



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana
ISSN: 0325-2957
ISSN: 1851-6114
actabioq@fbpba.org.ar
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos
Aires
Argentina

Elementos esenciales y no esenciales en el hígado humano: un aporte para establecer valores de referencia de la región noroeste de la Argentina

Marrades, Carlos Ariel
Sales, Adriana María
Balverdi, María del Pilar
Rubio, Carla María
Campero, Lino Edmundo
Figuerola, Ricardo
Lazarte, Héctor Jorge
Véliz, María Angélica

Elementos esenciales y no esenciales en el hígado humano: un aporte para establecer valores de referencia de la región noroeste de la Argentina

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 57, núm. 1, pp. 17-23, 2023

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53575343003>

BIOQUÍMICA CLÍNICA

Elementos esenciales y no esenciales en el hígado humano: un aporte para establecer valores de referencia de la región noroeste de la Argentina

*Essential and non-essential elements in human liver: a contribution to
establish reference values for the northwestern region in Argentina*

*Elementos essenciais e não essenciais no fígado humano: uma
contribuição para estabelecer valores de referência da região noroeste
da Argentina*

Reconocimiento a la trayectoria del Prof. Dr. Juan Miguel Castagninot

Carlos Ariel Marrades 1
*Instituto de Física. Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia.
Universidad Nacional de Tucumán, Argentina., Argentina*

Adriana María Sales 1
*Instituto de Química Analítica. Facultad de Bioquímica, Química
y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.,
Argentina*

María del Pilar Balverdi 1
*Instituto de Química Analítica. Facultad de Bioquímica, Química
y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.,
Argentina*

Carla María Rubio 2
*Instituto de Química Analítica. Facultad de Bioquímica, Química
y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán, Argentina.,
Argentina*

Lino Edmundo Campero 3
*Hospital de Clínica Presidente Dr. Nicolás Avellaneda, San
Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina., Argentina*

Ricardo Figueroa 3
*Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de
Tucumán, Tucumán, Argentina., Argentina*

Héctor Jorge Lazarte 3
*Hospital Centro de Salud Zenón Santillán, San Miguel de
Tucumán, Tucumán, Argentina., Argentina*

María Angélica Véliz 4
*Instituto de Física. Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia.
Universidad Nacional de Tucumán, Argentina., Argentina*
maria.veliz@fbqf.unt.edu.ar

Acta Bioquímica Clínica
Latinoamericana, vol. 57, núm. 1, pp.
17-23, 2023

Federación Bioquímica de la Provincia
de Buenos Aires

Recepción: 30 Mayo 2022
Aprobación: 09 Agosto 2022

Resumen: En el área de la salud es necesario conocer el rango de referencia de los elementos traza en hígado humano sano, dato no informado, ya que éstos se relacionan con frecuencia con enfermedades metabólicas que afectan al hígado. La mayoría de los trabajos publicados describen valores de diversas regiones del mundo a partir de tejido hepático sano post mortem, o de individuos vivos con enfermedad hepática. El objetivo de este trabajo fue determinar el rango de concentración para el hierro (Fe), cobre (Cu), cadmio (Cd) y plomo (Pb) en el hígado sano de seres humanos vivos del noroeste argentino mediante espectrometría de absorción atómica. Las muestras de tejido hepático fueron digeridas mediante un sistema de microondas utilizando un programa previamente optimizado. La cuantificación se realizó por espectrometría de absorción atómica con la técnica de atomización por llama para el Fe, y la de vaporización electrotérmica para Cu, Cd y Pb. Las respectivas técnicas fueron validadas. Los rangos de concentración obtenidos, en $\mu\text{g/g}$ de peso seco, fueron: Fe (322-1349), Cu (6,66-34,8), Cd (0,221-6,18) y Pb (0,340-23,8). Los valores registrados en este trabajo difieren de los publicados por diversos autores, probablemente por las condiciones del tejido hepático, *post mortem* en algunos casos, o de individuos vivos con hígado enfermo en otros. Estos resultados podrían constituir un aporte para establecer los rangos de referencia de elementos trazas esenciales y no esenciales en tejido hepático para la región estudiada.

Palabras clave: Espectrometría de absorción atómica, Oligoelementos, Hígado.

