



DOCUMENTO DE COMISIÓN/GRUPO DE TRABAJO

Medición de cinc en especímenes biológicos en los laboratorios clínicos. Recomendación (2015)^{☆,☆☆}



Measurement of zinc in biological specimens in Clinical Laboratories. Recommendation (2015)

María Jesús Gaspar Blázquez^{a,c,*,◇}, Inmaculada Martín Navas^b
y Concepción Pintos Virgós^{b,c,◇}

^a Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^b Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Son Espases, Palma de Mallorca, España

^c Comité Científico, Comisión de Elementos Traza, Sociedad Española de Medicina de Laboratorio (SEQCML)

Introducción

El cinc (Zn) es un elemento esencial en nutrición humana y tiene numerosas funciones como la estructural, estabilizando la estructura terciaria de las proteínas; la reguladora de la expresión genética, la función catalítica, formando parte de más de 300 enzimas necesarias para el

funcionamiento del organismo. También, se ha descrito una función protectora para el espermatozoide¹.

Se absorbe principalmente en el intestino delgado por procesos mediados por transportadores. Los principales alimentos que aportan Zn son: carne, pescado, marisco, semillas, nueces, legumbres y cereales integrales^{2,3}. Las ingestas recomendadas de Zn en adultos difieren entre países. En España se han establecido en 15 mg/día en adultos y entre 3 y 10 mg/día en niños, aumentando las necesidades en la gestación y en la lactancia⁴.

La biodisponibilidad del Zn puede modificarse por interacción con otros nutrientes, entre ellos, el ácido fólico⁵ que se une al Zn formando complejos insolubles que impiden su absorción. También se ha descrito interacción con otros iones divalentes como hierro, cobre, calcio y la vitamina C⁶.

El Zn juega un papel importante en el metabolismo del tejido adiposo, mediante la regulación de la secreción de leptina y promoviendo la liberación de ácidos grasos libres y la captación de glucosa ya que favorece la síntesis de insulina y su acción sobre el receptor⁷.

El contenido de Zn en semen es 87 veces superior que en la sangre. Es el marcador de elección de la función secretora prostática⁸.

La deficiencia severa de Zn ocurre en la acrodermatitis enterohéptica, enfermedad genética en la que hay una

[☆] Nueva versión del documento: Herrero Huerta E, Vigil Rodríguez A. Metodología recomendada para la medición del contenido de cinc en especímenes biológicos. Quim Clin. 2003; 22: 13-18. Los principales cambios en la versión actual son la actualización del interés de la medición del cinc y de la metodología recomendada con la adición de la tecnología de espectrometría de masas con inducción acoplada de plasma (ICP-MS) e inclusión de otros especímenes, procedimientos preanalíticos y especificaciones de calidad en función de la variabilidad biológica. También se establecen recomendaciones para la valoración de deficiencia de Zn.

^{☆☆} Este documento tiene la conformidad de AEBM-ML y AEFA como Recomendación profesional en el ámbito del Laboratorio Clínico.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mariajesus.gaspar@salud.madrid.org (M.J. Gaspar Blázquez).

◇ Más información sobre la Comisión de Elementos Traza está disponible en el [Anexo](#).

alteración en el transporte y la absorción del Zn⁹. Se asocia con retraso de crecimiento, disfunción inmune y retraso en la cicatrización de las heridas, entre otros síntomas.

En la población europea no es frecuente la deficiencia severa pero sí se observan deficiencias moderadas que conducen a una disminución de la concentración de testosterona en suero, oligospermia, hiperamonemia, hipoacusia, falta de adaptación a la oscuridad, pérdida de masa muscular y trastornos gastrointestinales entre otras¹⁰.

En los ancianos, el déficit es frecuente debido a una ingesta inadecuada y a la disminución de la absorción intestinal propia de la edad¹¹. Como consecuencia, se ha descrito también una alteración del gusto y del olfato¹², así como una asociación con la enfermedad de Parkinson y de Alzheimer^{13,14}.

Estudios recientes en España, asocian la deficiencia de Zn en niños con un mayor riesgo de resistencia a la insulina¹⁵.

En pediatría, los casos en los que existe un riesgo elevado de deficiencia adquirida leve o moderada de Zn incluyen a los lactantes mayores alimentados con leche materna, a los preescolares con consumo bajo de este micronutriente, a los neonatos prematuros con requerimientos elevados y alteración de la homeostasis, así como a los pacientes con enfermedades gastrointestinales o afecciones en las que pudieran existir anomalías de la absorción e incremento de las pérdidas. La deficiencia de Zn se encuentra bien documentada en neonatos prematuros y con bajo peso al nacer hospitalizados si no se les administra Zn complementario¹⁶. La glándula mamaria, ha desarrollado mecanismos para regular la concentración de Zn en la leche para adecuar las necesidades del recién nacido independientemente del estatus de Zn materno. Así, la concentración de Zn en el calostro es aproximadamente 17 veces superior a la de la sangre materna, con un posterior descenso en la leche madura¹⁷.

