

112361



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

"CONCENTRACIONES DE CADMIO Y ZINC EN TEJIDO DE CÁNCER PROSTÁTICO E HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA"

TESIS

Para obtener el grado de
ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA

Presenta.

Dr. Galván Bobadilla Alexis I.
Galván Bobadilla Alexis I.

Asesores.

Dra. García Escamilla Rosa María

Dr. Rosiles Martínez René

Dr. Gutiérrez García Natalio

Dra. Mendoza Magaña Ma. De Lourdes



México DF.

2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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.

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

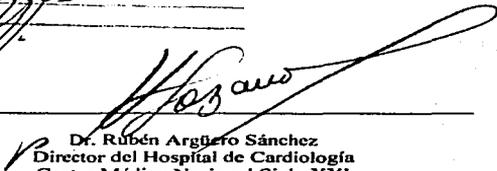
NOMBRE: Galván Bobadilla Alexis

INSTITUTO

FECHA: 29.10.2013

FIRMA: _____

Vo. Bo. _____


Dr. Rubén Argüero Sánchez
Director del Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI

Vo. Bo. _____


Dr. Juan Carlos Necoechea Alva
Jefe de la División de Educación e Investigación Médica
Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS



Vo. Bo. _____


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

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN


2013
10
30

A mi familia
y al amor de mi vida.

TESIS CON
FALLA DE CENSURA

Agradecimientos:

A Dios. Por la vida y permitirme conocer a todas las persona a quienes amo.

A mis papas María y Beto. Por amarme sobre todas las cosas.

A mis hermanos Iván y Vanne. Por darme su tiempo y amor.

A mi amor Estre. Por amarme y aceptarme tal como soy.

A mis abucs Catita y Nacho. Por su herencia de amor.

A la familia Bobadilla Tías: Irma, Luz, Silvia, Lcty y Chela, Tíos: Raúl, Pascual y Rubén. Primos Guillaume, Brenda, Giovanna, Raúl, Beto, Regina, Amanda, Silvia, Karen, Ileana y Víctor. Por mantener a la familia unida.

A mis amigos Luis E., L. Armando, J. Alberto, Edgar y Monik. Por ser mis mejores amigos.

A mis amigos y compañeros de la residencia Lety, Gamma, Roberto, Daniel, Juan Carlos, Ricardo, Francisco y Alberto. Por su ayuda y amistad.

A mis maestros Dra. Rosa María García Escamilla, Dr. Rene Rosiles Martínez, Dr. Vázquez Estrella, Dr. Rudyard Cortés, Dra. Malva Mejía, Dr. Collazo, Dra. Mendoza Magaña, Dr. Celso Pérez, Dr. Natalio Gutiérrez, QFB Laura, QFB Silvia y Alex. Al personal del turno vespertino del laboratorio de pediatría y a todos aquellos que me transmitieron su invaluable conocimiento. Gracias.

Al personal del Hospital General de Zona No. 8, y a todo el personal del Laboratorio de Toxicología de la FMVZ de la UNAM, por su gran apoyo e interés para la realización de este proyecto.

Al personal del Hospital de Cardiología, Hospital de Especialidades, Hospital de Pediatría, Hospital de Oncología, Instituto Nacional de Pediatría y al Departamento de Micología del la FM de la UNAM. Por todo el apoyo que me brindaron para el buen desarrollo de mi formación como Patólogo clínico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

| INDICE. | Página |
|----------------------------|---------------|
| Presentación | 1 |
| Antecedentes científicos | 2 |
| Justificación | 4 |
| Planteamiento del problema | 5 |
| Objetivos | 6 |
| Hipótesis | 7 |
| Variables | 8 |
| Diseño del estudio | 9 |
| Material y métodos | 10 |
| Análisis estadístico | 13 |
| Consideraciones éticas | 14 |
| Resultados | 15 |
| Discusión | 19 |
| Conclusiones | 20 |
| Difusión de resultados | 21 |
| Bibliografía | 22 |
| Resumen | 25 |

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA

"CONCENTRACIONES DE CADMIO Y ZINC EN TEJIDO DE CÁNCER PROSTÁTICO E
HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA"

TESIS

Para obtener el grado de
ESPECIALIDAD EN PATOLOGÍA CLÍNICA

Presenta.

Dr. Galván Bobadilla Alexis I.

Médico Residente de 3er año de la Especialidad Patología Clínica. Hospital de Cardiología
Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

Asesores.

Dra. García Escamilla Rosa María

Médico Patóloga Clínica, Titular del curso Universitario de Posgrado en Patología Clínica de la
UNAM, Coordinadora del Comité Académico de Patología Clínica, Médico Responsable del
Banco de Sangre del Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI. I.M.S.S.

Dr. Rosiles Martínez René

Profesor de Licenciatura y Posgrado en Toxicología en la UNAM, Profesor Titular Asociado
"C", Investigador Nivel 3 del Sistema Nacional de Investigadores, Integrante del Comité
Editorial de la Revista de Veterinaria, UNAM.

Dr. Gutiérrez García Natalio

Médico Epidemiólogo, Jefe del Departamento de Epidemiología del Hospital de Cardiología del
Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS.

Dra. Mendoza Magaña Ma. De Lourdes

Médico Anatómo-Patóloga, Adscrita al Servicio de Anatomía Patológica del Hospital General de
Zona Numero 8 IMSS.

México DF.

2003

TESIS CON
FALLA DE CUBRIR

Antecedentes científicos.

