



Universidad
de La Laguna



Facultad de Farmacia
UNIVERSIDAD LA LAGUNA

QUELATOTERAPIAS PARA LA REMOCIÓN DE METALES PESADOS

TRABAJO FIN DE GRADO

GRADO EN FARMACIA

Curso académico: 18 - 19

Autor: Karim Jesús Ait-M'Bark Gil

Tutora: Rita Hernández Molina

Área de conocimiento: Química inorgánica

Facultad: Ciencias de la salud – Sección de Farmacia

INDICE

1. RESUMEN.....	1
1.1. Abstract.....	1
2. LISTADO DE ABREVIATURAS	2
3. INTRODUCCION.....	2
4. OBJETIVOS.....	4
5. CADMIO.....	4
5.1. Características del Cd como contaminante ambiental.....	4
5.2. Toxicidad del Cd.....	5
5.3. Manifestaciones clínicas del Cd.....	6
5.4. Quelatoterapia del Cd.....	6
6. ARSENICO.....	7
6.1. Características del As como contaminante ambiental.....	7
6.2. Toxicidad del As.....	7
6.3. Metabolismo del As.....	7
6.4. Manifestaciones clínicas del As.....	8
6.5. Quelatoterapia del As.....	8
7. PLOMO.....	9
7.1. Características del Pb como contaminante ambiental.....	9
7.2. Toxicidad del Pb.....	9
7.3. Manifestaciones clínicas del Pb.....	11
7.4. Quelatoterapia del Pb.....	11
8. MERCURIO.....	11
8.1. Características del Hg como contaminante ambiental.....	11
8.2. Toxicidad del Hg.....	12
8.3. Manifestaciones clínicas del Hg.....	14
8.4. Quelatoterapia del Hg.....	15
9. CONCLUSION.....	15
10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	16

1. RESUMEN

Los metales pesados son tóxicos no biodegradables, por lo que es vital evitar su introducción al entorno a través de vertidos contaminados. En este caso, enfocamos el estudio en los siguientes metales pesados: arsénico, plomo, cadmio y mercurio. Teniendo en cuenta, el tipo de compuesto, y sus solubilidades que determina su toxicocinética, y por tanto sus posibilidades de alcanzar sus órganos dianas.

Han demostrado ser nefrotóxicos, y sus toxicidades suelen tener como base principal enlazarse a los grupos sulfhidrilos presentes en diversas proteínas esenciales para las células, por lo que se inhiben sus funciones normales.

Por tanto, esta revisión bibliográfica se ha redactado con el fin de proporcionar una comprensión de los mecanismos de acción causados por los metales pesados para provocar su toxicidad. Con el siguiente objetivo de desarrollar estrategias terapéuticas para disminuir la exposición a estos metales, así como para identificar agentes quelantes siendo estos los más usados: EDTA, BAL, CaNa₂EDTA, DMSA y DMPS que forman complejos con los metales pesados denominados quelatos, y que contribuyen a disminuir tanto sus efectos nocivos como facilitar su eliminación dentro del cuerpo de los organismos vivos.

1.1 Abstract

Heavy metals are toxic and non-biodegradable, which is why it is vital to avoid their introduction to the environment through polluted discharges. In this case, the focus of our study is in the following heavy metals: arsenic, lead, cadmium and mercury. We are taking into account the type of the compound and its solubilities. They determine the compound's toxicokinetics and therefore the possibilities to reach its target organs.

Heavy metals have proven to be nephrotoxic. Their toxicities are usually based on binding to the sulfhydryl groups present in various proteins, which are essential for cells. This is how their normal functions are inhibited.

Therefore, this literature review has been made in order to provide a clearer understanding of the mechanisms of action caused by heavy metals and how these mechanisms provoke their toxicity. The objective is to develop therapeutic approaches to reduce the exposure to these metals as well as to identify chelating agents, the following being the most used: EDTA, BAL, CaNa₂EDTA, DMSA and DMPS. They form compounds with the mentioned heavy metals and are called chelates. Chelating agents contribute to reducing both the harmful effects of heavy metals and facilitating their elimination from the body of living organisms.

2. LISTADO DE ABREVIATURAS

- ✓ EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético; edetato de calcio disódico (forma quelante).
- ✓ CaNa_2EDTA : Ácido Etilen Diamino Tetraacético Calcio Disódico.
- ✓ DMSA: Ácido 2,3-dimercaptosuccínico.
- ✓ BAL: 2,3-dimercaptopropanol.
- ✓ DMSA: Ácido 2,3-dimercaptosuccínico.
- ✓ MiADMSA: Monoisoamil éster de DMSA.
- ✓ DPCN: D-penicilamina.
- ✓ DMPS: Ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico.
- ✓ GSH: Glutati6n.
- ✓ GSSG: Glutati6n disulfuro.
- ✓ CDC: Centro de Prevenci6n y Control de Enfermedades de Estados Unidos.
- ✓ ROS: Especies reactivas de ox6geno.
- ✓ ADP: Adenos6n difosfato.
- ✓ ATP: Adenos6n trifosfato.
- ✓ As: Ars6nico.
- ✓ Hg: Mercurio.
- ✓ Pb: Plomo.
- ✓ Cd: Cadmio.