La deficiencia de Zn parece jugar un papel importante en la patogénesis, el control y la severidad del asma por su efecto antioxidante, antiapoptótico y antiinflamatorio¹⁸.

En situaciones de infección y/o inflamación del aparato reproductor masculino, se observan disminuciones significativas de la concentración de Zn en el plasma seminal¹⁹.

Algunos estudios muestran concentraciones de Zn más bajas tanto en plasma como en eritrocitos tras la cirugía bariátrica²⁰⁻²².

El déficit de Zn puede presentarse como una complicación adicional, asociado a diferentes patologías como son: el síndrome de malabsorción, la nutrición parenteral prolongada, la insuficiencia renal crónica, la cirrosis hepática, el alcoholismo y también en aquellos procesos que cursan con intensa destrucción celular e incremento del catabolismo, tales como: la cirugía, los traumatismos, las quemaduras, las neoplasias, las infecciones agudas y el infarto agudo de miocardio¹.

La malnutrición es un grave problema de salud pública. Las deficiencias de micronutrientes como el Zn, son frecuentes en población de riesgo como en niños, embarazadas y personas mayores. Se estima que puede afectar a más del 25% de la población mundial²³.

La identificación del riesgo de tener deficiencia de Zn en el ámbito clínico recae en una integración adecuada de la historia clínica, los antecedentes dietéticos y los resultados del laboratorio.

Para el diagnóstico de la deficiencia marginal de Zn se han identificado hasta 32 biomarcadores potenciales²⁴. Entre todos ellos, el Zn plasmático parece ser un buen biomarcador.

El suero es la muestra más utilizada aunque no siempre sea un reflejo real del estado nutricional. Por otra parte, es sensible a fenómenos de redistribución característicos de todas aquellas situaciones asociadas a reacciones de fase aguda (estrés, infecciones y procesos inflamatorios)²⁵.

La excreción de Zn en orina es útil en la valoración de la deficiencia de Zn por aumento de las pérdidas renales en pacientes con hiperparatiroidismo²⁶, fracaso cardíaco congestivo, tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina²⁷.

La medida de Zn en plasma seminal se ha descrito como el marcador de elección para valorar la función secretora de la próstata y se relaciona con la calidad espermática^{8,19}.

El contenido de Zn en eritrocitos, plaquetas, leucocitos y pelo no son marcadores útiles para medir el estatus de Zn ni la respuesta a la suplementación²⁴. La medida de Zn eritrocitario se ha descrito como espécimen alternativo en la inflamación, al no estar afectado en la respuesta de fase aguda²⁸. Sin embargo, presenta los inconvenientes de la falta de estandarización en la expresión de los resultados y de la variabilidad de los valores de referencia. Para evitar posibles errores en el lavado y en el pipeteo, los resultados se suelen expresar en función de la concentración de hemoglobina (Hb) o en función de la concentración de hierro (Fe) del lisado de eritrocitos.

La leche materna es la más adecuada para alimentar a los recién nacidos. Si esta, tiene insuficientes nutrientes, puede producirse retraso de crecimiento, reducción calórica, osteoporosis, riesgo de enterocolitis necrosante o muerte²⁹.

El contenido de Zn en la leche materna varía en función de los días posparto, disminuyendo desde el calostro (1- 3 días); la leche de transición (4-7 días); al de la leche madura (40-293 días)³⁰.

Este documento pretende revisar los métodos más utilizados para valorar el estatus de Zn en el organismo.

Objeto y campo de aplicación

En este documento, se realiza una revisión de los métodos disponibles para la medición del contenido de Zn en especímenes biológicos y se recomiendan aquellos cuyas características metodológicas son óptimas y se establecen recomendaciones para valorar deficiencias de este micronutriente. Es de aplicación en los laboratorios clínicos.

Revisión de métodos de medida

Espectrometría de absorción molecular

Este método se basa en la formación de un complejo del Zn con un cromógeno dando lugar a un producto coloreado que absorbe en el espectro visible. En un principio se han utilizado diferentes cromógenos cuyo uso hace indispensable etapas de digestión y de extracción lo que supone muchas probabilidades de contaminación y obtención de resultados erróneos³¹.

Fluorometría de emisión molecular

Se basa en la formación de un complejo entre el Zn y el 8-quinolinol estabilizado con goma arábica, que presenta una marcada fluorescencia a 517 nm cuando se excita a 375 nm. Bajo estas condiciones solamente el Zn puede ser medido sin interferencias por parte de otros elementos químicos tanto en sangre como en orina³¹. Requiere un gran volumen de muestra, es lenta y cara.

Espectrometría de absorción atómica de llama

Es el método más utilizado en el laboratorio clínico. Presenta una elevada sensibilidad y especificidad analítica. La muestra, diluida, es aspirada y conducida a la llama mediante un nebulizador. En esta, los átomos de Zn en estado fundamental absorben la luz emitida por una lámpara de cátodo hueco del mismo metal³². La energía térmica de la llama produce la evaporación del solvente y la atomización del elemento que en su estado fundamental absorbe la luz emitida por una lámpara de cátodo hueco del mismo metal.