El cáncer de próstata (CaP) se ha convertido en uno de los cánceres mas comúnmente diagnosticados en América del Norte, así como una de las principales causas de muerte en Estados Unidos. En México según la base de datos de defunciones INEGI/SSA 2000, es la 20a causa de mortalidad general, 14a causa de mortalidad general en hombres y segunda causa de muerte por cáncer en hombres.

Estudios epidemiológicos han implicado factores ambientales, principalmente componentes de la dieta, como los mayores factores de riesgo para el desarrollo de CaP. La implicación de la dieta ofrece la esperanza de que tales factores puedan ser manipulados para reducir el riesgo de CaP, sin embargo no se han determinado totalmente los componentes del medio ambiente o la dieta que están involucrados. ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁴⁾

Se conoce poco con respecto a los mecanismos involucrados en el desarrollo del CaP, sin embargo estudios ambientales y ocupacionales sugieren una potencial participación del Cadmio (Cd) en la etiología del cáncer de próstata, pulmón y otros. El Cd parece estar implicado con un aumento de la incidencia de cáncer en personas expuestas a altos niveles de este metal o sus compuestos. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽⁸⁾

Los efectos carcinogénicos del Cd han sido mostrados en diferentes estudios *in vitro*. El Cd es mutagénico y probablemente actúa por medio de mecanismos indirectos. ⁽⁹⁾ Se ha descrito que el Cd induce desregulación de la expresión de genes relacionados a cáncer (proto-oncogenes) así como a genes supresores de tumor, los cuales pueden causar la transformación celular y carcinogénesis, por lo que la Internacional Agency for Research on Cancer lo ha clasificado como carcinógeno en la categoría 1. ⁽¹⁰⁾⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾

El Cd es un elemento químico perteneciente al grupo de los metales de transición, su número en la tabla periódica y su peso atómico son, 48 y 112.4 respectivamente. Es electropositivo y en este aspecto se parece a los minerales del grupo IIB. El Cd se presenta generalmente como impureza en los minerales de Zinc (Zn), además de que física y químicamente es similar al mismo.

El consumo y contaminación del Cd, aumentó marcada y progresivamente a partir de 1900. Es extremadamente tóxico y muy dañino para el ambiente, por lo que sus residuos deben ser convenientemente tratados. La principal fuente de exposición al Cd para la población general está constituida por el lugar de trabajo (industrias de Cd), ambiente (humo de tabaco, contaminación aérea y agua) y la ingesta de alimentos que representa aproximadamente un 70% de todo el Cd acumulado por el organismo. ⁽¹⁴⁾

El Cd es un elemento ubicuo que está presente en mayor o menor grado en todos los alimentos en concentraciones bajas, sin embargo, en algunos pueden encontrarse concentraciones excepcionalmente altas que pueden llegar a 1 mg/Kg. ⁽¹⁵⁾ La dosis tolerable de Cd propuesta por la OMS es de 400 a 500mg por semana para un adulto normal.

La mayor parte del Cd ingerido queda retenido en la mucosa intestinal (parte proximal del intestino) principalmente unido a la metalotioneína (una pequeña proteína compuesta de un alto número de residuos de cisteína), y es eliminado posteriormente con la descamación de la mucosa intestinal que se produce con la continua renovación del epitelio. ⁽¹⁶⁾ Sin embargo cuando la dosis oral de Cd es elevada, se sobrepasa la capacidad de la metalotioneína para unir Cd y el metal libre atraviesa la mucosa para pasar a la circulación sanguínea. La capacidad de retención de Cd por la mucosa intestinal puede aumentarse por una inducción previa de la síntesis de metalotioneína con Zinc. En el hombre se estima que la absorción media de Cd en el tracto intestinal es de alrededor de un 5% del total ingerido, sin embargo, puede variar influida por algunos factores nutricionales y fisiopatológicos. ⁽¹⁷⁾ Una vez absorbido, pasa a la circulación

sanguínea unido a la metalotioneína o en forma libre donde será transportado por la albúmina, almacenándose en hígado y riñones principalmente. Sólo entre estos dos órganos se acumula entre el 40 y el 80% del Cd presente en el organismo. Tiene un periodo de eliminación prolongado (20 a 30 años).⁽¹⁸⁾

El Cd también bloquea canales de calcio e inhibe ATPasas y otros sistemas de transporte iónico.⁽¹⁷⁾ Presenta competencia con el Zn y el cobre, lo que produce afécción de la homeostasis de los mismos en la sangre y tejidos, en donde se pueden ver afectados diversos sistemas enzimáticos tales como el citocromo oxidasa, superóxido dismutasa, uricasa, entre otros.⁽²⁰⁾

Por otra parte, en la glándula prostática la concentración de Zn es mucho mayor que en otros tejidos. Se ha sugerido que el Zn inhibe el crecimiento celular del CaP, debido a inducción de apoptosis mitocondrial, ya que esta implicado en la conformación estructural de p53 y una quelación o sustitución del mismo *in vitro* trae pérdida de la función de p53.⁽²¹⁾⁽²²⁾⁽²³⁾ Es decir, la acumulación de altos niveles intracelulares de Zn por las células prostáticas induce apoptosis, lo cual representa un efecto fisiológico en la regulación del crecimiento celular prostático.⁽²⁴⁾⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾

El Zn es un elemento traza colocado en el grupo IIB de la tabla periódica es relativamente atóxico y juega una función muy importante en el metabolismo humano. La ruta mas 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 Zn ocurre principalmente en el duodeno y yeyuno, es absorbido a nivel de las células epiteliales intestinales, posiblemente en la forma de complejos con aminoácidos. Posteriormente se combina con metaloenzimas, proteínas de membrana y metalotioneína. La vida media del Zn excede 300 días y el 70-80% se excreta en heces.⁽²⁷⁾⁽²⁸⁾

