 0,03
35	3,812	0,68 $\pm$ 0,02	0,76 $\pm$ 0,04	0,51 $\pm$ 0,04

**Tabla 8. Valores de antígeno prostático y concentraciones de elementos traza en pacientes con hiperplasia prostática. (Continuación)**

<b>Paciente</b>	<b>PSA (ng/mL)</b>	<b>Cu (µg/mL)</b>	<b>Zn (µg/mL)</b>	<b>Se (µg/mL)</b>
<b>36</b>	3,848	0,75 ± 0,01	0,85 ± 0,03	0,44 ± 0,02
<b>37</b>	3,85	0,85 ± 0,02	0,91 ± 0,02	0,50 ± 0,02
<b>38</b>	4,04	0,96 ± 0,03	0,72 ± 0,04	0,54 ± 0,08
<b>39</b>	4,045	0,64 ± 0,01	0,89 ± 0,05	0,40 ± 0,02
<b>40</b>	4,06	0,71 ± 0,02	0,75 ± 0,01	0,26 ± 0,01
<b>41</b>	4,078	0,63 ± 0,03	0,86 ± 0,01	0,70 ± 0,03
<b>42</b>	4,091	0,90 ± 0,04	0,94 ± 0,04	0,51 ± 0,03
<b>43</b>	4,29	0,91 ± 0,02	0,88 ± 0,01	0,47 ± 0,03
<b>44</b>	4,306	1,05 ± 0,03	0,88 ± 0,02	0,23 ± 0,03
<b>45</b>	4,38	0,89 ± 0,03	0,97 ± 0,01	0,54 ± 0,03
<b>46</b>	4,408	0,74 ± 0,02	0,84 ± 0,01	0,43 ± 0,02
<b>47</b>	4,46	0,87 ± 0,01	0,75 ± 0,01	0,35 ± 0,04
<b>48</b>	4,483	0,85 ± 0,01	0,85 ± 0,03	0,60 ± 0,01
<b>49</b>	4,4984	0,95 ± 0,02	0,88 ± 0,03	0,50 ± 0,02
<b>50</b>	4,502	0,82 ± 0,02	0,87 ± 0,03	0,54 ± 0,01
<b>51</b>	4,55	0,75 ± 0,01	0,80 ± 0,03	0,35 ± 0,01
<b>52</b>	4,57	0,84 ± 0,03	0,86 ± 0,03	0,35 ± 0,03
<b>53</b>	4,618	0,80 ± 0,03	0,90 ± 0,02	0,38 ± 0,02
<b>54</b>	4,64	0,91 ± 0,03	0,77 ± 0,04	0,46 ± 0,02
<b>55</b>	4,69	0,96 ± 0,03	0,81 ± 0,01	0,22 ± 0,03
<b>56</b>	4,75	0,66 ± 0,03	0,78 ± 0,02	0,35 ± 0,05
<b>57</b>	4,845	0,88 ± 0,02	0,80 ± 0,01	0,40 ± 0,03
<b>58</b>	5,33	0,95 ± 0,04	0,97 ± 0,03	0,47 ± 0,03
<b>59</b>	5,67	0,99 ± 0,01	0,85 ± 0,02	0,29 ± 0,05
<b>60</b>	6,35	0,79 ± 0,02	0,95 ± 0,02	0,46 ± 0,02
<b>61</b>	8,64	0,97 ± 0,01	0,90 ± 0,03	0,55 ± 0,01

**Tabla 9. Valores de antígeno prostático y concentraciones de elementos traza en pacientes con cáncer.**

<b>Paciente</b>	<b>PSA (ng/mL)</b>	<b>Cu (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Zn (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>	<b>Se (<math>\mu\text{g/mL}</math>)</b>
<b>1</b>	6,29	0,70 $\pm$ 0,02	0,34 $\pm$ 0,02	0,15 $\pm$ 0,03
<b>2</b>	6,39	1,04 $\pm$ 0,02	1,25 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,01
<b>3</b>	6,798	1,15 $\pm$ 0,01	0,89 $\pm$ 0,01	0,26 $\pm$ 0,02
<b>4</b>	7,831	0,65 $\pm$ 0,01	0,81 $\pm$ 0,01	0,15 $\pm$ 0,01
<b>5</b>	10,06	0,83 $\pm$ 0,01	0,85 $\pm$ 0,03	0,35 $\pm$ 0,01
<b>6</b>	10,29	0,99 $\pm$ 0,01	0,96 $\pm$ 0,03	0,35 $\pm$ 0,01
<b>7</b>	10,69	0,88 $\pm$ 0,02	0,82 $\pm$ 0,02	0,26 $\pm$ 0,01
<b>8</b>	12,1	0,96 $\pm$ 0,01	0,76 $\pm$ 0,03	0,31 $\pm$ 0,02
<b>9</b>	12,8	0,69 $\pm$ 0,01	1,01 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,03
<b>10</b>	15,55	0,87 $\pm$ 0,01	0,90 $\pm$ 0,02	0,35 $\pm$ 0,04
<b>11</b>	15,7	0,95 $\pm$ 0,01	0,77 $\pm$ 0,04	0,46 $\pm$ 0,03
<b>12</b>	17,3	0,98 $\pm$ 0,02	0,80 $\pm$ 0,02	0,30 $\pm$ 0,03
<b>13</b>	18,788	0,50 $\pm$ 0,03	1,14 $\pm$ 0,02	0,42 $\pm$ 0,02
<b>14</b>	19,9	0,85 $\pm$ 0,03	0,71 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,02
<b>15</b>	37	1,34 $\pm$ 0,02	0,74 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,01
<b>16</b>	37,499	0,74 $\pm$ 0,04	0,88 $\pm$ 0,02	0,21 $\pm$ 0,01
<b>17</b>	55,073	0,80 $\pm$ 0,03	0,81 $\pm$ 0,03	0,43 $\pm$ 0,04
<b>18</b>	59	1,20 $\pm$ 0,02	0,75 $\pm$ 0,02	0,36 $\pm$ 0,03
<b>19</b>	85	0,63 $\pm$ 0,03	0,81 $\pm$ 0,04	0,30 $\pm$ 0,02
<b>20</b>	100	0,71 $\pm$ 0,04	0,58 $\pm$ 0,03	0,30 $\pm$ 0,02
<b>21</b>	191,69	1,88 $\pm$ 0,03	1,68 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,01

En la tabla 10 se presentan los intervalos de concentraciones de Cu, Zn y Se calculados

**Tabla 10: Intervalos de concentraciones de los elementos traza**

Intervalos de Concentraciones			
Elementos	Sanos	Hiperplasia	Cáncer
<b>Cu (µg/mL)</b>	(0,56 – 0,70)	(0,62 – 1,05)	(0,50 – 1,88)
<b>Zn (µg/mL)</b>	(0,53 – 1,72)	(0,70 – 1,50)	(0,34 – 1,68)
<b>Se (µg/mL)</b>	(0,21 – 0,78)	(0,21 – 0,74)	(0,15 – 0,46)

## V.2. ANALISIS ESTADISTICO USANDO GRAFICOS DE DISPERSION

Con la finalidad de evaluar si existe alguna correlación entre las concentraciones de Cu, Zn, Se, los valores de antígeno prostático y la patología presentada por los grupos en estudio, se procedió a realizar un análisis mediante gráficos de dispersión de las concentraciones obtenidas para cada elemento usando para ello el programa Microsoft Excel. En las siguientes figuras se representan éstos resultados.

Al observar las **figuras 11, 12 y 13**, podemos apreciar que en el caso del Cu y Se, se puede considerar que existe una correlación entre sus valores de concentración y el tipo de patología. Debido a la gran dispersión observada en los valores de concentración del Zn no era posible determinar si existía o no una correlación entre estos valores y la patología sufrida. Por lo que se realizó un análisis estadístico no paramétrico empleando el programa STATGRAPHICS Plus para WINDOWS 5.1, con la finalidad de evaluar si las concentraciones obtenidas siguen una distribución normal o no.