Espectrometría de absorción atómica con atomización electrotérmica

En este método se ha sustituido la llama por un tubo de grafito en cuyo interior se deposita la muestra previamente diluida. Esta se somete secuencialmente a un programa de tiempos y temperaturas para conseguir su evaporación, mineralización y posterior atomización. La precisión y exactitud son elevadas. No se suele utilizar habitualmente en los laboratorios clínicos porque es un proceso lento, por tener que utilizar diluciones elevadas y por el riesgo elevado de contaminación³³.

Espectrometría de masas con inducción acoplada de plasma

Los equipos, constan de dos componentes fundamentales; una fuente de plasma acoplado inductivamente para la producción de iones y un espectrómetro de masas para su detección y cuantificación.

El sistema, se puede dividir en cinco partes: introducción de muestras, generación de iones (plasma), interfase de acondicionamiento, separación de iones en función de su relación carga masa (por ej. espectrómetros de masas cuadrupolar) y el detector. Cada marca y modelo de ICP-MS tiene sus particularidades.

En los equipos con celda universal de reacción (UCT) se realizan los análisis de ICP-MS empleando cualquiera de los tres modos: estándar (para muestras sin interferencias espectrales significativas); KED (para muestras con interferencias de iones poliatómicos simples) y RDCTM (para análisis elementales de alta sensibilidad que conllevan interferencias espectrales complejas). Como opción, puede añadirse un segundo canal de gas de celda.

En el análisis de soluciones, la muestra es nebulizada en el plasma acoplado inductivamente, donde se evapora el disolvente y se ioniza un gran porcentaje de los átomos debido al entorno energético del plasma. Una fracción de

estos iones queda capturada en la zona de la interfase del sistema y es conducida al espectrómetro de masas. Este actúa como un filtro de masas y transmite selectivamente iones, de acuerdo a su relación masa/carga. Dichos iones son capturados por un multiplicador de electrones y cuantificados en el detector dual, en las etapas de pulsos y analógica. El procesamiento completo de una muestra, es decir su introducción, ionización y detección se controla por medio de un ordenador que también genera el informe final sobre la composición de la muestra.

Entre sus limitaciones, se describen las interferencias. Estas pueden ser de masa, físicas y de efecto memoria. Las interferencias de masa (espectroscópicas) pueden ser isobáricas, poliatómicas, de óxidos y de iones de doble carga. Las interferencias isobáricas son causadas por isótopos de otros elementos o especies poliatómicas que tienen la misma masa-carga nominal que el analito. En este caso se puede seleccionar un isótopo alternativo o el uso de ecuaciones de interferencias. El software del equipo contempla estas ecuaciones y están descritas en cada método analítico.

Las interferencias físicas están asociadas a procesos que intervienen en el transporte de la muestra al plasma, a procesos de conversión y a la transmisión de iones de la interfase del plasma al espectrómetro de masas. Pueden ocurrir en la transferencia de la muestra al nebulizador (viscosidad), en la formación del aerosol y en el transporte del plasma (tensión superficial), durante el proceso de atomización e ionización en el plasma o durante la transferencia de iones en la interfase al espectrómetro de masas (efecto carga). Para minimizar estos efectos la concentración de ácido-base debe ser la misma para blancos, estándares y muestras. Es importante la adición de estándar interno para compensar las interferencias físicas. Los más utilizados son germanio, rodio, telurio y escandio.

Las interferencias de efecto memoria se deben a las contribuciones de señales de analitos medidos previamente a la muestra. Pueden minimizarse poniendo blancos entre las muestras. Se recomienda leer tres réplicas por cada dato adquirido. También se recomienda realizar curvas de calibración con adición de estándar^{34,35}.

Procedimientos analíticos recomendados

La metodología recomendada en el análisis de Zn son la espectrometría de absorción atómica de llama³⁶ y la espectrometría de masas con inducción acoplada de plasma³⁷. Actualmente este método se está incorporando cada vez más en los laboratorios clínicos por su mejor exactitud y precisión y es el de elección cuando se requiere un análisis de múltiples elementos, generalmente el Zn se determina junto con el cobre y el selenio y en aquellos laboratorios clínicos con elevado número de muestras^{37,38}.

Procedimientos preanalíticos para la determinación de cinc en especímenes biológicos

En la guía NCCLS se detallan los procedimientos que deben tenerse en cuenta en la fase preanalítica³⁹. La SEQC también ha publicado recientemente los requerimientos técnicos y ambientales⁴⁰ y las medidas de seguridad⁴¹ que se deben

tener en cuenta en los laboratorios clínicos para la determinación de elementos traza.

Contaminación por los materiales utilizados en la obtención de especímenes

Se recomienda que cada laboratorio tenga sus protocolos para comprobar que las agujas, los tubos de extracción de sangre, los contenedores para orina u otros especímenes estén libres de contaminación de Zn. Utilizar tubos especiales para elementos traza, guantes sin talco y evitar en la recolección, que la primera muestra sea la utilizada para la medida de Zn.