3. INTRODUCCION

Los metales pesados se pueden definir como elementos de elevado peso at6mico, potencialmente t6xicos, que se emplean en procesos industriales, tales como el cadmio (Cd), el plomo (Pb), el mercurio (Hg) que, incluso en bajas concentraciones, pueden ser nocivos para las plantas y los animales.¹

Entre sus caracter6sticas m6s comunes cabe destacar: La persistencia, bioacumulaci6n, biotransformaci6n y elevada toxicidad.¹

De hecho, la exposici6n desmedida a metales pesados genera efectos adversos que han sido documentados durante a6os, entre los cuales se puede mencionar, por ejemplo, que la exposici6n excesiva al cadmio (Cd) provoca da6o renal, y a nivel 6seo ocasiona fracturas.²

Por otro lado, una vez que se ha alcanzado niveles t6xicos de alg6n metal pesado en el organismo humano, y que no es remediable la eliminaci6n a trav6s de la quelaci6n natural. Haremos uso de la quelatoterapia, que consiste en el uso de ligandos como f6rmacos para tratar alteraciones relacionadas con la presencia de iones met6licos que surgen de enfermedades o intoxicaciones, que a trav6s de la formaci6n de complejos (ligando- i6n met6lico) denominados quelatos, facilitamos la excreci6n de 6stos en el individuo afectado. Adem6s, nos debemos percatar donde act6a el compuesto t6xico y su tipo de enlace. As6 como verificar mediante una serie de ensayos que realmente genera el efecto deseado en presencia del elemento t6xico en altas cantidades, y comprobar en su evaluaci6n cl6nica la viabilidad de su aplicaci6n y efectividad in vivo.³

A continuación, mostramos cinco agentes quelantes utilizados con mayor frecuencia para el tratamiento de individuos intoxicados con metales pesados y metaloides en la Tabla 1.⁴

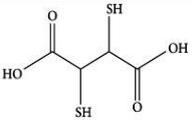
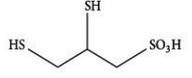
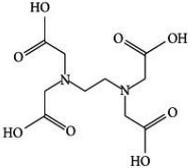
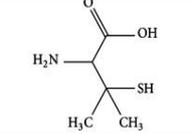
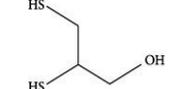
Chemical name (common names, abbreviations)	Structure	Activation metabolism	Coordination (binding) groups	Elements chelated
2,3-bis(sulfanyl)butanedioic acid (Dimercaptosuccinic acid; Succimer; Dimercaptosuccinic acid; DMSA; Suximer; Tin Salt; Succicaptal; Chemet)		Excretion via urine >90% as DMSA—cysteine disulfide conjugates.	Oxygen and sulfhydryl	Lead Arsenic Mercury Cadmium Silver Tin Copper
Sodium 2,3-bis(sulfanyl)propane-1-sulfonate (Sodium Dimercaptopropanesulfonate; DMPS; Unithiol; Dimaval; Unithiol; (+)-DMPS; (-)-DMPS)		84% of IV dose excreted through urine	Oxygen and sulfhydryl	Mercury Arsenic Lead Cadmium Tin Silver Copper Selenium Zinc Magnesium
2-[2-[bis(carboxymethyl)amino]ethyl- (carboxymethyl)amino]acetic acid (Ethylenediaminetetraacetic acid; Edetic acid; EDTA; Edthamil; Endrate; Versene acid; Sequestrol; Titriplex; Havidote; Cheelox; Versene; Calcium Disodium Versenate (edetate calcium disodium injection, USP)		Not metabolized. Excreted unchanged, generally coordinated with a different divalent cation	Oxygen	Lead Cadmium Zinc (Mercury thought to be too strongly bound in tissues to be mobilized, but this is not clinical experience)
(2S)-2-amino-3-methyl-3-sulfanylbutanoic acid (3-Sulfanyl-D-valine; Penicillamine; D-Penicillamine; Cuprimine; Depen; Penicillamine; Mercaptyl; Artamine; Cuprenil; Perdotat; Trolovol)		Rarely excreted unchanged; excreted mainly as disulfides	Oxygen, hydroxyl, sulfhydryl, and amine	Copper (Wilson's disease) Arsenic Zinc Mercury Lead
2,3-bis(sulfanyl)propan-1-ol (Dimercaprol; British Anti-Lewisite; BAL; 2,3-Dimercaptopropanol; Sulfactin; Dicaprol; Dimersol; Antoxol; Panobal; Dithioglycerine; Dithioglycerol)		Excreted unchanged in urine	Sulfhydryl and hydroxyl	Arsenic Gold Mercury Lead (BAL in combination with CaNa ₂ EDTA)

Tabla 1. Visión general de los fármacos quelantes. Información de la Biblioteca Nacional de Medicina de EE. UU. PubChem: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/search/search.cgi>

