

Quelatoterapias en la remoción de metales tóxicos

Grado en Farmacia. Universidad de La Laguna.



Alumno: David Luis García

TUTORA: DRA. RITA HERNÁNDEZ MOLINA

Índice

1. Resumen.....	1
1. 1 Abstract	2
2.Objetivos	2
3.Introducción	3
4. Plomo	5
4.1 Fuentes y compuestos principales	5
4.2 Vías de penetración.....	6
4.3 Toxicidad	6
4.4 Quelatoterapia	7
5. Mercurio.....	9
5.1 Fuentes, compuestos principales, vías de penetración y toxicidad.....	9
5.2 Quelatoterapia	12
6. Cadmio	13
6.1 Fuentes, compuestos principales y vías de penetración.....	13
6.2 Toxicidad	14
6.3 Quelatoterapia	14
7. Arsénico.....	15
7.1 Fuentes, compuestos principales, vías de penetración y toxicidad.....	15
7.2 Quelatoterapia	17
8. Conclusión	17
9. Bibliografía (reglas de Vancouver)	19

1. Resumen

El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre los aspectos más importantes en la toxicidad por metales pesados, en concreto, en los que se refiere al plomo, mercurio, cadmio y arsénico. También se pretende definir cuál es el tratamiento quelante idóneo para cada uno de los cuadros toxicológicos que producen.

Estos metales se encuentran ampliamente distribuidos por el medio y constituyen uno de los principales problemas de contaminación ambiental. Se presentan en múltiples formas químicas que penetran y originan sintomatologías de manera diferente en el organismo y, por ello, tratamos de exponer cuáles son estas especies y las vías de exposición más importantes. Así, por ejemplo, en el caso del mercurio los compuestos orgánicos son los más tóxicos ya que son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica y afectar al sistema nervioso central, sin embargo, en el caso de intoxicación por arsénico los compuestos orgánicos son menos dañinos pues se eliminan más fácilmente a través de la orina.

La quelatoterapia se basa en la utilización de un fármaco que tiene la capacidad de unirse a los metales anteriormente citados formando un complejo denominado quelato cuyo objetivo es facilitar su eliminación. El agente quelante más utilizado tradicionalmente es el EDTA, sin embargo, con el paso del tiempo y el avance de las investigaciones y pruebas clínicas se ha visto desplazado por otros agentes más efectivos y que producen menores efectos adversos como el DMPS, el DMSA y el BAL. En este escrito analizaremos en qué situación utilizaremos cada fármaco dependiendo del beneficio y riesgo que conlleva su utilización, ya que no sólo hay que atender a los efectos adversos provocados en el tratamiento, sino a la posibilidad de causar una reintoxicación por movilización del metal que se encuentran en los depósitos, como es el caso de la intoxicación por plomo.

1. 1 Abstract

The present work is a bibliographic review of the most important aspects of the toxicity of heavy metals, which refers to lead, mercury, cadmium and arsenic. It is also intended to define the ideal chelation for the toxicity of each element.

These metals are widely distributed in the environment and constitute one of the main problems of environmental contamination. They occur in multiple chemical forms that penetrate and cause symptoms in a different way in the body and, therefore, we try to expose which are these species and the most important routes of exposure. For example, in the case of mercury organic compounds are the most toxic because they can cross the blood-brain barrier and affect the central nervous system, however, in the case of arsenic poisoning organic compounds are less harmful because they are more easily removed through the urine.

Chelation therapy is based on the use of a drug that has the ability to bind to the aforementioned metals forming a complex called chelate whose objective is to facilitate its elimination. The most commonly used chelating agent is EDTA, however over time and progress of research and clinical trials has been displaced by other agents more effective and produce less adverse effects such as DMPS, DMSA and BAL. In this paper, we will analyze in which situation we will use each drug depending on the benefit and risk involved in its use, since not only must we consider the adverse effects caused in the treatment, but also the possibility of causing a re intoxication by mobilization of the metal that is found in the deposits, as is the case of lead poisoning.

2. Objetivos

En este escrito se tratan los aspectos más importantes ligados a la toxicidad del plomo, mercurio, cadmio y arsénico como son las formas más dañinas para el organismo y su mecanismo de acción, las fuentes de exposición y la sintomatología característica de cada uno de ellos.

Además, se expone cual es la quelatoterapia ideal para su tratamiento dependiendo de la especie responsable, la persona afectada y la extensión de la intoxicación, así como sus beneficios y efectos secundarios.

3.Introducción

Todos los metales, independientemente que sean esenciales (como el hierro) o no esenciales (como el plomo) para el organismo, una vez que superan cierto umbral de tolerancia en el ser humano producen toxicidad. Esto se conoce como curva de dosis-respuesta y varía según el tipo de metal que se trate. En el caso de los metales no esenciales, según la dosis o cantidad de tóxico que se encuentre en el organismo los efectos pueden ser más nocivos o afectar a más órganos. ⁽¹⁾

De manera general, se consideran a los metales pesados los más tóxicos para los seres humanos y perjudiciales para el medio ambiente. Se caracterizan por ser muy densos (masa atómica superior a 63 g/dl) y por presentarse en diferentes grados de oxidación, así como tener diferente reactividad y solubilidad según en la forma que se presenten. Los más importantes son el mercurio, el plomo y el cadmio, también se suele incluir al arsénico, por su particular toxicidad.

11	12	13	14	15	16	17
ALUMINIO	SILICIO	FOSFORO	AZUFRE	CLORO		
29 63.546 Cu COBRE	30 65.38 Zn CINC	31 69.723 Ga GALIO	32 72.64 Ge GERMANIO	33 74.922 As ARSENICO	34 78.96 Se SELENIO	35 79.904 Br BROMO
47 107.87 Ag PLATA	48 112.41 Cd CADMIO	49 114.82 In INDIO	50 118.71 Sn ESTAÑO	51 121.76 Sb ANTIMONIO	52 127.60 Te TELURO	53 126.90 I YODO
79 196.97 Au ORO	80 200.59 Hg MERCURIO	81 204.38 Tl TALIO	82 207.2 Pb PLOMO	83 208.98 Bi BISMUTO	84 (209) Po POLONIO	85 (210) At ASTATO
111 (280) Rg ROENTGENIO	112 (285) Cn COPERNICO	113 (...) Uut UNUNTRIO	114 (287) Fl FLEROVIO	115 (...) Uup UNUNPENTIO	116 (291) Lv LIVERMORIO	117 (...) Uus UNUNSEPTIO