Cuando se requiere plasma se puede utilizar heparina o EDTA disódico como anticoagulante. Se recomienda EDTA disódico cuando el transporte de la muestra es superior a 36 h.

El material empleado para el análisis debe lavarse con una solución de ácido nítrico al 10% v/v.

Contaminación ambiental

Lo deseable es disponer de una habitación limpia clase 100, no siempre disponible en todos los laboratorios. Se deben tomar las precauciones necesarias para eliminar las fuentes más frecuentes de contaminación.

Reactivos y agua utilizada

Los reactivos deben ser de alta pureza y el agua de alto grado de desionización (< 18 mOsm).

Obtención de especímenes

- Suero y plasma sanguíneo: para la obtención de suero, se recomienda la utilización de tubos de poliestireno o polipropileno específicos para elementos traza. Para la obtención de plasma, la heparina es el anticoagulante de elección. La muestra es estable por congelación a -20°C durante meses. Deben evitarse repetidas congelaciones y descongelaciones. Se debe evitar la presencia de hemólisis porque los eritrocitos presentan un contenido de Zn diez veces superior que el suero. Se aconseja la recogida de la muestra a primera hora de la mañana puesto que el Zn presenta un ritmo circadiano.
- Sangre. Tanto la heparina como el EDTA son apropiados como anticoagulantes.
- Orina. El Zn urinario se determina en orina de 24 h. Se recomienda la obtención de la orina sobre 10 mL de ácido nítrico suprapuro o bien acidificarla a su llegada al laboratorio para optimizar su conservación. Debe refrigerarse a 4°C o congelar a -20°C hasta su determinación.
- Plasma seminal. La muestra se debe obtener según las normativas de la WHO 2010⁸. Centrifugar una alícuota a 500xg durante diez min. Separar el plasma. Debe refrigerarse a 4°C o congelar a -20°C hasta su determinación.
- Eritrocitos. Centrifugar la sangre lo antes posible a 700xg durante cinco min. Separar el plasma cuidadosamente. Lavar con igual volumen de solución salina (9,0 g/L de NaCl). Mezclar, volver a centrifugar, eliminar el sobrenadante y repetir este procedimiento dos veces. Congelar a -20°C hasta su determinación. Descongelar y agitar vigorosamente y diluir la solución al 1:20 con agua destilada, antes de su análisis, siguiendo el protocolo de suero.

- Leche materna. La muestra debe recogerse por expresión manual, después de dos h de la última toma de la mañana, utilizando guantes sin talco, directamente en tubos especiales para elementos traza. Debe refrigerarse a 4°C o congelar a -20°C hasta su determinación.

Procedimiento de medida recomendado por espectrometría de absorción atómica de llama

La espectrometría de absorción atómica de llama, permite la medición del contenido de Zn en diferentes especímenes biológicos. La cuantificación de la concentración de Zn se puede realizar mediante una simple dilución de la muestra. Es el método de elección por varias razones: rapidez, practicabilidad, coste y bajo riesgo de contaminación. La espectrometría de absorción atómica de llama permite medir el contenido de Zn con buena exactitud y precisión³⁸.

En el estudio multicéntrico realizado por la Comisión de Elementos Trazas para medir cobre y Zn, la espectrometría de absorción atómica de llama cumplió con los valores requeridos de límite de detección, linealidad, recuperación y reproducibilidad⁴².

Condiciones analíticas

La optimización del espectrómetro se consigue mediante la utilización de una lámpara de cátodo hueco a una intensidad de corriente de 15 mA calentada previamente durante 30 min. La máxima energía de pico se consigue seleccionando una longitud de onda a 213,9 nm y una anchura de banda de 0,7 nm en los antiguos fotómetros y de 1,8 nm en los nuevos. El tipo de llama utilizado es aire/acetileno. Es indispensable la utilización de un nebulizador. Para obtener un rendimiento óptimo del equipo es aconsejable que tras realizar el procesamiento de las muestras, se haga una limpieza aspirando una disolución acuosa de Tritón x-100 0,5 mL/L.

Preparación de las muestras

- Suero, orina y sangre total: se obtienen resultados satisfactorios utilizando suero sangre u orina diluido 1/5 con agua destilada.
- Plasma seminal. Digerir 1 mL de plasma toda la noche con 2 mL de ácido nítrico suprapuro y 2 mL ácido perclórico. Diluir 150 veces el sobrenadante con agua desionizada¹⁹. Los resultados se expresan por volumen total del eyaculado.

Preparación de patrones

A partir de un patrón certificado de 1 g/L (15,3 mmol/L) de Zn se prepara una disolución acuosa de almacenaje de 10.000 $\mu\text{g/L}$ (0,15 mmol/L) y por diluciones seriadas, los patrones de la curva de calibración. Se recomiendan concentraciones de 2.000 $\mu\text{g/L}$ (30,6 $\mu\text{mol/L}$), 1.000 $\mu\text{g/L}$ (15,3 $\mu\text{mol/L}$) y 500 $\mu\text{g/L}$ (7,6 $\mu\text{mol/L}$).