Una de las principales funciones bioquímicas del Zn es la influencia de la actividad de más de 300 metaloenzimas. Está involucrado en la síntesis y estabilización de proteínas (Ej. p53), AND y ARN y tiene una función estructural en ribosomas y membranas. El Zn puede ser esencial para estructura, regulación y/o actividad catalítica de enzimas. El Zn estabiliza membranas subcelulares así como también ácidos, microtúbulos y lisosomas. Por lo que es necesario para diversas funciones fisiológicas incluyendo el crecimiento y multiplicación celular.⁽⁵⁾⁽²⁹⁾⁽³¹⁾

Estudios con Cd y Zn sugieren que el Zn previene los efectos tóxicos del Cd; el mecanismo de este proceso no es claro, sin embargo, estos elementos son metabólicamente antagonistas, porque compiten en los mismos lugares de unión a proteínas y enzimas, por lo que es posible que el Cd sustituya al Zn como co-factor de varias proteínas incluyendo factores de transcripción, proto-oncogenes, genes supresores de tumor, además de la generación de oxígeno reactivo que finalmente oxida al DNA, proteínas y lípidos. Los efectos antagonísticos de Cd en la carcinogénesis prostática pueden ser el resultado de similitudes químicas con el Zn. Es posible que el Zn y el Cd puedan contribuir en los mismos sistemas biológicos y así producir alteraciones bioquímicas y fisiológicas. Por lo que el Zn participa en la prevención del cáncer por reducción de los efectos carcinogénicos del Cd.⁽⁶⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Justificación.

El CaP en México es un problema de salud pública ya que es la segunda causa de muerte por cáncer en hombres. Se han implicado factores ambientales en el desarrollo de este cáncer, existen estudios ambientales y ocupacionales en donde se reconoce la participación del Cd en la etiología del CaP. En la ciudad de México existe, al igual que en otros lugares, exposición al cadmio en forma de contaminación ambiental (Ej. industrias, humo de tabaco, etc.), entre otros, esto se relaciona con una mayor concentración de este metal en el organismo, lo que facilita la presencia de cáncer en algunos órganos como la próstata, por lo cual al determinar y comparar las concentraciones de Cd en tejido de CaP, hiperplasia prostática benigna (HPB) y tejido prostático sin CaP ni HPB, se podrá determinar una relación de este metal con el CaP en población mexicana.

Por otra parte se ha sugerido que el Zn inhibe el crecimiento celular del CaP, debido a su función en tejido (está involucrado en la conformación estructural de p53 y una quelación o sustitución del mismo trae pérdida de la función de p53). Por lo cual es necesario determinar y comparar las concentraciones de Zn en tejido de CaP, HPB y tejido prostático sin CaP ni HPB, en población mexicana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Planteamiento del problema.

Se han implicado factores ambientales en el desarrollo de CaP, existen estudios ambientales y ocupacionales en donde se reconoce la participación del Cd en la etiología del CaP, ya que induce desregulación de la expresión de genes relacionados a cáncer (proto-oncogenes) así como genes supresores de tumor, los cuales pueden causar la transformación celular y carcinogénesis. En contraste se ha encontrado que el Zn previene los efectos tóxicos del Cd, además de inhibir el crecimiento celular del carcinoma prostático.

Por lo anterior se desea determinar y comparar las concentraciones de Cd en tejido de CaP, HPB y en tejido sin CaP ni HPB así como las concentraciones de Zn en tejido de CaP, HPB y en tejido sin CaP ni HPB, para determinar si existe asociación de estos metales conCaP, en población mexicana.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Objetivo general.

Determinar y comparar las concentraciones de Cadmio y Zinc en tejido de cáncer prostático, hiperplasia prostática benigna de pacientes del Hospital General de Zona Núm. 8 IMSS en la Ciudad de México.

Objetivos específicos.

- 1.- Establecer si existe una mayor concentración de Cadmio en tejido de cáncer prostático que en tejido de hiperplasia prostática benigna.
- 2.- Establecer si existe una mayor concentración de Zinc en tejido de hiperplasia prostática benigna que en tejido de cáncer prostático.
- 3.- Establecer si en cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna existe una relación entre la concentración de Zinc y Cadmio.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Hipótesis

1.- Hi.- La concentración media de Cadmio en tejido de cáncer prostático será mayor a la encontrada en tejido de hiperplasia prostática benigna.

Ho.- La concentración media de Cadmio en tejido de cáncer prostático será igual o menor a la encontrada en tejido de hiperplasia prostática benigna.

2.- Hi.- La concentración media de Zinc en tejido de hiperplasia prostática benigna será mayor a la encontrada en el tejido de cáncer prostático.

Ho.- La concentración media de Zinc en tejido de hiperplasia prostática benigna será igual o menor a la encontrada en tejido de cáncer prostático.

3.- Hi.- En tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna existe una relación entre la concentración de Cadmio y Zinc.

Ho.- En tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna no existe una relación entre la concentración de Cadmio y Zinc.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Identificación de variables.

Variables dependientes.

Concentración de Cadmio y Zinc en tejido prostático.

Variable independiente.

Cáncer prostático e hiperplasia prostática.

Definición de variables.

Cáncer prostático (CaP): Tumor de carácter maligno que se origina a partir de los epitelios glandulares (adenocarcinoma) del tejido prostático.