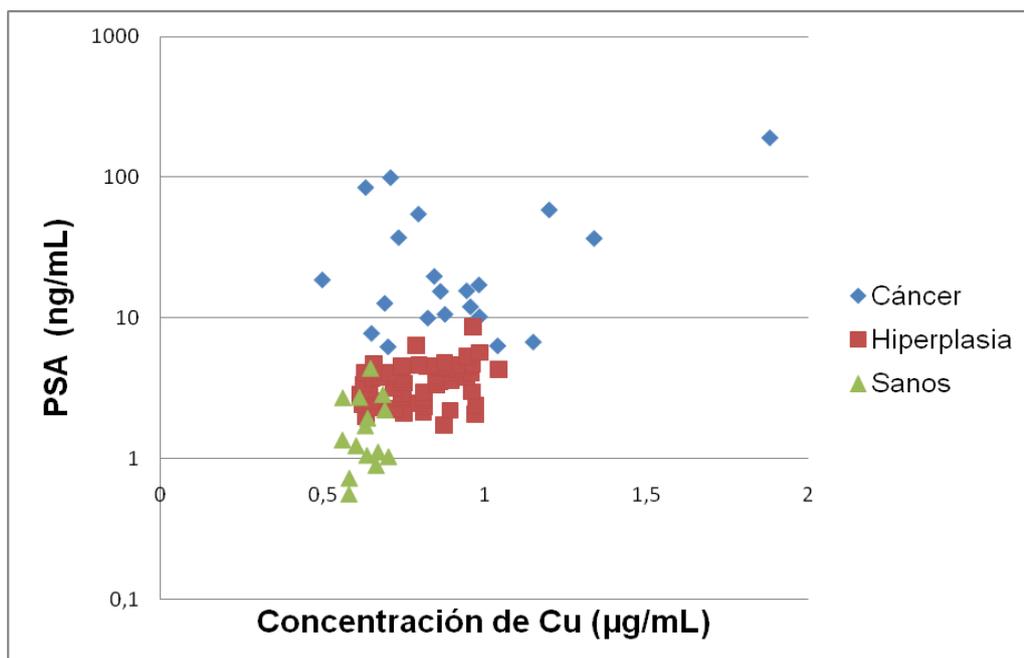


Figura 11. Valores de PSA en función de [Cu]

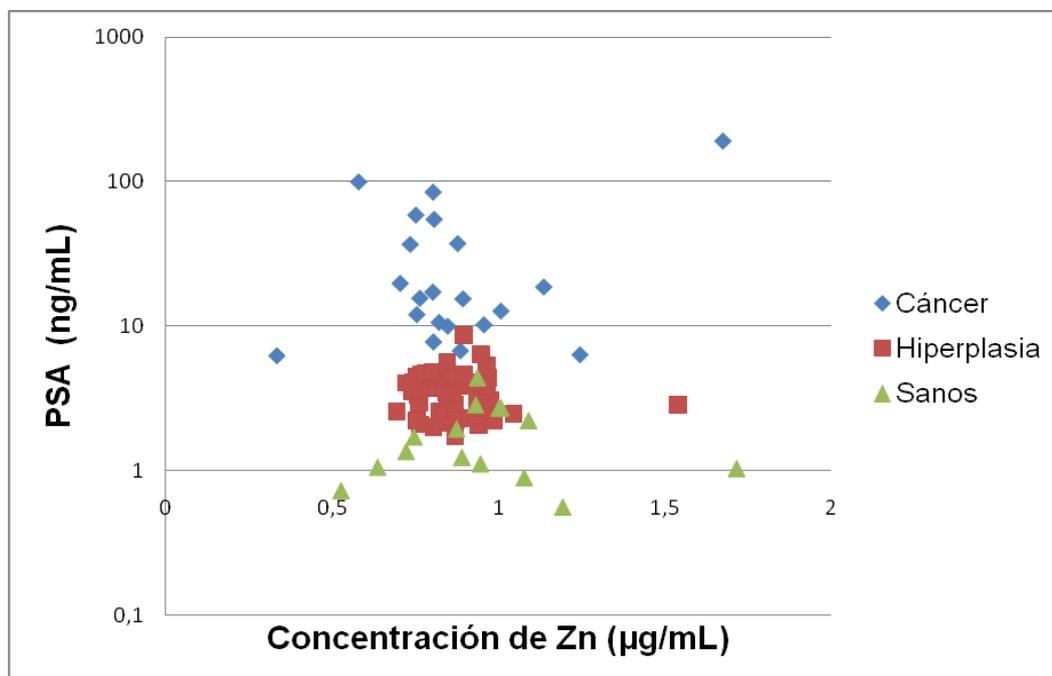


Figura 12. Valores de PSA en función de [Zn]

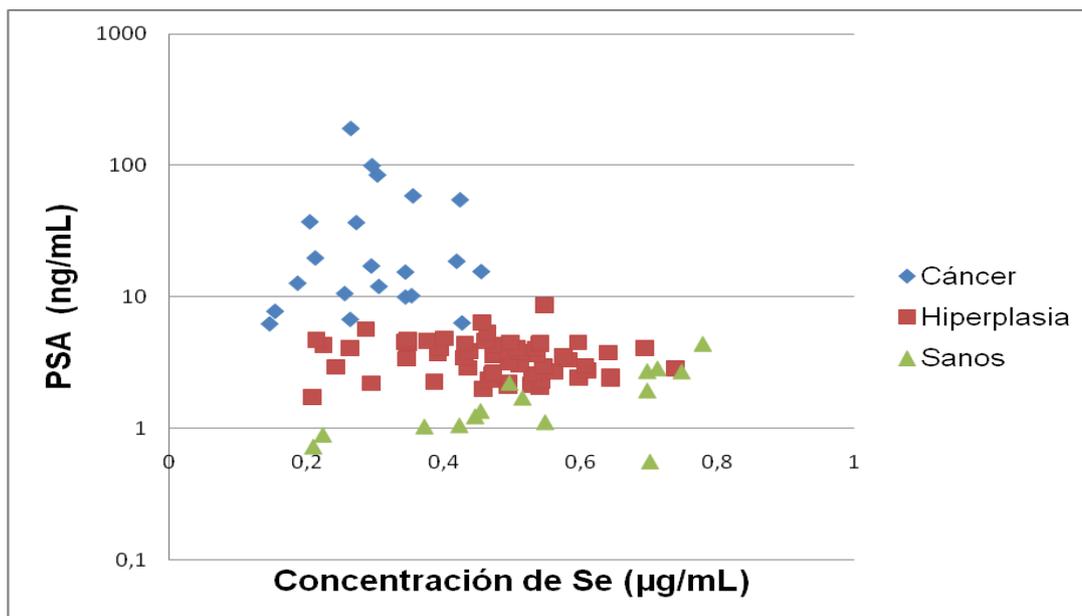


Figura 13. Valores de PSA en función de [Se]

### V.3. ANALISIS ESTADISTICOS USANDO HISTOGRAMAS

En las **figuras 14, 15 y 16** se presentan los resultados de este análisis.