Procedimiento de medida recomendado por espectrometría de masas con inducción acoplada de plasma

El ICP-MS se ha venido imponiendo en los laboratorios en las dos últimas décadas. Esto se debe principalmente a

su capacidad de discriminar isótopos y por los bajos límites de detección, que pueden ser inferiores a 10^{-6} mg/l. Dichos límites son más bajos que los de otros métodos analíticos^{34,35,37}. Es el método de elección cuando se requiere el análisis multielemental.

Condiciones analíticas

Dependen del equipo utilizado. El estándar interno utilizado es Ge de masa atómica 71,92.

Preparación de las muestras

- Suero, sangre, orina y leche materna. Se obtienen resultados satisfactorios utilizando diluciones 1/18 para suero, sangre y leche materna y de 1/9 para orina con diluyente de suero/orina (HNO_3 suprapuro 5 mL/l, etanol 10 mL/l y Tritón x-100 0,2 mL/l) para las muestras, los patrones y los controles.
- Eritrocitos. Diluir 1/18 con diluyente de sangre (tetrametil hidróxido de amonio del 25% (TMHA) 20 g/l; Tritón x-100 1 mL/l; etanol 20 mL/l y EDTA disódico 2 g/l para las muestras, los patrones y los controles.

Preparación de patrones

- Suero. A partir de un patrón certificado de 1 g/l de Zn (15,3 mmol/l) se prepara una disolución acuosa de almacenaje de 20.000 $\mu\text{g/l}$ (0,30 mmol/l) y por diluciones seriadas, los patrones de la curva de calibración. Se recomiendan concentraciones de 2.000 $\mu\text{g/l}$ (30,6 $\mu\text{mol/l}$), 1000 $\mu\text{g/l}$ (15,3 $\mu\text{mol/l}$), 500 $\mu\text{g/l}$ (7,6 $\mu\text{mol/l}$), 250 $\mu\text{g/l}$ (3,8 $\mu\text{mol/l}$).
- Orina. A partir de un patrón certificado de 1 g/l de Zn (15,3 mmol/l) se prepara una disolución acuosa de almacenaje de 10.000 $\mu\text{g/l}$ (0,15 mmol/l) y por diluciones seriadas, los patrones de la curva de calibración. Se recomiendan concentraciones de 1.000 $\mu\text{g/l}$ (15,3 $\mu\text{mol/l}$), 500 $\mu\text{g/l}$ (7,6 $\mu\text{mol/l}$), 250 $\mu\text{g/l}$ (3,8 $\mu\text{mol/l}$), 125 $\mu\text{g/l}$ (1,9 $\mu\text{mol/l}$).
- Eritrocitos. A partir de un patrón certificado de 1 g/l de Zn (15,3 mmol/l), se prepara una disolución acuosa de almacenaje 120.000 $\mu\text{g/l}$ (1,83 mmol/l) y por diluciones seriadas, los patrones de la curva de calibración. Se recomiendan concentraciones de 12.000 $\mu\text{g/l}$ (183,6 $\mu\text{mol/l}$), 6.000 $\mu\text{g/l}$ (91,8 $\mu\text{mol/l}$), 3.000 $\mu\text{g/l}$ (45,9 $\mu\text{mol/l}$), 1.500 $\mu\text{g/l}$ (22,9 $\mu\text{mol/l}$).
- Leche materna. A partir de un patrón certificado de 1 g/l de Zn (15,3 mmol/l), se prepara una disolución acuosa de almacenaje 120.000 $\mu\text{g/l}$ (1,83 mmol/l) y por diluciones seriadas, los patrones de la curva de calibración. Se recomiendan concentraciones de 12.000 $\mu\text{g/l}$ (183,6 $\mu\text{mol/l}$), 6.000 $\mu\text{g/l}$ (91,8 $\mu\text{mol/l}$), 3.000 $\mu\text{g/l}$ (45,9 $\mu\text{mol/l}$), 1.500 $\mu\text{g/l}$ (22,9 $\mu\text{mol/l}$), 750 $\mu\text{g/l}$ (11,4 $\mu\text{mol/l}$).

Control de calidad

El control de calidad hace referencia al buen funcionamiento del laboratorio de acuerdo con los requisitos exigidos.

Materiales de control

El material utilizado debe ser de procedencia humana y la matriz similar a la de los especímenes (sangre, suero,

orina...). Las concentraciones han de comprender un amplio rango y en el caso del control interno, acompañarse de un certificado en el que consten los valores diana.

Existen sueros control liofilizados comerciales: Lyphocheck (Bio-Rad), Seronorm Trace Elements (Nycomed). Para orina, se puede recurrir también a muestras comercializadas por Bio-Rad.