La hiperplasia prostática (HPB): Es el aumento excesivo del número de células del tejido prostático, fenómeno casi universal en los hombres a partir de 45 años de edad

Cadmio (Cd): El Cd es un elemento químico perteneciente al grupo de los metales de transición, es electropositivo y en este aspecto se parece a los minerales del grupo IIB. Se ha clasificado como carcinógeno en la categoría I.

Zinc (Zn): El Zn es un elemento traza colocado en el grupo IIB de la tabla periódica es relativamente atóxico y juega una función muy importante en el metabolismo humano (síntesis y estabilización de proteínas. AND y ARN).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Diseño de estudio.

Observacional, transversal y comparativo

TESIS CON
FALLA DE CALIDAD

Material y métodos.**Calculo del tamaño de la muestra.**

Para el cálculo de la muestra se utilizo la formula de proporciones:

$$N = \frac{Zc^2 p q}{d^2}$$

Donde:

N = Tamaño de la muestra significativa

Zc^2 = Nivel de error aceptado

p = Proporción de personas con el evento en estudio

q = Proporción de personas que no presentan el evento en estudio.

d^2 = Intervalo de confianza que representa la variabilidad que puede tener "p".

Sustituyendo:

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.55) (0.45)}{(0.15)^2} = 43.1 = 43 \text{ muestras con CaP}$$

$$N = \frac{(1.96)^2 (0.57) (0.43)}{(0.15)^2} = 42.7 = 43 \text{ muestras con HPB}$$

El grupo control asignara 1 control para cada caso de grupo estudio sin presencia de patología prostática y pareados.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Universo de trabajo.

El estudio se realizó con muestras de tejido prostático tomadas por medio de resección transuretral (RTU), realizadas en pacientes por diagnóstico clínico de CaP e HPB, en el Hospital General de Zona # 8 IMSS, durante los meses Junio-Agosto del año en curso.

Las muestras del tejido fueron recopiladas posteriormente a su utilización por el servicio de Anatomía Patológica.

Conforme los hallazgos del servicio de Anatomía patológica se formaron 2 grupos, el grupo 1 (10 muestras) de tejido de CaP y el grupo 2 (50 muestras) de tejido de HPB.

Criterios de inclusión.

Para el grupo en estudio:

Muestras de tejido prostático de pacientes masculinos, a quienes se les realizó resección transuretral (RTU), por diagnóstico clínico de CaP e HPB, durante el periodo comprendido entre Junio-Agosto, en el Hospital General de Zona # 8 IMSS.

Para el grupo control:

Muestras de tejido prostático de necropsias que se hayan practicado a sujetos fallecidos por causas independientes a patología prostática y éstas se parez con las edades de los sujetos muestreados, ya que el tiempo de exposición es una variable importante.

Criterios de No inclusión.

- 1.- Muestras de tejido prostático de pacientes a quienes se realizó resección transuretral por otro diagnóstico que no sea CaP e HPB.
- 2.- Muestras insuficientes, o mal conservadas de tejido prostático.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Metodología.

Se forman dos grupos. El grupo 1 corresponde al grupo de CaP (10 muestras) y el grupo 2 corresponde al grupo de HPB (50 muestras), así como un grupo control (1 muestra). El diagnóstico de CaP e HIB se realizó por estudio anatomopatológico. Una vez obtenido el tejido prostático se coloca en formol aforado al 10% y es llevado a procesar al Laboratorio de Investigación en Toxicología de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la UNAM.

La metodología por la que se llevo a cabo la medición de estos metales consta de dos pasos principales: el primero es el **Procesamiento de digestión de la muestra**: La muestra en base seca fue sometida para su digestión a calor electromagnético en medio ácido y sistema cerrado con bomba de teflón, la relación del tamaño de la muestra (0.5g) aproximada pero con peso preciso con el volumen de ácido nítrico fue de 3mL. Una vez hecha la digestión de aforo con H₂O destilada hasta 15mL para su lectura en el espectrofotómetro de absorción atómica

El segundo paso es la **medición de la concentración de Cadmio y Zinc por Espectrofotometría de Absorción Atómica**, esta se llevo a cabo con la lámpara de cátodo hueco específica del elemento, la apertura espectral y de longitud de onda son también específicas del elemento, la lectura se realiza con flama de aire y acetileno con las presiones y demás parámetros señalados en el manual de operaciones del fabricante. Las lecturas de la absorbancia obtenidas de cada muestra se registran, al igual que las lecturas de absorbancia de las concentraciones estándares, posteriormente se realiza una regresión y con la misma, se hace una estimación de la concentración de la muestra a partir de su absorbancia en $\mu\text{g/mL}$. Una vez obtenida la concentración del elemento en el volumen de aforo, se multiplica por el mismo y la cantidad resultante es el contenido del elemento en la muestra. Con el fin de expresar la concentración de la muestra, esta se lleva a unidades de peso y así la absorbancia final se expresa en $\mu\text{g/g}$ de peso seco.

TESIS CON
FALLA DE JACOBIN

Análisis estadístico.

Los resultados de cada grupo se presentan como el promedio \pm DS (desviación estándar), se utiliza "t" de Student para la comparación entre los dos grupos, y "r" de Pearson para correlación entre variables cuantitativas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Consideraciones éticas.