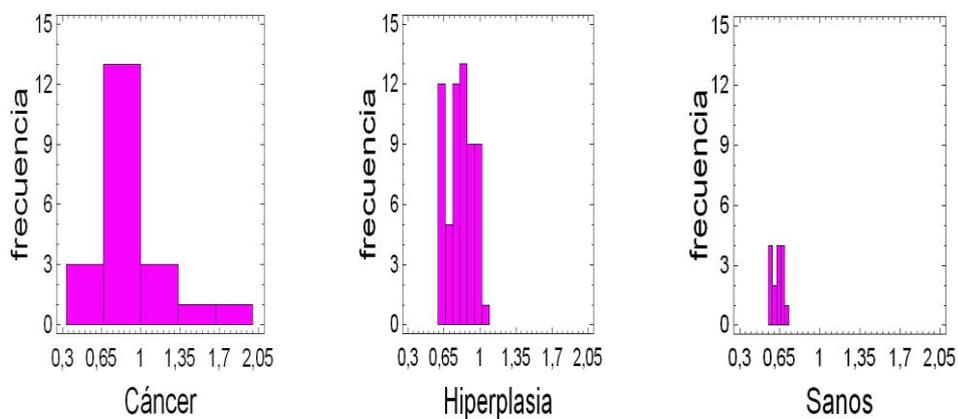
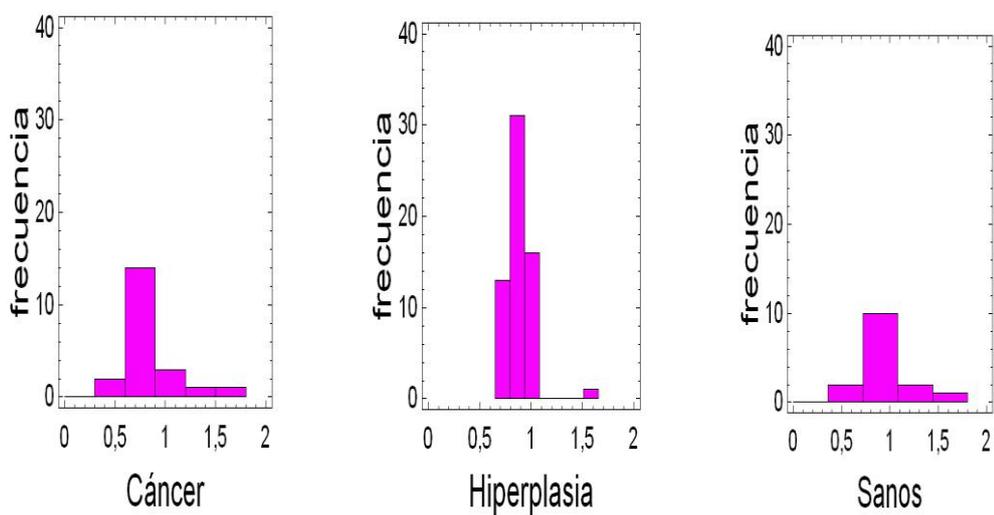
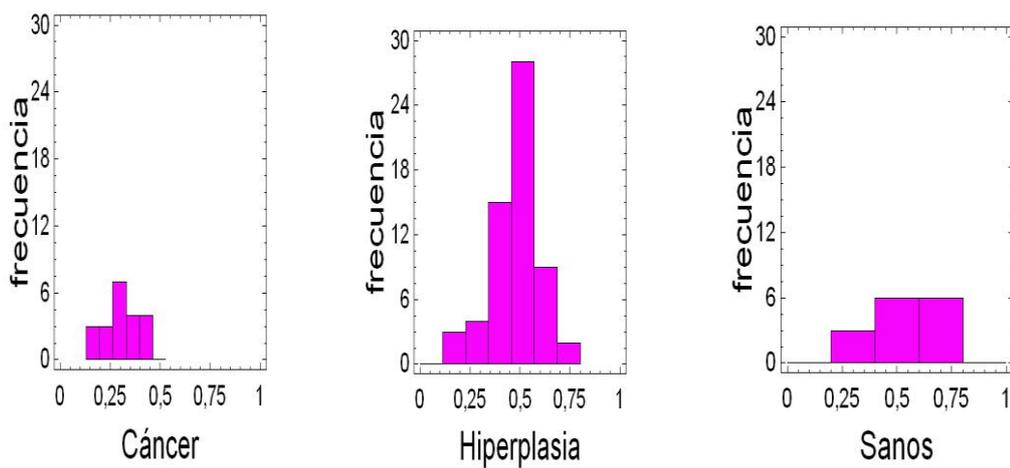


Figura 14. Histogramas de los valores de cobre en suero



**Figura 15. Histogramas de los valores de zinc en suero**



**Figura 16. Histogramas de los valores de selenio en suero**

Como se puede ver en los histogramas mencionados, los datos obtenidos no siguen una distribución normal, esto se demostró con la prueba de la bondad del ajuste de Kolmogorov-Smirnov, por lo tanto, se decidió trabajar con la mediana de las concentraciones y no con su promedio. Los valores de las medias y promedios de las concentraciones de cada metal, así como otros datos estadísticos se observan en **las tablas 11, 12 y 13**.

**Tabla 11: Valores estadísticos para las concentraciones de Cu, Zn y Se**

<b>Cu (µg/mL)</b>	<b>Sanos</b>	<b>Hiperplasia</b>	<b>Cáncer</b>
<b>Promedios</b>	0,633	0,803	0,921
<b>Medianas</b>	0,638	0,812	0,865
<b>Desviación estándar</b>	0,046	0,116	0,300
<b>Varianza</b>	0,002	0,013	0,090
<b>Rango Intercuartilico</b>	0,088	0,174	0,275

**Tabla 12: Valores estadísticos para las concentraciones de Zn**

<b>Zn (µg/mL)</b>	<b>Sanos</b>	<b>Hiperplasia</b>	<b>Cáncer</b>
<b>Promedios</b>	0,954	0,873	0,867
<b>Medianas</b>	0,938	0,864	0,808
<b>Desviación estándar</b>	0,277	0,117	0,261
<b>Varianza</b>	0,077	0,014	0,068
<b>Rango Intercuartilico</b>	0,332	0,132	0,139

**Tabla 13: Valores estadísticos para las concentraciones de Se**

<b>Se (µg/mL)</b>	<b>Sanos</b>	<b>Hiperplasia</b>	<b>Cáncer</b>
<b>Promedios</b>	0,536	0,471	0,300
<b>Medianas</b>	0,516	0,477	0,296
<b>Desviación estándar</b>	0,184	0,118	0,090
<b>Varianza</b>	0,034	0,014	0,008
<b>Rango Intercuartilico</b>	0,278	0,147	0,098

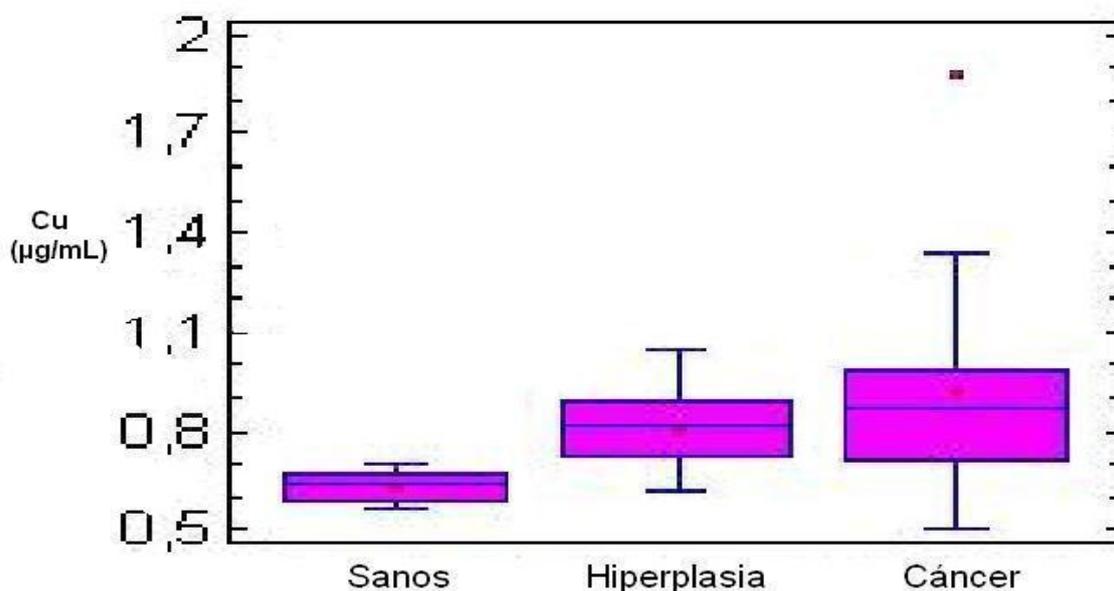
#### V.4. ANALISIS DE DISTRIBUCION ESTADISTICA UNIDIMENSIONAL

Se compararon las medianas de las concentraciones de cada metal usando para ello los diagramas de cajas y bigotes los cuales describen al mismo tiempo varias características importantes de las concentraciones determinadas, tales como la mediana, la dispersión, el alejamiento de la simetría, y la identificación de puntos atípicos. Las siguientes figuras muestran los resultados de éstos análisis.