Programas de evaluación externa de la calidad

Se debe participar en al menos un programa externo de control de calidad.

La mayoría de los programas de bioquímica incluyen el Zn entre los analitos ofertados para suero. La SEQC distribuye el programa europeo OELM (www.trace-elements.eu). Este es un programa anual internacional que dispone de dos muestras mensuales de suero, sangre y orina. Son muestras líquidas y se reciben al inicio del programa. Se congelan a -20°C y se procesan y envían los resultados mensualmente con la identificación del mes correspondiente, antes del día 30. Los informes mensuales se reciben aproximadamente diez días después.

Especificaciones de la calidad analítica basadas en la variabilidad biológica

Los criterios de variabilidad biológica pueden aplicarse adecuadamente en el caso del Zn para establecer recomendaciones de calidad analítica³⁸.

Teniendo en cuenta que la variación biológica para el Zn intraindividual e interindividual es 9,3 y 9,4 respectivamente, las especificaciones mínimas deben ser: el coeficiente de variación analítico inferior al 4,6%, el error sistemático inferior a 3,3% y el error analítico total inferior al 11%⁴³.

Intervalos de referencia

Los múltiples intervalos de referencia existentes en la literatura reflejan la diversidad de grupos poblacionales.

Actualmente, el establecimiento de rangos de referencia se realiza a través de la normativa que ha surgido de los acuerdos internacionales (International Federation of Clinical Chemistry)⁴⁴. Para ello, la selección de individuos se basa en criterios estrictos de inclusión y de exclusión, teniendo en cuenta una serie de factores como son: valoración del estado de salud, características de la población (edad, sexo, hábitos sociales, terapia medicamentosa). Un intervalo orientativo de referencia para el Zn sería:

- Suero: 670 - 1200 $\mu\text{g/l}$ (10,4 - 18,4 $\mu\text{mol/l}$)⁴⁵.
- Orina: 227-1048 $\mu\text{g/l}$ (3,3 - 16,0 $\mu\text{mol/l}$)⁴⁶.
- Plasma seminal: $>2,4 \mu\text{mol}$ ($>153 \mu\text{g}$) en el total de eyaculado⁸.
- Eritrocitos: 6,8 - 11,2 mg/g Hb (6,8 - 11,2 $\mu\text{mol/mmol}$ Hb)⁴⁷.
- Sangre total: 4686 - 8585 $\mu\text{g/l}$ (71,6 - 130 $\mu\text{mol/l}$)⁴⁸.
- Leche materna¹⁷:
 - Calostro (dos días posparto) de 10,4 - 13,8 mg/l.
 - Leche madura (29 $\pm$ 7 días posparto) de 2,2 - 3,4 mg/l.

Recomendaciones

- 1) Se recomienda realizar varias mediciones seriadas de Zn para valorar la deficiencia de este micronutriente. Debe ir acompañada de la determinación de la proteína C reactiva, como marcador de inflamación. Además, debe valorarse conjuntamente con otras magnitudes como: cobre, selenio, albúmina, ferritina entre otras, y tener en cuenta la inflamación y las pérdidas urinarias además de la patología de base.
- 2) El punto de corte de deficiencia recomendado por el grupo de trabajo «International Zinc Nutrition consultative Group» es de $<700 \mu\text{g/l}$ ($10,7 \mu\text{mol/l}$) de Zn en suero/plasma^{49,50}.
- 3) La espectrometría de absorción atómica de llama cumple adecuadamente el compromiso requerido para la medición de Zn. Actualmente el ICP-MS se ha consolidado como una tecnología que se está incorporando cada vez más a los laboratorios que determinan elementos traza y metales. Además, permite el análisis multielemental^{35,37} con la misma muestra. Generalmente el Zn se mide al mismo tiempo que el Cu y el Se. Se puede medir simultáneamente también con el Fe en el caso de su medida en eritrocitos y así evitar la necesidad de medir hemoglobina en el lisado celular. De esta forma, se pueden expresar los resultados en $\mu\text{mol}/\text{mmol}$ de hierro o bien en $\mu\text{g/g}$ de hemoglobina, considerando que cada molécula de hemoglobina tiene cuatro átomos de hierro. Hemoglobina (g/l) = hierro mol/l $\times$ 64.456/4.

Anexo.

Sociedad Española de Medicina de Laboratorio. Comité Científico.

Comisión de Elementos Traza

Composición de la Comisión de Elementos Traza:

P. Bermejo Barrera, M.L. Calvo Ruata, J. A. Cocho de Juan, J.F. Escanero Marcén, M.D. Fernández González, M.J. Gaspar Blázquez, M. González Estechea, J. González Revaldería, E. Herrero Huerta, S. Izquierdo Álvarez, J. L. López Colón, M.T. Llorente Ballesteros, I. Palazón Bru, C. Pintos Virgos.