Abstract: *In the health area it is necessary to know the reference range of trace elements of a healthy human liver, which is not reported, since these elements are frequently related to metabolic diseases affecting the liver. Most of the published work describes values from different regions of the world from healthy liver tissue post mortem, or from living individuals with liver disease. The objective of this study was to determine the concentration range for iron (Fe), copper (Cu), cadmium (Cd) and lead (Pb) in the healthy liver of living humans from northwestern Argentina by atomic absorption spectrometry. Liver tissue samples were digested by a microwave system using a previously optimised program. Quantification was performed by atomic absorption spectrometry using the flame atomisation technique for Fe, and electrothermal vaporisation for Cu, Cd and Pb. The respective techniques were validated. The concentration ranges obtained, in $\mu\text{g/g}$ dry weight, were: Fe (322–1349), Cu (6.66–34.8), Cd (0.221–6.18), and Pb (0.340–23.8). The values recorded in this work differ from those published by various authors, probably due to the conditions of the liver tissue, post mortem in some cases, or from living individuals with diseased liver in others. These results could be a contribution to establish reference ranges of essential and non-essential trace elements in liver tissue for the region studied.*

Keywords: Atomic absorption spectrometry, Trace elements, Liver.

Resumo: *Na área da saúde, é necessário conhecer a gama de referência dos elementos vestigiais no fígado humano saudável, que não foi relatada, pois eles estão frequentemente relacionados com doenças metabólicas que afetam o fígado. A maioria dos trabalhos publicados descreve valores de várias regiões do mundo a partir de tecido hepático saudável post mortem, ou de indivíduos vivos com doença hepática. O objetivo deste trabalho foi determinar a faixa de concentração de ferro (Fe), cobre (Cu), cádmio (Cd) e chumbo (Pb) no fígado saudável de humanos vivos do noroeste da Argentina por espectrometria de absorção atômica. As amostras de tecido hepático foram digeridas em um sistema de microondas usando um programa previamente otimizado. A quantificação foi realizada por espectrometria de absorção atômica usando a técnica de atomização por chama para Fe, e vaporização eletrotérmica para Cu, Cd e Pb. As respectivas técnicas foram validadas. As faixas de concentração obtidas, em $\mu\text{g/g}$ de peso seco, foram: Fe (322-1349), Cu (6,66-34,8), Cd (0,221-6,18) e Pb (0,340-23,8). Os valores registrados neste trabalho diferem daqueles publicados por vários autores, provavelmente devido às condições do tecido hepático, post mortem em alguns casos ou de indivíduos vivos com fígado doente em outros. Estes resultados poderiam ser uma contribuição para estabelecer faixas de referência para elementos vestigiais essenciais e não essenciais em tecido hepático para a região estudada.*

Palavras-chave: Fígado, Espectrometria de absorção atômica, Oligoelementos.

Introducción

De acuerdo con su concentración en el cuerpo humano, los elementos químicos se pueden clasificar en los siguientes grupos: a) elementos mayoritarios (macrominerales) que se presentan en cantidades superiores al 0,1% del peso del cuerpo, y b) elementos minoritarios (microminerales o elementos traza) en cantidades inferiores al 0,01% del peso del organismo (1); entre ellos se mencionan hierro (Fe), cobre (Cu), cadmio (Cd) y plomo (Pb).

La mayoría de los elementos traza son nutrientes esenciales por su importancia biológica al desempeñar un rol significativo en el metabolismo humano, ya que intervienen en funciones indispensables para el mantenimiento de la vida, el crecimiento y la reproducción, a diferencia de los elementos no esenciales que pueden tener poca o ninguna importancia para el organismo.

A partir de su significación biológica (2) los elementos se diferencian en: a) elementos con funciones probadas de esencialidad (Fe, Cu, entre otros), b) elementos que podrían tener una función esencial, pero con mecanismos de acción desconocidos y c) elementos traza no esenciales, que se encuentran de forma natural en el ambiente y carecen de función vital en el organismo (Cd, Pb, entre otros).

Sin embargo, esta clasificación tiene un valor relativo ya que todos los elementos traza, sean esenciales o no, podrían ser perjudiciales o potencialmente tóxicos para el individuo a partir de determinadas concentraciones.

La incorporación de los elementos, en la mayoría de los casos, se produce con la ingesta de alimentos a través del tracto digestivo con tránsito obligado por el hígado, que tiene una gran capacidad para almacenarlos. La alteración del metabolismo de ciertos elementos repercute directamente en este órgano, sea por déficit o exceso de éstos; puede afectar la función hepatocitaria normal, causar diversas enfermedades hepáticas de riesgo y, en algunas ocasiones, conducir a la muerte prematura (3). Es por ello que muchos de los elementos traza son motivo de preocupación para los profesionales de la salud y han sido objeto de investigación en el campo de la bioquímica desde hace tiempo (4) (5).

El Fe por su reversibilidad (interconversión entre formas ferrosa y férrica) y por la capacidad de unirse a ligandos, puede intervenir en diversos procesos celulares como el transporte de electrones (citocromos) y de oxígeno (hemoglobina), almacenamiento tisular de oxígeno (mioglobina), metabolismo oxidativo de compuestos (catalasa, peroxidasa y citocromo P-450), síntesis de los ácidos ribonucleico y desoxirribonucleico (ARN y ADN) y detoxificación.