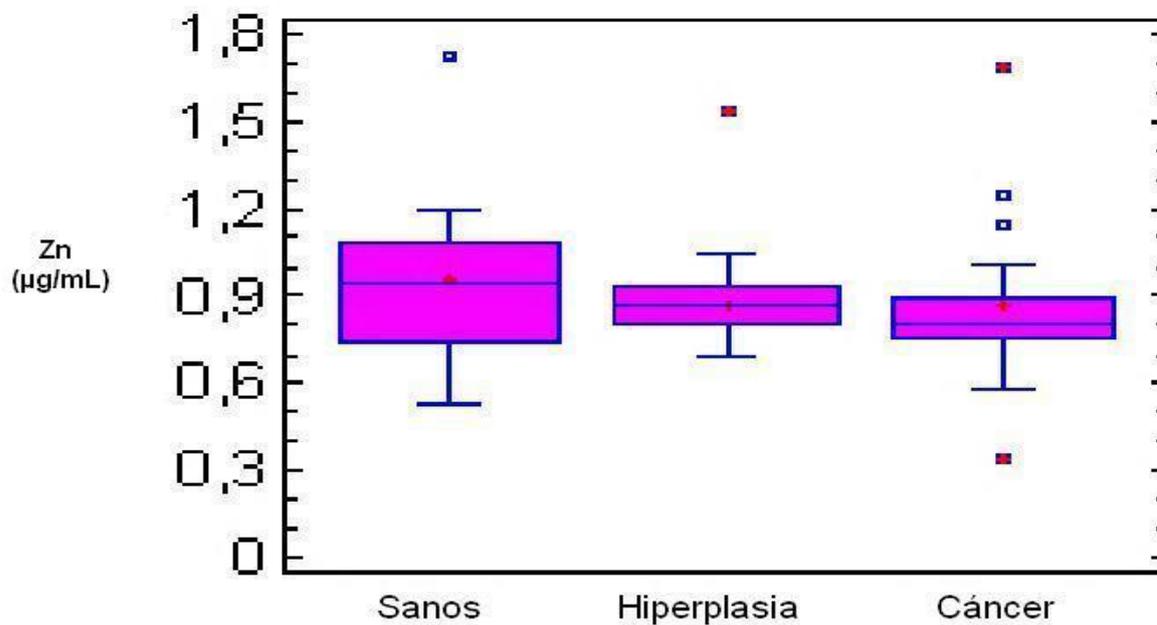
En la **figura 17**, se puede notar que la caja y los bigotes para los valores del grupo control son más estrechos, lo que quiere decir que presentan una mayor homogeneidad. A diferencia del grupo del cáncer, el cual se muestra como el más ancho, producto de una mayor dispersión de sus valores. Sin embargo, en este tipo de diagrama podemos apreciar la significativa diferencia que existe entre las medianas (representada como una línea horizontal en el interior de las cajas) de cada grupo. Además, observamos que para personas sanas la concentración de cobre es menor en comparación a las personas que padecen de hiperplasia o cáncer. Y para estas últimas dos, se observa que la concentración de cobre es mayor en pacientes con cáncer con respecto a pacientes con hiperplasia. Estos resultados concuerdan con la tendencia observada por Murillo y col (2005) <sup>[32]</sup>. Además, gracias a la prueba de Mann-Whitney se comprobó que existan diferencias estadísticamente significativas (95 % de confianza) en las medianas.

A diferencia del diagrama para el cobre, en el caso del zinc (**fig. 18**) se observa que el grupo que posee una mayor dispersión es el grupo control, mientras que los grupos de pacientes con hiperplasia y cáncer poseen una dispersión muy similar. A pesar de no ser muy grande la diferencia entre las medianas de los diferentes grupos, se puede apreciar una débil tendencia donde la concentración de zinc disminuye para pacientes con hiperplasia y cáncer con respecto al grupo control, lo cual se ajusta con lo observado por Murillo y col (2005) <sup>[32]</sup> y Shilstein y col (2006) <sup>[56]</sup>. Sin embargo, no existen diferencias estadísticamente significativas (95 % de confianza) en las medianas, según la prueba de Mann-Whitney.

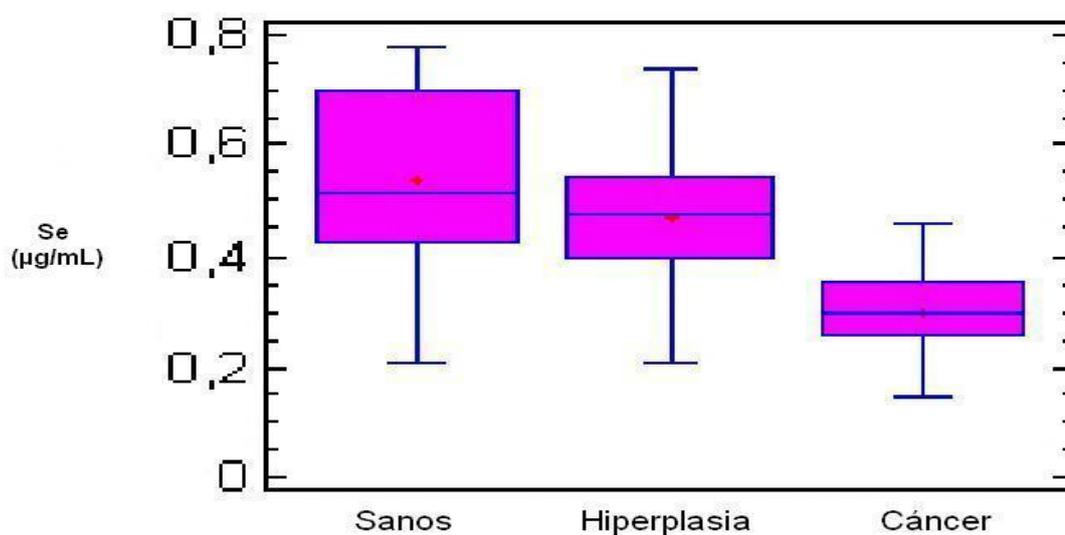
En la **figura 19** se presentan los resultados obtenidos con el Selenio, y así como para el diagrama del zinc en este caso también se observó una mayor dispersión en los valores para el grupo control, sin embargo, a diferencia de éste, no se obtuvieron valores anómalos. Asimismo, en la figura se puede apreciar que no existen diferencias significativas entre las medianas del grupo control y el grupo de pacientes con hiperplasia, más sin embargo si se observa una clara diferencia en las medianas entre el grupo control y el grupo de pacientes con cáncer, la cual fue corroborada por la prueba de Mann-Whitney, donde la concentración de selenio disminuye para pacientes con cáncer en comparación con el grupo control, lo cual coincide con los resultados obtenidos por Shamberger y col (1978) <sup>[21]</sup>, Willet y col (1983) <sup>[36]</sup>, Yoshizawa y col (1998) <sup>[33]</sup>, Nomura y col (2000) <sup>[36]</sup>, Alvarado (2004) <sup>[35]</sup>, Murillo y col (2005) <sup>[32]</sup>, Navarro y col (2006) <sup>[55]</sup>.



**Figura 17. Representación de cajas y bigotes de los valores de las concentraciones de Cu.**



**Figura 18. Representación de cajas y bigotes de los valores de las concentraciones de Zn.**



**Figura 19. Representación de cajas y bigotes de los valores de las concentraciones de Se.**

## V.5. RELACIONES MULTIELEMENTALES

También se estudiaron las posibles correlaciones entre las patologías de los grupos estudiados y la correlación entre la concentración de metales respectivamente. En las **tablas 14,15 y 16** se muestran los valores calculados para cada una de las correlaciones en los grupos sujetos en estudio

**Tabla 14. Valores de antígeno prostático y correlaciones de Cu, Zn y Se en pacientes sanos.**

Paciente	PSA (ng/mL)	Cu/Zn	Se/Cu	Se/Zn
1	0,556	0,49 ± 0,02	1,20 ± 0,06	0,59 ± 0,01
2	0,723	1,10 ± 0,19	0,36 ± 0,07	0,40 ± 0,02
3	0,89	0,62 ± 0,02	0,34 ± 0,04	0,21 ± 0,02
4	1,029	0,41 ± 0,01	0,53 ± 0,05	0,22 ± 0,02
5	1,05	1,00 ± 0,13	0,66 ± 0,09	0,67 ± 0,04
6	1,11	0,71 ± 0,02	0,82 ± 0,05	0,58 ± 0,03
7	1,23	0,68 ± 0,02	0,74 ± 0,05	0,50 ± 0,03
8	1,35	0,78 ± 0,03	0,81 ± 0,05	0,63 ± 0,03
9	1,7	0,85 ± 0,04	0,82 ± 0,07	0,69 ± 0,05
10	1,93	0,73 ± 0,07	1,09 ± 0,11	0,80 ± 0,02
11	2,21	0,63 ± 0,02	0,72 ± 0,04	0,46 ± 0,02
12	2,69	0,56 ± 0,02	1,33 ± 0,06	0,75 ± 0,02
13	2,71	0,61 ± 0,01	1,13 ± 0,04	0,69 ± 0,02
14	2,84	0,74 ± 0,04	1,04 ± 0,06	0,76 ± 0,02
15	4,37	0,69 ± 0,03	1,20 ± 0,06	0,83 ± 0,03