Por último, un método de quelación es perfectamente selectivo si da como resultado la quelación y posterior eliminación solo del metal deseado en su forma tóxica en una cantidad suficiente. Sin embargo, si un metal esencial está destinado a la quelación o un metal u otro nutriente requerido está sujeto a “captura accidental” y aparece por debajo de un cierto umbral de concentración, puede producirse un daño en el organismo al entrar en un estado de deficiencia⁵. De tal manera que la deficiencia de algunos metales esenciales puede provocar síntomas mal atribuidos a un "envenenamiento por metales" original. A continuación se muestra lo explicado anteriormente (véase Figura 1).⁵

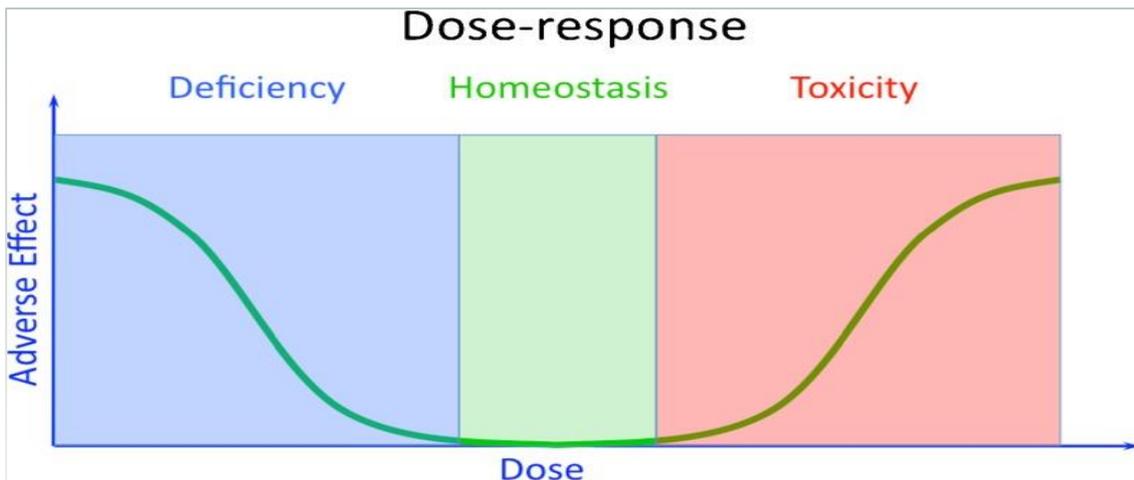


Fig.1: Una curva dosis-respuesta no monotónica. Tanto la deficiencia como el exceso pueden producir un efecto adverso.

4. OBJETIVOS

- Conocer las características de cada metal pesado (As, Cd, Hg, Pb) como contaminante ambiental. Así como, comprender el mecanismo de acción tóxico, y como se manifiesta clínicamente en el individuo afectado.
- Conocer los agentes quelantes empleados en la actualidad así como sus particularidades (estructura química, formas de administración, etc)
- Determinar la quelatoterapia más adecuada según el tipo de metal que cause la intoxicación.

5. Cadmio

5.1. Características del Cd como contaminante ambiental

El cadmio (Cd^{+2}) es actualmente uno de los contaminantes ocupacionales y ambientales más importantes. Se asocia con efectos renales, neurológicos, esqueléticos y otros efectos tóxicos, incluida la toxicidad para la reproducción, la genotoxicidad y la carcinogenicidad.^{6,7}

Se obtiene como subproducto del tratamiento metalúrgico del zinc y del plomo. Además de contaminar el medio ambiente desde su fundición y refinación, contamina también por sus múltiples aplicaciones industriales.^{8,9}

Los principales usos y aplicaciones del cadmio o sus compuestos son:

- Como pigmento en pinturas, esmaltes, plásticos, vidrios.
- En aleación con cobre, aluminio y plata.
- En la producción de pilas de cadmio-níquel.
- Como estabilizador de termoplásticos, como el PVC.

En lo ambiental, el cadmio es un elemento relativamente poco común en la litosfera. Las principales fuentes de contaminación son: la incineración de residuos de madera y carbón, la combustión de aceite y gasolina y las aplicaciones industriales de cadmio.^{8,9}

El cadmio también puede llegar a los vegetales a través del uso de plaguicidas y a las aguas de riego contaminadas. En la carne se acumula mayoritariamente en el riñón, y en el pescado en el hígado. Uno de los episodios más importantes de intoxicación masiva por Cd fue la enfermedad de Ithai-Ithai que se produjo en Japón a finales de la segunda guerra mundial por consumo de arroz y aguas contaminadas.¹⁰

5.2. Toxicidad del Cd

El cadmio se absorbe principalmente a través de la vía respiratoria, y en menor medida lo hace a través de la vía digestiva. Como consecuencia de ello, genera un gran impacto dañino en los órganos internos.¹¹