La deficiencia de Fe se manifiesta con una anemia de tipo ferropénico (6) y la sobrecarga se asocia a diferentes síndromes, entre ellos la hemocromatosis hereditaria primaria, entidad con la máxima concentración de Fe en hígado (7).

El Cu es un componente esencial de las cuproenzimas, que incluyen a la citocromo c oxidasa, la superóxido dismutasa, la

tirosinasa y otras. Participa en el metabolismo de neurotransmisores, la síntesis de neuropéptidos, la homeostasis del hierro, en la protección antioxidante, en las reacciones de transferencia electrónica, etc. Su deficiencia se relaciona con anemia, neutropenia y alteraciones óseas, mientras que en exceso puede ocasionar lesión tisular en el hígado, en el cerebro, en los riñones y en los ojos. La mayor concentración hepática se registra en la enfermedad de Wilson (8). Asimismo, niveles elevados de Cu hepático se han asociado con la hepatitis C crónica (9), la cirrosis, el hígado graso no alcohólico y las enfermedades autoinmunes (10).

Se ha establecido que el Cd y el Pb, entre otros, son metales tóxicos y tienen impacto negativo en la salud (11). La participación del Cd se relaciona con la interferencia en la absorción de Ca, Fe y Cu, puede sustituir al Zn en la enzima carboxipeptidasa e inhibir las funciones de la metalotioneína; mientras que el Pb puede inhibir la expresión genética, acortar la vida eritrocitaria, interferir en el canal de K dependiente de Na, así como en el canal de Ca dependiente de voltaje, afecta a la pirimidin- 5' - nucleotidasa (participa en la degradación del ARN del eritrocito maduro) e inhibe la ATPasa (2).

Se han comunicado datos de concentración de metales en el hígado sano, pero utilizando muestras de individuos *post mortem* (12) (13) (14) y en tejido hepático de biopsias en individuos con un hígado enfermo (15) (16). En las publicaciones científicas no se encontraron valores de concentraciones para elementos traza en muestras de hígado de individuos vivos en condiciones fisiológicas normales que puedan ser utilizados como rangos de referencia. En la Argentina no se han informado niveles de elementos traza en hígados sanos de seres humanos vivos.

El objetivo de este trabajo fue determinar los rangos de concentración de Fe, Cu, Cd y Pb en el hígado sano de seres humanos vivos del noroeste argentino, mediante espectrometría de absorción atómica. Estos valores podrían constituir un aporte para establecer los rangos de referencia para la mencionada región.

Materiales y Métodos

Reactivos y tratamiento de las muestras

Se procesaron 93 muestras de hígado provenientes de individuos, entre 18 y 85 años, que ingresaron al Servicio de Cirugía del Hospital Centro de Salud "Zenón Santillán" de Tucumán, entre los años 2016 y 2018. La toma de muestra, mediante biopsia, se realizó respetando las normas bioéticas del citado nosocomio y con el consentimiento firmado de los sujetos implicados en este estudio, con garantía de anonimato y confidencialidad.

Se consideró como criterio de inclusión a los adultos con hígado sano. Se incluyeron a aquellos con ausencia de signos y síntomas clínicos de enfermedad hepática, con hepatograma reiteradamente normal (mínimo en 2 instancias consecutivas, respetando la vida media de cada parámetro), con marcadores virales, inmunológicos y

tumorales negativos y sin antecedentes de hábitos tóxicos (uso de drogas y/o ingesta de alcohol).

Se excluyeron de este estudio los neonatos, los niños y adolescentes menores de 18 años, las mujeres embarazadas y los individuos tratados con suplementos dietéticos. Así también a pacientes con diagnóstico de enfermedad de hígado confirmada clínicamente, mediante marcadores de laboratorio, ecografía y/o histología hepática.

Todos los reactivos fueron de grado analítico. Se utilizó agua ultrapura (18 MΩ cm de resistividad) de NANOpure (Barnstedt, IA, EE.UU.). El material de laboratorio se descontaminó por inmersión en HNO₃ al 30% (v/v) durante 24 horas y se enjuagó con agua ultrapura. Se prepararon cinco diluciones intermedias a partir de una solución patrón de 1000 mg/L de Fe, Cu, Cd y Pb (Merck) con ácido nítrico al 5% (v/v).