**Tabla 15. Valores de antígeno prostático y correlaciones de Cu, Zn y Se en pacientes con hiperplasia.**

<b>Paciente</b>	<b>PSA (ng/mL)</b>	<b>Cu/Zn</b>	<b>Se/Cu</b>	<b>Se/Zn</b>
1	1,72	1,01 ± 0,04	0,24 ± 0,02	0,24 ± 0,02
2	1,99	0,79 ± 0,03	0,72 ± 0,04	0,57 ± 0,03
3	2,06	1,03 ± 0,05	0,56 ± 0,03	0,57 ± 0,04
4	2,086	0,98 ± 0,05	0,66 ± 0,03	0,65 ± 0,04
5	2,15	0,96 ± 0,03	0,65 ± 0,01	0,63 ± 0,02
6	2,202	0,91 ± 0,03	0,33 ± 0,01	0,30 ± 0,01
7	2,21	0,92 ± 0,02	0,71 ± 0,03	0,66 ± 0,03
8	2,268	0,83 ± 0,03	0,53 ± 0,03	0,44 ± 0,02
9	2,29	0,72 ± 0,03	0,83 ± 0,03	0,59 ± 0,02
10	2,34	0,96 ± 0,03	0,57 ± 0,03	0,55 ± 0,02
11	2,38	1,03 ± 0,06	0,66 ± 0,02	0,68 ± 0,04
12	2,43	0,67 ± 0,05	0,96 ± 0,03	0,64 ± 0,04
13	2,48	0,76 ± 0,02	0,81 ± 0,02	0,62 ± 0,02
14	2,55	0,93 ± 0,04	0,73 ± 0,02	0,68 ± 0,03
15	2,58	0,99 ± 0,03	0,65 ± 0,03	0,64 ± 0,03
16	2,65	0,86 ± 0,05	0,63 ± 0,04	0,55 ± 0,04
17	2,7	0,86 ± 0,02	0,69 ± 0,05	0,60 ± 0,04
18	2,76	0,76 ± 0,05	0,82 ± 0,06	0,63 ± 0,04
19	2,84	0,40 ± 0,03	1,20 ± 0,08	0,48 ± 0,04
20	2,87	0,86 ± 0,04	0,59 ± 0,04	0,50 ± 0,03
21	2,92	0,83 ± 0,06	0,39 ± 0,04	0,32 ± 0,03
22	2,96	0,84 ± 0,07	0,67 ± 0,02	0,57 ± 0,05
23	2,98	1,03 ± 0,04	0,63 ± 0,02	0,65 ± 0,02
24	3,06	0,66 ± 0,02	0,79 ± 0,07	0,52 ± 0,04
25	3,15	0,85 ± 0,04	0,69 ± 0,05	0,59 ± 0,04
26	3,33	1,13 ± 0,07	0,68 ± 0,04	0,77 ± 0,04
27	3,381	0,73 ± 0,07	0,55 ± 0,05	0,40 ± 0,04
28	3,45	0,89 ± 0,04	0,57 ± 0,02	0,51 ± 0,02
29	3,531	1,17 ± 0,05	0,67 ± 0,03	0,78 ± 0,03
30	3,6	0,93 ± 0,03	0,53 ± 0,04	0,49 ± 0,03
31	3,65	0,99 ± 0,05	0,72 ± 0,02	0,72 ± 0,04
32	3,684	0,81 ± 0,04	0,73 ± 0,08	0,59 ± 0,06
33	3,71	1,02 ± 0,05	0,46 ± 0,07	0,47 ± 0,08
34	3,764	0,98 ± 0,04	0,68 ± 0,03	0,66 ± 0,04
35	3,812	0,89 ± 0,05	0,75 ± 0,06	0,67 ± 0,06

**Tabla 15. Valores de antígeno prostático y correlaciones de Cu, Zn y Se en pacientes con hiperplasia. (Continuación)**

<b>Paciente</b>	<b>PSA (ng/mL)</b>	<b>Cu/Zn</b>	<b>Se/Cu</b>	<b>Se/Zn</b>
<b>36</b>	3,848	0,87 ± 0,03	0,59 ± 0,03	0,51 ± 0,03
<b>37</b>	3,85	0,93 ± 0,03	0,58 ± 0,02	0,54 ± 0,02
<b>38</b>	4,04	1,33 ± 0,08	0,56 ± 0,08	0,74 ± 0,12
<b>39</b>	4,045	0,72 ± 0,04	0,61 ± 0,03	0,44 ± 0,03
<b>40</b>	4,06	0,95 ± 0,08	0,37 ± 0,03	0,35 ± 0,04
<b>41</b>	4,078	0,73 ± 0,04	1,10 ± 0,03	0,81 ± 0,05
<b>42</b>	4,091	0,96 ± 0,02	0,57 ± 0,03	0,54 ± 0,03
<b>43</b>	4,29	1,03 ± 0,04	0,52 ± 0,07	0,54 ± 0,07
<b>44</b>	4,306	1,19 ± 0,03	0,22 ± 0,02	0,26 ± 0,03
<b>45</b>	4,38	0,92 ± 0,04	0,61 ± 0,03	0,56 ± 0,03
<b>46</b>	4,408	0,88 ± 0,05	0,58 ± 0,03	0,51 ± 0,03
<b>47</b>	4,46	1,15 ± 0,08	0,40 ± 0,04	0,46 ± 0,05
<b>48</b>	4,483	1,00 ± 0,04	0,71 ± 0,04	0,70 ± 0,04
<b>49</b>	4,4984	1,09 ± 0,05	0,52 ± 0,04	0,57 ± 0,04
<b>50</b>	4,502	0,95 ± 0,04	0,66 ± 0,04	0,62 ± 0,04
<b>51</b>	4,55	0,94 ± 0,03	0,46 ± 0,03	0,43 ± 0,03
<b>52</b>	4,57	0,97 ± 0,03	0,42 ± 0,02	0,40 ± 0,02
<b>53</b>	4,618	0,89 ± 0,02	0,47 ± 0,03	0,42 ± 0,02
<b>54</b>	4,64	1,18 ± 0,06	0,51 ± 0,03	0,60 ± 0,03
<b>55</b>	4,69	1,20 ± 0,06	0,22 ± 0,03	0,27 ± 0,04
<b>56</b>	4,75	0,84 ± 0,03	0,53 ± 0,03	0,45 ± 0,03
<b>57</b>	4,845	1,09 ± 0,03	0,46 ± 0,02	0,50 ± 0,01
<b>58</b>	5,33	0,98 ± 0,01	0,49 ± 0,01	0,48 ± 0,01
<b>59</b>	5,67	1,17 ± 0,04	0,29 ± 0,02	0,34 ± 0,02
<b>60</b>	6,35	0,83 ± 0,04	0,58 ± 0,03	0,48 ± 0,02
<b>61</b>	8,64	1,08 ± 0,04	0,57 ± 0,02	0,61 ± 0,03