Una vez absorbido, el cadmio es transportado mediante su unión a las proteínas plasmáticas (albúmina y metalotioneína, MT), o a los eritrocitos, unido a la hemoglobina. En primera instancia, el órgano afectado es el hígado donde se acumula, pero los riñones también están expuestos a la acumulación de Cd a largo plazo. Esto es consecuencia de una fuerte afinidad del cadmio con la proteína MT, formando el complejo Cd- Mt, y que es el responsable de causar daños en las células epiteliales del túbulo proximal. Finalmente el Cd es eliminado del cuerpo con las heces, la bilis y la orina (véase Figura 2).^{12,13,14,15}

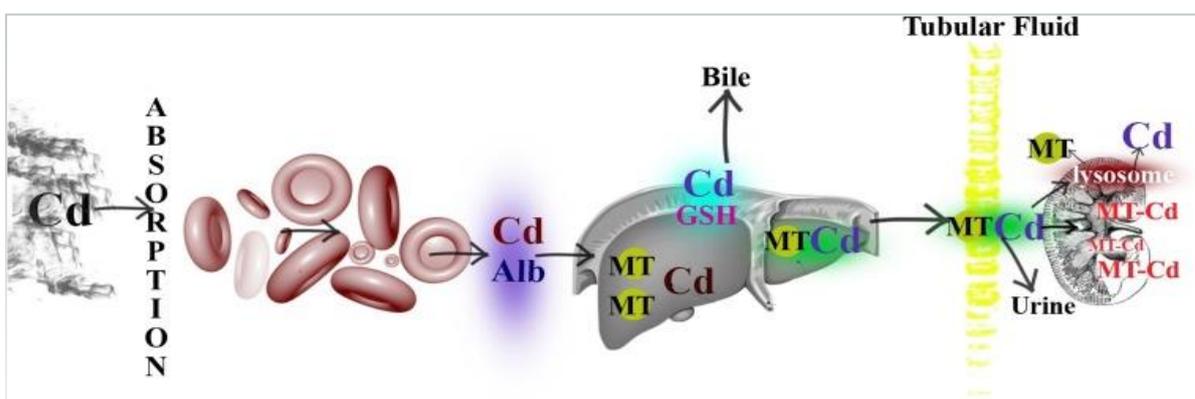


Fig.2: Absorción, distribución y metabolismo del cadmio.

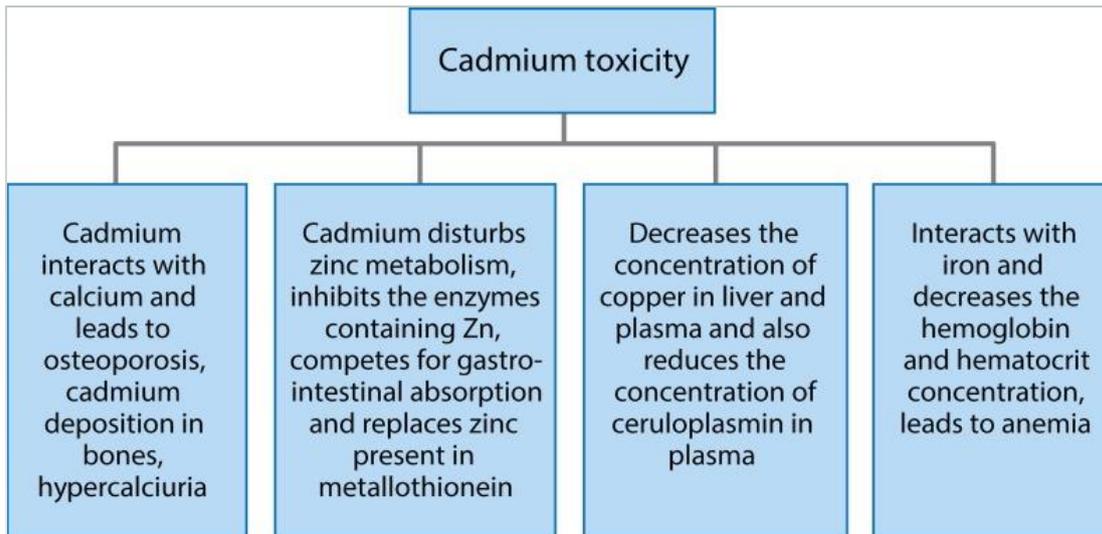


Fig.3: Toxicidad por cadmio en el organismo.¹⁶

5.3. Manifestaciones clínicas del Cd

En la exposición aguda: Si la absorción es digestiva produce alteraciones gastrointestinales como vómitos, diarreas, y si es inhalatoria produce irritación de las vías respiratorias como disnea, tos.^{17,18}

En la exposición crónica: Como patología más relevante destaca la nefropatía cádmica. En caso de que la absorción sea por inhalación, las alteraciones son respiratorias, como rinitis. En casos más avanzados se desarrollan alteraciones óseas.^{17,18}

5.4. Quelatoterapia del Cd

Los quelantes de elección para los casos de intoxicación por cadmio son los siguientes:

En personas que toleran la vía oral se empleará el DMSA, durante la administración de la terapia se debe monitorizar la función renal y realizar análisis de sangre.