El modelo de experimentación no plantea riesgos ni incomodidades al paciente, ya que las muestras obtenidas para este estudio, son muestras que posteriormente al estudio histopatológico serían desechadas de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-087-ECOL-1995. No se tendrá influencia directa ni indirecta para la realización de ningún procedimiento diagnóstico (Ej. RTU) ni terapéutico, por lo cual no se requiere consentimiento informado del paciente y se operará conforme los lineamientos establecidos de acuerdo a la Ley General de Salud de la República Mexicana.

TESIS COMPLETA
FALLA DE ENTRENAMIENTO

Resultados

Se estudiaron un total de 61 muestras de tejido prostático, de las cuales fueron: 10 muestras de CaP, 50 muestras de HPB y 1 muestras de tejido sin HPB ni CaP

En la cuadro 1 se muestra la edad promedio de los pacientes con CaP, HPB y No HPB ni CaP fueron 63.2 ± 9.5 , 67.5 ± 9.2 y 65 respectivamente. La concentración media de APE en CaP, HPB y No CaP ni HPB fueron 37.1 ± 34.6 , 5.41 ± 6.2 y 2.8 respectivamente.

En la Grafica 1 se muestra la concentración media de Zn ($\mu\text{g/g}$ de peso seco) la cual fue mayor en HPB (313.2 ± 249.6) que en CaP (60.9 ± 55.2), al aplicar "t" Student se obtuvo 3.16 (valor p 0.010). Una situación diferente se observo en la concentración de Cd ($\mu\text{g/g}$ de peso seco) la cual fue mayor en CaP (49.1 ± 120.1) que en HPB (37.5 ± 135.4) sin embargo al aplicar "t" Student se obtuvo -0.25 (valor p 0.34). En las Graficas 2 y 3 se muestra la comparación de las concentraciones de los 3 grupos.

La correlación ("r" de Pearson) de Zn y Cd en HPB fue -0.08 y en CaP -0.18, la correlación en edad y Zn fue -0.03, edad y Cd 0.23 (se muestra la tendencia de las concentraciones de Cd y Zn por edad en las Graficas 4 y 5), así como la correlación entre Antígeno prostático específico (APE) y edad -0.09, APE y Zn -0.35, APE y Cd 0.06.

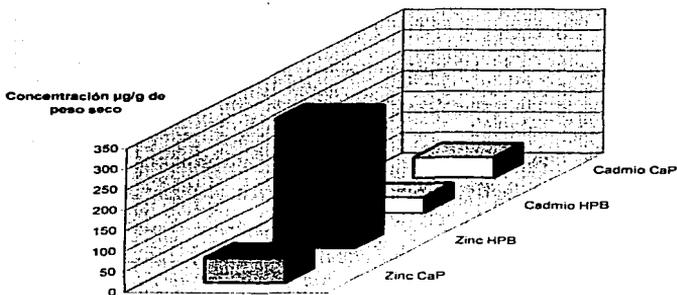
En el Cuadro 2 se muestra la comparación de nuestro estudio con otros estudios en población caucásica y negra.

| CUADRO 1. Concentración de Cd, Zn y APE en los grupos de estudio | | | |
|--|-------------------|--------------------------------|-------------------------------------|
| Grupos | Cáncer prostático | Hiperplasia prostática benigna | No hiperplasia ni cáncer prostático |
| Numero de muestras | 10 | 50 | 1 |
| Edad (X±DE) | 63.2±9.5 | 67.5±9.2 | 65 |
| APE (X±DE) ng/dL | 37.1±34.6 | 5.41±6.2 | 2.8 |
| Zinc (X±DE) $\mu\text{g/g}$ de peso seco | 60.9±55.2 | 313.2±249.6 | 101 |
| Cadmio (X±DE) $\mu\text{g/g}$ de peso seco | 49.1±120.1 | 37.5±135.4 | 4 |

Fuente: "concentraciones de cadmio y zinc en tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna" IMSS/UNAM 2003

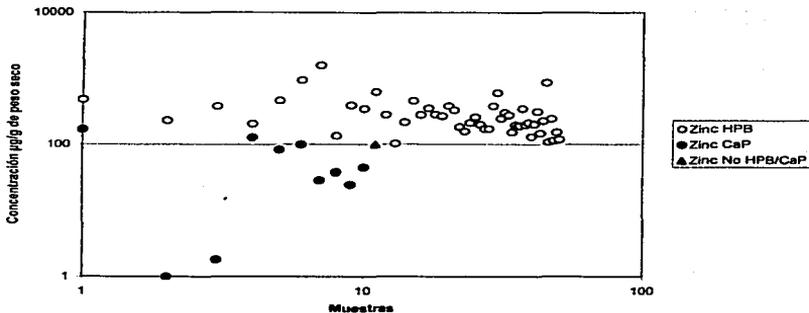
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 1. Concentración media de Zn y Cd muestras de HPB y CaP



Fuente: "concentraciones de cadmio y zinc en tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna" IMSS/UNAM 2003

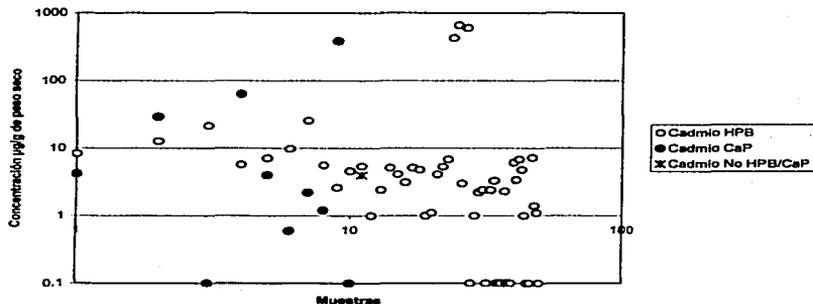
GRAFICA 2. Comparación de las concentraciones de Zn en HPB, CaP y No HPN ni CaP