Bibliografía

1. Prasad AS. Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28:357–63.
2. Hunt JR. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am J Clin Nutr.* 2003;78:633S–9S.
3. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on dietary reference values for zinc. *EFSA Journal.* 2014; 12: 3844 [consultado 2 Jul 2015]. Disponible en: <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/3844.htm>.
4. Moreiras O, Carbajal A, Cabrera L, Cuadrado C. Tablas de composición de alimentos. 17.^a ed. Madrid: Ediciones Pirámide Grupo Anaya; 2015. p. 258.
5. Abdel-Mageed AB, Oehme FW. A review on biochemical roles, toxicity and interactions of zinc, copper and iron: IV. Interactions. *Vet Hum Toxicol.* 1990;32:456–8.
6. Scheers N. Regulatory effects of Cu, Zn, and Ca on Fe absorption: the intricate play between nutrient transporters. *Nutrients.* 2013;20:957–70.
7. Khan AR, Awan FR. Metals in the pathogenesis of type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord.* 2014;13:16. Disponible en: <http://www.jdmdonline.com/content/13/1/1>
8. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen. 5^a ed. World Health Organisation 2010; 130–32.
9. Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:116–24.
10. Prasad AS. Discovery of human zinc Deficiency: Its Impact in Human Health and Disease. *Adv. Nutr.* 2013;4:176–90.
11. Bonaccorsi G, Lorini C, Bani Assad G, Pepe P, Santomauro F. Serum trace elements and risk of malnutrition in institutionalized elderly. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67:155–60.
12. Stewart-Knox BJ, Simpson EE, Parr H, Rae G, Polito A, Intorre F, et al. Taste acuity in response to zinc supplementation in older Europeans. *Br J Nutr.* 2008;99:129–36.
13. Brewer GJ, Kanzer SH, Zimmerman EA, Molho ES, Celmins DF, Heckman SM, et al. Subclinical zinc deficiency in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Am J Alzheimer's Dis Other Dement.* 2010;25:572–5.
14. Yuan Y, Niu F, Liu Y, Lu N. Zinc and its effects on oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neurol Sci.* 2014;35:923–8.
15. Ortega RM, Rodríguez-Rodríguez E, Aparicio A, Jiménez AI, López-Sobaler AM, González-Rodríguez LG, et al. Poor zinc status is associated with increased risk of insulin resistance in Spanish children. *Br J Nutr.* 2012;107:398–404.
16. Krebs NF. Update on zinc deficiency and excess in clinical pediatric practice. *Ann Nutr Metab.* 2013;62:19s–29s.
17. Almeida AA, Lopes CM, Barrado E. Trace elements in human milk: Correlation with blood levels, inter-elements correlations and changes in concentration during the first month of lactation. *J Trace Elem Med Biol.* 2008;22:196–205.
18. Arik Yilmaz E, Ozmen S, Bostanci I, Misirliglu ED, Ertan U. Erythrocyte zinc levels in children with bronchial asthma. *Pediatr Pulmonol.* 2011;46:1189–93.
19. Dissanayake DMAB, Ratnasooriya WD, Wilmalasena S. Relationship between seminal plasma zinc and semen quality in a subfertile population. *J Hum Reprod Sci.* 2010;3:124–8.
20. Balsa JA, Botella-Carretero JI, Gómez-Martín JM, Peromingo R, Arrieta F, Santiuste C, et al. Copper and zinc serum levels after derivative bariatric surgery: differences between Roux-en-Y Gastric bypass and biliopancreatic diversion. *Obes Surg.* 2011;21:744–50.
21. Ortiz Espejo M, Fernández-González MD, Batanero Maguregui M, Moran-López J, García-Unzueta MT, Gómez Jerique JA. Concentraciones séricas de vitaminas liposolubles, de zinc y de otros marcadores bioquímicos en pacientes intervenidos de bypass gástrico y biliopancreático. *Rev Lab Clin.* 2011;4:30–6.
22. Freeland-Graves JH, Lee JJ, Mousa TY, Elizondo JJ. Patients at risk for trace element deficiencies: bariatric surgery. *J Trace Elem Med Biol.* 2014;28:495–503.
23. Maret W, Sandstead HH. Zinc requirements and the risk and benefits of zinc supplementation. *J Trace Elem Med Biol.* 2006;20:3–18.
24. Lowe NM, Fekete K, Decsi T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2009;89:2040S–51S.
25. Manzanares W, Langlois PL, Hardy G. Update on antioxidant micronutrients in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2013;16:719–25.
26. Malette LE, Henkin RI. Altered copper and zinc metabolism in primary hyperparathyroidism. *Am J Med Sci.* 1976;272:167–74.
27. Efeovbokhan N, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Sun Y, Guntaka RV, Gerling IC, et al. Zinc and the prooxidant heart failure phenotype. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64:393–400.
28. Oakes EJ, Lyon TD, Duncan A, Gray A, Talwar D, O'Reilly DS. Acute inflammatory response does not affect erythrocyte

- concentrations of copper, zinc and selenium. *Clin Nutr*. 2008;27:115–20.
29. Meinzen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants risk of necrotizing enterocolitis or death. *J Perinatol*. 2009;29:57–62.
 30. Rossipal E, Krachler M. Pattern of trace elements in human milk during the course of lactation. *Nutr Research*. 1998;18:11–24.
 31. Taylor A. Measurement of zinc in clinical samples. *Ann Clin Biochem*. 1997;34:142–50.
 32. Perry DF. Flame atomic absorption spectrometric determination of serum zinc: collaborative study. *J Assoc Off Anal Chem*. 1990;73:619–21.
 33. Shaw JCL, Bury AJ, Barber A, Mann I, Taylor A. A micromethod for the analysis of zinc in plasma or serum by atomic absorption spectrophotometry using graphite furnace. *Clin Chim. Acta*. 1982;118:229–39.
 34. Mermet JM. Fundamental principles of inductively coupled plasmas. En: Hill SJ, editor. *Inductively coupled plasma spectrometry and its applications*. London: Sheffield Academic Press and CRC Press; 1999. p. 35–70.
 35. Vanhaecke F. ICP-MS Alternative means for the elimination of interferences. *Anal Bioanal Chem*. 2002;372:20–1.
 36. Herrero E, Vigil A. Metodología recomendada para la medición del contenido de zinc en especímenes biológicos. *Quim Clin*. 2003;22:13–8.
 37. Bolann BJ, Rahlil-Khazen R, Henriksen H, Isrenn R, Ulvik RJ. Evaluation of methods for trace-elements determination with emphasis on their usability in the clinical routine laboratory. *Scand J Clin Invest*. 2007;67:353–66.
 38. Arnaud J, Weber JF, Weykamp CW, Parson Patrick Anferer J, Mairiaux E, Mazarrasa O, et al. Quality specifications for determination of copper, zinc, and selenium in human serum or plasma: evaluation of an approach base don biological and analytical variation. *Clin Chem*. 2008;11:1892–9.
 39. Lockitch G, Fassett JD, Gerson B, Nixon DE, Parson PJ, Savory J. Control of preanalytical variation in trace element determinations; Approved Guideline 1997; 17: C38-A.
 40. Palazón Bru I, González-Estecha M, González Revalderia J. Requerimientos técnicos y ambientales de las instalaciones para análisis de elementos traza. Recomendación 2013. Documentos de la SEQC 2014; 3-8.
 41. Palazón Bru I, González-Estecha M, González Revalderia J. Medidas de seguridad e higiene en el laboratorio de elementos traza. Recomendación 2013 Documentos de la SEQC 2014; 9-20.
 42. Monreal JI, Cocho JA, Seijas MV, Deulofeu R, Navajo JA, González C, et al. Determinación de las concentraciones séricas de cobre y zinc. Estudio multicéntrico. *Quim Clin*. 1994;13:60–7.
 43. Comisión de Calidad Analítica. SEQC. Base de datos de variación biológica. Anexo I Especificaciones de calidad deseables. [base de datos en Internet]. Barcelona. SEQC 2014; [consultado 3 Jul 2015]. Disponible en: http://www.seqc.es/es/Sociedad/18/9/102/Base.de.datos.de.Variacion.biologica.%7C_Comision.de.Calidad.Analitica.%7C_Comite.Cientifico/#Documentos
 44. Solberg HE, Stamm D. IFCC recommendation: The theory of reference values. Part 4. Control of analytical variation in the production, transfer and application of reference values. *J Automat Chem*. 1991;13:231–4.
 45. Rahlil-Khazen R, Bolann BJ, Ulvik RJ. Trace element reference values in serum determined by inductively coupled plasma atomic emission spectrometry. *Clin Chem Lab Med*. 2000;38:765–72.
 46. Hoet P, Jacquerye C, Deumer G, Lison D, Haufroid V. Reference values and upper reference limits for 26 trace elements in the urine of adults living in Belgium. *Clin Chem Lab Med*. 2013;51:839–49.
 47. Walther LE, Winnefeld K, Sölch O. Determination of iron, copper, zinc, magnesium and selenium in plasma and erythrocytes in neurosurgical patients. *J Trace Elements Med Biol*. 2000;14:92–5.
 48. Bocca B, Madeddu R, Asara Y, Tolu P, Marchal JA, Forte G. Assesment of reference ranges for blood Cu, Mn, Se and Zn in a selected Italian population. *J Trace Elem Med Biol*. 2011;25:19–26.
 49. Hotz C, Pearson JM, Brown KH. Suggested lower cutoffs of serum zinc concentrations for assessing zinc status: Reanalysis of the second National Health and nutrition examination Survey data (1976-1980). *Am J Clin Nutr*. 2003;78:756–64.
 50. International Zinc Nutrition Consultative Group (IZiNCG), Brown KH, Rivera JA, Bhutta Z, Gibson RS, King JC, Lönnerdal B et al. International Zinc Nutrition Consultative group (IZiNCG) technical document #1 Assessment of the risk of zinc deficiency in populations and options for its control. *Food Nutr Bull*. 2004; 25: S99-S203.