

112361



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CONCENTRACIÓN DE ELEMENTOS MINERALES Ca, Cu, Fe,  
Mg, Zn EN SUERO SANGUÍNEO DE INDIVIDUOS  
CARDIOPATAS Y EN INDIVIDUOS CLINICAMENTE SANOS  
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

## TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DRA. TERESA ITA ANDEHUI MÉNDEZ LÓPEZ

ASESORES DE TESIS:

DRA. ROSA MARÍA GARCÍA ESCAMILLA  
DR. RENÉ ROSILES MARTÍNEZ

MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE

2005



0349553



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA**

**"CONCENTRACIÓN DE ELEMENTOS MINERALES Ca, Cu, Fe, Mg y Zn, EN SUERO SANGUÍNEO DE INDIVIDUOS CARDÍOPATAS Y EN INDIVIDUOS CLÍNICAMENTE SANOS. U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS "**

Numero de registro: 090505/23

Vo.Bo.

Dr. Ruben Argüero Sánchez  
Director de la U.M.A.E. Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

Vo.Bo.

Dr. Juan Carlos Necochea Alva.  
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica  
U.M.A.E. Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS



HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA  
C.M.N. SIGLO XXI  
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN  
E INVESTIGACIÓN EN SALUD

Vo.Bo.

Dra. Rosa María García Escamilla.  
Profesora Titular del Curso Universitario de Posgrado en  
Patología Clínica de la UNAM.  
U.M.A.E. Hospital de Cardiología  
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

Vo.Bo.

Dr. René Rósiles Martínez.  
Investigador en Toxicología.  
Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia.  
Universidad Nacional Autónoma de México.

SEPTIEMBRE DEL 2005.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Teresa Ite Andehui Méndez López

FECHA: 30/ Agosto/2005

FIRMA:



## **DEDICATORIAS.**

Tengo tanto que agradecer, antes que nada a Dios padre, siempre y en todo momento por las cosas buenas de la vida, por las que suceden, pero dejan experiencia, sobre todo por las cosas maravillosas que cada día me permite vivir.

A mis dos hijos: Josué Alejandro y Francisco Javier, los dos únicos, los dos especiales, porque siempre están en mi corazón y en cada pensamiento positivo cada día.

A mi esposo Francisco Raúl, por su amistad, su apoyo y compañía, sobre todo por su paciencia ante mis errores.

A mis padres Javier y Minerva, mis grandes amigos, que siempre confían en mí, por la ternura que siempre han mostrado, y por la fortaleza que los une siempre.

A mis hermanos Daniel, Donají y Candi, porque están en mi presente, como los grandes compañeros de toda mi vida, y porque ya extraño esos momentos inolvidables juntos.

A mi tía Celsa Alicia, porque es capaz de ver cualidades que yo misma desconozco tener, su cariño, sus regaños cuando sabe los merezco y su ternura cuando sabe que la necesito.

A todos ellos gracias, porque forman parte del ser humano que soy....

## **AGRADECIMIENTOS.**

A la Dra. Rosa María García Escamilla, por su amistad, apoyo, por la confianza en mi como persona, por el ser humano que es.

Al Dr. René Rosiles Martínez, por su valioso tiempo empleado en la realización de esta tesis.

Quiero no dejar de mencionar a todas esas instituciones que han formado parte de mi formación académica: La Universidad Regional del Sureste, el Instituto Tecnológico de Oaxaca, la Facultad de Medicina y Cirugía de la UNAM, y el Centro Médico Nacional Siglo XXI.

A la Dra. Bárbara Alicia Novelo Gazcón. Directora del Banco Central de Sangre, del Centro Médico La Raza, a la Dra. Araceli Malagón. Jefa de Educación Médica, BCS, del Centro Médico La Raza, por su colaboración en la realización de este estudio.

Al M.C. Jaime Alonso Navarro Hernández, Maestro en Ciencias del Departamento de Estadística de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM, por su apoyo en la realización de la Estadística.

## **INDICE.**

1. Resumen	1
2. Antecedentes científicos	3
3. Planteamiento del problema	9
4. Justificación	10
5. Hipótesis	11
6. Objetivos	12
7. Identificación de variables	13
8. Diseño del estudio	13
9. Criterios de inclusión, no inclusión y exclusión	13
10. Método de análisis estadístico	14
11. Material y métodos	15
12. Recursos y factibilidad	16
13. Resultados	17
14. Discusión	22
15. Conclusiones	24
16. Anexos. Cronograma de trabajo. Hoja de costos.	25
17. Bibliografía.	27

# “CONCENTRACIÓN DE ELEMENTOS MINERALES Ca, Cu, Fe, Mg y Zn, EN SUERO SANGUÍNEO DE INDIVIDUOS CARDIÓPATAS Y EN INDIVIDUOS CLÍNICAMENTE SANOS. U.M.A.E. HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS “

Méndez L. Teresa, García E. Rosa M. Rosiles M. René.

## Resumen

**Antecedentes:** El diagnóstico no invasivo de las cardiopatías incluye en una etapa inicial, la anamnesis y estudios de patología clínica. Los elementos minerales son esenciales y en ocasiones tóxicos en el cuerpo humano, en una persona sana, se encuentran en equilibrio; durante un evento adverso cardiovascular, existe un desequilibrio en todos los sistemas biológicos y tratan de recuperar su homeostasis. **Objetivo:** Evaluar la concentración en sueros sanguíneos de los elementos minerales Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en pacientes cardiopatas atendidos en el UMAE. Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y en relación a la concentración sanguínea de Ca, Cu, Fe, Mg y Zn, en individuos clínicamente sanos. **Material y métodos.** Se incluyeron 150 sueros sanguíneos, divididos en dos grupos: Grupo 1 formado por 50 muestras de sueros de cardiopatas obtenidas en el Laboratorio de Patología Clínica de la U.M.A.E. Hospital De Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI. El grupo 2 formado por 100 muestras de sueros sanos de donadores clínicamente sanos atendidos en el Banco Central de Sangre del Centro Médico Nacional “La Raza”. Las muestras se procesaron en el Laboratorio de Investigación en Toxicología, del Departamento de Nutrición, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, de la Universidad Nacional Autónoma de México. Se determinó con el espectrofotómetro de absorción atómica las concentraciones séricas de los analitos Ca, Cu y Zn, en ambos grupos. La preparación de las muestras, se realizó mediante una dilución con agua desionizada y desmineralizada para realizar la lectura de absorción atómica con flama para Ca, Cu, Fe, Mg y Zn. Para el análisis estadístico se empleó como herramienta el software JMP The Statistical Discovery Software versión 5.1, los datos se insertaron en un análisis no paramétrico, por el método de Wilcoxon/Kruskal Wallis. **Resultados:** Los elementos que mantienen una correlación **positiva** ( $r= 0.25$ ), son: El calcio con cobre, magnesio y principalmente con el zinc. El cobre con hierro y zinc, magnesio con hierro. El valor de la correlación mas alta se encontró entre el calcio con el zinc ( $r =0.35$ ). Con una correlación **negativa**, únicamente: El hierro con el zinc ( $r=-0,32$ ). Los valores de hierro, magnesio y calcio se encuentran elevados en cardiopatas. Al

aumentar el elemento zinc, disminuye el elemento hierro importantemente en cardiopatas. Respecto al análisis de correlación de los elementos metales en el grupo de individuos clínicamente sanos. Mantienen correlación positiva: El calcio con el magnesio ( $r = 0,7304$ ), el cobre con zinc ( $r = 0,3872$ ), hierro con zinc ( $r = 0,3992$ ). El valor de la correlación negativa en individuos sanos es pobre. ( $r = -0.03$ ). **Conclusiones:** Existe diferencia en las concentraciones séricas de los elementos minerales: Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en los pacientes cardiopatas del UMAE. Hospital de Cardiología del CMN S XXI, respecto a individuos clínicamente sanos.