Fuente: "concentraciones de cadmio y zinc en tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna" IMSS/UNAM 2003

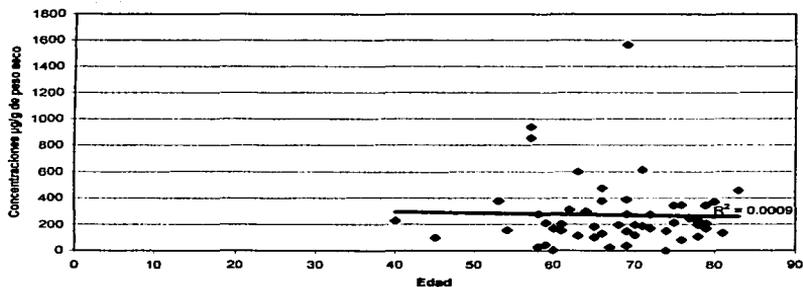
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3. Comparación de las concentraciones de Cd en HPB, CaP y No HPN ni CaP



Fuente: "concentraciones de cadmio y zinc en tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna" IMSS/UNAM 2003

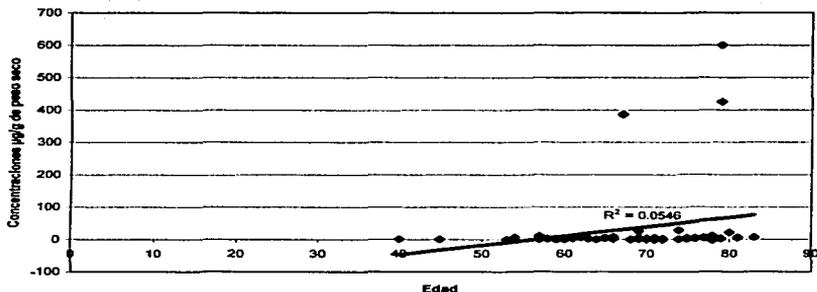
GRAFICA 4. Tendencia de las concentraciones de Zn de acuerdo a la edad



Fuente: "concentraciones de cadmio y zinc en tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna" IMSS/UNAM 2003

TESIS CON
VALIA DE ORIGEN

GRAFICA 5. Tendencia de las concentraciones de Cd de acuerdo a la edad



Fuente: "concentraciones de cadmio y zinc en tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna" IMSS/UNAM 2003

CUADRO 2 Comparación de Cd y Zn en diferentes grupo étnicos

| Estudio Población | M. Bry's et al. Caucásicos | | | J.O. Ogunlewe et al. Negros | | | Tesis IMSS/UNAM Mestizos | | |
|--------------------------------------|-------------------------------|-----------|------------------|--------------------------------|---------|------------------|-----------------------------|--------|---------------------|
| | HPB | CaP | No HPB ni CaP | HPB | CaP | No HPB ni CaP | HPB | CaP | No HPB ni CaP |
| No de muestras | 16 | 7 | 11 | 60 | 10 | 10 | 50 | 10 | 1 |
| Zn (X±DE) µg/g de peso seco | 208±20 | 90±20 | 160±20 | 1134±38 | 183±25 | 766±50 | 313±249 | 60±55 | 101 |
| Cd (X±DE) µg/g de peso seco | 0.64±0.21 | 0.73±0.12 | 0.40±0.10 | 1641±123 | 3248±41 | 427±70 | 37±135 | 49±120 | 4 |

Fuente: "concentraciones de cadmio y zinc en tejido de cáncer prostático e hiperplasia prostática benigna" IMSS/UNAM 2003

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Conclusiones.

En cuanto a los resultados de concentraciones de Zn y Cd obtenidos de las muestras estudiadas, se puede concluir:

- 1).- La concentración media de Zinc fue mayor en HPB que en CaP lo cual fue estadísticamente significativo ya que se obtuvo una p de 0.010, es decir la concentración de Zn es menor en cáncer prostático.
- 2).- En la población estudiada la concentración media de Zn tanto en HPB como en CaP es similar a la de otros estudios en otras poblaciones, sin embargo la concentración media de Cd fue diferente a la descrita por otros autores.
- 3).- La concentración media de Cadmio fue mayor en CaP que en HPB, sin embargo no fue estadísticamente significativo ya que se obtuvo una p de 0.34, asociado con la alta dispersión de las concentraciones.
- 4).- Se encontró una correlación baja entre las concentraciones de Cd y Zn en HPB y CaP.
- 5).- Se deduce que el Zn puede ser útil como marcador tumoral para cáncer prostático, por lo cual es necesario realizar la medición en sangre y/o semen.

TESIS
FALLA DE

Difusión de resultados.