Las muestras de hígado se colocaron en tubos individuales de polipropileno descontaminados y se almacenaron a -15 °C. Se secaron a 95 °C durante 5 horas hasta peso constante. Se pesaron cantidades exactas de muestras (entre 50 y 150 mg de peso seco) en una balanza analítica Mettler-Toledo AG 245 (sensibilidad de 0,01 mg) y se digirieron mediante un sistema de microondas (Anton Paar, Multiwave PRO, Alemania). Se colocaron directamente en los recipientes del digestor, añadiendo 0,5 mL de HNO₃ al 65% (p/p) (Merck, Darmstadt, Alemania) bidestilado en un *sub-boil*, 1 mL de H₂O₂ al 30% (p/p) (Cicarelli, Argentina) y 1,5 mL de H₂O ultrapura. El programa de digestión utilizado, previamente optimizado, fue el siguiente: rampa durante 10 min para alcanzar los 450 W, luego se mantuvo durante 20 min a 450 W y finalmente se enfrió a 70 °C. Al mismo tiempo, se hizo un blanco de reactivos y se sometió al mismo tratamiento. En todos los casos el volumen final fue de 10 mL.

Determinaciones de elementos traza

La determinación de Fe se realizó mediante la técnica de espectrometría de absorción atómica con atomización por llama (FAAS, por sus siglas en inglés de *Flame Atomic Absorption Spectrometry*) y la cuantificación de Cu, Cd y Pb por espectrometría de absorción atómica con vaporización electrotérmica (ETAAS, por sus siglas en inglés de *Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry*). Se utilizó un espectrómetro de absorción atómica AAnalyst 100 de Perkin Elmer (Norwalk, CT, EE.UU.) equipado con un corrector de fondo de lámpara de deuterio, un horno de grafito pirolítico HG800 integrado en la plataforma (pieza n° B3000407, Perkin Elmer) y un automuestreador AS-72. Como gas de purga se usó argón de alta pureza (99,9%) a 250 mL/min y, como fuente de radiación, lámparas individuales de cátodo hueco.

Se seleccionó un ancho de rendija de 0,7 nm para el Cu, Cd y Pb, y de 0,2 nm para el Fe. Se emplearon las siguientes longitudes de onda (en nm): 248,3 para el Fe, 324,8 para el Cu, 228,8 para el Cd y 283,3 para el Pb.

En la técnica de ETAAS se aplicaron los programas de temperatura sugeridos por el fabricante del equipo, luego de comprobar que las condiciones eran óptimas para el trabajo. La temperatura de secado (120 °C) y la de limpieza (2600 °C) fueron las mismas en todos los casos. Las temperaturas de pirólisis y atomización fueron de 1400 y 2400 °C para el Fe, 1000 y 2300 °C para el Cu, 700 y 1600 °C para el Cd y 700 y 1800 °C para el Pb. Como modificador de la matriz para el arsénico se utilizaron 0,015 mg de paladio (Pd) y 0,01 mg de nitrato de magnesio $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$, mientras que para el cadmio y el plomo se emplearon 0,2 mg de dihidrogenofosfato de potasio.

Se realizaron curvas de calibración para cada elemento a partir de cinco soluciones estándar en el rango de concentración de 0,5-5,0 mg/L para el Fe, 20-100 mg/L para el Cu, 0,5-5,0 mg/L para el Cd y 10-100 mg/L para el Pb. Las lecturas de las muestras de tejido hepático se realizaron por triplicado. Las concentraciones de los elementos traza se expresaron en $\mu\text{g/g}$ referidas al peso seco del tejido hepático.

Análisis estadístico

Se realizó un estudio estadístico descriptivo para caracterizar las muestras calculando la media, la mediana y la desviación estándar (DE), los valores máximos y mínimos y sus correspondientes cuartiles. La distribución de los datos de concentración se evaluó mediante *box plots*. Se utilizó el *software* estadístico Minitab.

Resultados

Validación de los métodos analíticos

Se evaluaron las cifras de mérito para cada método utilizado. Se obtuvo el límite de detección (LD) con tres veces la DE de la señal del blanco, mientras que se calculó el límite de cuantificación (LC) que es diez veces la DE de la señal del blanco.

Se realizaron curvas de calibración de la absorbancia (en FAAS) o de la absorbancia integrada (en ETAAS) en función de las concentraciones de la solución estándar de cada analito. Se aplicó el análisis de regresión lineal para obtener las ecuaciones de las rectas correspondientes evaluando la linealidad mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r). También se obtuvo el rango de linealidad (RL). Se evaluó la exactitud mediante pruebas de recuperación añadiendo cantidades conocidas de soluciones estándar antes del tratamiento de la muestra. Los datos obtenidos se muestran en la Tabla I.

Tabla I. Límite de detección, límite de cuantificación, rango de linealidad, coeficiente de Pearson y recuperación

Elemento	LD (µg/L)	LC (µg/L)	RL (µg/L)	Coeficiente de Pearson	Recuperación (%)
Fe	40,0	120	5000	0,9999	92
Cu	2,3	7,7	100	0,9998	94
Cd	0,2	0,5	5,0	0,9970	89
Pb	2,6	8,6	100	0,9997	89

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación; RL: rango de linealidad.