**Tabla 16. Valores de antígeno prostático y correlaciones de Cu, Zn y Se en pacientes con cáncer.**

Paciente	PSA (ng/mL)	Cu/Zn	Se/Cu	Se/Zn
1	6,29	2,11 ± 0,01	0,21 ± 0,04	0,44 ± 0,09
2	6,39	0,84 ± 0,02	0,41 ± 0,01	0,34 ± 0,01
3	6,798	1,30 ± 0,02	0,23 ± 0,02	0,30 ± 0,02
4	7,831	0,81 ± 0,02	0,24 ± 0,02	0,19 ± 0,01
5	10,06	0,97 ± 0,03	0,42 ± 0,01	0,41 ± 0,02
6	10,29	1,03 ± 0,04	0,36 ± 0,01	0,37 ± 0,02
7	10,69	1,07 ± 0,04	0,29 ± 0,01	0,31 ± 0,02
8	12,1	1,27 ± 0,05	0,32 ± 0,02	0,40 ± 0,03
9	12,8	0,69 ± 0,02	0,27 ± 0,04	0,19 ± 0,03
10	15,55	0,97 ± 0,03	0,40 ± 0,05	0,39 ± 0,05
11	15,7	1,24 ± 0,06	0,48 ± 0,03	0,60 ± 0,05
12	17,3	1,22 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,37 ± 0,04
13	18,788	0,44 ± 0,03	0,84 ± 0,06	0,37 ± 0,02
14	19,9	1,20 ± 0,05	0,25 ± 0,03	0,30 ± 0,03
15	37	1,82 ± 0,06	0,20 ± 0,01	0,37 ± 0,02
16	37,499	0,84 ± 0,05	0,28 ± 0,02	0,23 ± 0,01
17	55,073	0,99 ± 0,05	0,53 ± 0,05	0,53 ± 0,05
18	59	1,59 ± 0,05	0,30 ± 0,03	0,47 ± 0,04
19	85	0,79 ± 0,05	0,48 ± 0,04	0,38 ± 0,03
20	100	1,22 ± 0,09	0,42 ± 0,04	0,51 ± 0,04
21	191,69	1,12 ± 0,02	0,14 ± 0,01	0,16 ± 0,01

Para establecer una correlación entre los resultados encontrados para las relaciones de Cu, Zn y Se, se hizo uso nuevamente de los diagramas de cajas y bigotes (**figuras 20, 21 y 22**).

Observando la figura 20 podemos observar como para pacientes sanos la relación Cu/Zn es inferior a uno, mientras que para personas con cáncer o hiperplasia esta relación es cercana a uno. Este comportamiento, corrobora nuestros resultados anteriores ya que en presencia de altas concentraciones de Zn, se observa una carencia de Cu y viceversa. La relación Cu/Zn puede permitir diferenciar entre pacientes sanos y pacientes con cáncer, pero no permite diferenciar tan fácilmente entre pacientes con cáncer y con hiperplasia, debido a que la concentración de Zn para estos dos grupos es casi constante. Sin embargo, al realizar la prueba de Mann-Whitney se aprecia que existen diferencias estadísticamente significativas entre las medianas de los tres grupos.

Para la relación Se/Zn (Fig. 21), observamos claramente como la relación de concentraciones de Se/Zn disminuye en pacientes con cáncer con respecto a los individuos sanos. Cabe destacar, que el grupo que presenta mayor dispersión es el de pacientes sanos, en el grupo de pacientes con cáncer la dispersión es mucho menor. Según lo observado en la gráfica no podemos diferenciar claramente las medianas entre el grupo control y el grupo de pacientes con hiperplasia, pero si entre el grupo control y el grupo de pacientes con cáncer. Estas afirmaciones las comprobamos con la prueba de Mann-Whitney.

Gracias a la figura 22, podemos apreciar que a pesar de la gran dispersión de valores observada para pacientes sanos y de la mayor presencia de valores anómalos, la relación Se/Cu es la más sensible de las tres relaciones estudiadas y es en donde podemos diferenciar con una mayor claridad los tres grupos sujetos a estudio. Esto es debido a que las concentraciones de Se y Cu presentan mayores variaciones entre los tres grupos. Esto lo reafirmamos con la prueba de Mann-Whitney.

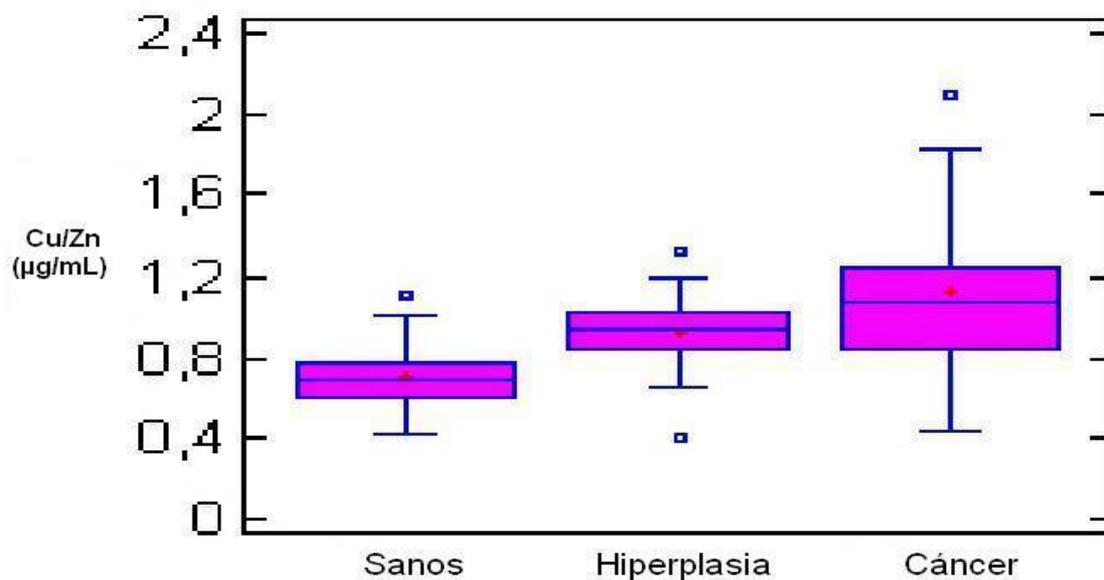


Figura 20. Representación de cajas y bigotes de la relación entre los valores de las concentraciones de Cu/Zn.

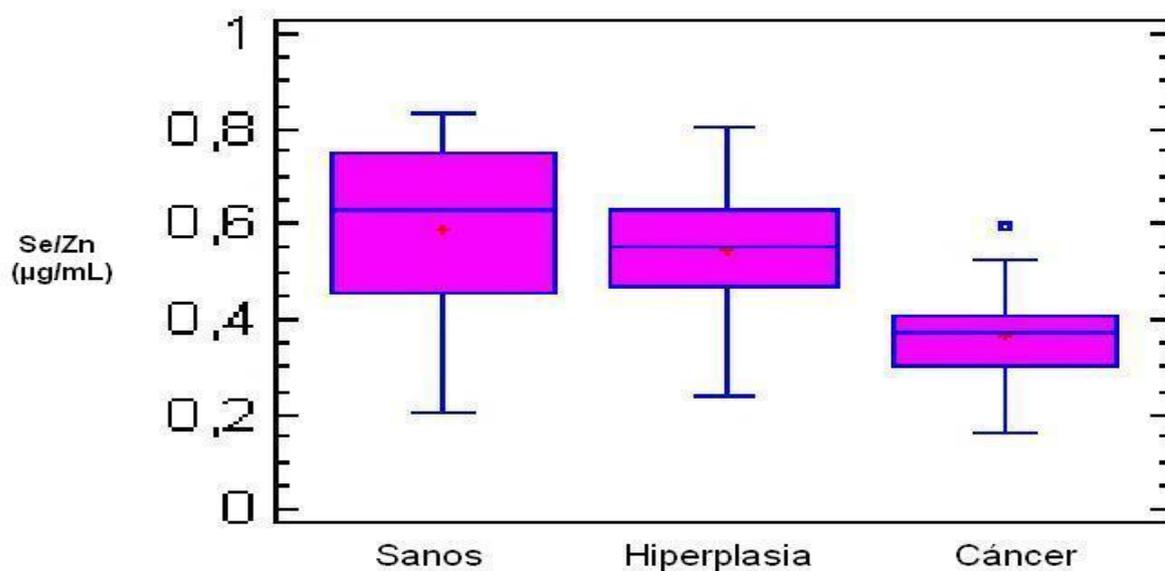


Figura 21. Representación de cajas y bigotes de la relación entre los valores de las concentraciones de Se/Zn.