En personas que no toleran la vía oral, el agente quelante de elección es el CaNa_2EDTA , que posee un amplio espectro para quelar metales, utilizándose principalmente en el tratamiento de las intoxicaciones por plomo, zinc, mercurio, y cadmio. Se puede administrar por vía endovenosa o intramuscular. Durante la administración del tratamiento se deberá supervisar la función renal y el volumen urinario.^{19,20,21,22}

No se debe usar el BAL, por ser el complejo BAL-Cadmio tóxico.^{19,20,21,22}

6. Arsénico

6.1. Características del As como contaminante ambiental

El As es un metaloide, y por ello forma aleaciones pero también enlaces covalentes con el carbono, hidrógeno y oxígeno. Forma compuestos trivalentes inorgánicos tales como (arsenito de Na), y orgánicos (arsfenamina) y pentavalentes inorgánicos (arseniato de Pb, ácido arsénico). En la naturaleza está ampliamente distribuido en una serie de minerales como compuestos de cobre, níquel y hierro, y sulfuro y óxido de arsénico. En el agua se suele encontrar en forma de arsenato o arsenito, ambas muy hidrosolubles.^{23,24}

Los compuestos del arsénico se han empleado como plaguicidas en la agricultura, en la industria de vidrio y cerámica, y como medicamentos. La combustión de carbón y la fundición de metales son las principales fuentes de arsénico en el aire.^{23,24}

6.2. Toxicidad del As

El arsénico se absorbe por todas las vías con la eficacia suficiente para producir toxicidad aunque la preferente es la vía digestiva con una eficacia superior al 90%. A través de la piel intacta la absorción es escasa aunque se facilita con la irritación que la propia sustancia produce.²⁵

Los mecanismos fundamentales de acción tóxica del arsénico son:

- Interacción con los grupos sulfhidrilos de las proteínas, alterando varias rutas enzimáticas: el arsénico trivalente inhibe el complejo piruvato deshidrogenasa, con disminución de la producción de acetilcoenzima A y de la síntesis de ATP en el ciclo del ácido cítrico.²⁶
- Sustitución del fósforo en varias reacciones bioquímicas: el As pentavalente compite con el fosfato en los sistemas de transporte intracelular y desacopla la fosforilación oxidativa llegando a formar ADP-arsenato en lugar de ATP.²⁷

6.3. Metabolismo del As

El arsénico es rápidamente absorbido por el tracto digestivo (As III y As V). El arsénico en el estado V de oxidación se reduce a III, seguido de la metilación con SAM (S-adenosilmetionina) en presencia de GSH. Esto conduce a productos menos tóxicos tales como DMA y MMA, que se excretan principalmente con la orina. Este es un proceso de desintoxicación; sin embargo, en esta vía, pueden surgir intermedios reactivos como MMA III y DMA III, que pueden tener efectos genotóxicos (véase Figura 4).^{28,29,30,31}

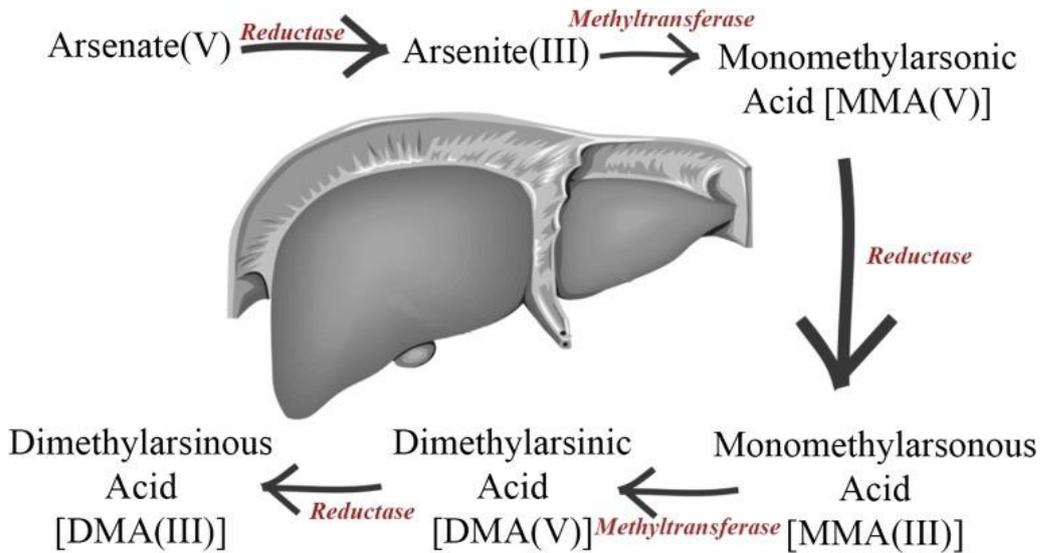


Fig.4: Metabolismo del arsénico.