El estudio se difundió en el IMSS, CMN siglo XXI, Hospital de Cardiología. Además de que se presentará como trabajo libre en el XXXIII Congreso Mexicano de Patología Clínica, y se publicará en alguna revista tanto nacional como internacional.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Bibliografia

1. - William G. Nelson, Angelo M. De Marzo and Theodore L. DeWeese. The molecular pathogenesis of prostate cancer: Implications for prostate cancer prevention. *Urology*. 2001 April; 57 (4): 39-45.
2. - Thomas J.A. Diet, micronutrients, and the prostate gland. *Nutr. Rev.* 1999 Apr; 57(4): 95-103
3. - C.C. Schulman, S. Ekane and A.R. Zlotta. Nutrition and prostate cancer: evidence or suspicion? *Urology* 2001 September; 58 (3): 318-334.
- 4.- P. Lagiou, J. Wu, A. Trichopoulos. Diet and benign prostatic hyperplasia : a study in Greece. *Urology* 2000; 54 (2): 284-290
5. - Magdalena Brys, Agnieszka D. Zinc and Cadmium analysis in human prostate neoplasms. *Biological Trace Element Research*. 1997; 59: 145-151.
6. - Walkes MP, et al. Cadmium carcinogenesis in review. *Journals of Inorganic Biochemistry*. 2000 Apr. 79(1-4): 241-4
7. - Min Li, Takashi Kondo, Qing-Li Zhao. Apoptosis Induced by Cadmium in Human Lymphoma U937 cell trough Ca^{2+} -calpain and Caspase-Mitochondria-dependet pathway. *J. Biol. Chem.*, 2000 December; 275 (50): 39702-39709.
8. - Vivian Hsiu-Chuan Liao and Jonathan H. Freedman. Cadmium-regulated genes from the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J. Biol. Chem.*, 1998; 273 (48): 31962- 31970
9. - Hoffmann L, Putzke HP, Kampehl HJ. Carcinogenic affect of cadmium on the prostate of the rat. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1985; 109(3): 193-9
10. - Pius Joseph, Yi Xiong Lei, Wen-Zong Whong. Oncogenic Potential of Mouse Translation Elongation Factor -1 δ , a Novel Cadmium-responsive Protooncogene. *J. Biol. Chem*. 2002 February; 277(8): 6131-6136.
- 11.- Zheng Wang and Douglas M. Templeton. Induction of c-fos proto-oncogene in mesangial cell by cadmium. *J. Biol. Chem*. 1998 January; 273(1): 73-79.
- 12.- William E. Achanzar, Bhalchandra A. Diwan, et al. Cadmium-induced malignant transformation of human prostate epithelial cell. *Cancer research*. 2001, January; 61, 455-458.
- 13.- Nakamura K, Yasunaga Y, Ko D, et al. Cadmium-induced neoplastic transformation of human prostate epithelial cell. *International Journal of Oncology*. 2002 Mar; 20 (3): 543-7.
14. - Waalkes, MP, Wahba, ZZ and Rodriguez, RE. Cap. 77 Cadmium. In *Hazardous Materials Toxicology*. Edited by Sullivan USA 1992.

TESIS CUL
 FALLA DE ORIGEN

15. - Shama RP, Kjellstrom. Cadmium in blood and urine among smokers and non-smokers with high cadmium intake via food. *Toxicology*. 1983 Dec; 29(1-2): 163-71.
16. - Kurt J. Isselbacher, Eugene Braunwald. *Principles of Internal Medicine*. Harrison 15th Edition. McGraw-Hill. 2001.
17. - Laudanski, Sipowicz P, et al. Influence of high lead and Cadmium soil content on human reproductive outcome. *International Journals Gynecology Obstetrician* 1991; 366: 309-15.
18. - Chamber RC, Mc anully RJ. Cadmium selectively inhibits fibroblast procollagen production and proliferation. *Am J Physiol*. 1994; 257:L300-308.
19. - Kowal NE. Urinary cadmium and beta2-microglubulin: correlation with nutrition and smoking history. *J. Toxicol Environ Health*. 1988; 25(2): 179-83.
20. - Fels LM. Risk assessment of nephrotoxicity of cadmium. *Renal Fail*. 1999 May-Jul; 21(3-4): 275-81.
- 21.- Liang JY, Liu YY, et al. Inhibitory effect of Zinc on human prostatic carcinoma cell. *Prostate* 1999. Aug; 40 (3): 200-7
22. - Kazuhiro Iguchi, Michiko Hamatake. Induction of necrosis by zinc in prostate carcinoma cells and identification of protein increased in association with this induction. *Eur. J. Biochem* 1998. 253: 766-770.
23. - Bataineh ZM. Nuclear Zinc in the three lobes of the rat prostate gland. *Citobios* 2001; 105(408): 7-17.
24. - Feng P, Liang JY, et al. Zinc induced mitochondrial apoptogenesis in prostate cells. *Mol Urol*. 2000; 4(1): 31-36.
25. - Feng P, Li TL, Guan ZX. Direct effect of zinc on mitochondrial apoptogenesis in prostate cells. *Prostate* 2002 Sep; 52 (4): 311-8.
26. - Liang JY, Liu YY, Et al. Inhibitory effect of zinc on human prostatic carcinoma cell growth. *Prostate*. 1999 Aug; 40(3): 200-7.
27. - Don Fisher, MD. Cap. 80 Zinc. In *Hazardous Materials Toxicology*. Edited by Sullivan USA 1992.
28. - Platz, Elizabeth A.; Helxlsruer, Kathy J. Selenium, Zinc, and Prostate Cancer. *Epidemiologic review*. 2001; 23(1): 93-101.
- 29.- Vivian Hsiu, Jie Dong, et al. Molecular characterization of a novel, cadmium-inducible gene from the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J. Biol. Chem.*, 2002; 177 (44): 42049- 42049.