Tabla I

Límite de detección, límite de cuantificación, rango de linealidad, coeficiente de Pearson y recuperación

LD: límite de detección; LC: límite de cuantificación; RL: rango de linealidad.

La precisión se evaluó para cada método en términos de repetibilidad y reproducibilidad mediante el cálculo de la desviación estándar relativa (DER%). En todos los casos, los valores de DER% calculados en condiciones de repetibilidad fueron inferiores al 5% y en condiciones de reproducibilidad fueron inferiores al 6%. Los resultados indicaron una precisión adecuada del método y se muestran en la Tabla II.

Tabla II. Parámetros de precisión de cada método

Elemento	Precisión	
	Repetibilidad	Reproducibilidad
	DER%	DER%
Fe	2,8	3,3
Cu	2,4	2,9
Cd	0,40	0,48
Pb	2,9	3,6

Tabla II

Parámetros de precisión de cada método

DER%: desviación estándar relativa.

El efecto de la matriz en ambas técnicas (FAAS y ETAAS) se evaluó utilizando el método de adición estándar. Se realizó una comparación estadística, mediante la prueba *t*, entre las pendientes de las líneas de calibración realizadas con estándares acuosos y con la adición de estándares a una porción de muestra. No se obtuvieron diferencias significativas en ambas técnicas entre las pendientes para

un nivel de significación de 0,05, por lo que se descartó la interferencia de la matriz en la cuantificación del metal.

Concentraciones de elementos traza

Para cada elemento considerado esencial existe un rango de concentraciones considerado óptimo en el que un organismo puede desarrollar correctamente las funciones que dependen de él. Su deficiencia, que se puede producir aún bajo las condiciones alimenticias más estrictas, se manifiesta con lesiones bioquímicas específicas. Por otro lado, los no esenciales, son tolerados por el organismo con una respuesta adecuada hasta un cierto límite de concentración, a partir de la cual pueden ser tóxicos (Fig. 1).

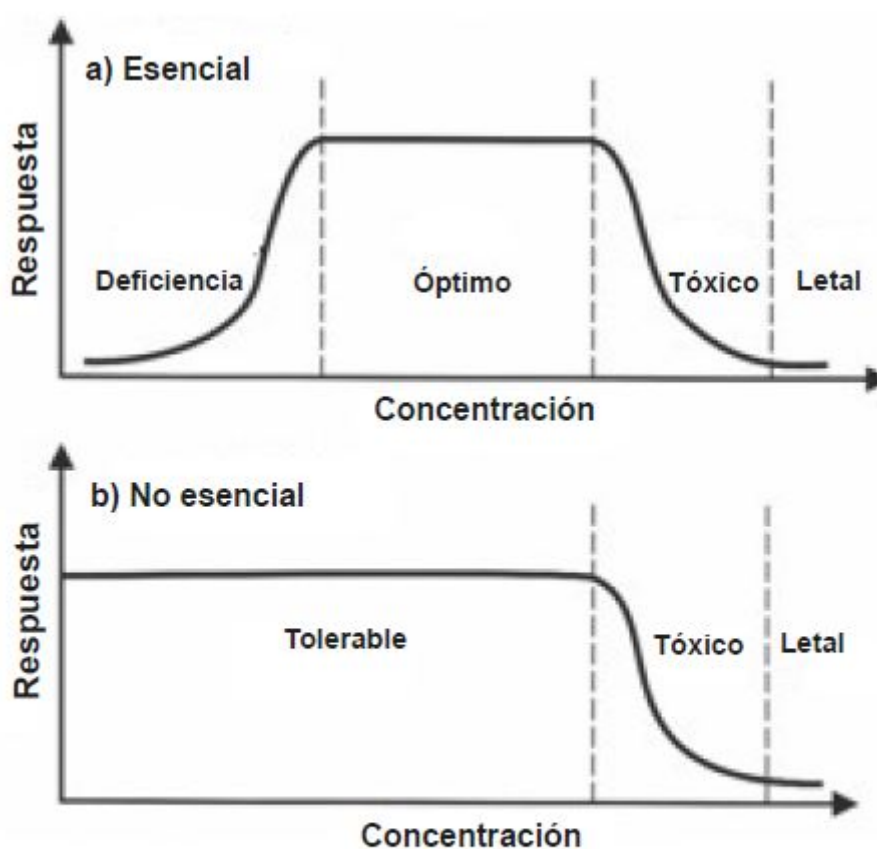


Figura 1. Representación cualitativa de la respuesta de un organismo frente a la concentración de un elemento químico a) esencial y b) no esencial.

Fig. 1

Fig. 1

Representación cualitativa de la respuesta de un organismo frente a la concentración de un elemento químico a) esencial y b) no esencial.

Las cantidades de los elementos analizados, en $\mu\text{g/g}$ de tejido hepático seco, se muestran en la Tabla III.