6.4. Manifestaciones clínicas del As

En la intoxicación aguda²⁶ se presenta un cuadro gastroenterítico grave con vómitos, dolor abdominal y diarrea coleriforme, con sequedad y ardor en la boca y garganta y disfagia.

En la intoxicación crónica³² puede haber o no alteraciones gastrointestinales, y una serie de trastornos inespecíficos, principalmente anorexia, pérdida de peso, debilidad y malestar general. Hay anemia con leucopenia, fenómenos de malabsorción e insuficiencia hepática.

6.5. Quelatoterapia del As

La terapia antitóxica oral aguda se fundamenta en la aspiración y lavado gástrico, tratamiento del shock, del edema pulmonar y del daño del miocardio o hepático en su caso. El antídoto de elección es el BAL, que libera el As de las combinaciones enzimáticas reanudando la actividad bioquímica y favoreciendo su eliminación a través de la orina al aumentar su solubilidad al unirse con el BAL, reduciendo así su toxicidad.³³

En el caso de intoxicaciones crónicas lo que se aconseja es la administración de penicilamina.³⁴

7. Plomo

7.1. Características del Pb como contaminante ambiental

El plomo (Pb) es ubicuo y uno de los primeros metales descubiertos. Entre sus propiedades destacan la alta maleabilidad, ductilidad, bajo punto de fusión y resistencia a la corrosión, y que posteriormente se han traducido en su uso generalizado en diferentes industrias como automóviles, pintura, cerámica, etc.³⁵

Es considerado como una potente toxina ocupacional y sus manifestaciones toxicológicas son bien conocidas. La exposición humana al plomo se produce a través de diversas fuentes, tuberías que contienen plomo, reciclaje de baterías, procesos industriales como la fundición del plomo, etc. Además, la toxicidad del plomo es un peligro con el potencial de causar efectos irreversibles para la salud.³⁵

7.2. Toxicidad del Pb

Este metal puede entrar en el organismo a través del sistema digestivo, respiratorio, y la piel. Es transportado por los glóbulos rojos hacia el hígado y los riñones. Aparte de poner en peligro al SNC también se deposita en el cabello. El plomo se excreta del cuerpo mediante la orina, las heces, el sudor, y la leche materna (véase Figura 5).^{36, 37}

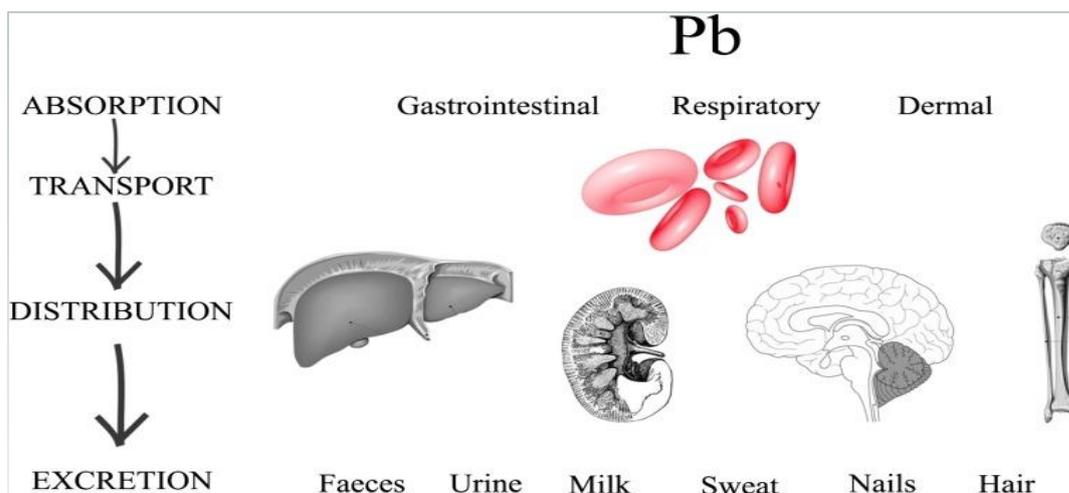


Fig.5: Absorción, distribución y excreción de plomo.

Los mecanismos moleculares de toxicidad no están claramente definidos. Se sabe que tiene afinidad por los grupos sulfhidrido, en especial enzimas dependientes de cinc como la D-aminolevulínico deshidratasa, coproporfirinógeno oxidasa y ferroquelatasa; teniendo como consecuencia la aparición de anemia.^{38, 39}

Otro mecanismo potencial es la capacidad para inducir el estrés oxidativo; que implica la generación de ROS o de nitrógeno, una disminución directa de las reservas de antioxidantes y la disminución de las concentraciones de glutatión.^{40,41}

En la siguiente figura se refleja de forma esquemática el estrés oxidativo inducido por Pb (véase Figura 6).⁴²