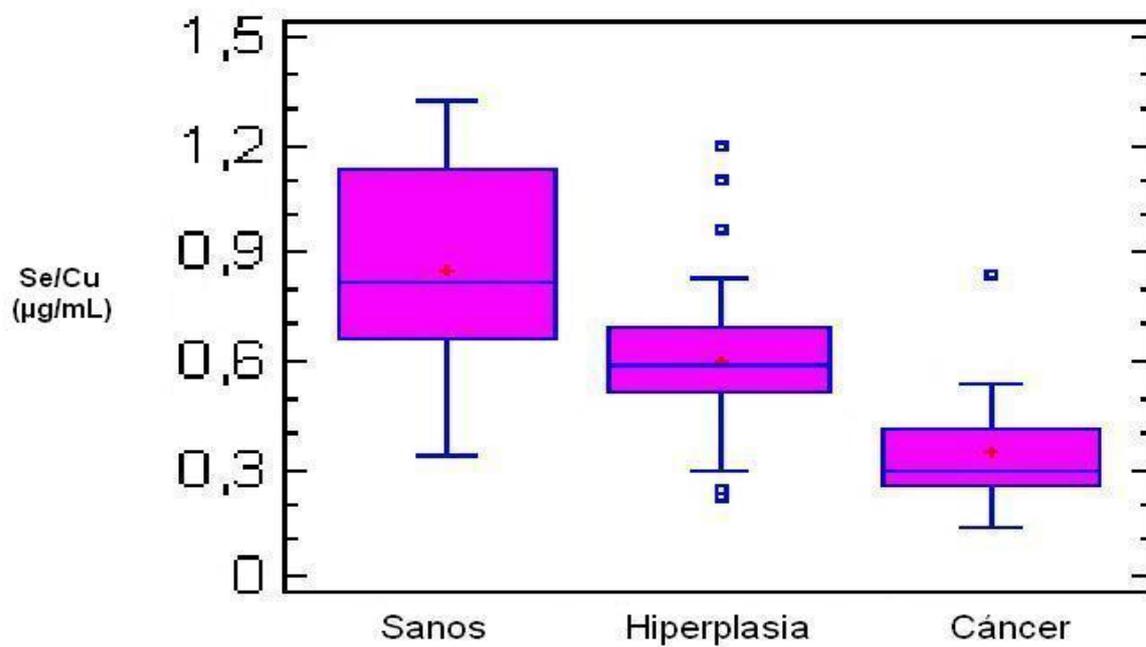


Figura 22. Representación de cajas y bigotes de la relación entre los valores de las concentraciones de Se/Cu.

## VI. CONCLUSIONES

---

- ❖ Se encontraron diferencias significativas entre las concentraciones de Cu, Zn y Se presentes en suero sanguíneo de pacientes sanos, pacientes con hiperplasia benigna prostática y pacientes con cáncer de próstata.
- ❖ Los valores obtenidos para las concentraciones (en  $\mu\text{g/mL}$ ) de Cu en pacientes sanos, con hiperplasia y con cáncer fueron  $(0,638 \pm 0,088)$ ;  $(0,812 \pm 0,174)$  y  $(0,865 \pm 0,275)$  respectivamente. En estos valores se observa una clara tendencia de aumento de este metal en pacientes con cáncer con respecto a pacientes sanos.
- ❖ Al observar los valores encontrados para las concentraciones (en  $\mu\text{g/mL}$ ) de Zn en pacientes sanos  $(0,938 \pm 0,332)$ , con hiperplasia  $(0,864 \pm 0,132)$  y con cáncer  $(0,808 \pm 0,139)$  se observa que éste, está presente en mayores cantidades en pacientes sanos con respecto a pacientes con hiperplasia y cáncer.
- ❖ Evaluando el comportamiento de las concentraciones de Se, para los tres grupos sujetos a análisis, se pudo apreciar que en pacientes sanos la concentración de selenio es mayor que en pacientes con cáncer, corroborando su papel como anticancerígeno. Los valores de las concentraciones (en  $\mu\text{g/mL}$ ) encontradas son: en pacientes sanos  $(0,516 \pm 0,278)$ , con hiperplasia  $(0,477 \pm 0,147)$  y con cáncer  $(0,296 \pm 0,098)$ .
- ❖ Se encontró correlación entre las relaciones de Cu/Zn, Se/Zn y Se/Cu en suero sanguíneo de pacientes sanos, con hiperplasia benigna prostática y con cáncer de próstata.

- ❖ La relación de concentraciones Cu/Zn, disminuye en pacientes sanos con respecto a pacientes con cáncer. Mientras que la diferencia entre pacientes con hiperplasia prostática y pacientes con cáncer no es tan marcada. Sin embargo, al realizar las pruebas de significancia se encontró que existen diferencias significativas entre los tres grupos en estudio.
  
- ❖ La relación de concentraciones de Se/Zn disminuye en pacientes con cáncer con respecto a los individuos sanos. Se encontró diferencias significativas entre el grupo control y el grupo de pacientes con cáncer, pero no entre el grupo control y el grupo de pacientes con hiperplasia.
  
- ❖ La relación de las concentraciones Se/Cu es la más sensible de las tres relaciones estudiadas y es en donde podemos diferenciar con una mayor claridad los tres grupos sujetos a estudio. Esto es debido a que las concentraciones de Se y Cu presentan mayores variaciones entre los tres grupos.

## VII. RECOMENDACIONES

---

- ❖ Realizar un estudio comparativo entre concentraciones de Cu, Zn y Se en suero sanguíneo y tejido prostático como biopsias.
- ❖ Profundizar el estudio de las relaciones Cu/Zn, Se/Cu, Se/Zn
- ❖ Sería interesante estudiar la relación Cd/Zn

## VIII. BIBLIOGRAFIA

---

- [1] Zaichick V., Ermidou-Pollet, S., Pollet S. Bio-and medical elementology as a new scientific discipline I. fundamental postulates. Proceedings 5<sup>th</sup> Internacional symposium on trace elements in human: new perspectives. Athens 2005. Págs. 24- 28.
- [2] L. Mahan, S. Scout-Stump. Nutrición y Dioterapia de Krause. Editorial Mc Graw-Hill Interamericana. México. 1996. Capitulo 5. Págs. 119-161.
- [3] J. Reinhold. Clin Chem. (1975). 21.476-500.
- [4] L. Bogert., G. Briggs, and D. Calloway. Nutrition and Physicals fitness. Eighth edition. W. B. Saunders Company. 1967. Pag. 148.
- [5] <http://www.maravillas-de-la-nutricion-y-de-la-dieta.com/selenio.html>. (descargado en Noviembre de 2008).
- [6] R. Fraile. Tesis Doctoral. Universidad Central de Venezuela, Facultad de Ciencias, Caracas, 1990.
- [7] Villaroel, J. Elementos biogénicos (zn, cu, fe y mg) en pelo, uñas y suero sanguíneo en la mujer gestante, en pelo y uñas de recién nacidos. Trabajo de grado TESIS DOCTORAL para optar al título de Doctor en Química Analítica. Facultad de Ciencias. Universidad de los Andes. Mérida. 2004.
- [8] ADRIANO D.C. Trace elements in the terrestrial environment. New York, Springer-Verlag. (1986) 533.
- [9] Zulema Coppes. Selenio en la nutrición y el cáncer. Rev. Asociación de Química y Farmacia del Uruguay, agosto. 1999. no.24. [http://www.aqfu.org.uy/revista/revistas1999/abril/selenio\\_nutricion\\_cancer.htm](http://www.aqfu.org.uy/revista/revistas1999/abril/selenio_nutricion_cancer.htm) (descargado en Noviembre 2008)
- [10] Campbell, J. Lifestyle, minerals and health. Medical Hypotheses. Vol. 57. (2001). 521-531.