Figura 1. Metales pesados en tabla periódica

La toxicidad generada por los mismos no está claramente definida, pero se relaciona con su capacidad para unirse y sustituir a elementos esenciales interfiriendo en su acción biológica y a la generación de radicales tóxicos que aumentan el estrés

celular. Esta propiedad depende de diversos factores como el estado de oxidación del tóxico, su forma química o su capacidad para atravesar las membranas biológicas. ⁽²⁾

Para contrarrestar sus efectos nocivos se puede administrar una molécula que se una a ellos y permita eliminarlos, esto se conoce como quelatoterapia. ⁽³⁾

Se basa en la capacidad de una molécula para formar un complejo con el metal que se elimina fácilmente a través de la orina. Esta unión se da gracias a los grupos químicos que contienen los fármacos denominados ligandos que se unen mediante enlaces covalentes formando anillos heterocíclicos de gran estabilidad. Los agentes quelantes pueden ser monodentados, bidentados o polidentados según los átomos que participen en la unión al metal como se aprecia en la figura 2. ⁽³⁾⁽⁴⁾

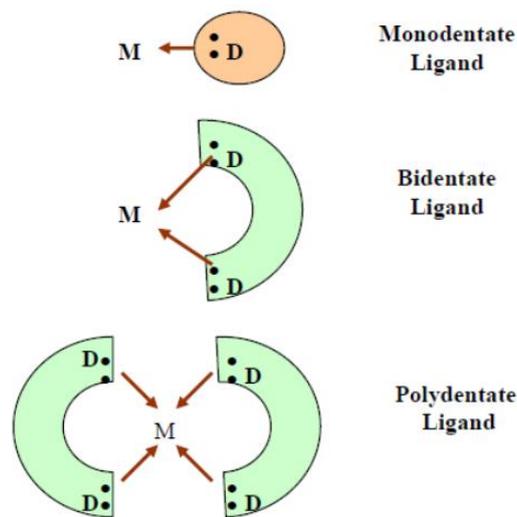
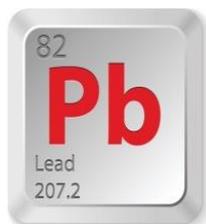


Figura 2. Tipos de agentes quelantes.

Estos fármacos deben poseer ciertas características que los convierten en agentes quelantes ideales; gran afinidad por el xenobiótico y baja toxicidad, capacidad para atravesar las membranas, formar complejos estables y alta solubilidad en agua. Los agentes quelantes más utilizados son el EDTA, BAL, DMSA y DMPS. ⁽³⁾

4. Plomo

4.1 Fuentes y compuestos principales



El plomo es un metal que se encuentra de forma natural en la corteza terrestre, aunque su amplia distribución y contaminación del medio ambiente es de origen antropogénico.⁽⁵⁾⁽⁶⁾ Se presenta principalmente en su forma metálica, como aleaciones (latón, acero, bronce) y formando compuestos (inorgánicos como óxidos y orgánicos como alquilos).⁽⁷⁾

Las principales fuentes de plomo se encuentran en el aire, agua y suelo contaminados en su mayoría por las actividades mineras e industriales (como los hornos de fundición y las plantas químicas) ⁽⁵⁾⁽⁷⁾, así la mayoría de intoxicaciones agudas se producen en trabajadores ligados a estas ocupaciones. Otra fuente importante es el uso del carbonato de plomo como pigmento para pintura de las casas o el tetraetilplomo en las gasolinas. También los remedios naturales y los cosméticos son considerados orígenes con menores concentraciones del metal. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

Como consecuencia de estas fuentes, la mayor cantidad de plomo que entra en el organismo se debe a la ingesta de alimentos expuestos a suelos y aires contaminados (Tabla 1).⁽⁶⁾

Tabla 1. Concentración de plomo por fuentes y contribución a la ingesta diaria. Población canadiense.

Fuente	Concentración media	% de absorción total	Ingesta diaria ($\mu\text{g}/\text{día}$)
Aire	1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	30	6
Agua	167 $\mu\text{g}/\text{l}$	10	2
Comida	0.02(leche)-0.40(pescado) $\mu\text{g}/\text{g}$	10	20-30

4.2 Vías de penetración

La velocidad con la que el plomo es absorbido depende de muchos factores que van desde la forma física y química del contaminante, como del estado nutricional, vía de absorción y edad de la persona afectada. ⁽⁵⁾⁽⁷⁾

Las principales entradas del plomo al organismo son las siguientes:

- a. Inhalación. Es la vía más importante en la industria, el grado de absorción depende del tamaño de las partículas (las de diámetro inferior a 5 μm son las que más se asimilan), del tiempo de exposición al aire contaminado y de las condiciones del trabajo. ⁽⁷⁾⁽⁶⁾
- b. Ingestión. Depende de la edad del paciente y de su estado nutricional, así mientras que el adulto medio la cantidad absorbida es entre el 10-15% del total, en mujeres embarazadas y niños es del 50%. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾

4.3 Toxicidad

Una vez que el plomo es absorbido, se distribuye a 3 compartimentos principales; la sangre, los tejidos blandos (riñón, médula, cerebro) y los tejidos mineralizados (hueso y tejidos). ⁽⁵⁾⁽⁷⁾ El hueso actúa como el mayor depósito de plomo del organismo, llegando a contener el 90% del total. ⁽⁶⁾

El mecanismo de toxicidad del plomo se debe a la capacidad de complejación del ión Pb^{2+} con grupos funcionales como $-\text{COOH}$, $-\text{NH}_2$ y $-\text{SH}$ que provoca cambios en la estructura de las enzimas y otros componentes del organismo. También puede sustituir a otros iones metálicos divalentes como el calcio y el zinc responsables de importantes funciones celulares y procesos fisiológicos. ⁽⁸⁾ La intoxicación por plomo se conoce con el nombre de saturnismo o plumbosis y ha sido ampliamente estudiada y referenciada desde la Edad Media donde pintores como Goya presentaron síntomas por el uso de pigmentos con plomo. Los daños más significativos provocado son:

- a. Efectos neurológicos. Los niños son el grupo más susceptible debido a que su barrera hematoencefálica se encuentra todavía en desarrollo, el daño

ocasionado es dependiente de la concentración de plomo alcanzada;⁽⁵⁾ a dosis más bajas (<10 µg/dL en sangre) destaca dificultades en el aprendizaje y en el lenguaje, mientras que por encima de ese umbral aparecen problemas psicomotrices, de comportamiento y de audición.⁽⁵⁾⁽⁷⁾⁽⁹⁾ Por otra parte, en adultos, lo más frecuente son problemas en la conducta, fatiga y falta de concentración.⁽⁵⁾⁽⁹⁾ La complicación más grave y con peor pronóstico tanto en niños como en adultos es la encefalopatía, que evoluciona desde alucinaciones, confusión y delirio hasta el coma y la muerte.⁽¹⁰⁾

- b. Efectos hematológicos. La inhibición de la ferroquelasa (por complejación a su grupo -SH) en la síntesis del grupo hemo provoca una disminución en la producción de hemoglobina y la reducción de la vida media de los eritrocitos que desencadena en anemia hemolítica grave.⁽⁶⁾⁽⁷⁾

4.4 Quelatoterapia

La quelatoterapia ha resultado ser efectiva para disminuir los niveles altos de plomo en sangre, sin embargo no es capaz de prevenir los daños cognitivos producidos a bajas exposiciones.⁽⁵⁾ De manera general, está indicada cuando las concentraciones de plomo en sangre superan los 45 µg/dL, debido a que, a concentraciones menores, el riesgo de los efectos secundarios producidos por el tratamiento y por la movilización del plomo de los depósitos superan al beneficio producido por la medicación.⁽⁵⁾⁽¹¹⁾

Los tres agentes quelantes más utilizados son los siguientes:

1. *Dimercaprol* (BAL, British antilewisite, 2,3-Dimercaptopropanol). Es el tratamiento de elección en caso de encefalopatía, ya que puede atravesar la barrera hematoencefálica.⁽⁵⁾

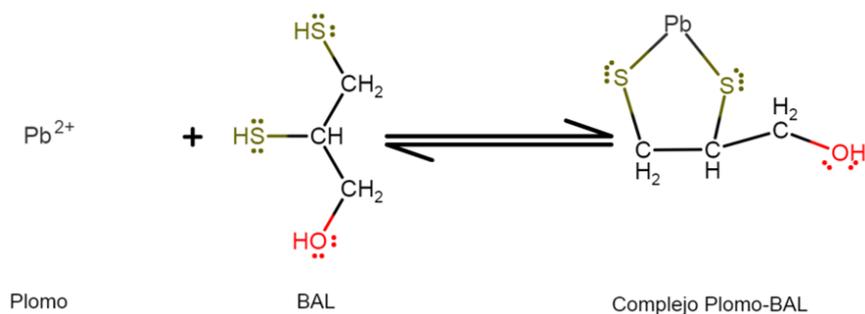


Figura 3. Complejación del agente quelante BAL en la intoxicación por plomo.

2. *EDTA Calcio* (edetato de calcio disódico, CaNa_2Y). Es el utilizado en situaciones de emergencia (los niveles de plomo son mayores a $80 \mu\text{g/dL}$) de manera inmediata pues resulta muy efectivo atrapando el plomo en sangre⁽⁶⁾, sin embargo provoca la movilización de los depósitos al cerebro por lo que no debe administrarse en monoterapia, sino en conjunto con el dimercaprol.⁽¹²⁾⁽¹³⁾

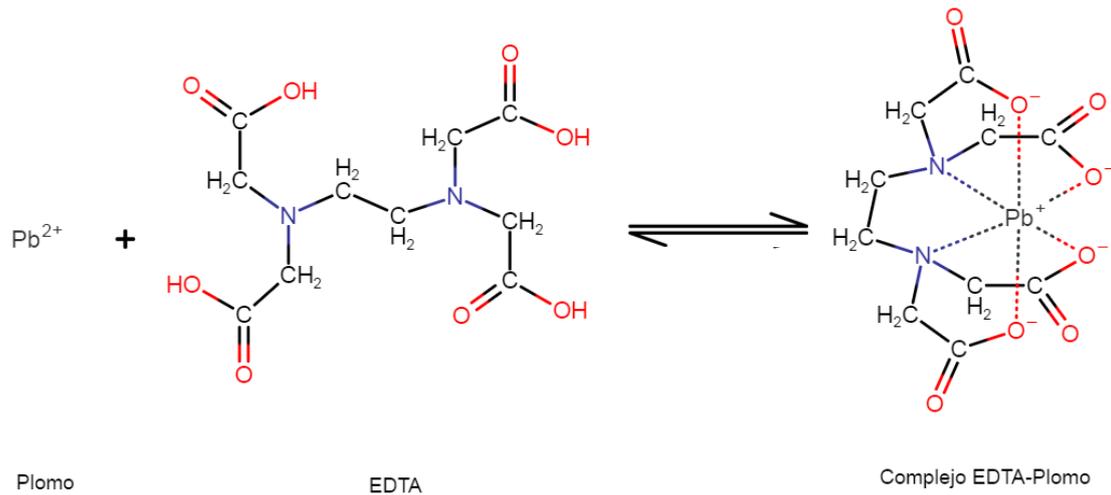


Figura 4. Complejación del agente quelante EDTA en la intoxicación por plomo.

3. *DMSA* (ácido dimercaptosuccínico). Su uso más frecuente es en cuadros asintomáticos o en intoxicaciones que no resultan graves. Actualmente ha desplazado al EDTA en el tratamiento pues es capaz de complejarse con el plomo que se encuentra en los tejidos (pulmones, piel, hígado y cerebro) sin afectar al que se encuentra en el hueso, evitando así su redistribución.⁽⁵⁾⁽¹³⁾

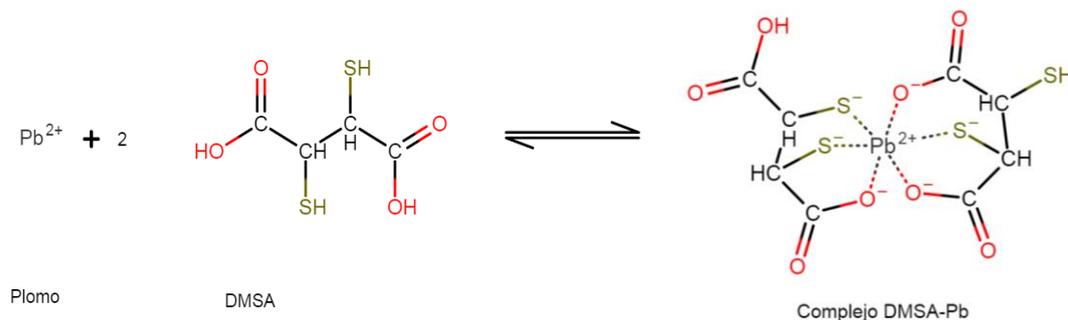
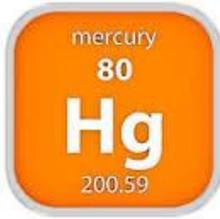


Figura 5. Complejación del agente quelante DMSA en la intoxicación por plomo.

5. Mercurio

5.1 Fuentes, compuestos principales, vías de penetración y toxicidad.



El mercurio es el único metal líquido a temperatura ambiente y que se encuentra ampliamente extendido en el planeta debido tanto a sus fuentes naturales (rocas y sedimentos) como antropogénicas (combustibles fósiles y actividades industriales).⁽¹⁴⁾ Su distribución por el mismo se puede observar en su ciclo biogeoquímico, representado en la figura 6, donde vemos como se encuentra presente en todos los medios y afecta a diferentes tipos de organismos.

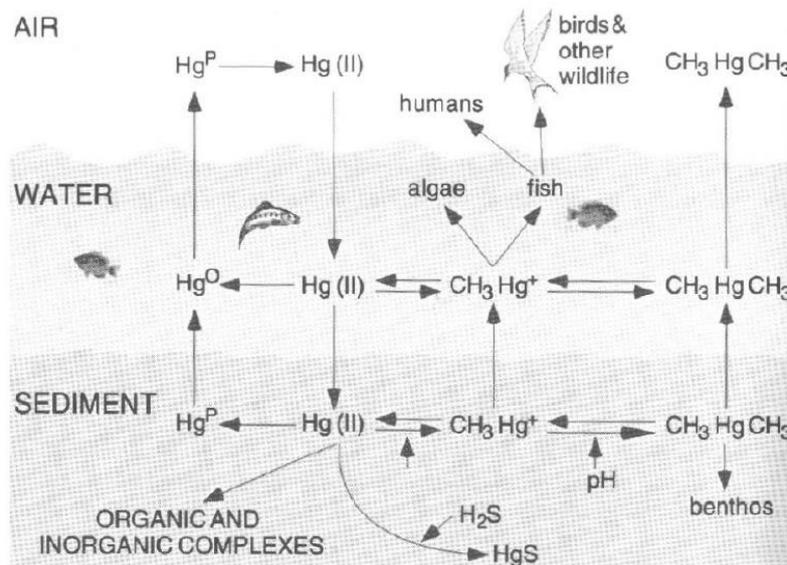


Figura 6. Ciclo biogeoquímico del mercurio.

Sus especies químicas difieren tanto en su comportamiento biológico, farmacocinética y toxicidad producida en el organismo;⁽¹⁵⁾

Mercurio inorgánico. Las especies más importantes son el mercurio elemental o metálico (Hg^0) y las sales resultantes de su unión a otros compuestos inorgánicos.⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾

1. *Mercurio elemental.* La mayoría penetra en el organismo a través de la inhalación de sus vapores, ya que el metal presenta una presión de vapor elevada, puesto que su absorción gastrointestinal y dérmica no son significativas. Una vez que el

metal se encuentra en la sangre, su alta liposolubilidad le permite atravesar la barrera hematoencefálica (así como la placentaria) y depositarse en el cerebro, también afecta a otros órganos en menor medida como la piel, los músculos y el páncreas. ⁽¹⁵⁾

2. *Sales inorgánicas de mercurio.* A diferencia del mercurio elemental, éstas principalmente se absorben a través de la mucosa intestinal y la piel ⁽¹⁹⁾. Su baja liposolubilidad no les permite atravesar la barrera hematoencefálica, su principal órgano diana es el riñón. ^{(15) (17)}

Las fuentes más comunes de intoxicación por mercurio inorgánico son las actividades ocupacionales que utilizan mercurio y la ingestión accidental de pilas alcalinas por parte los niños. ⁽¹⁴⁾

La toxicidad producida se basa en su capacidad para alterar las estructura terciaria y cuaternaria de las proteínas por su afinidad a los grupos -SH y -SeH de las mismas. ⁽¹⁵⁾ Los daños más significativos en el caso de las sales mercuriales son necrosis en el tejido, diarreas sangrantes, quemaduras y dermatitis debido a su corrosividad y daños en los túbulos renales que pueden desencadenar en insuficiencia renal. ⁽¹⁵⁾ Por su parte, el mercurio elemental, produce bronquitis e insuficiencia respiratoria y daños en el SNC que cursa con temblores, pérdida de memoria, problemas de comportamiento e insomnio. Este cuadro se conoce como eretismo mercurial y fue ampliamente estudiado en lo que se conocía como la enfermedad de "los sombrereros locos" debido a que estos utilizaban el mercurio para limpiar sus sombreros y manifestaban los síntomas característicos de la intoxicación. ⁽¹⁴⁾

Mercurio orgánico. Especies resultantes de la unión del mercurio a átomos del carbono, siendo la más importante en las intoxicaciones el metilmercurio $[\text{CH}_3\text{Hg}]^+$. Son los más tóxicos debido a que pueden atravesar la barrera hematoencefálica y concentrarse en el SNC. ⁽¹⁵⁾

Sus principales vías de absorción son a través de la inhalación, del tracto gastrointestinal y la piel. En la sangre se concentra en los eritrocitos y se va

distribuyendo lentamente a todos los tejidos, particularmente al cerebro, hígado y riñón. ⁽¹⁶⁾

La principal fuente de exposición es la ingestión de pescado contaminado, entre los que destacan los peces carnívoros oceánicos (pez espada, atún). Estos peces bioacumulan el mercurio y han desarrollado la capacidad de tolerar concentraciones elevadas de metilmercurio, pero que, para los humanos al ingerirlo, resultan tóxicas. Esta intoxicación se conoce como enfermedad de Minamata debido al envenenamiento masivo por metilmercurio que ocurrió en esta ciudad japonesa por un vertido de origen industrial. ⁽¹⁷⁾ Este proceso se conoce como biotransformación y ocurre de la siguiente manera;

El mercurio elemental (Hg^0) procedente de la contaminación es transformado por las bacterias (como la *Pseudomonas*) al catión mercurio (Hg^{2+}), éste, a través de la lluvia, entra en el agua y es aquí donde mediante la cadena trófica marina se convierte en mercurio orgánico, mucho más tóxico para los seres humanos. ⁽¹⁸⁾

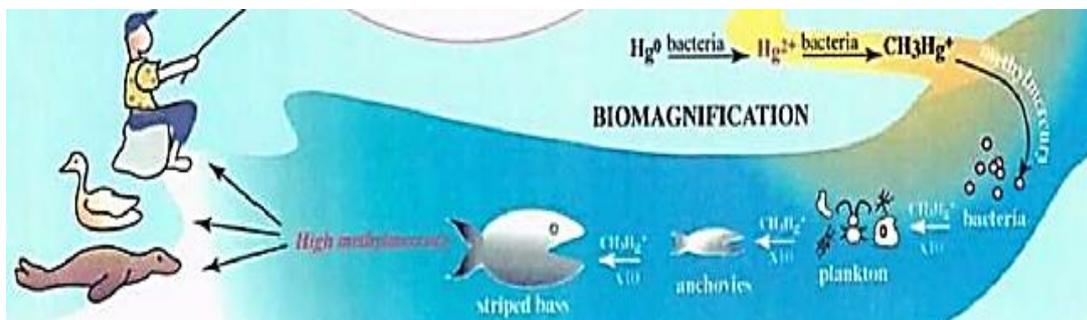


Figura 7. Transformación del mercurio elemental a mercurio orgánico a través de la cadena

El mercurio se caracteriza por bioacumularse en los organismos, lo que hace difícil su eliminación.

Su mecanismo de toxicidad se basa en su unión a los grupos -SH de las proteínas y en su capacidad de inhibición de la transcripción del ADN y de la síntesis de proteínas. ⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾.

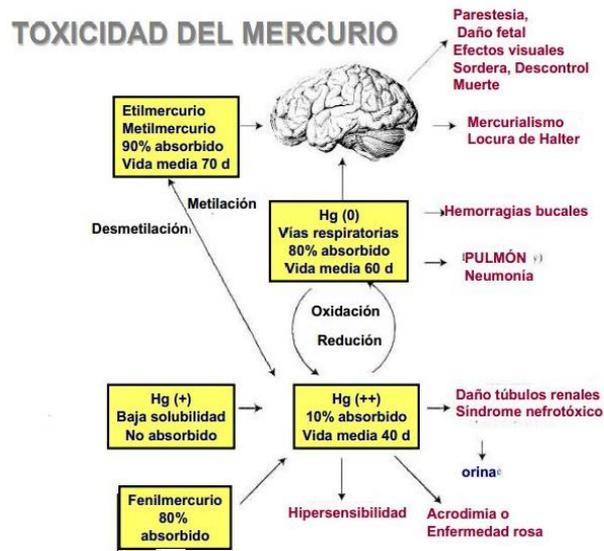


Figura 8. Toxicidad del mercurio

El SNC es el más afectado por la intoxicación; su cuadro clínico comienza con síntomas no específicos (parestesia, problemas de visión y malestar general) que coincide con el período de latencia que puede llegar a durar meses, posteriormente se produce la destrucción de las células neuronales provocando los efectos irreversibles como ataxia y déficits cognitivos. ^{(14) (15)}

5.2 Quelatoterapia

La elección del agente quelante para el tratamiento depende del tipo de mercurio que haya causado la intoxicación, así como el cuadro clínico y la gravedad que presenta el paciente. Se utilizan moléculas con átomos dadores de electrones como el azufre pues el mercurio es un ácido blando y tiene afinidad por las bases blandas.

En un principio el agente más usado fue el BAL, pero ha quedado en desuso debido a que, al tratarse del mercurio orgánico, se demostró que forma un complejo altamente liposoluble, que aumenta la concentración del metal en el cerebro. ⁽²⁰⁾ Actualmente los más usados son el DMPS (Dimercapto-propano-sulfonato) y el DMSA. Ambos han demostrado ser eficaces disminuyendo los niveles en sangre y en los tejidos, tanto de mercurio inorgánico como orgánico, provocando pocos efectos adversos (reacciones cutáneas poco comunes). Normalmente el DMPS se reserva para los casos más graves (su administración intravenosa se utiliza como terapia de urgencia) y el DMSA en casos de intoxicación por mercurio orgánico. ^{(15) (21)}

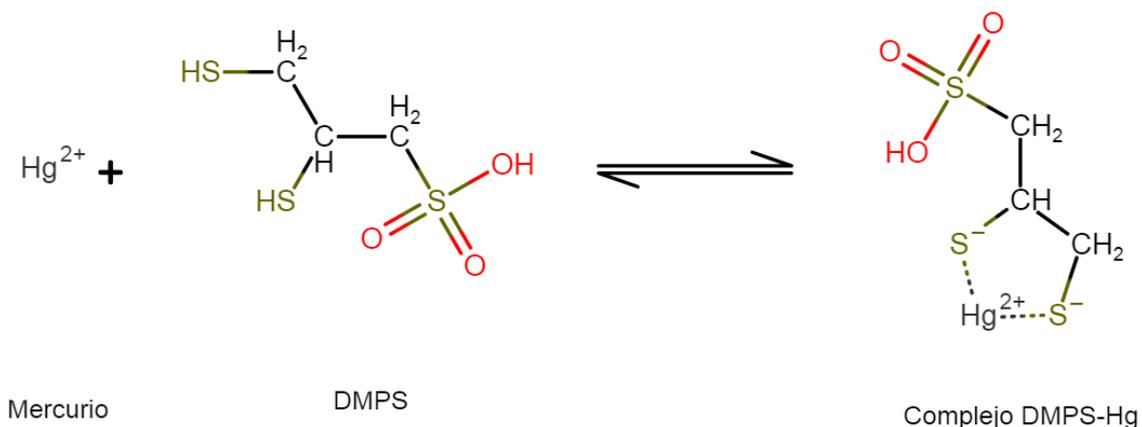
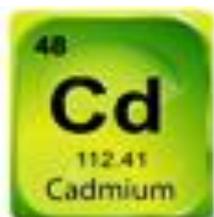


Figura 9. Complejación del agente quelante DMPS en la intoxicación por mercurio.

6. Cadmio

6.1 Fuentes, compuestos principales y vías de penetración.



El Cadmio es considerado uno de los metales más perjudiciales para el medio ambiente y más carcinogénico para el ser humano.⁽²²⁾ Se encuentra, de manera general, en estado de oxidación +2 asociado a otros elementos formando complejos como el óxido de cadmio (CdO), sulfato de cadmio (CdSO₄) y cloruro de cadmio (CdCl₂).^{(23) (24)}

La principal fuente de exposición al metal es el consumo de tabaco, la gran capacidad fijadora del cadmio del suelo de las hojas de la planta y la alta tasa de absorción respiratoria en el organismo (5-50%) provoca que los fumadores tengan 4 veces más cantidad de metal en la sangre que los no fumadores.^{(24) (26)}

Otro origen importante es la ingestión de alimentos contaminados por la presencia de cadmio en el agua y en el suelo procedente de la producción de baterías, plásticos y pigmentos y las actividades mineras y de combustión.⁽²⁵⁾ La tasa de absorción gastrointestinal del metal es de entre un 2-6%, que puede llegar a doblarse en casos de deficiencias de otros metales esenciales como el zinc y el hierro.^{(24) (26)}

6.2 Toxicidad

Una vez que el cadmio se encuentra en el organismo, éste se une a la metalotioneína, una proteína endógena que transporta al metal a los túbulos renales para evitar que los iones de cadmio queden libres. Cuando la concentración del metal es superior a la capacidad de síntesis de la proteína, se produce daño en las células tubulares y se originan los efectos tóxicos.⁽²⁷⁾

Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para desplazar a otros iones, como el zinc o el magnesio, así como su unión a los grupos SH de diferentes proteínas endógenas, alterando los procesos fisiológicos en los que se ven involucrados. También interfiere en la actividad reparadora del ADN, en la síntesis del grupo hemo y en el funcionamiento de las mitocondrias que provoca apoptosis celular.^{(24) (28)}

Los órganos más afectados por la intoxicación son el hígado y el riñón ya que comparten hasta el 50% del total de la concentración total de cadmio en el organismo. También provoca insuficiencia respiratoria, problemas gastrointestinales, enfermedades óseas (osteoporosis y osteomalacia) y anemia hemolítica.^{(24) (26)} Además, se ha relacionado la presencia de cadmio con distintos tipos de cáncer, como el de próstata, páncreas y pulmón.⁽²⁹⁾

6.3 Quelatoterapia

El uso de quelatoterapia en la intoxicación por cadmio ha sido objeto de discrepancia entre la literatura y la práctica clínica debido a la falta de resultados positivos en humanos.⁽²⁴⁾

Así, el uso de agentes quelantes ha estado contraindicado debido a que aumenta el daño tubular ya que el complejo que forman con el cadmio es nefrotóxico. Además, no existían evidencias de que eliminaran cantidades significativas del metal.^{(30) (31) (32)}

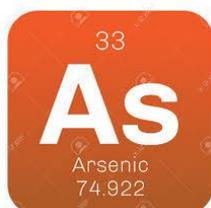
Sin embargo, en la práctica el EDTA se sigue utilizando debido a su seguridad y eficacia en el tratamiento de intoxicaciones por metales. Actualmente, recientes estudios lo avalan como tratamiento eficaz para reducir los niveles de cadmio en sangre,

aumentar su excreción urinaria y disminuir los daños causados en los pacientes tratados.

(33) (34)

7. Arsénico

7.1 Fuentes, compuestos principales, vías de penetración y toxicidad.



La contaminación del arsénico es considerada uno de los problemas más graves de la salud ambiental mundial. ⁽³⁵⁾ Atendiendo a su toxicidad y a su comportamiento biológico en el ser humano se puede clasificar en tres grandes grupos; los compuestos inorgánicos, los compuestos orgánicos y las arsinas. ⁽³⁷⁾

Arsénico inorgánico. Existen dos grupos principales; las especies trivalentes (As^{+3}) como el trióxido de arsénico o arsénico blanco (As_2O_3) y las pentavalentes (As^{+5}) como el ácido arsénico (H_3AsO_4). Son las especies más tóxicas, en especial las trivalentes, ya que son más solubles y se absorben con mayor rapidez. ⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾

Las principales fuentes de contaminación son el consumo de agua contaminada, el uso de medicamentos que contienen arsénico y las intoxicaciones ocupacionales. ⁽³⁸⁾



Figura 10. Fuentes de exposición al arsénico

Estos compuestos se absorben casi totalmente por ingestión e inhalación, sobretodo el de los compuestos trivalentes ($\approx 100\%$). La absorción dérmica es otra vía de entrada, aunque menos significativa. ⁽³⁷⁾

Una vez que el arsénico inorgánico llega al organismo, éste sufre una transformación a arsénico orgánico como arsenato de metilo (MMA) y arsenato de dimetilo (DMA) lo cual facilita su excreción a través de la orina. Ocurre de la siguiente manera: ⁽³⁷⁾

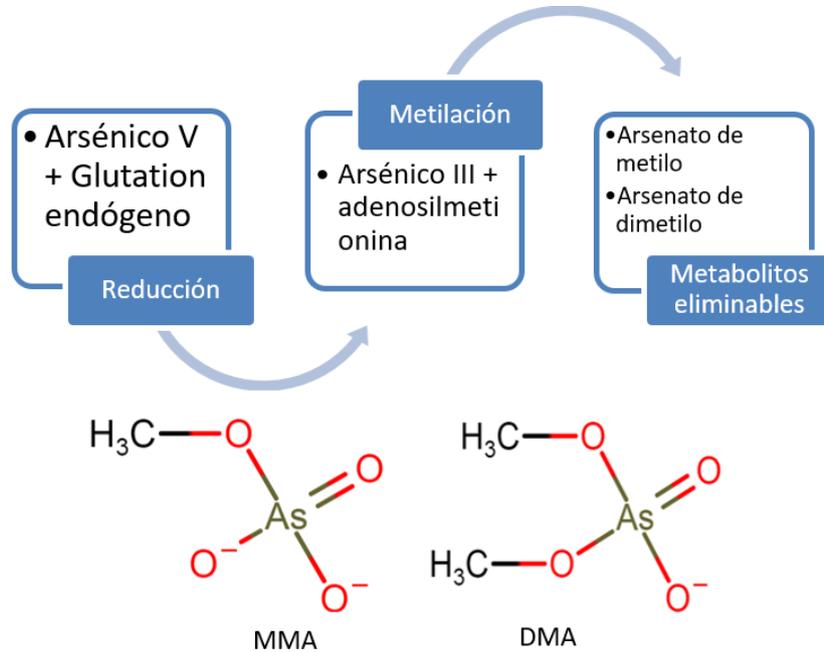


Figura 11. Biotransformación del arsénico.

Su mecanismo de acción se basa en su capacidad para unirse a los grupos -SH de las moléculas endógenas, afectando a su estructura, interfiriendo en múltiples vías metabólicas y provocando citotoxicidad (apoptosis, proliferación excesiva) y genotoxicidad (afectación del ADN). ⁽³⁹⁾ Los síntomas más relevantes son; dermatitis, insuficiencia respiratoria y diarreas según la vía de exposición, afectación del SNC (temblores, ataxia, neuropatía) y anemia aplásica. ^{(37) (40)}

Arsénico orgánico. Compuestos que utilizan en la industria como el ácido cacodílico ((CH₃)₂AsOOH) o que se sintetizan en el interior de los organismos como la arsenobetaina (C₅H₁₁AsO₂, pescado). Son especies mucho menos tóxicas ya que se excretan rápidamente a través de la orina. ^{(36) (37)}

Su principal fuente de exposición es a través del consumo de pescado. Su mecanismo de toxicidad es similar a la del arsénico inorgánico, ^{(40) (37)} aunque recientes estudios in vivo señalan que pueden actuar como promotores de tumores. ⁽⁴¹⁾

Arsina y derivados. Gas de tricloruro de arsénico (AsH_3) que se utiliza en la síntesis orgánica y en la industria electrónica. Es un potente veneno hematológico. Su toxicidad se debe a su capacidad para destruir el contenido de glutatión de los glóbulos rojos que provoca anemia hemolítica aguda y depresión medular. ^{(37) (40)}

7.2 Quelatoterapia

Hasta los años 80, el tratamiento de elección ha sido el BAL (dimercaprol) debido a su alta eficacia. Sin embargo, ha caído en desuso por sus elevados efectos adversos y por la mayor efectividad (eliminan hasta 30 veces más de arsénico) y menores efectos secundarios de los agentes quelantes DMSA y DMPS. ^{(37) (42)}

Actualmente, el tratamiento que da mejores resultados es la combinación de los agentes quelantes (DMSA) y (DMPS) con antioxidantes como la vitamina A y E, la taurina o la melatonina. Estas moléculas permiten captar los radicales producidos por el metal en su intoxicación evitando así el daño celular. Además, mejoran la sintomatología clínica y restauran los antioxidantes endógenos producidos. ^{(42) (43)}

8. Conclusión

El uso de la quelatoterapia en el tratamiento por metales pesados en terapéutica está en continuo cambio. Lo que empezó siendo como una monoterapia usando el EDTA, el quelante por excelencia, ahora ha sido desplazado por otros más seguros y eficaces como el DMPS y el DMSA. Aún así, los efectos adversos de los agentes quelantes muchas veces no justifican su uso, por ello todavía se sigue investigando para mejorar sus formulaciones y administración. De esta manera, como hemos visto en el tratamiento de la intoxicación por arsénico, se está empezando a administrar los fármacos junto a otros agentes que mejoren la sintomatología del paciente.

Además, en algunas situaciones, la quelación está totalmente contraindicada, como, por ejemplo, cuando existen grandes depósitos del metal en los tejidos, pues producen un aumento de su concentración en la sangre y con ello una nueva intoxicación. Por ello, es necesario optimizar su manera de atrapar al metal en los tejidos o en lugares de difícil acceso como el cerebro.

9. Bibliografía (reglas de Vancouver)

1. George Kazantzis. Diagnosis and treatment of metal poisoning-general . In:Lars Friberg, F.Nordberg, Velimiiir B.Vouk, editores. Handbook of the toxicology of metals, Volume I. Chapter 13.Amsterdam: Elsevier Science publishers; 1986.p.294-318.
2. Järup L. Hazards of heavy metal contamination. Brit Med Bull;2003.p.167-182.
3. Robert R.Crichton. Metal toxicity-An Introduction. In: Robert R. Crihton, Roberta J.Ward, Robert C.Hider, editores. Metal Chelation in Medicine. Chapter 1. Cambridge: Royal Society of Chemistry;2016.p.1-24.
4. Paul M.Wax. Use of Chelation in American Health Care. American College of Medical Toxicology; 2013.p.303-307.
5. Gracia RC, Snodgrass WR. Lead toxicity and chelation therapy. American Journal of Health-System-Pharmacy;2007.p.46-50.
- 6.Kenzaburo Tsuchiya.Lead.In: Lars Friberg, Gunnar F.Nordberg, Velimir B.Vouk,editores.Handbook on the toxicology of metals,Volume II.Chapter 14.Amsterdam:Elsevier Science publishers;1986.p.298-353.
7. Nordberg G, Langard S, Sunderman FW, Mager Stellman J, Osinsky D, Markkanen P, et al. Metales: propiedades químicas y toxicidad. Enciclopedia de salud y Seguridad en el Trabajo;2001.p.39-41.
8. Bradberry S, Sally M. Metals (cobalt,cooper,lead,mercury).Medicine. Volume IV. Issue 3;2016.p.182-184.
9. Goldstein G.W. Evidence that lead acts as a calcium substitute in second metabolism. Neurotoxicology;1993.p.97-102.
10. Kumar S., Jain S., Aggarwal C.S., and Ahuja G.K. Encephalopathy due to inorganic lead exposure in an adult. Japanese Journal of Medicine. Volume 26;1987.p.253-254.
11. I.Grasso, M.Blattner, T.Short et al. Severe systemic lead toxicity resulting from extra-articular retained shrapnel presenting as jaundice and hepatitis: a case report and review of the literature. Military Medicine. Volume 182. Issue 3; 2017.p.1843-1848.
12. G.Lamas, A.Navas-Acien, D.Mark et al. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of chelation therapy. Journal of the American College of Cardiology. Volume 67; 2016.p.2415.
13. Y.Cao, M.Skaug, O. Andersen et al. Chelation therapy in intoxications with mercury, lead and copper. Journal of Trace Elements in Medicine and Biology. Volume 31; 2015.p.188-192.
14. Manuel Reppeto, M^aLuisa Soria.Estado actual de la toxicología del mercurio. En:

Manuel Repetto, editor. Toxicología avanzada. Capítulo 9. Madrid: Ediciones Díaz Santos; 1995. p. 359-391.

15. R. Bernhoft. Mercury toxicity and treatment. *Journal of Environmental and Public Health*; 2012. p. 1-9.
16. Mathias Berlin. Mercury. In: Lars Friberg, Gunnar F. Nordberg, Velimir B. Vouk, editores. *Handbook on the toxicology of metals, Volume II. Chapter 16.* Amsterdam: Elsevier Science publishers; 1986. p. 387-445.
17. Environmental Health Department, Ministry of the Environment, Minimata Disease: The History and Measures, Ministry of the Environment, Government of Japan, Tokyo; 2002.
18. Schaefer, J. K.; Yagi, J.; Reinfelder et al. Role of the bacterial organomercury lyase (MerB) in controlling methylmercury accumulation in mercury-contaminated natural waters. *Environ. Sci. Technol*; 2004. p. 4304-4311.
19. Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Critical Reviews in Toxicology*; 2006. p. 609-662.
20. S. Flora, V. Pachauri. Chelation in metal intoxication. *Journal of Environmental research and public health*; 2010. p. 2772-2773.
21. R. Guan, H. Dai. Chelation Therapy for Mercury Poisoning. *Biochemistry Insights*; 2009. p. 63-66.
22. H. Baba, K. Tsuneyama, M. Yazaki et al. The liver in itai-itai disease (chronic cadmium poisoning): pathological features and metallothionein expression. *Modern Pathology*; 2013. p. 1288-34.
23. K. Hans Wedepohl. The composition of the continental crust. *Geochimica et Cosmochimica Acta*, vol 59; 1995. p. 1217-32.
24. Lars Friberg, Tord Kjellstrom and Gunnar F. Nordberg. Cadmium. In: Lars Friberg, F. Nordberg, Velimir B. Vouk, editores. *Handbook of the toxicology of metals, Volume II. Chapter 7.* Amsterdam: Elsevier Science publishers; 1986. p. 130-184.
25. S. Flora, Megha Mittal, Ashish Mehta. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian Journal Medical Research*; 2008. p. 501-523.
26. Obaid Faroon, Annete Ashizawa et al. Toxicological profile for Cadmium. Agency for toxic substances and disease registry; 2008. p. 2-8.
27. Bernard A. Renal dysfunction induced by cadmium: Biomarkers of critical effects. *Biometals*; 2004. p. 267-94.
28. M. Valko, H. Morris and M. T. Cronin. Metals toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*; 2005. vol. 12. p. 1161-1208.
29. Esther García, Marina Pollan et al. Cadmium exposure and cancer mortality in

- prospective cohort: the strong heart study. *Environmental Health Perspectives*;2014.vol.122.p.1-9.
30. M. Blanusa, V.M. Varnai, M. Piasek and K Kostial. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Current Medicinal Chemistry*;2005.vol.12.p.2771-2794.
 31. Dalhamn T, Friberg L. Dimercaprol in chronic cadmium poisoning. *Acta Pharmacol Toxicol*; 1955.p.68-71.
 32. A. Gilman, F.S. Philips, R.P. Allen et al. The treatment of acute cadmium intoxication in rabbits with 2,3-dimercaptopropanol (BAL) and other mercaptans. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*;1946.p.85-101.
 33. H.Gil, E. Kang, K. Lee et al. Effect of glutathione on the cadmium chelation of EDTA in a patient with cadmium intoxication. *Human & experimental toxicology*;2011.p.79-83.
 34. F. Bamonti, A. Fulgenzi, C. Novembrino et al. Metal chelation therapy in rheumatoid arthritis: a case report. *Biometals*; 2011.p.1093-1098
 35. USEPA. National Primary Drinking Water Regulations: Arsenic and Clarifications to Compliance and New Source Contaminants Monitoring. *Federal Register*; 2001. vol.40.p. 141–142.
 36. B. K. Mandal and K. T. Suzuki. Arsenic round the world. *Talanta*;2002.vol.58, no.1, pp. 201–235.
 37. Noburu Ishinishi, Kenzaburo Tsuchiya, Marie Vahter. Arsenic. In:Lars Friberg, F.Nordberg,Velimiir B.Vouk, editores. *Handbook of the toxicology of metals, Volume II. Chapter 3*.Amsterdam: Elsevier Science publishers;1986.p.43-83.
 38. Blejer HP, Wagner W. Inorganic arsenic - ambient level approach to the control of occupational carcinogenic exposures. *Ann New York Acad Science*;1976.p.179-86.
 39. Flora, S.J.S. Arsenic induced oxidative stress and its reversibility following combined administration of N-acetylcysteine and meso-2,3-dimercaptosuccinic acid in rats. *Exp. Pharmacol. Physiol*;1999.p.865-869.
 40. Marie E. Vahter.Arsenic. In: Thomas W.Clarkson, Lars Frieberg , Polly R. Sager, editores. *Biological Monitoring of Toxic Metals*. New York: Plenum Press; 1988.p.303-336.
 41. Wang, Y.P.; Zhu, H.G.; Zhang, Z.Y. Preliminary study on arsenic trioxide induced cell apoptosis. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*;2002.p.343-345.
 42. G. Flora. Arsenic toxicity and possible tretment strategies: some recent advancement. *Current Trends in Biotechnology and Pharmacy*; 2012;p.280-89.

43. Flora, S.J.S. Bhadauria, S.Kannan, G.M.Singh, N. Arsenic induced oxidative stress and the role of antioxidant supplementation during chelation: A review. *Journal of Environmental Biology*; 2007.p.333-347.