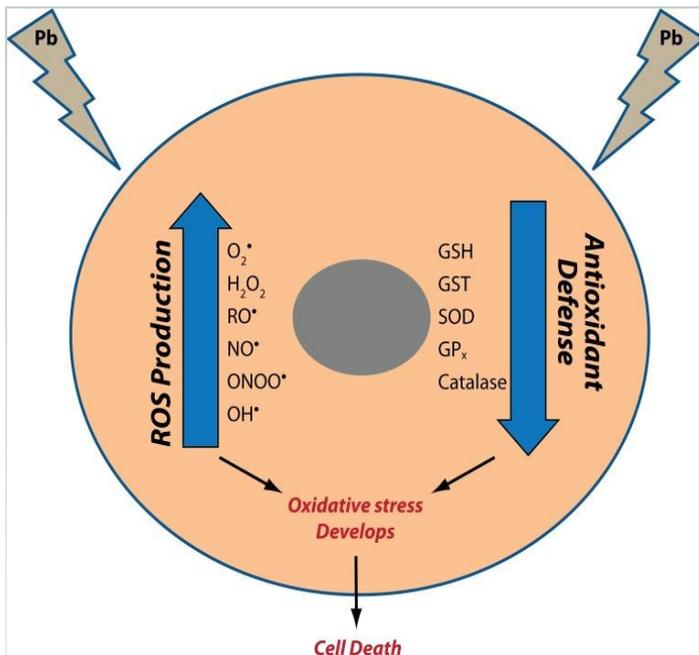


Fig.6: Mecanismo subyacente al desarrollo de estrés oxidativo en una célula sobre la exposición al plomo.

Por lo tanto, las defensas antioxidantes de nuestro organismo tienen como objetivo anular los ROS generados. El antioxidante más relevante que se encuentra en las células es el glutatión (GSH), un tripéptido que contiene grupos sulfhidrilos siendo además de vital importancia para inactivar los radicales libres⁴³. El glutatión existe principalmente en dos formas, una reducida como (GSH), y la otra como forma oxidada (GSSG). El estado reducido de glutatión dona equivalentes reductores de sus grupos tiol presentes en los residuos de cisteína a ROS, y los hace estables. Después de donar el electrón, se combina con otra molécula de glutatión y origina glutatión disulfuro (GSSG) a través de la enzima glutatión peroxidasa. La forma reducida, GSH, puede ser regenerada a partir de GSSG por la enzima glutatión reductasa (véase Figura 7).⁴⁴

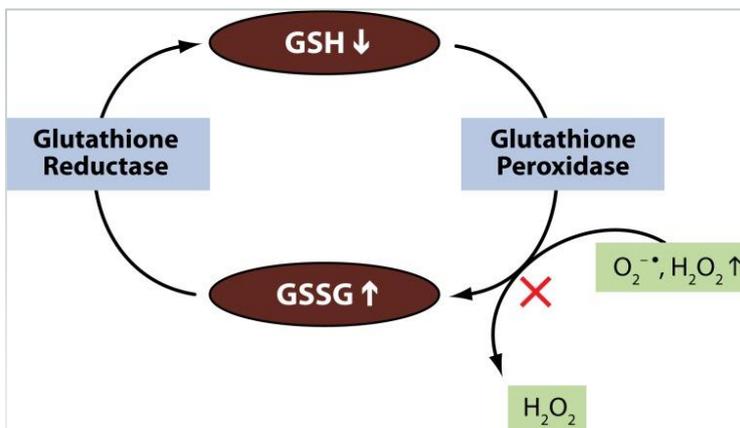


Fig.7: Efecto del plomo en el metabolismo de GSH.

El plomo inactiva el glutatión al unirse a los grupos sulfhidrilo presentes en él. Esto da como resultado la síntesis de GSH a partir de la cisteína a través del ciclo γ -glutamilo.⁴⁴

7.3. Manifestaciones clínicas del Pb

La toxicidad aguda se manifiesta con insuficiencia renal, encefalopatía y síntomas gastrointestinales. Mientras que la toxicidad crónica, que es más frecuente, se comprometen los sistemas hematopoyético, nervioso, gastrointestinal y reproductor. Diversos pacientes refieren dolor abdominal, astenia, irritabilidad y estreñimiento.⁴⁵

7.4. Quelatoterapia del Pb

El tratamiento farmacológico en las intoxicaciones crónicas por Pb va dirigido a controlar los síntomas y a reducir la concentración del metal en el organismo por medio de agentes quelantes. Cabe destacar que los CDC han mantenido la recomendación de aplicar la terapia quelante, cuando el nivel de Pb en sangre del paciente (niño o adulto) sea igual o superior a 45 $\mu\text{g}/\text{dL}$.^{46,47}

Al inicio se recomienda detectar la fuente de exposición para evitar que continúen progresando las complicaciones. Es de elección el tratamiento quelante con EDTA aunque su administración se ha relacionado con la redistribución del plomo hacia tejido blando y cerebro, situación que agrava la encefalopatía. En estos casos se debe asociar con BAL. Otro tratamiento alternativo es con DMSA que no redistribuye el plomo al cerebro y tiene pocos efectos adversos.⁴⁸