- [11] Liang JY, Liu YY. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell. *Prostate* (1999). 40 (3): 200-207.
- [12] Bataineh ZM. Nuclear zinc in the three lobes of the rat prostate gland. *Citobios* (2001). 105 (408): 7-17.
- [13] Feng P, Liang JY. Zinc induced mitochondrial apoptogenesis in prostate cells. *Mol Urol* 2000. 4 (1): 31-36.
- [14] Liang JY, Liu YY. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate* (1999). 40 (3): 200-207.
- [15] Patrick L. Selenium biochemistry and cancer: a review of the literature. *Alternative medicine review*. Vol. 9. (2004) N° 3 239-241.
- [16] [http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol16\\_1\\_97/ibi02197.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/ibi/vol16_1_97/ibi02197.htm)  
(descargado en Noviembre 2008)
- [17] Lam K, Wang L, Hong BS, Treble D. Purification of phospholipid hydroxiperoxide glutathione peroxidase from bovine retina. *Curr Eye Res*; 12(1) (1993). 9-15.
- [18] [http://www.aqfu.org.uy/revistas\\_1999/abril/selenio\\_nutricion\\_cancer.htm](http://www.aqfu.org.uy/revistas_1999/abril/selenio_nutricion_cancer.htm).  
(descargado en Noviembre de 2008).
- [19] <http://www.latinsalud.com/articulos/00126.asp>  
(descargado en Noviembre 2008)
- [20] <http://es.wikipedia.org/wiki/C%C3%A1ncer.htm>  
(descargado en Noviembre 2008)
- [21] CAPOTE NEGRIN, LUIS G. Aspectos epidemiológicos del cáncer en Venezuela. *Rev. venez. oncol.*, dic. 2006, vol.18, no.4, p.269-281. ISSN 0798-0582.
- [22] <http://www.cancer.gov/cancerinfo/wyntk/prostate>  
(descargado en Noviembre 2008)
- [23] [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/18038.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/18038.htm). (descargado en Noviembre 2008).
- [24] <http://www.dmedicina.com/salud/cancer/cancer-prostata.html>.  
(descargado en Noviembre 2008)

- [25] <http://es.wikipedia.org/wiki/Hiperplasia>. (descargado en Febrero 2009)
- [26] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/003441.htm>. (descargado en Febrero 2009)
- [27] <http://www.venelogia.com/archivos/2839/>. (descargado en Febrero 2009)
- [28] <http://familydoctor.org/online/famdoces/home/men/prostate/148.html>. (descargado en Febrero 2009)
- [29] [http://www.susmedicos.com/PROSTATA/Cancer\\_Prostata-antigeno-prostatico.htm](http://www.susmedicos.com/PROSTATA/Cancer_Prostata-antigeno-prostatico.htm). (descargado en Febrero 2009)
- [30] <http://www.nci.nih.gov/> (descargado en Febrero 2009)
- [31] Bratakos M., Vouterakos T and. Ioannou P. Selenium status of cancer patients in Greece. *The science of the total Environment*. 92 (1990) 207-222.
- [32] Murillo M., Carrión N, Quintana M., Sanabria G., Ríos M., Duarte L., and Ablan F. determination of selenium and iodine in human thyroids. *Journal of trace element in medicine and biology*. 19 (2005) 23-27.
- [33] Yoshizawa K., Willet W. C., Morris S., Stampfer M., Spiegelman D., Rimm E., Giovannucci E. Study of prediagnostic selenium level in toenails and risk of advanced prostate cancer. *Journal of the national Cancer institute*, 90, 16. (1998). 1219-1224.
- [34] Willet W., Morris S., Pressel S., Taylor J., Hames C., Polk F., Stampfer M., Rosner B., Scheneider K. Prediagnostic serum selenium and risk of cancer. *The lancet*, 322, N° 8342 (1983) 130-134.
- [35] Alvarado G. Determinación de selenio en suero humano por espectroscopia de absorción atómica en llama con generación de hidruros. Trabajo especial de grado, Universidad central de Venezuela. Caracas octubre 2004. Págs.7-9.
- [36] Nomura A., Lee J., Stemmermann G., and Combs G. Serum selenium and subsequent risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & prevention*, 9 (2000). 883-887.

- [37] Mayz M. Determinación de selenio en tejidos de próstata por espectrometría de absorción atómica en llama con generación de hidruro. Trabajo especial de grado, Universidad Central de Venezuela, Caracas 2005.
- [38] Bratakos M., Vouterakos T and. Ioannou P. Selenium status of cancer patients in Greece. The science of the total Environment. 92 (1990) 207-222.
- [39] Zachara B., Szewczyk-Golec K., Wolski Z., Tyloch. J., Skok Z., Bloch-Boguslawa E., and Wasowicz W. Selenium level in benign and cancerous prostate. Biological trace element research. 103, (2005) 200.
- [40] <http://www.ferato.com/wiki/index.php/Sangre> (descargado en Noviembre 2008)
- [41] [http://www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult\\_blood\\_sp/blood.cfm](http://www.healthsystem.virginia.edu/uvahealth/adult_blood_sp/blood.cfm) (descargado en Noviembre 2008)
- [42] <http://html.rincondelvago.com/files/0/4/6/000210463.jpg> (descargado en Noviembre 2008)
- [43] Suárez, K. DETERMINACIÓN DE ELEMENTOS TRAZA EN SUERO SANGUINEO Y PRÓSTATA POR ESPECTROMETRÍA DE EMISIÓN ÓPTICA CON PLASMA INDUCTIVAMENTE ACOPLADO. Trabajo Especial de grado. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela. Caracas. 2008.
- [44] Duarte, V. ESTUDIOS PRELIMINARES DE LOS NIVELES DE SELENIO EN SUERO SANGUINEO Y EN PRÓSTATA POR ESPECTROMETRIA DE MASA CON PLASMA DE ACOPLAMIENTO INDUCTIVO. Trabajo de grado para optar al título de Licenciado en Química. Facultad de Ciencias. Universidad Central de Venezuela. Caracas. 2008.
- [45] Abdulah R., Miyazaki K., Nakazawa M., Koyoma H. Chemical forms of selenium for cancer prevention. Journal of trace element in medicine and biology. 19 (2005) 141-150.
- [46] [http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp\\_imagepages/18038.htm](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/esp_imagepages/18038.htm). (descargado en Noviembre de 2008).

- [47] Skoog, D, Holler J, Nieman T. Principios de análisis instrumental. Quinta edición. Editorial McGraw-Hill. España 2001. Capítulo 10,11. Págs. 245-288.
- [48] [hppt://www.hiq.linde-gas.fr/.../\\$file/icp\\_2.gif](http://www.hiq.linde-gas.fr/.../$file/icp_2.gif). (Descargado en Noviembre de 2008).
- [49] Chirinos J, Márquez G. Introducción a la espectrometría de emisión óptica con plasma inductivamente acoplado (ICP-OES). Universidad Central de Venezuela. Caracas. 2006. Págs. 2-6
- [50] Shamberger, R. J. and Frost, D V. Possible protective effect of selenium against human cancer. *Can. med. Assoc J.*, 100, (1969) 682.
- [51] Shamberger R., Corlett C., Beaman K. y Kasten B. Antioxidants reduce the mutagenic effect of malonaldehyde and  $\beta$ -propiolactone. *Mutation research*, 66 (1979) 349-355.
- [52] W. Kwiatek, A. Hanson, C. Paluszkiewicz, M. Gałka, M. Gajda, T. Cichocki. Application of SRIXE and XANES to the determination of the oxidation state of iron in prostate tissue sections. *Journal of Alloys and Compounds* 362. (2004). 83–87.
- [53] Zachara B., Szewczyk-Golec K., Wolski Z., Tyloch. J., Skok Z., Bloch-Bogusława E., and Wasowicz W. Selenium level in benign and cancerous prostate. *Biological trace element research*. 103 (2005), 200.
- [54] Grbavac, I. Wenda, N. Wolf, C. Plotnikov, A. Kühbacher, M. Alber, D. Behne, D. Kyriakopoulos, A. detection of trace element and trace element-containing proteins in the prostate. 5<sup>th</sup>. INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON TRACE ELEMENTS IN HUMAN: NEW PERSPECTIVES (2005) 189-194
- [55] Stephanie, A. Navarro, S. Rohann, T. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. REVIEW. *Cancer Causes Control* (2007) 18:7–27 DOI 10.1007/s10552-006-0057-z
- [56] Shilstein, S. Cortesi, M. Breskin, A. Chechik, R. Vartsky, D. Raviv, G. Kleinman, N. Ramond, J. Koganf, G. Gladyshev, V. Moriel, E. Huszar, M. Volkov, A. Fridman, E. Prostatic Zn determination for prostate cancer diagnosis. *Talanta* 70 (2006) 914–921.