Para verificar la relación entre concentraciones medias de cada elemento y el sexo de la persona, se realizó una comparación con

método de Tukey con un 95% de confianza. No se encontraron diferencias significativas (Tabla IV).

Tabla III. Concentraciones de Fe, Cu, Cd y Pb en muestras de hígado humano de biopsias expresadas en $\mu\text{g/g}$ (peso seco)

Elemento	Media	DE	Rango
Fe	779	313	322 – 1349
Cu	18,5	9,10	6,66 – 34,8
Cd	1,41	1,33	0,221 – 6,18
Pb	4,94	6,11	0,340 – 23,8

DE: desviación estándar.

Tabla IV. Concentraciones medias en función del sexo de los individuos. Los valores se expresan en $\mu\text{g/g}$ (peso seco)

Elemento	Sexo	Media	Grupo*
Fe	M	752,8	A
	F	735,5	A
Cu	M	20,37	B
	F	16,66	B
Cd	M	1,510	C
	F	1,322	C
Pb	M	5,01	D
	F	4,88	D

* La misma letra corresponde a medias que no tienen una diferencia significativa.

Tabla III y IV

Tabla III y IV

Concentraciones medias en función del sexo de los individuos. Los valores se expresan en $\mu\text{g/g}$ (peso seco)
Concentraciones de Fe, Cu, Cd y Pb en muestras de hígado humano de biopsias expresadas en $\mu\text{g/g}$ (peso seco)

También se comprobó la ausencia de correlación estadísticamente significativa ($p > 0,05$) entre la concentración de cada elemento y la edad de los individuos mediante el cálculo del coeficiente de correlación de Pearson (r) (Tabla V).

Tabla V. *Correlación entre las concentraciones de metales y las edades de los individuos*

Par de variables	Coefficiente de correlación (<i>r</i>)	<i>p</i>
Fe – edad	-0,196	0,347
Cu – edad	-0,256	0,226
Cd – edad	-0,101	0,638
Pb – edad	0,071	0,755

Tabla V

Tabla V

Correlación entre las concentraciones de metales y las edades de los individuos

Se realizó un gráfico *box plot* para cada elemento, como se muestra en la Figura 2. En el caso del hierro, se observa una distribución ligeramente asimétrica de las concentraciones hepáticas. El 50% de las concentraciones encontradas para este metal fueron entre 527 y 1095 $\mu\text{g/g}$ de tejido seco, pero había individuos con valores tan bajos como 322 $\mu\text{g/g}$ y otros con valores tan altos como 1349 $\mu\text{g/g}$.

Los gráficos realizados para el cobre mostraron una mediana igual a 14,9 $\mu\text{g/g}$, que divide la caja de forma asimétrica. La mayoría de los individuos estudiados presentaron una concentración de cobre hepático entre 10,1 y 27,5 $\mu\text{g/g}$, aunque algunos dieron concentraciones tan bajas como 6,66 $\mu\text{g/g}$ o tan altas como 34,8 $\mu\text{g/g}$.

Se han encontrado dos concentraciones muy elevadas de cadmio (3,90 y 6,18 $\mu\text{g/g}$ de tejido seco) que se muestran con un asterisco (*) en el gráfico de caja correspondiente. El 50% de los valores fueron entre 0,561 y 1,59 $\mu\text{g/g}$, aunque había individuos con concentraciones tan bajas como 0,221 $\mu\text{g/g}$ o tan altas como 6,18 $\mu\text{g/g}$. El diagrama de caja para el plomo mostró una concentración muy elevada (23,84 $\mu\text{g/g}$) en relación al resto de los resultados. La distribución de los datos fue muy asimétrica. La mayoría de los individuos estudiados presentaron una concentración de plomo en el tejido hepático que osciló entre 0,760 y 7,86 $\mu\text{g/g}$. Se observaron concentraciones tan bajas como 0,340 $\mu\text{g/g}$ o tan altas como 23,8 $\mu\text{g/g}$.

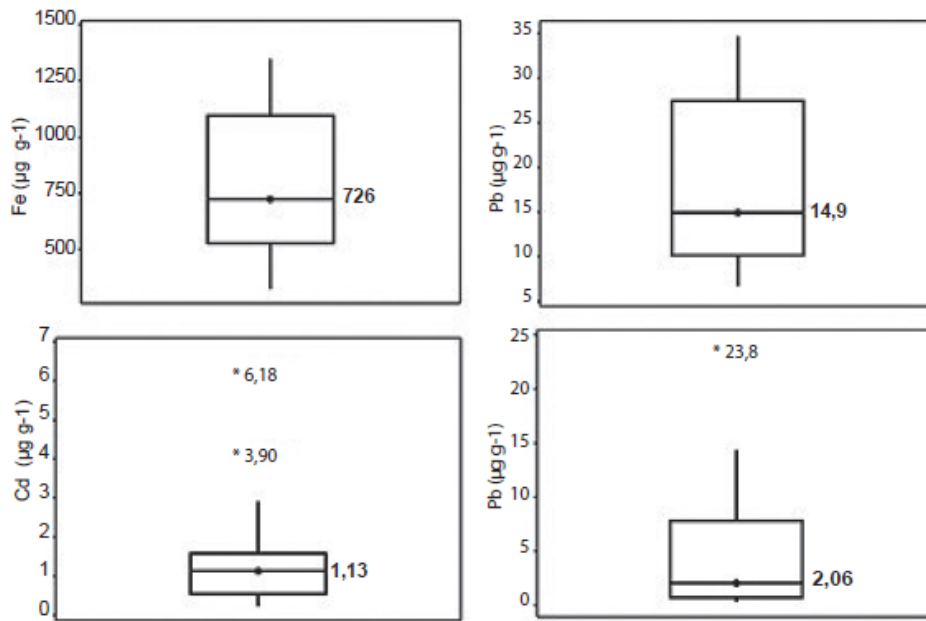


Figura 2. Diagrama de caja de las concentraciones de hierro, cobre, cadmio y plomo.

Figura 2

Figura 2

Diagrama de caja de las concentraciones de hierro, cobre, cadmio y plomo.

Discusión y Conclusiones

Se optimizaron los métodos analíticos para cuantificar Fe, Cu, Cd y Pb en las muestras de individuos vivos con hígado sano. Los resultados de los elementos estudiados revelaron que no existe una relación estadísticamente significativa entre su concentración y el sexo o la edad.

Las concentraciones elementales en el hígado humano han sido determinadas, con amplios rangos de dispersión, por diferentes autores y en todos los casos correspondían a tejido hepático obtenido por autopsia de individuos de países no sudamericanos.

En este trabajo, el valor mínimo de concentración de hierro encontrado en el hígado sano fue de 322 $\mu\text{g/g}$ y el valor máximo fue de 1349 $\mu\text{g/g}$. Difieren de los valores publicados en la literatura donde el valor más bajo informado fue de 132 $\mu\text{g/g}$ (13) y el más alto de 4251,2 $\mu\text{g/g}$ (8). Sin embargo, coinciden con los valores de referencia de hierro en el tejido hepático sano establecidos por la Asociación Americana para el Estudio de las Enfermedades del Hígado (AASLD, por su nombre en inglés: *American Association for the Study of Liver Diseases*) y la Asociación Americana Gastroenterológica (AGA, por sus siglas en inglés: *American Gastroenterological Association*) (7). La importancia de establecer el valor mínimo y el máximo de los elementos traza en tejido hepático, Fe en este caso, radica en la decisión terapéutica frente a entidades crónicas que cursan con sobrecarga de Fe en el hígado, como la hepatitis crónica por virus C

(entre 1821 y 1966 $\mu\text{g/g}$) o la esteatosis hepática (entre 1920 y 3066 $\mu\text{g/g}$) (17).

Una situación similar se observó para el cobre: el valor mínimo obtenido en el presente estudio fue de 6,66 $\mu\text{g/g}$ y el publicado por Trebbe *et al.* (18) de 1,7 $\mu\text{g/g}$. La concentración más alta publicada por Katoh *et al.* (12) fue de 116 $\mu\text{g/g}$ que superó nuestro resultado de 34,8 $\mu\text{g/g}$.

Las concentraciones de cadmio informadas oscilaron entre un valor de 0,39 $\mu\text{g/g}$ (19) y un valor de 21,8 $\mu\text{g/g}$ (20), que contrastan con los valores entre 0,221 y 6,18 $\mu\text{g/g}$ de este trabajo.

El plomo en el hígado humano fue el metal menos estudiado. Se obtuvieron valores entre 0,340 y 23,8 $\mu\text{g/g}$. El rango más amplio publicado corresponde a Bona *et al.* (21) con concentraciones entre 0,42 y 9,25 $\mu\text{g/g}$.

Los datos registrados en la literatura se refieren en su mayoría a muestras de tejido hepático obtenidas por autopsias de individuos con un hígado sano y sólo, en algunos casos, se refieren a las obtenidas por biopsias de individuos con alguna enfermedad hepática. No existen valores publicados de concentraciones de elementos en el hígado de individuos sin enfermedad hepática.

Los resultados de concentraciones de Fe, Cu, Cd y Pb obtenidos en tejido hepático fisiológicamente normal pueden contribuir a establecer rangos de referencia para la región del norte argentino.

Correspondencia

Dra. MARÍA ANGÉLICA VÉLIZ
Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia. Universidad Nacional de Tucumán.
Calle Ayacucho 471 (4000) San Miguel de Tucumán. Argentina.
Correo electrónico: maria.veliz@fbqf.unt.edu.ar

Fuentes de financiación

El trabajo fue financiado por la Universidad Nacional de Tucumán (PIUNT D632).

Referencias bibliográficas

1. Strachan S. Trace elements. *Curr Anaesth Crit Care* 2010; 21 (1): 44-8.
2. Ramírez Hernández J, Bonete MJ, Martínez-Espinosa RM. Propuesta de una nueva clasificación de los oligoelementos para su aplicación en nutrición, oligoterapia, y otras estrategias terapéuticas. *Nutrición Hospitalaria* 2015; 31 (3): 1020-33.
3. Muñoz M, García-Erce JA, Remacha ÁF. Disorders of iron metabolism. Part II: iron deficiency and iron overload. *J Clin Pathol* 2011; 64: 287-96.
4. Weinberg ED. En: Stuart-Macadam P, Kent S, editors. Diet, demography, and disease: changing perspectives of anemia. 1st. ed., New York: Aldine de Gruyter; 1992. p. 105-50.
5. Filteau SM, Tomkins AM. Micronutrients and tropical infections. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1994; 88 (1): 1-26.
6. Brittenham GM. Disorders of iron metabolism: iron deficiency and overload. En: Hoffman R, Benz EJ, Shattil SJ, Furie B, Cohen HJ, Silberstein LE, McGlave P, editors. Hematology: basic principles and practice. 3rd ed. New York: Churchill Livingstone; 2000. p. 397-427.
7. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2011; 54 (1): 328-43.
8. Griesmann GE, Hartmann AC, Farris FF. Concentrations and correlations for eight metals in human liver. *Int J Environ Health Res* 2009; 19 (3): 231-8.
9. Hatano R, Ebara M, Fukuda H, Yoshikawa M, Sugiura N, Kondo F, *et al.* Accumulation of copper in the liver and hepatic injury in chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2000; 15: 786-91.
10. Himoto T, Masaki T. Current trends of essential trace elements in patients with chronic liver diseases. *Nutrients* 2020; 12 (7): 20-84.
11. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem* 2018; 119: 157-84.
12. Katoh T, Sato T, Yamamoto Y. Determination of multielement concentrations in normal human organs from the Japanese. *Biol Trace Elem Res* 2002; 90: 57-70.
13. Zhang P, Chen C, Horvat M, Jaćimović R, Falnoga I, Logar M, *et al.* Element content and element correlations in Chinese human liver. *Anal Bioanal Chem* 2004; 380: 773-81.
14. Rahil-Khazen R, Botann BJ, Myking A, Ulvik RJ. Multi-element analysis of trace element levels in human autopsy tissues by using inductively

- coupled atomic emission spectrometry technique (ICP-AES). J Trace Elem Med Biol 2002; 16: 15-25.
15. Varga I, Szebeni Á, Szoboszlai N, Kovács B. Determination of trace elements in human liver biopsy samples by ICP-MS and TXRF: hepatic steatosis and nickel accumulation. Anal Bioanal Chem 2005; 383: 476-82.
 16. Şahin M, Karayakar F, Erdogan KE, Bas F, Colak T. Liver tissue trace element levels in HepB patients and the relationship of these elements with histological injury in the liver and with clinical parameters. J Trace Elem Med Biol 2018; 45: 70-7.
 17. Véliz MA, Rodríguez RR. Las enfermedades metabólicas del hígado. Acta Bioquím Clín Latinoam 2016; 50 (4): 583-608.
 18. Treble RG, Thompson TS, Lynch HR. Determination of copper, manganese and zinc in human liver. Biometals 1998; 11: 49-53.
 19. Julshamn K, Andersen K, Svendsen E, Ringdal O, Egholm M. Trace elements intake in the Faroe Islands III. Element concentrations in human organs in populations from Bergen (Norway) and the Faroe Islands. Sci Total Environ 1989; 84: 25-33.
 20. Bush VJ, Moyer TP, Batts KP, Parisi JE. Essential and toxic element concentrations in fresh and formalin-fixed human autopsy tissues. Clin Chem 1995; 41: 284-94.
 21. Bona MA, Castellano M, Plaza L, Fernandez A. Determination of heavy metals in human liver. Hum Exp Toxicol 1992; 11: 311-3.

Notas

Conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

Notas de autor

- 1 Doctor en Ciencias Químicas.
- 1 Doctora en Ciencias Químicas.
- 1 Doctora en Ciencias Químicas.
- 2 Licenciada en Química.
- 3 Médico.
- 3 Médico
- 3 Médico
- 4 Doctora en Bioquímica Clínica.

maria.veliz@fbqf.unt.edu.ar