TESKS COI
FALLA DE SICHEN

30. - J.O. Ogunlewe, MSC, PHD, and D.N. Osegbe. Zinc and Cadmium concentration in indigenous blacks with normal, hipertrophic, and malignant prostate. *Cancer* 1989; 63: 1388-1392.
31. - Irina V. Smirnova, Douglas C. Bittel, et al. Zinc and cadmium can promote rapid nuclear translocation of metal response element-binding transcription factor-1. *J Biol. Chem.* 2000 March; 275(13): 9377-9384.
32. - Catherine Méplán, Kris Mann, and Pierre Hainaut. Cadmium induces conformational modification of Wild-type p53 and suppresses p53 response to DNA damage in cultured cell. *J. Biol. Chem.* 1999 October; 274(44): 31663-31670.
33. - Alba Galán, et al. Stimulation of p38 mitogen-activated protein kinase is an early regulatory event for the cadmium-induced apoptosis in human promonocytic cell. *J. Biol. Chem.* 2000 April; 275(15): 11418-11424.
- 34.- Jelko Benters, et al. Study of the interaction of cadmium and zinc ions with cellular calcium homeostasis using F-NMR spectroscopy. *Biochemical Journal.* 1997; 322: 793-799.
35. - Zaichick VYe, et al. Zinc in the human prostate gland: normal, hyperplastic and cancerous. *Int Urol Nephrol*, 1997; 29 (5): 565-74.
- 36.- Dawson SB, et. al. Estimación y comparación de medias. *Bioestadística medica. Manual Moderno*, 2ª Ed. México. 1997.

TESIS CON
FALLA DE CUBIEN

"CONCENTRACIONES DE CADMIO Y ZINC EN TEJIDO DE CÁNCER PROSTÁTICO E HIPERPLASIA PROSTÁTICA BENIGNA"

Dr. Galván B. A. I.; Dr. Rosiles M. R.; Dra. García E. R. M.; Dr. Gutiérrez G. N.; Dra. Mendoza M. M.

Resumen:

Introducción. El cáncer de próstata se ha convertido en uno de los cánceres mas comúnmente diagnosticados en América del Norte, en México según la base de datos de defunciones INEGI/SSA2000, es la 2 causa de muerte por cáncer en hombres. Estudios epidemiológicos han implicado factores ambientales, principalmente componentes de la dieta, como los mayores factores de riesgo para el desarrollo de cáncer prostático. Se conoce poco con respecto de los mecanismos involucrados en el desarrollo del cáncer prostático, estudios ambientales y ocupacionales sugieren una potencial participación del Cadmio (Cd) y del Zinc (Zn) en la etiología del cáncer de próstata. El Cd probablemente actúa por medio de mecanismos indirectos, ya que es un elemento antagonista del Zn, es decir, puede desplazar al Zn de su lugar de unión a proteínas y/o enzimas. *In vitro* se ha demostrado que el Zc está involucrado en la conformación estructural de p53 y una quelación o sustitución del mismo trae pérdida de la función de p53.

El objetivo de este trabajo fue determinar y comparar las concentraciones de Cd y Zn en tejido de CaP e HPB de pacientes del Hospital General de Zona # 8 en la ciudad de México.

Material y método. El estudio se realizó con muestras de tejido prostático tomadas por medio de resección transuretral (RTU) realizada en pacientes por diagnóstico clínico de CaP e HPB, en el Hospital General de Zona # 8 IMSS, durante los meses Junio-Agosto del año en curso. Conforme a los hallazgos del servicio de Anatomía Patológica se forman dos grupos, el grupo 1 fueron 50 muestras de tejido de CaP y el grupo 2 con 10 muestras de tejido de HPB así como un grupo control de 1 muestras de tejido prostático sin HPB ni CaP. La metodología por la que se llevo acabo la medición de estos metales fue por espectrofotometría de absorción atómica. Los resultados de cada grupo se presentan como el promedio \pm DS (desviación estándar), se utiliza "t" de Student para la comparación entre los dos grupos, y "r" de Pearson para correlación entre variables cuantitativas.

Resultados. La edad promedio de los pacientes con CaP, HPB y No HPB ni CaP fueron 63.2 \pm 9.5, 67.5 \pm 9.2 y 65 respectivamente. La concentración media de APE en CaP, HPB y No CaP ni HPB fueron 37.1 \pm 34.6, 5.41 \pm 6.2 y 2.8 respectivamente. La concentración media de Zn (μ g/g de peso seco) fue mayor en HPB (313.2 \pm 249.6) que en CaP (60.9 \pm 55.2), al aplicar "t" Student se obtuvo 3.16 (valor p 0.010). La concentración de Cd (μ g/g de peso seco) fue mayor en CaP (49.1 \pm 120.1) que en HPB (37.5 \pm 135.4) sin embargo al aplicar "t" Student se obtuvo -0.25 (valor p 0.34). La correlación ("r" de Pearson) de Zn y Cd en HPB fue -0.08 y en CaP -0.18, la correlación en edad y Zn fue -0.03, edad y Cd 0.23.

Conclusiones. 1).- La concentración media de Zinc fue mayor en HPB que en CaP lo cual fue estadísticamente significativo. 2).- En la población estudiada la concentración media de Zn tanto en HPB como en CaP es similar a la de otros estudios en otras poblaciones, sin embargo la concentración media de Cd fue diferente a la descrita por otros autores.

3).- La concentración media de Cadmio fue mayor en CaP que en HPB, sin embargo no fue estadísticamente significativo. 4).- Se encontró una correlación baja entre las concentraciones de Cd y Zn en HPB y CaP. 5).- Se deduce que el Zn puede ser útil como marcador tumoral para cáncer prostático, por lo cual es necesario realizar la medición en sangre y/o semen.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN