

Instituto Español de Fisiología y Bioquímica
Departamento de Bioquímica. Madrid

Instituto de Gregorio Rocasolano
Sección de Espectroquímica. Madrid

Oligoelementos en tejidos humanos y patológicos

Nota V. — Discusión de los resultados obtenidos en las cuatro notas precedentes

por A. Santos Ruiz, M. Dean Guelbenzu y J. M. López Azcona

(Recibido para publicar el 8 de septiembre de 1952)

En cuatro notas anteriores (10, 14, 3 y 11) hemos estudiado el contenido en oligoelementos de 46 muestras de algunos órganos humanos normales y patológicos, mediante el empleo de una técnica de análisis espectrográfico semicuantitativo. Era nuestra intención continuar estos análisis en una cantidad de materiales mayor, y más variados, con objeto de poder obtener conclusiones de tipo estadístico, ya que los resultados que nos proporciona la investigación aislada de una o unas pocas muestras del mismo material no son suficientes para ello. En efecto, podemos continuar en ocasión propicia, las investigaciones en el mencionado sentido; pero antes nos parece interesante verificar, en esta V nota, un examen de conjunto de los datos recogidos en las cuatro precedentes, lo cual ha de ser aleccionador para decidir el camino a seguir, tanto en la elección del material como en la orientación general de las mencionadas investigaciones, siempre y cuando éstas puedan tener el suficiente interés para continuarlas.

a) **SOBRE LA DISTRIBUCIÓN GENERAL DE LOS OLIGOELEMENTOS EN LOS MATERIALES ESTUDIADOS**

La tabla V expresa la distribución general de los elementos encontrados en las 46 muestras estudiadas en las cuatro notas an-

OLIGOELEMENTOS EN TEJIDOS HUMANOS NORMALES Y PATOLÓGICOS

TABLA V: Distribución general de los elementos hallados en las 46 cenizas estudiadas

Elementos y límite de sensibilidad. (Cantidad mínima en unidad de cenizas)	Concentración media en unidad de cenizas	N.º de veces hallado en 46 muestras	Frecuencia %	OBSERVACIONES
Ag 10^{-6}	10^{-5} y 10^{-6}	2	4.3	En el límite de sensibilidad, a veces.
Al 10^{-4}	+	46	100	Elemento plástico.
Ba 10^{-4}	$\leq 10^{-4}$	46	100	Casi siempre en el límite de sensibilidad.
Ca 10^{-4}	+	46	100	Elemento plástico.
Co 10^{-5}	$\geq 10^{-5}$	33	71.7	Siempre en el límite.
Cu $< 10^{-4}$	$> 10^{-3}$ a 10^{-4}	46	100	
Fe 10^{-5}	10^{-1} a 10^{-4}	46	100	
K 10^{-3}	+	46	100	Plástico. Algunas en el límite de sensibilidad.
Li 10^{-4}	$> 10^{-3}$ a 10^{-4}	44	95.7	En el límite de sensibilidad en escasas muestras.
Mg 10^{-5}	+	46	100	Plástico.
Mn 10^{-4}	10^{-3} a 10^{-4}	46	100	
Mo 10^{-5}	$\leq 10^{-5}$	25	54.4	Siempre en el límite.
Na 10^{-4}	+	46	100	Plástico.
Ni 10^{-5}	10^{-3} a 10^{-5}	43	93.5	En escasas muestras, en límite de sensibilidad.
P 10^{-2}	+	46	100	Plástico.
Pb $< 10^{-5}$	10^{-4} a $< 10^{-5}$	43	93.5	Muchas muestras en límite de sensibilidad.
Si $< 10^{-5}$	10^{-1} a 10^{-2}	46	100	
Ti 10^{-5}	10^{-3} a 10^{-5}	46	100	
V 10^{-6}	10^{-5} a 10^{-6}	19	41.3	Algunas muestras en límite de sensibilidad.

teriores; en ella se detalla para cada elemento, junto con el límite de sensibilidad de la técnica, el número de veces y la frecuencia por ciento con que se halla, así como las proporciones límites entre las que oscila el contenido de cada uno, en las cenizas analizadas. Es suficientemente explícita y no necesita comentarios.

OLIGOELEMENTOS EN TEJIDOS HUMANOS NORMALES Y PATOLÓGICOS

TABLA VI: (Datos tomados de otro trabajo anterior (4)).

Distribución general de los oligoelementos en cenizas de tejidos animales

ELEMENTOS Y LIMITE DE SENSIBILIDAD (Cantidad mínima en unidad de cenizas)	CONCENTRACION MEDIA EN UNIDAD DE CENIZAS (244 muestras)	FRECUENCIA % (244 muestras)
Ag 10 ⁻⁶	10 ⁻³ a 10 ⁶	18·5
Al 10 ⁻⁴	+	100
Ba 10 ⁻⁴	≥10 ⁻⁴	93
Co 10 ⁻⁵	10 ⁻⁴ a 10 ⁻⁵	16·5
Cu <10 ⁻⁴	10 ⁻³ a 10 ⁻⁴	100
Fe 10 ⁻⁵	10 ⁻¹ a 10 ⁻⁵	100
Li 10 ⁻⁴	10 ⁻³ a 10 ⁻⁴	74
Mn 10 ⁻⁴	10 ⁻³ a 10 ⁻⁴	100
Mo 10 ⁻⁵	10 ⁻³ a 10 ⁻⁵	41·5
Ni 10 ⁻⁵	10 ⁻³ a 10 ⁻⁵	42
Pb <10 ⁻⁵	10 ⁻³ a 10 ⁻⁵	95
Si <10 ⁻⁵	10 ⁻¹ a 10 ⁻⁵	100
Sn <10 ⁻⁵	10 ⁻³ a 10 ⁻⁵	29
Ti 10 ⁻⁵	10 ⁻³ a 10 ⁻⁵	19
V 10 ⁻⁶	10 ⁻⁴ a 10 ⁻⁶	8

Los datos que suministra la tabla VI están tomados de una memoria resumen, de nuestros trabajos anteriores, citados ya en la primera nota de estas series (4) y se refieren a la distribución general de los oligoelementos en 244 muestras diversas de tejidos animales según los resultados obtenidos hasta el momento, mediante

la misma técnica analítica. Si comparamos estos datos con los de la tabla V, podemos observar analogía de resultados para Al, Cu y Mn, y en menor grado también para Ba, Fe, Li, Pb y Si; en los demás oligoelementos se aprecian algunas diferencias que son las siguientes:

Ag, la frecuencia es menor en tejidos humanos que en tejidos animales.

Co, en tejidos humanos concentraciones menores (en general) pero mayor frecuencia.

Mo, concentraciones, en general, menores y frecuencia ligeramente mayor (casi análoga) en tejidos humanos.

Ni, mayor frecuencia en tejidos humanos que en animales.

Sn, no lo hallamos en el hombre.

Ti, frecuencia mucho mayor en tejidos humanos.

V, frecuencia sensiblemente mayor en tejidos humanos.

Vemos, pues, que excepto plata y estaño, hallamos los demás oligoelementos con más constancia en tejidos humanos que en animales.

b) SOBRE LA EFICACIA LIMITADA DE LA TÉCNICA ANALÍTICA

Además de los incluidos en la tabla V se han citado, entre otros, como constituyentes del organismo: As, B, Be, Cd, Cr, Ga, Ge, Rb, Sn, Sr, Tl, W, Zn, Zr.

Con la utilización de otra técnica de mayor sensibilidad, seguramente encontraríamos algunos de ellos a la par que hallaríamos con mayor frecuencia los que en la tabla V no llegan al 100 %. Por ejemplo, sin variar la técnica, un simple cambio de zona nos permite reconocer con mayor facilidad los elementos alcalinos y alcalinotérreos y el vanadio, cuyas líneas más persistentes se hallan en la visible; el berilio, cuya línea mejor 2348'610 Å, es de menor longitud de onda, etc.; el boro podremos reconocerlo bien utilizando otro tipo de electrodos soporte, etc.; en otros casos, para aumentar la sensibilidad será preciso recurrir a los métodos de concentración por vía química.

En un artículo recientemente publicado por uno de nosotros (5) se bosquejan las posibilidades que ofrece la técnica espectroquímica en la investigación, cuali y cuantitativa, de materiales biológicos y se establece la necesidad de elegir y seleccionar perfectamente todos los detalles de la marcha a seguir en cada problema concreto que tratamos de resolver.

c) SOBRE LA POSIBLE SIGNIFICACIÓN BIOQUÍMICA DE LOS OLIGOELEMENTOS HALLADOS:

El examen de los datos consignados en todas las tablas de resultados nos sugiere, realmente, pocas consideraciones que pue-

dan tener interés bioquímico; las cifras referentes a Al, Ba, Co, Li, Ni, Pb, Si, Ti y V son tan iguales o varían tan irregularmente que nos impiden obtener sobre dichos oligoelementos otros detalles de los ya indicados anteriormente. Veamos qué deducimos del estudio de los demás:

Ag. — Entre otros muchos autores, Dutroit y Zbinden (7) han hallado plata acumulada en órganos humanos normales, útero, ovarios, tiroides y en pequeñas cantidades en otros; Seldon y Ramage (15) deducen, mediante ensayos espectrográficos, que parece ser constituyente normal del tiroides; sin embargo, comprueban luego que de tres personas distintas una tenía indicios del metal en todos los órganos y las otras dos en ninguno; Okajima (12) lo encuentra en mioma, cáncer y papiloma, Boid y De (1) en cerebro humano, etc. Nosotros no hemos encontrado plata en ningún órgano normal ni patológico de los examinados excepto las muestras 28 y 45. Todo esto nos confirma en la idea de su accidentalidad en el organismo humano.

Cu. — Ha habido distintas opiniones sobre el posible papel del cobre en los tumores y otros tejidos anormales; White (16) lo encuentra en mayor cantidad en los tumores no degenerados que en los degenerados; Guerithault (8) no halla diferencia en el contenido de cobre de órganos normales y patológicos; y más recientemente Carrutters y Suntzeff (2) observan que la epidermis hiperplásica contiene un 45 % menos de cobre y un 30 % menos de cinc, que la normal. De nuestros resultados, los únicos datos quizá aprovechables, en este sentido, se encuentran en las tablas I y IV; así, vemos que aumenta su cantidad en la parte interna de un fibromioma de útero (n.º 6), pero no en otras muestras de matrices normales o miomatosas, ni tampoco se observan diferencias en las muestras 15 y 16 de carcinoma uterino. En cambio, son superiores las proporciones de cobre en el tejido humoral de un bocio (n.º 42) que en la cápsula fibrosa del mismo tiroides (n.º 43). Sería necesario repetir los análisis en varias muestras para poder comprobar la constancia y verdad de esta última circunstancia anotada. En las membranas de quiste hidatídico (n.º 41) y de placenta (n.º 45) la cantidad de cobre está claramente aumentada en relación con las otras muestras.

Mn. — Las cantidades de manganeso son, en general, análogas a las de cobre e inferiores a las de hierro.

Mo. — El hecho de hallar el molibdeno, en proporciones lindantes con el límite de sensibilidad, da cierta irregularidad a los resultados obtenidos lo cual no permite formarse un juicio exacto sobre su distribución en las muestras estudiadas. Dingwale y Beans (6) han encontrado dicho oligoelemento en carcinoma de mama y relacionan su contenido con el desarrollo del tumor; nos-

otros también lo vemos en cantidad ligeramente mayor que en las demás muestras, precisamente en la número 40, de carcinoma de mama y asimismo lo hallamos en carcinoma de útero (número 17) aunque no se aprecia, en este, aumento con relación a la parte normal del mismo órgano (número 18). En el bocio, tejido tumoral (número 42) aparece también y no en la cápsula fibrosa del mismo tiroides (número 43). En los miomas de útero le hallamos pero no con constancia. Parece, pues, confirmarse, aunque no de modo muy claro, las citadas observaciones de otros autores que establecen relación entre el contenido en molibdeno y el desarrollo de ciertos tumores. Esto puede ser también motivo de posible estudio y esclarecimiento en posteriores trabajos, así como lo anotado anteriormente en el caso del cobre.

El molibdeno y más claramente el cobalto, que son relativamente frecuentes en las cenizas de la tabla III, faltan precisamente en el número 39^o (epiplon) y en el número 36 que es capa seromuscular de estómago que llevaba adherida cierta cantidad de epiplon que no se separó debidamente. También se observa en el número 39 disminución, en relación con las demás muestras, de las cantidades de hierro y titanio.

Fe. — Siempre aparece el hierro en proporciones superiores al cobre, pero se observa disminución del primero cuando aumenta el segundo, como ocurre, por ejemplo, en los números 41 y 45 (membranas) y, aunque no de modo tan marcado, se observa también este antagonismo entre cobre y hierro en las muestras n.º 42 (bocio) y n.º 43 (cápsula fibrosa) como hemos señalado ya en la nota anterior (11). Dicho antagonismo puede tener relación con el que existe entre cupremia y sideremia en algunos procesos infecciosos, estados carenciales, etc., hecho observado y comentado por diversos autores y que nosotros indicábamos en un trabajo de revisión sobre los oligoelementos respiratorios (13).

Zn. — Desde hace más de doce años, Heath y sus colaboradores vienen estudiando la distribución de Zn en tejidos normales y neoplásicos. En un resumen de sus trabajos (9), dicho investigador, después de entresacar algunas cifras obtenidas mediante análisis polarográficos, concluye que dicho oligoelemento se halla en proporción mayor en los tejidos cancerosos. Presenta, a la vez, una nota previa de trabajos en curso en los que trata de averiguar la fracción celular a la cual corresponde el mencionado incremento, en cinc, del tejido neoplásico; obtiene un nucleoproteíno (desoxirribosa) del núcleo, más rico que éste en dicho oligoelemento. Mediante el empleo de Zn⁶⁵ pretende comprobar si el Zn de la nucleoproteína es efectivamente de ella o contaminante, o pertenece a algún sistema enzimático asociado.

Las causas de orden técnico señaladas en nuestra primera

nota (10) nos impiden hacer ninguna observación en relación con los interesantes trabajos reseñados.

Conclusiones

1.º Se han dado, en cuatro notas precedentes, tablas con valores semicuantitativos sobre la distribución de algunos oligoelementos en las cenizas de los siguientes órganos y tejidos humanos, normales o patológicos: matriz, ovario, vagina, estómago (capas mucosa y seromuscular), epiplón gástrico, glándula mamaria, tiroides, placenta y quiste hidatídico.

2.º Además de los elementos plásticos Ca, K, Mg, Na y P, cuyas líneas analíticas se ven en todos los espectrogramas estudiados, hallamos en la totalidad de las cenizas analizadas, los oligoelementos Al, Ba, Cu, Fe, Mn, Si y Ti.

3.º Con menor frecuencia que los anteriores, encontramos los siguientes: Li en el 95,7 % de las muestras, Ni y Pb en el 93,5 %, Co en el 71,7 %, Mo en el 54,4 %, V en el 43,3 % y Ag en el 4,3 %.

4.º Si resumimos la totalidad de los resultados hasta ahora obtenidos por nosotros, todos los oligoelementos citados en la conclusión anterior, excepto Ag, aparecen con mayor constancia en tejidos humanos que en tejidos animales.

5.º Nos confirmamos en la idea de la accidentalidad de Ag en los tejidos humanos.

6.º De los oligoelementos respiratorios es Fe el que corrientemente se halla en proporción mayor; siguen después Cu o Mn, según los materiales, y las menores cantidades corresponden a Co. Las de Ni son muy variables, pudiendo igualarse con las de Fe, o las de Co.

7.º Se observa un aumento de la proporción de Cu en las muestras en que disminuye la de Fe, lo cual puede ser una prueba más de determinado antagonismo funcional existente entre estos oligoelementos, al cual se alude en el lugar correspondiente de este trabajo.

8.º La cifra de cenizas del epiplón gástrico son inferiores a las de los demás tejidos examinados y son, además, más pobres en oligoelementos que las capas mucosa y seromuscular del estómago; especialmente disminuyen Co, Fe, Mo y Ti.

9.º Algunos investigadores han encontrado una disminución de la proporción de Cu en tejidos tumorales en relación con los normales, aunque no hay unanimidad en sus resultados; de los nuestros, parece más bien deducirse que no existe variación en el porcentaje de dicho oligoelemento.

10. A pesar de lo indicado en la conclusión anterior, observa-

mos, en algunos casos, un aumento más o menos marcado en la proporción de Cu en tejidos anormales, como ocurre, por ejemplo, en un bocio, tejido humoral cuyas cenizas lo contienen en proporción mayor que los de la cápsula fibrosa del mismo tiroides. Será preciso comprobar esta particularidad en un número mucho mayor de muestras para dar definitivo valor a esta conclusión.

11. Nuestros resultados parecen confirmar los de otros autores que establecen relación entre el contenido de Mo y el desarrollo de ciertos tumores, si bien la limitada eficacia y sensibilidad de la técnica analítica nos impiden sentar afirmaciones concluyentes.

12. Dificultades de orden técnico nos impiden hacer observaciones sobre el incremento de Zn en tejidos neoplásicos, comprobado por Heath y su escuela.

13. Insistimos, sobre la utilidad de la técnica empleada como orientación y para establecer conclusiones de tipo estadístico previa selección del material a investigar y repetición de los análisis de cada tipo de muestra.

14. Ratificamos así mismo nuestras anteriores conclusiones sobre la limitada eficacia de la técnica analítica para resolver determinados problemas concretos del metabolismo de los oligoelementos.

Resumen

Se condensan los resultados globales obtenidos en notas anteriores en una tabla de frecuencias por ciento, cuyos datos se comparan con los de otra tabla análoga, tomada de otros trabajos nuestros, que expresa la distribución general de los oligoelementos en cenizas de tejidos animales. Se hacen algunos comentarios sobre la técnica analítica utilizada y se considera la posible significación bioquímica de los oligoelementos hallados.

Summary

The results obtained in anterior experiments are resumed in a percent frequency table, and the latter compared with an analogous table of other experiments of the authors. The general distribution of oligoelements in ashes from animal tissue is expressed. The analytical technique utilized and the possible bio-chemical significance of the oligoelements found are commented.

Bibliografía

- (1) BOID Y DE : *C. A.*, **2190**, 1933.
- (2) CARRUTTERS Y SUNTZEFF : *J. Biol. Chem.*, **159**, 647, 1945.
- (3) DEAN GUEL BENZU, M., LÓPEZ AZCONA, J. M., Y SANTOS RUIZ, A. : *R. esp. Fisiol.*, **8**, 117, 1952.
- (4) DEAN GUEL BENZU, M. : *An. R. Ac. Farm.*, **17**, 237, 1951.

- (5) DEAN GUEL BENZU, M. : *Inf. Quím. Anal.*, **5**, 172, 1951.
- (6) DINGWALK Y BEANS : *Proc. Natur. Acad. Sci. U. S. A.*, **20**, 416, 1934.
- (7) DUTROIT Y ZBINDEN : *C. R.*, **190**, 172, 1930.
- (8) GUERITHAULT : *Bull. Soc. Hyg. Aliment.*, **15**, 386, 1927 y *C. A.*, 809, 1928.
- (9) HEATH : *Nature*, **164**, 1.055, 1949.
- (10) LÓPEZ AZCONA, J. M., SANTOS RUIZ, A., Y DEAN GUEL BENZU, M. : *R. esp. Fisiol.*, **8**, 13, 1952.
- (11) LÓPEZ AZCONA, J. M., SANTOS RUIZ, A., Y DEAN GUEL BENZU, M. : *R. esp. Fisiol.*, **8**, 149, 1952.
- (12) O-KAJIMA : *C. A.*, **201**, 1932.
- (13) SANTOS RUIZ Y DEAN GUEL BENZU : *Ion.*, **8**, 930, 1948.
- (14) SANTOS RUIZ, A., DEAN GUEL BENZU, M., Y LÓPEZ AZCONA, J. M. : *Rev. esp. Fisiol.*, **8**, 49, 1952.
- (15) SELDON Y RAMAGE : *Bioch. J.*, **201**, 608, 1931.
- (16) WHITE : *Lancet*, **2**, 701, 1921 y *C. A.*, 119, 1922.