## 2. ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

### INTRODUCCIÓN.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) de 1999, señala que en el mundo se produjeron 16,7 millones de muertes de causa cardiovascular en todas las edades, (8 millones de hombres y 8,7 millones de mujeres). La evolución en la salud que se ha producido en el mundo en el siglo XX, o lo que se ha dado en llamar la transición epidemiológica, ha hecho que la población mundial envejezca y con ello hacen su aparición, con una frecuencia cada vez mayor, las enfermedades crónicas como causa de muerte y entre ellas las enfermedades del corazón ocupan un lugar de liderazgo.<sup>1</sup> En México, según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática, en el año 2002 los problemas cardiológicos se ubicaron en el quinto lugar, antecedido por problemas de índole obstétrico y por traumatismos.<sup>2</sup> El diagnóstico no invasivo de las cardiopatías incluye en una etapa inicial, la anamnesis y estudios de patología clínica. Los elementos minerales son esenciales y en ocasiones tóxicos en el cuerpo humano, en una persona sana, se encuentran en equilibrio; durante un evento adverso cardiovascular, existe un desequilibrio en todos los sistemas biológicos y tratan de recuperar su homeostasis.<sup>3</sup> Es de interés establecer los cambios que presenta un paciente cardíaco, en relación a una población sana de algunos de estos elementos como: Calcio (Ca), cobre (Cu), hierro (Fe), magnesio (Mg) y zinc (Zn).

El calcio es la molécula de señalización mayor en el proceso de transducción de señales, para regular la energía de salida, el metabolismo celular y el fenotipo tiene unas funciones muy importantes como son, entre otras, su participación en la contracción muscular, excitabilidad nerviosa, coagulación de la sangre o en la secreción de glándulas exócrinas. En suero se mantienen en unos niveles muy estrechos (entre 8 y 10,5 mg/dL), el mantenimiento del equilibrio del calcio y fósforo es llevado a cabo por tres hormonas fundamentalmente, la paratohormona (PTH), la vitamina D y la calcitonina, que actúan a nivel de tres órganos, que son el hueso, el riñón y el intestino.<sup>4</sup> La dinámica del calcio en la célula precede y controla la activación proteica al alterar la conformación de estas moléculas mediante la introducción de los grupos fosfato. El proceso inicia cuando túbulos especializados en la superficie de la membrana permiten el influjo de este ión, formando el complejo calcio-calmodulina, molécula determinante en la activación de distintos sistemas de proteincinasas. La célula altera su polaridad, facilita la neuroconducción y la

liberación de sustancias como hormonas y parahormonas, promueve los mecanismos de comunicación intra e intercelular e influye en su expresión fenotípica, al activar genes de respuesta inmediata y mediata. El calcio en su forma iónica controla mecanismos de facilitación interviniendo en procesos como integración de la memoria, dispara fenómenos de autofosforilación interviene en la transducción y decodificación de la señal.<sup>5</sup> Participa en la integración de la matriz ósea, en la contracción y relajación muscular, como inotrópico positivo, equilibra y compensa el pH extra e intracelular.<sup>6,7</sup>

El cobre es un oligoelemento esencial, requerido en la dieta debido a que es el metal cofactor para una gran variedad de enzimas. Acepta y dona electrones. El exceso de cobre puede ocasionar problemas debido a su capacidad para oxidar proteínas y lípidos, para unirse a ácidos nucleicos y facilitar la producción de radicales libres. El cuerpo del adulto normal contiene alrededor de 100 mg de cobre, localizados en hueso, hígado, riñón y músculo. Llega a hígado unido a la albúmina donde es utilizado por las células hepáticas y es excretado por la bilis. También abandona el hígado unido a la ceruloplasmina, por lo tanto el cobre no está disponible para ser intercambiado. El 60% del contenido total del organismo se encuentra en músculo, piel y esqueleto, aunque los órganos con mayor concentración son hígado y cerebro. La sintomatología de su deficiencia, se ha podido comprender al identificar cupro-proteínas (cupreínas) y enzimas cobre dependientes que intervienen en reacciones oxidativas relacionadas con el metabolismo del hierro, de los aminoácidos precursores de neurotransmisores, del tejido conectivo y con la destrucción de radicales libres.<sup>8</sup> Participa en las reacciones bioquímicas, en la transformación de la melanina para la pigmentación de la piel, en la formación de enlaces cruzados en el colágeno y la elastina, tiene especial importancia para el funcionamiento del corazón y arterias. Las investigaciones realizadas en este campo arrojan como resultado que una deficiencia de cobre en el organismo, es un factor de riesgo para desarrollar una enfermedad coronaria.<sup>9</sup> La concentración de iones de cobre en la sangre humana es de 1-3 mg/L y en los órganos es de 6.4 mg/kg. La toxicidad de esta sustancia se basa en el enlace de los iones de cobre libres a proteínas, lo que afecta sus funciones fisiológicas por inhalación del polvo y humo de cobre.<sup>10,26</sup>

El hierro participa prácticamente en todos los procesos de oxidación-reducción: Formando parte esencial de las enzimas del ciclo de Krebs, en la respiración celular y como

transportador de electrones en los citocromos, en enzimas involucradas en el mantenimiento de la integridad celular, tales como las catalasas, peroxidases y oxigenasas. Su elevado potencial redox, junto a su facilidad para promover la formación de compuestos tóxicos altamente reactivos, determina que el metabolismo de hierro sea controlado por un potente sistema regulador.<sup>11</sup> El contenido total de hierro de un individuo normal es aproximadamente de 3,5 a 4 g en la mujer y de 4 a 5 g en el hombre. En individuos con un estado nutricional óptimo alrededor del 65 % se encuentra formando parte de la hemoglobina, el 15 % está contenido en las enzimas y la mioglobina, el 20 % como hierro de depósito y solo entre el 0,1 y 0,2 % se encuentra unido con la transferrina como hierro circulante.<sup>12</sup> Condiciones como la deficiencia de hierro, la anemia, la hipoxia, los agentes reductores especialmente el ácido ascórbico, conllevan un aumento en la absorción y capacidad de transporte. Los alcalinos inhiben la absorción de hierro, como los fosfatos, fitatos y taninos. El hierro es transportado por la transferrina, que es una glicoproteína de aproximadamente 80 kDa de peso molecular, sintetizada en el hígado. Del total de hierro transportado por la transferrina, entre el 70 y el 90 % es captado por las células eritropoyéticas y el resto es captado por los tejidos para la síntesis de citocromos, mioglobina, peroxidases y otras enzimas y proteínas que lo requieren como cofactor. Todos los tejidos y células poseen un receptor específico para la transferrina, que desempeña un papel fundamental en el suministro de hierro a la célula, puesto que la afinidad del receptor por el complejo hierro-transferrina al pH ligeramente alcalino de la sangre, depende de la carga de hierro de la proteína. El exceso de hierro se deposita intracelularmente como ferritina y hemosiderina, fundamentalmente en el sistema monocítico fagocitario (SMF) del bazo, el hígado y la médula ósea.<sup>13,14,15.</sup>

El Magnesio, es el segundo catión intracelular más abundante del cuerpo humano, siendo esencial en procesos enzimáticos y metabólicos, al ser cofactor de todas las reacciones enzimáticas que involucran al ATP y formar parte de la bomba de membrana que mantiene la excitabilidad eléctrica de las células musculares y nerviosas. Una de sus características más significativas es la distribución no uniforme del ión en los compartimentos líquidos del organismo; más de la mitad de los depósitos corporales totales se localizan en el hueso y menos de un 1% en el plasma. La ingestión diaria recomendada de magnesio es de 6-10 mg/kg/día; su concentración en sangre es de 1.7 a 2.4 mg/dL; alrededor de un 30% del magnesio en sangre está ligado a las proteínas, el restante de forma ionizada, constituyendo una fracción difusible.<sup>6</sup> Se absorbe fundamentalmente

en el ileón. Normalmente solo un 5% del magnesio se elimina por la orina, pero el riñón es el órgano principal que regula su concentración sérica, modificando su excreción o reabsorción a nivel del asa de Henle. Así la paratohormona, vitamina D, la depleción del líquido extracelular y la hipocalcemia aumentan la reabsorción, mientras que la expansión de líquido extravascular, los vasodilatadores renales, la hiperglucemia, la hipercalcemia, los diuréticos de asa y la diuresis osmótica la disminuyen.<sup>14</sup> La depleción de magnesio suele asociarse con otras alteraciones electrolíticas (hipokaliemia en un 40% con hipomagnesemia, hipofosfatemia en un 30%, hiponatremia en un 27% e hipocalcemia en el 22%. La hipokaliemia es un dato frecuente en la hipomagnesemia. El vínculo entre hipocalcemia e hipomagnesemia, es la disminución de la secreción de la hormona paratiroidea. La depleción de Magnesio se relaciona con: Riesgo en la aparición de arritmias en el Infarto Agudo del Miocardio (I.A.M), potenciación de las arritmias inducidas por digital y puede precipitar el vasoespasmo coronario al aumentar el ingreso de calcio en el músculo liso vascular, puede ser más importante que la hipokaliemia para incrementar el riesgo de cardiotoxicidad. Existen datos aislados de debilidad muscular asociada con hipomagnesemia, que incluye la debilidad de los músculos respiratorios.<sup>16</sup>

El zinc es un elemento mineral colocado en el grupo IIB de la tabla periódica de los elementos; es relativamente atóxico participa en diferentes procesos metabólicos, por mencionar algunos: Durante la hidratación del dióxido de carbono catalizada por la enzima anhidrasa carbónica. En la actividad hidrolítica del enzima digestivo carboxipeptidasa A. Como centro activo del enzima alcohol deshidrogenasa, importante en la conversión del piruvato, o regulando la expresión génica mediante su unión a secuencias de DNA extendidas.<sup>6</sup> Las necesidades diarias para el adulto son discutidas y los estudios con base en la técnica de balance han evidenciado que el adulto normal necesita absorber, en promedio 2.2 mg/día.<sup>8</sup> La ruta más común de exposición a zinc es mediante la dieta. La absorción disminuye cuando se consume con calcio y fósforo, pero aumenta cuando se consume con proteínas animales. La absorción del zinc ocurre principalmente en el duodeno y en el yeyuno; es absorbido a nivel de las células epiteliales intestinales, se combina con metaloenzimas, proteínas de membrana y metalotioneína. La vida media del zinc excede 300 días y 70-80% es excretado en heces.<sup>17</sup>

Los elementos minerales, que forman parte del ser humano, han sido el foco de la atención académica. Dependiendo de su concentración, los elementos minerales pueden ser tóxicos o indispensables para las funciones de diferentes órganos y tejidos del humano.<sup>23</sup> Es importante determinar los valores de referencia de estos elementos minerales en suero sanguíneo de humanos en nuestra población mexicana. La deficiencia de los elementos minerales puede favorecer problemas de tipo nefrológico, urológico y cardiológico entre otros.<sup>15,24</sup>

En la literatura consultada se describen las concentraciones séricas de algunos o varios de ellos, sin embargo son pocos los estudios que hacen referencia a los elementos minerales. En el cuadro 1, se encuentran los valores de referencia publicados por Lehmann<sup>18</sup>, Olsowka<sup>19</sup> y Wallach.<sup>20</sup>

**Cuadro 1. Valores de referencia de elementos minerales traza en suero, en humanos.**

<b>MINERAL</b>	<b>Lehmann H. P. Henry, J.B</b>	<b>Olsowka, E.S. Garg U</b>	<b>Wallach J.</b>	<b>Méndez L.T. Rosiles M.R. García E. R.M.</b>
<b>CALCIO</b>	8.6-10.0 mg/dL X= 9.3 ug/mL 2.15-2.50 mmol/L		8.5-10.5 µg/mL	37.22 ug/mL
<b>COBRE*</b>	11-22 µmol/L 13-24 µmol/L X= 0,267 ug/mL	Varón: 70-140 µg/dL Mujer: 80-155 µg/dL 0.7-1.5 µg/mL	100-200 ng/100 ml X= 0.1-0.2 ug/mL	0.48 ug/mL
<b>HIERRO</b>	60-150 µg/dL 10.7-26.9 µmol/L X= 1.05 ug/mL		Varón: 80-160 µg/dL Mujer: 50-150µg/dL X= 1.2 ug/mL	0.94 ug/mL
<b>MAGNESIO</b>	1.5-2.3 mg/dL SI.0.62-0.95mmol/L o 1.2-1.9mEq/L X= 19 ug/mL		1.5-2.5 mEq/L 1.8-3.0 mg/100 mL X= 12 ug/mL	12.5 ug/mL
<b>ZINC*</b>	50-150 µg/dL 7.7-23.0 µmol/L X= 0.75 ug/mL	66-110 µg/dL 10.0-16.8 µmol/L X=0.88 ug/mL		0.42 ug/mL

Fuente:

18. Lehmann H. P. Henry, J.B. Apéndice 5. Unidades del Sistema Internacional (SI) en: Henry, J.B. El laboratorio en el Diagnóstico Clínico. Edición homenaje a Todd-Sanford & Davidsohn. Tomo 2 Edit. Marban libros, SL. 2005 pp: 1426-1431.

19. Olsowka, E.S. Garg U. Trace elements en: Jacobs D.S. DeMott W.R. Oxley W.K. Laboratory Test Handbook. Lexi-Comp's Clinical Reference Library. Ed. Lexicomp, Inc. 5 th. Ed. 2001. pp: 811-825

20. Wallach J. Interpretation of Diagnostic Test. Handbook synopsis of Laboratory Medicine. 3th. Ed. Little Brown. 1979. Cap.1. Normal Values. Pp. 1-17.

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Las enfermedades del corazón representan actualmente uno de los principales problemas de salud, en virtud de la elevada carga de mortalidad y discapacidad que imponen a la mayoría de los países. Dentro de estas enfermedades, las cardiopatías isquémicas y particularmente el infarto agudo del miocardio constituyen las de mayor relevancia, esta última entidad aporta más del 80% de los casos de enfermedad cardíaca isquémica y es la de mayor letalidad, además de estar asociada a una amplia gama de complicaciones no sólo cardíacas, sino en otros órganos o sistemas vitales como el cerebro, el riñón y el sistema vascular en general.<sup>21</sup> Con base en lo expuesto y considerando que los problemas cardiológicos en la República Mexicana representan un problema de salud pública se decide realizar este estudio con el objetivo de analizar la concentración de elementos minerales en suero sanguíneo: Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en pacientes cardiopatas atendidos en el UMAE. Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y compararlos conforme a valores de referencia de estos elementos minerales en individuos sanos.

#### **4. JUSTIFICACIÓN.**

En el Laboratorio de análisis clínicos de la U.M.A.E. Hospital de Cardiología (H.C) del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI (S XXI), se procesan diariamente las muestras sanguíneas de los pacientes externos y hospitalizados que son atendidos en el mismo.

Los estudios cotidianos en el paciente cardiológico son: biometría hemática (BH), química sanguínea (QS), enzimas cardiacas, entre otros, debido al conocimiento de que en nuestra población son de gran ayuda para establecer un diagnóstico, emitir un pronóstico y valorar un tratamiento. Sin embargo, hay otros elementos minerales como el Ca, Cu, Fe, Mg y Zn que existen en la naturaleza y tenemos contacto con ellos durante toda nuestra vida, forman parte de nuestros sistemas bioquímicos como parte de metaloenzimas vitales algunos de ellos se acumulan durante años y otros tienen conocidos efectos antioxidantes protectores.

Es interesante conocer cuáles son los valores de dichos elementos que presentan los pacientes con problemas cardiológicos, que son atendidos diariamente en nuestro hospital, a fin de tratar de correlacionar concentraciones séricas de estos elementos y el diagnóstico, para comparar los resultados se realizará en paralelo la determinación sérica de los minerales referidos en población clínicamente sana.

## **5. HIPÓTESIS.**

### **Hipótesis general:**

Existe diferencia en las concentraciones séricas de los elementos minerales: Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en los pacientes cardiopatas del UMAE. Hospital de Cardiología del CMN S XXI, respecto a individuos clínicamente sanos.

### **Hipótesis alterna:**

Las concentraciones séricas de los elementos minerales: Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en los pacientes cardiopatas del UMAE. Hospital de Cardiología del CMN S XXI, son similares respecto a individuos clínicamente sanos.

## **6. OBJETIVO.**

### **GENERAL.**

Evaluar la concentración en sueros sanguíneos de los elementos minerales Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en pacientes cardiopatas atendidos en el UMAE. Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI y en relación a la concentración sanguínea de Ca, Cu, Fe, Mg y Zn, en individuos clínicamente sanos.

### **ESPECÍFICOS**

1. Cuantificar la concentración sérica de Ca, Cu, Fe, Mg y Zn, en pacientes cardiopatas del UMAE, Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.
2. Cuantificar la concentración sérica de Ca, Cu, Fe, Mg y Zn, de muestras séricas obtenidas de donadores hombres y mujeres clínicamente sanos.
3. Comparar las concentraciones obtenidas en Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en ambos grupos de estudio y establecer diferencias significativas.

## **7. IDENTIFICACIÓN DE VARIABLES.**

### **VARIABLES INDEPENDIENTES**

- Edad
- Sexo
- Patología cardiaca.
- Uso del medicamentos para patología cardiaca de fondo.

### **VARIABLES DEPENDIENTES.**

Resultado del estudio de espectrofotometría de absorción atómica, para cada analito en estudio.

## **8. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Por sus características se trata de un estudio observacional, trasversal, comparativo.

## **9. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

- Pacientes mayores de 18 años y menores de 65 años.
- Hombres o mujeres.
- Pacientes de la UMAE. Hospital de Cardiología, CMN. S XXI.

### **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.**

- Pacientes con enfermedades genéticas.
- Pacientes con enfermedades hepáticas, pulmonares, hematológicas y oncológicas, pacientes con insuficiencia renal crónica.
- Pacientes con diabetes mellitus descompensada y de larga evolución.
- Pacientes desnutridos

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Muestras de pacientes indebidamente requisitadas.
- En mujeres: No encontrarse: menstruando, en gestación, en periodo de lactancia o puerperio.
- Pacientes de terapia posquirúrgica.
- No encontrarse ingiriendo suplementos vitamínicos minerales.

### Para los controles sanos se tomarán los siguientes criterios:

- Personas de ambos sexos.
- Personas mayores de 18 años y menores de 65 años.
- Sin antecedentes de exposición laboral a elementos minerales.

## 10. MÉTODO.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Los resultados se analizarán por métodos estadísticos descriptivos e inferenciales.

### TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Para la determinación del tamaño de la muestra se utilizará la fórmula para cálculo de tamaño de muestras para estudios comparativos en dos grupos independientes de individuos.

Con una  $\alpha$  de 0.05

Con una  $\beta$  de 0.20

Con un poder de 0.80

Con un nivel de confianza de 95%

Se determinó con la siguiente fórmula:

$$N=2 \left( \frac{(Z\alpha - Z\beta)\sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right)^2$$

#### Donde:

N: Tamaño de muestra

Z $\alpha$ : Valor crítico para  $\alpha$  de 0.05 (1.96)

Z $\beta$ : Valor crítico para  $\beta$  de 0.8 (-0.595)

$\mu_1 - \mu_2$ : Diferencia de medias entre ambos grupos A y B.

$\delta$ : Desviación estándar en la población = 1.2

$$N=2 \left( \frac{(1.96 - (-0.525))1.2}{0.6} \right)^2 = \left( \frac{2.982}{0.6} \right)^2 \approx 97 \times 4.979 = 49.40$$

Obteniéndose un valor de 49 personas para cada grupo.

## 11. MATERIAL Y MÉTODOS:

Se colectaron muestras de suero sanguíneo de pacientes obtenidas en el Laboratorio de Patología Clínica de la U.M.A.E. Hospital De Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, que cubrieron los criterios de inclusión del estudio y conformaron el Grupo 1. El grupo 2 lo formaron el suero sanguíneo de donadores clínicamente sanos atendidos en el Banco Central de Sangre que cumplieron con los requisitos para donar sangre con fines terapéuticos y acorde con la Norma Oficial Mexicana 003-SSA 2-1993, "para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos".<sup>22</sup>

En todos los casos, se extrayeron de 5 a 10 mL de sangre venosa periférica, previa asepsia y antisepsia de la región elegida, utilizando tubos nuevos de 13 x 100 nuevos, con sistema al vacío (Vacutainer), libres de metal, sin anticoagulante, dicho tubo se identificó con el nombre, número de afiliación del paciente, diagnóstico, fecha de extracción y número de programación de la muestra o número progresivo.

Posteriormente se centrifugó el tubo con la muestra sanguínea a 3,500 rpm durante 10 minutos, separando el suero en un tubo de vidrio nuevo de 13 x 100.

En el Laboratorio de Investigación en Toxicología, del Departamento de Nutrición, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, de la Universidad Nacional Autónoma de México, se determinó con el espectrofotómetro de absorción atómica las concentraciones séricas de los analitos Ca, Cu, Mg, Fe y Zn, en ambos grupos. La preparación de las muestras, se realizó mediante una dilución con agua desionizada y desmineralizada para realizar la lectura de absorción atómica con flama para los elementos en estudio. Las condiciones para la lectura fueron las señaladas en el manual de operación del fabricante del equipo.

## **12. RECURSOS Y FACTIBILIDAD.**

El Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, es un hospital de concentración a nivel nacional de pacientes con enfermedades cardíacas, cuenta con los servicios de consulta externa, hospitalización, urgencias, quirófanos, patología clínica y gabinete que le permite la atención adecuada de los pacientes. Lo cual aseguró el contar con número suficiente de pacientes para completar el volumen de muestra que necesitamos, contando con el material necesario para la obtención de la muestra para nuestro estudio.

El Laboratorio de Toxicología del Departamento de Nutrición de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México, cuenta con el espectrómetro de absorción atómica con flama de acetileno y aire y con generador de hidruros, que se requiere para la determinación de los elementos minerales Ca, Cu, Fe, Mg y Zn. Así como con los reactivos necesarios para este fin y las facilidades para manejo, almacenamiento y preparación de las muestras para la identificación de los elementos minerales señalados.

### 13. RESULTADOS.

Para la realización de este estudio, se contó con 157 muestras, se descartaron 7 por no reunir los criterios de inclusión. Se dividieron en dos grupos: Grupo 1 formado por 50 muestras de sueros de cardiopatas, 28 hombres (56%), 22 mujeres (44%). El grupo 2 conformado por 100 muestras de sueros de individuos clínicamente sanos, 76 hombres (76%) y 24 mujeres (24%).

Para el análisis estadístico se empleó como herramienta el software JMP The Statistical Discovery Software versión 5.1, encontrándose que los valores no se distribuyeron normalmente, tampoco se lograron hacer ajustes de normalidad, por este motivo los datos se insertaron en un análisis no paramétrico, por el método de Wilcoxon/Kruskal Wallis. Los valores del análisis descriptivo del Ca, Cu, Mg, Fe y Zn, se refieren el cuadro 2.

**Cuadro 2.**

Análisis descriptivo del Ca, Cu, Mg, Fe y Zn, en grupo 1 y grupo 2.

ELEMENTO MINERAL	CARDIÓPATAS		CLÍNICAMENTE SANOS	
	Promedio	Desviación standard.	Promedio	Desviación Standard.
Calcio	41.33	8.08	37.22	7.97
Cobre	0.48	0.15	0.63	0.11
Magnesio	12.5	3.45	11.57	3.36
Hierro	0.94	0.48	0.65	0.19
Zinc	0.4	0.2	0.86	0.22

Méndez L.T. García E. R.M. Rosiles M. R. Tesis de posgrado. IMSS/UNAM. 2005.

En el análisis no paramétrico la comparación de la concentración sérica de calcio en individuos cardiopatas con individuos clínicamente sanos, nos da valores de aproximación de  $chi^2$  con una  $p < 0.0001$  indicándonos una alta diferencia de cantidades mayores en los cardiopatas comparados con los de los sanos.

Cobre: Los valores del análisis no paramétrico en la comparación de la concentración sérica de cobre en individuos cardiopatas con individuos clínicamente sanos, mediante  $\chi^2$   $p < 0.0001$  lo que nos indica una alta diferencia de cantidades mayores en los sanos comparados con cardiopatas.

Magnesio: No hubo diferencia significativa entre cardiopatas e individuos clínicamente sanos.

Hierro: En la comparación de la concentración sérica de hierro en individuos cardiopatas con individuos clínicamente sanos, mediante análisis no paramétrico, los valores de aproximación de  $\chi^2$  dan una  $p < 0.0001$  lo que nos indica una alta diferencia de cantidades mayores en los cardiopatas comparados con los de los sanos.

Respecto al zinc: Los valores del análisis no paramétrico en la comparación de la concentración sérica de zinc en individuos cardiopatas con individuos clínicamente sanos. Los valores de aproximación de  $\chi^2$  dan una  $p < 0.0001$  lo que nos indica una alta diferencia de cantidades mayores en el grupo de sanos comparado con el grupo de cardiopatas.

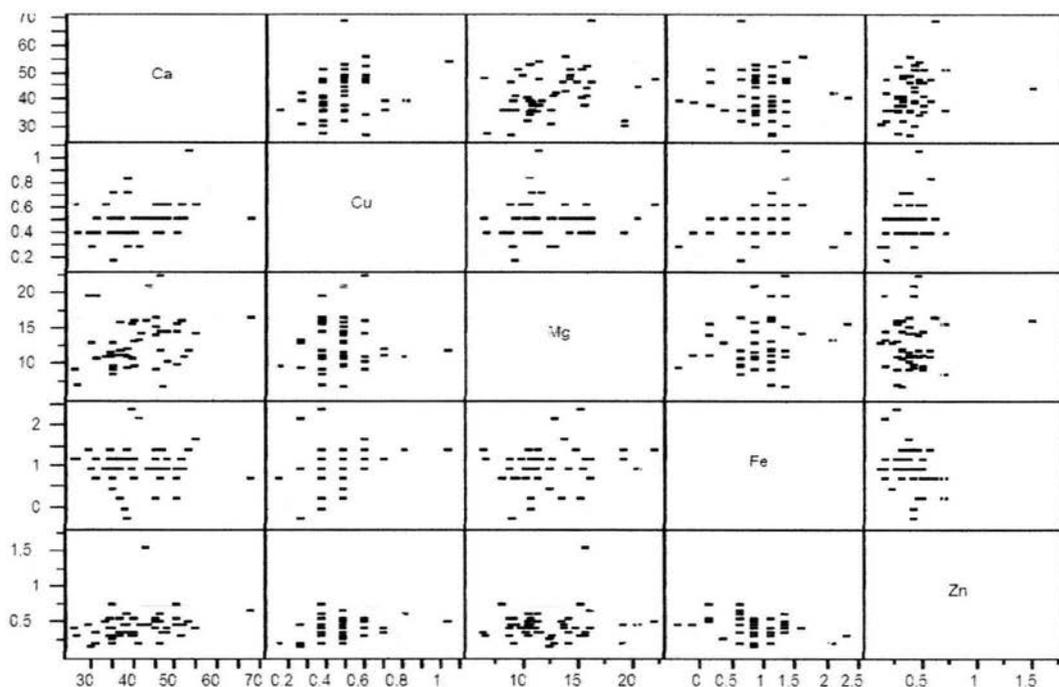
Grupo 1. La correlación encontrada de los cinco elementos minerales en el grupo de pacientes cardiopatas, se muestra en el cuadro 3 y Figura 1.

**Cuadro 3.**

Valores de correlación de Ca, Cu, Mg, Fe y Zn, en pacientes cardiopatas.

Elemento mineral	Ca	Cu	Mg	Fe	Zn
Ca	1,0000	0,2584	0,2584	-0,0024	0,3544
Cu	0,2584	1,0000	-0,0212	0,2265	0,2674
Mg	0,2584	-0,0212	1,0000	0,2160	-0,0448
Fe	-0,0024	0,2265	0,2160	1,0000	-0,3245
Zn	0,3544	0,2674	-0,0448	-0,3245	1,0000

Méndez L.T. García E. R.M. Rosiles M. R. Tesis de posgrado. IMSS/UNAM. 2005.



**Figura 1.** Distribución de las concentraciones ( $\mu\text{g/mL}$ ) de los elementos minerales en las coordenadas X y Y, para su correlación, en pacientes cardiopatas. Méndez L.T. García E. R.M. Rosiles M. R. Tesis de posgrado. IMSS/UNAM. 2005.

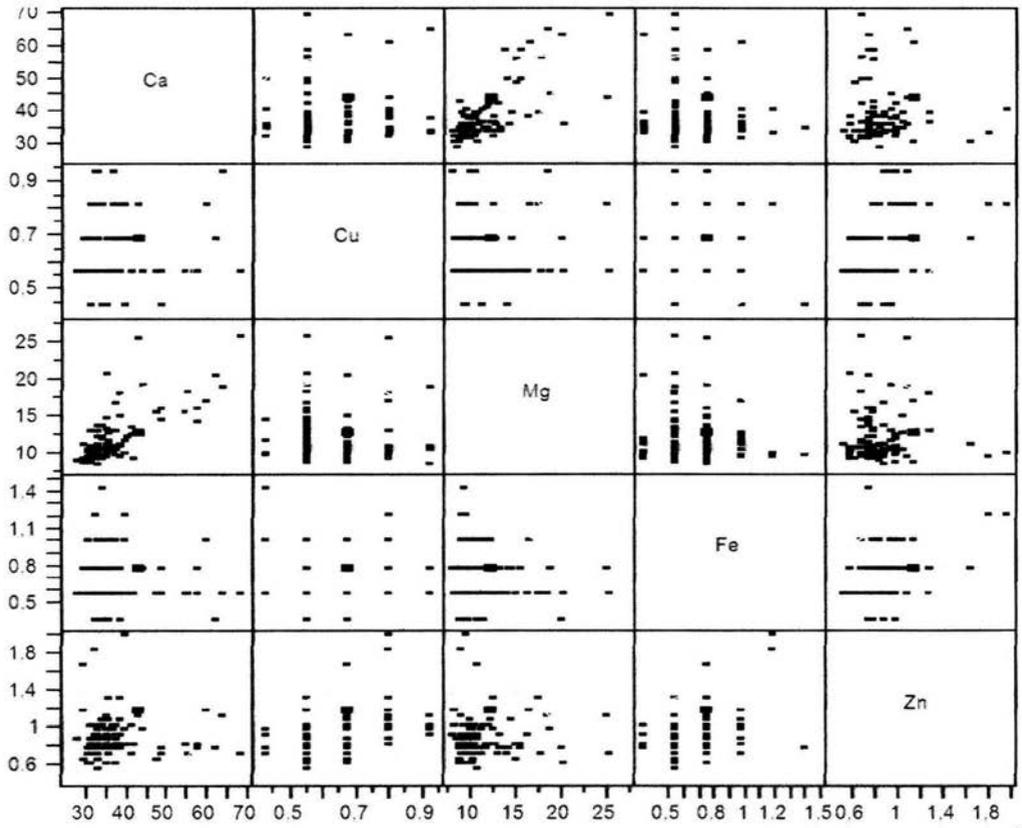
Grupo 2. La correlación encontrada de los cinco elementos minerales en el grupo de personas clínicamente sanos, se muestra en el cuadro 4 y Figura 2.

**Cuadro 4.**

Valores de correlación de Ca, Cu, Mg, Fe y Zn, en individuos clínicamente sanos.

Elemento mineral	Ca	Cu	Mg	Fe	Zn
Ca	1,0000	0,0401	0,7304	-0,0393	0,0023
Cu	0,0401	1,0000	0,0392	0,1175	0,3872
Mg	0,7304	0,0392	1,0000	-0,0211	-0,0006
Fe	-0,0393	0,1175	-0,0211	1,0000	0,3992
Zn	0,0023	0,3872	-0,0006	0,3992	1,0000

Méndez L.T. García E. R.M. Rosiles M. R. Tesis de posgrado. IMSS/UNAM. 2005.



Fi

**gura 2.** Distribución de las concentraciones ( $\mu\text{g/mL}$ ) de los elementos minerales en las coordenadas X y Y, para su correlación, en individuos clínicamente sanos. Méndez L.T. García E. R.M. Rosiles M. R. Tesis de posgrado. IMSS/UNAM. 2005.

Análisis de correlación de los elementos metales en el grupo 1. Los elementos que mantienen una correlación **positiva** ( $r= 0.25$ ), es decir el aumento de un elemento va aparejado con el aumento de otro elemento son: El calcio con cobre, magnesio y principalmente con el zinc. El cobre con hierro y zinc, magnesio con hierro. El valor de la correlación mas alta se encontró entre el calcio con el zinc ( $r =0.35$ ). Con una correlación **negativa**, es decir el aumento de un elemento va aparejado con la disminución de otro elemento únicamente: El hierro con el zinc ( $r=-0,32$ ). Los valores de hierro, magnesio y calcio se encuentran elevados en cardiópatas. Al aumentar el elemento zinc, disminuye el elemento hierro **importantemente** en cardiópatas.

Respecto al análisis de correlación de los elementos metales en el grupo de individuos clínicamente sanos. Mantienen correlación positiva: El calcio con el magnesio ( $r = 0,7304$ ), el cobre con zinc ( $r = 0,3872$ ), hierro con zinc ( $r = 0,3992$ ). El valor de la correlación negativa en individuos sanos es pobre. ( $r=-0.03$ )

En cardiópatas, el valor de  $p < 0,0244$ , rechazando la hipótesis de nulidad, por tanto aceptamos la hipótesis I: Existe diferencia en las concentraciones séricas de los elementos minerales: Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en los pacientes cardiópatas del UMAE. Hospital de Cardiología del CMN S XXI, respecto a individuos clínicamente sanos.

## 14. DISCUSIÓN.

Con el fin de poder hacer comparativos los resultados de este trabajo con los encontrados en la literatura; los valores de la literatura se transformaron a las mismas unidades que las de este estudio ( $\mu\text{g/mL}$ ).

Con respecto al calcio, se encontraron valores significativamente mayores en el grupo de cardiopatas, esto puede deberse a que muchas células responden a los estímulos extracelulares mediante una modificación en su concentración intracelular de calcio, que provoca a su vez modificaciones bioquímicas, por sí mismo o a través de su interacción con la calmodulina, las concentraciones de calcio en sí se controlan en gran parte por segundos mensajeros como el AMP cíclico, en muchas células nerviosas y musculares, la activación de la adenilato ciclasa da lugar a una entrada de calcio extracelular, en las células musculares, la entrada de calcio desencadena la contracción muscular y es la responsable del aumento de la frecuencia y la fuerza de los latidos cardiacos que producen los agonistas B-adrenérgicos.<sup>25</sup> Las concentraciones citosólicas de calcio pueden aumentar también por la liberación desde los depósitos intracelulares de calcio, al tratar de reestablecer la homeostasis durante el evento cardiaco adverso. Esta apreciación describe un desequilibrio metabólico, que indica la necesidad de estudio profundo del metabolismo del calcio en las diferentes patologías cardiacas. Si sabemos que el calcio juega un papel importante en la coagulación de la sangre, su alto contenido nos puede indicar disponibilidad de los elementos que favorecen trastornos de la coagulación. Su incremento nos habla de una falta de la formación de las metaloenzimas de cada elemento que describe una pobre utilización o su eliminación excesiva.

Cobre: Acorde a nuestros resultados existe una alta diferencia de valores mayores en el grupo de personas clínicamente sanas comparadas con cardiopatas. El cobre participa en múltiples procesos, interviene como cofactor en la estructura de cuando menos 11 oxidasas destacando la tirosinasa, lisiloxidasa, citocromo oxidasa y la ferroxidasa (ceruloplasmina), está descrito que el déficit del cobre favorece la formación de aneurismas, por disfunción de la lisil-oxidasa, lesiones del sistema nervioso central por disfunción de la citocromo oxidasa y anemia por disfunción de la ceruloplasmina, lo cual da lugar a menor absorción y utilización del hierro. De importancia en nuestro estudio, es su participación en la destrucción de radicales libres y en la formación de enlaces cruzados en el colágeno y la elastina, por lo que tiene especial trascendencia para el funcionamiento del corazón y arterias. Al ser la deficiencia de cobre en el organismo, un factor de

riesgo para desarrollar una enfermedad coronaria, vale la pena analizar en cada caso cual es la cantidad sérica de cobre que presenta nuestro paciente al ingreso y como varia su concentración sérica acorde a su evolución y pronóstico.

Magnesio. En nuestro estudio, hubo diferencia no significativa en ambos grupos, con cantidades mayores en los cardiopatas. El Mg interviene en las irritaciones nerviosa y muscular y en la conservación de la integridad de los ribosomas y de los ácidos nucleicos. Participa como cofactor en las reacciones en las que interviene el ATP. Esta fuertemente demostrado el antagonismo que existe entre Ca y Mg, por la correlación positiva encontrada en este estudio.<sup>25</sup> Se recalca que una de sus características más significativas es la distribución no uniforme del ión en los compartimentos líquidos del organismo; más de la mitad de los depósitos corporales totales se localizan en el hueso y menos de un 1% en el plasma. La depleción de Magnesio se relaciona con: Riesgo en la aparición de arritmias en el Infarto Agudo del Miocardio (I. A. M), potenciación de las arritmias potenciación de las arritmias inducidas por digital y puede precipitar el vasoespasmio coronario al aumentar el ingreso de calcio en el músculo liso vascular, puede ser más importante que la hipokaliemia para incrementar el riesgo de cardiotoxicidad.

Hierro. La sobrecarga de hierro se ha asociado con una condición de daño tisular mediada por radicales libres. El organismo tienen proteínas que mantienen hierro secuestrado y solamente trazas de hierro se encuentran libres o disponibles para catalizar las reacciones de radicales libres. Bajo ciertas condiciones patológicas, como en las cardiopatías, el hierro es liberado de su almacenamiento y su concentración plasmática puede aumentar llevando a una condición de estrés oxidativo, los altos contenidos de hierro tisular se han asociado a diversas condiciones patológicas incluyendo daño hepático y daño cardiaco.<sup>27</sup>

En cuanto al zinc, se encontraron cantidades mayores en el grupo de sanos comparado con el grupo de cardiopatas, al participar el zinc en procesos bioquímicos tan trascendentes como la respiración y estar unido a grupos imidazoles de residuos histidina que forman parte del enzima enzima anhidrasa carbonica, orientando al CO<sub>2</sub> y con el enzima carboxipeptidasa, parte esencial durante el proceso de la digestión. El zinc es considerado un elemento cardioprotector, por la gran cantidad de funciones metabólicas que realiza en el organismo.

## 15. CONCLUSIONES.

1. Los valores séricos de calcio se encuentra aumentado 41.33  $\mu\text{g/mL}$  en los pacientes cardiopatas, respecto a los individuos clínicamente sanos 37.22  $\mu\text{g/mL}$ .
2. Los valores séricos de cobre se encuentra disminuido en los pacientes cardiopatas 0.48  $\mu\text{g/mL}$ , respecto a los individuos clínicamente sanos 0.63  $\mu\text{g/mL}$ .
3. Los valores séricos de hierro se encuentran elevados en cardiopatas (0.94  $\mu\text{g/mL}$ ), respecto a los valores encontrados en los individuos clínicamente sanos (0.65  $\mu\text{g/mL}$ ).
4. Respecto a los valores séricos de Magnesio, no se encontraron cambios significativos en las concentraciones en ambos grupos.
5. Los valores séricos de zinc se encuentran disminuidos en cardiopatas (0.4  $\mu\text{g/mL}$ ) en relación a los valores séricos obtenidos de personas clínicamente sanas. (0.86  $\mu\text{g/mL}$ ).
6. Al aumentar el elemento zinc, disminuye el elemento hierro en cardiopatas.
7. En individuos cardiopatas: Mantienen correlación positiva, el elemento calcio con el cobre, magnesio con zinc, cobre con hierro y zinc y correlación negativa, el hierro con el zinc.
8. En individuos clínicamente sanos. La correlación positiva fue entre: el calcio con el magnesio, cobre con zinc y hierro con zinc, la correlación negativa en estos individuos fue pobre ( $r = -0.03$ ).
9. Se acepta la hipótesis 1. Existe diferencia en las concentraciones séricas de los elementos minerales: Ca, Cu, Fe, Mg y Zn en los pacientes cardiopatas del UMAE. Hospital de Cardiología del CMN S XXI, respecto a individuos clínicamente sanos.

## 16. CRONOGRAMA DE TRABAJO.

	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE
ELECCIÓN DEL TEMA	X					
REVISIÓN DE LA BIBLIOGRAFIA		X				
ELABORACIÓN DEL PROTOCOLO			X			
ENTREGA DE PROTOCOLO A LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN MÉDICA E INVESTIGACIÓN.			X			
INTEGRACIÓN DE GRUPOS DE ESTUDIO Y ANÁLISIS DE MUESTRAS.				X		
ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS				X		
REDACCIÓN E IMPRESIÓN DE TESIS.				X		
EXAMEN PROFESIONAL DE GRADO.					X	
PRESENTACIÓN COMO TRABAJO LIBRE EN EL XXXV CONGRESO MEXICANO DE PATOLOGÍA CLÍNICA, EN MONTERREY NUEVO LEON.						X
ENVÍO PARA SU PUBLICACIÓN EN REVISTA DEL AREA.						X

## HOJA DE COSTOS.

Para la realización de la presente tesis se contó con los recursos materiales y humanos del Laboratorio Central la U.M.A.E. Hospital de Cardiología, C.M.N. S. XXI y del Laboratorio de Investigación en Toxicología, del Departamento de Nutrición, de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, de la Universidad Nacional Autónoma de México

## ANÁLISIS DE COSTO

	MATERIAL	CANTIDAD	COSTO UNITARIO	COSTO TOTAL
1.	400 Tubos BD Vacutainer serum REF. 368124	4 cajas	\$ 88.98 *	\$ 355.92
2.	Pruebas para determinación de elementos minerales.	815	\$ 50	\$ 40, 750.00

\* En base al catálogo 2005 de Artículos del Instituto Mexicano del Seguro Social.

El costo total del presente estudio fue de \$ 41, 105. 92

## 17. BIBLIOGRAFÍA.

- 1 Dueñas H. A. Ramírez R. M. Programa Nacional de Prevención, Diagnóstico, Tratamiento y Rehabilitación de la Cardiopatía Isquémica. Dirección Nacional de Epidemiología. RESUMED 2001; 14(4):157-9. En: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol14\\_4\\_01/ressu401.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/res/vol14_4_01/ressu401.htm)
2. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. INEGI. México, D.F. 1 de octubre de 2004
3. Yoh Katoh, Takeo Sato. Yoshio Yamamoto. Use of Instrumental Neutron Activation Analysis to Determine Concentration of Multiple Trace Elements in Human Organs. Archives of Environmental Health. 2003-58 (10): 655-662
4. Kass, George E.N. Calcium Signalling and Cytotoxicity. School of Biological Sciences, University of Surrey, Guildford, Surrey GU2 7XH, UK. Toxicology, Volume 148, Issue 1, 28 July 2000, Pages 9-10
5. Mancilla-Olivares A. El calcio, átomo detonante de la vida y de la función. Cir. Ciruj. 2004; 72: 139-151.
6. Stryer Lubert. Bioquímica. Reverté Editorial. 1998. Tomo 1 y 2.
- 7 Manzl. C. Enrich H. et al. Copper-induced formation of reactive oxygen species causes cell death and disruption of calcium homeostasis in trout hepatocytes. Toxicology 196 (2004) 57-64
8. Menéndez A. M., Montemerlo H., Weisstaub A. R., Alloatti S., Rusi F.. Niveles plasmáticos y eritrocitarios de zinc y cobre en pacientes críticos con nutrición parenteral y su relación con el contenido de las fórmulas. Nutr Hosp 2005, 20:189-196
9. Riley Mark R. Boesewetter D. E. et al. Effects of metals Cu, Fe, Ni, V, and Zn on rat lung epithelial cells. Toxicology 190/184 (2003) 171

10. Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. Copper ions differ from other thiol reactive metal ions **in their effects on the concentration and redox status of thiols in HeLa cell cultures**. *Toxicology* Volume 117, Issues 2-3 , 28 February 1997, Pages 89-97
11. Forrellat B, Ma, Gautier du Défaix Gómez H, y Fernández D. N. Metabolismo del hierro. Instituto de Hematología e Inmunología. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2000; 16(3):149-60
12. Fraga Cesar G, Oteiza Patricia I. Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology* 180 (2002) 23-32
13. Parkes Joel G, Olivieri Nancy F. Characterization of Fe<sup>2+</sup> and Fe<sup>3+</sup> transport by iron-loaded cardiac myocytes. *Toxicology* Volume 117, Issues 2-3 , 28 February 1997, Pages 141-151
14. Groff JL, Gropper SS. *Advanced nutrition and human metabolism*. Belmont, CA: Wadsworth, 2000.
15. Fraga Cesar G, Oteiza Patricia I. Iron toxicity and antioxidant nutrients. *Toxicology* 180 (2002) 23-32.
16. National Research Council. Subcommittee on the tenth edition of the RDAs. Washington, DC: National Academy Press, 1989.
17. Salgueiro, M J., Weill R., Hernández-T. M., Zubillaga M., Lysionek A., Goldman C., Ruiz Álvarez V., Caro R., Boccio J. Deficiencia de zinc en relación con el desarrollo intelectual y sexual. *Rev Cubana Salud Pública* 2004; 30 (2)
18. Lehmann H. P. Henry, J.B. Apéndice 5. Unidades del Sistema Internacional (SI) en: Henry, J.B. *El laboratorio en el Diagnóstico Clínico*. Edición homenaje a Todd-Sanford & Davidsohn. Tomo 2 Edit. Marban libros, SL. 2005.

19. Olsowka, E.S. Garg U. Trace elements en: Jacobs D.S. DeMott W.R. Oxley W.K. Laboratory Test Handbook. Lexi-Comp's Clinical Reference Library. Ed. Lexicomp, Inc. 5 th. Ed. 2001.
20. Wallach J. Interpretation of Diagnostic Test. Handbook synopsis of Laboratory Medicine. 3th. Ed. Little Brown. 1979. Cap.1. Normal Values.
21. Ortega G. Lilia., Fernández C. Josefina, Durán T. Gilberto. Enfermedad coronaria aguda: consideraciones diagnósticas y terapéuticas actuales. Hospital Clínico Quirúrgico Docente "General Calixto García" RESUMED 2001; 14(4):162-75
22. Norma Oficial Mexicana NOM-003-SSA 2-1993 Para la disposición de sangre humana y sus componentes con fines terapéuticos. Diario Oficial de la Federación. 18 de julio de 1994.
23. Herrera-G. F de J. Rosiles R.M. García E. R. M. Asociación entre la concentración sanguínea de Selenio y daño miocárdico en pacientes con cardiomiopatía dilatada. Tesis de posgrado en Patología Clínica. IMSS-UNAM. 2002.
24. Ledesma A. A. García E. R.M. Rosiles M. R. Concentración sanguínea de elementos trazas Se, Cu, Fe y Hg, en pacientes con infarto agudo del miocardio. Tesis de posgrado en Patología Clínica. IMSS-UNAM. 2002.
25. Van H. Mathews. Coordinación metabólica. Control metabólico y Transducción de señal. En: Van H. Mathews. Bioquímica. Mc.Graw-Hill. Interamericana. 1998. pp.905-947.
26. Lara P. Eleazar., Osorio V. Mario. Nutrición humana en: Hicks J.L. Bioquímica. Mc. Graw Hill. 2001 Pp. 793-834
27. Fraga Cesar G. Oteiza Patricia I. Iron toxicity and antioxidant nutrients. Toxicology 180 (2002) 23-32.