8. Mercurio

8.1. Características del Hg como contaminante ambiental

El mercurio es un metal pesado (número atómico 80; peso atómico 200.59; densidad 13.59 g / cm^3 ; punto de fusión -39°C ; punto de ebullición 359°C) con una toxicidad conocida (OMS 2007).⁴⁹

Presenta tres estados de valencia y existe en varias formas:

- Mercurio elemental, que a temperatura ambiente se encuentra en su forma líquida, y vapor de mercurio cuando se calienta rápidamente por encima de la temperatura ambiente presentando una alta volatilidad (Hg^0).
- Las sales inorgánicas de mercurio, forma mercuriosa (Hg^+) y forma mercúrica (Hg^{+2}).
- Mercurio orgánico, como el metilmercurio (CH_3Hg , MeHg), etilmercurio ($\text{C}_2\text{H}_5\text{Hg}$, EtHg) y fenilmercurio ($\text{C}_6\text{H}_5\text{Hg}$, PhHg). El comportamiento biológico y la importancia clínica de las diversas formas de mercurio varían según su estructura química.⁵⁰

Considerado el metal pesado más tóxico, se ha convertido en parte del medio ambiente debido a las actividades antropogénicas que incluyen la agricultura, la descarga de aguas residuales municipales, la minería, y la incineración entre otras. ^{51, 52}

Por otro lado, el metilmercurio, es un compuesto orgánico que se encuentra principalmente como contaminante en ríos, lagos y océanos. Generalmente se forma de manera natural a través de la biometilación del mercurio, llevado a cabo por bacterias reductoras de sulfato anaeróbicas en medio marino (véase Figura 8). ^{53, 54}

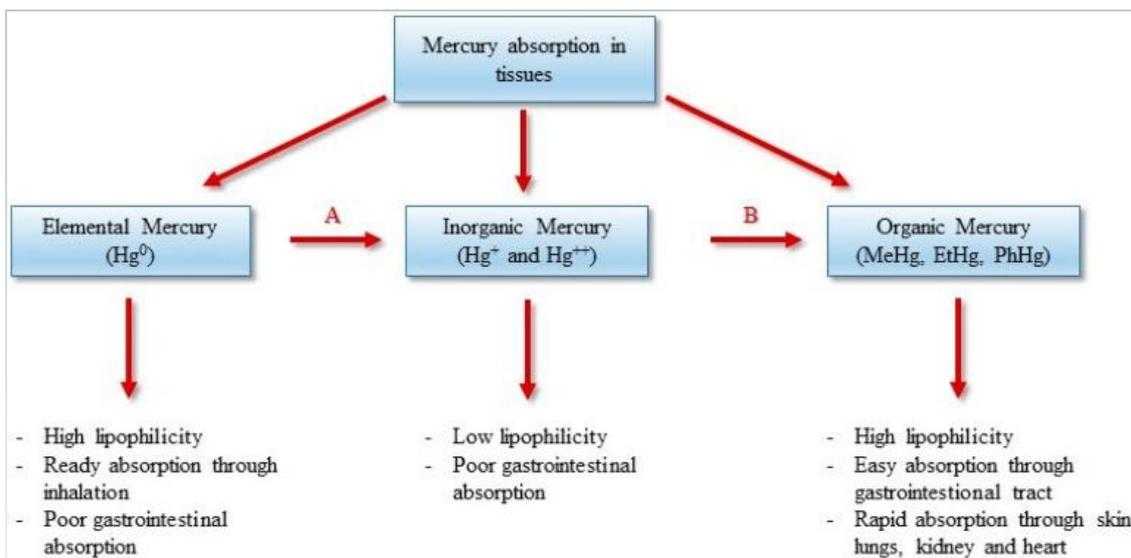


Fig.8: Biodisponibilidad y efectos tóxicos del mercurio y sus compuestos. A: Oxidación en el aire y enzimáticamente en los glóbulos rojos y tejidos; B: biometilación por bacterias reductoras de sulfato.

En Japón, cabe destacar dos eventos de envenenamiento por metilmercurio. Estos incidentes, ocurrieron debido a la deposición de residuos industriales que contenían grandes cantidades de metilmercurio. Así fue, en la aldea japonesa de la Bahía de Minamata (1953) y a lo largo del río Agano en Niigata (1964). Debido al consumo de peces contaminados con metilmercurio, los habitantes de la Bahía de Minamata comenzaron a presentar síntomas de enfermedades neurológicas, tales como pérdida del control motor, deficiencia del habla, perturbación sensorial, ceguera, coma y muerte. ^{55, 56}

8.2. Toxicidad del Hg

Todas las formas de mercurio pueden ser tóxicas y el alcance de los efectos tóxicos varía según la dosis, la forma química y el nivel de exposición. Entre las formas orgánicas, el metilmercurio (MeHg) es la más frecuente en el medio ambiente. Se forma principalmente como resultado de la metilación de formas inorgánicas (mercúricas) de mercurio por microorganismos en el medio acuático, explicado anteriormente, donde puede pasar a través de la cadena alimenticia acuática y bioacumularse en peces y mamíferos marinos (véase Figura 9). ⁵⁷

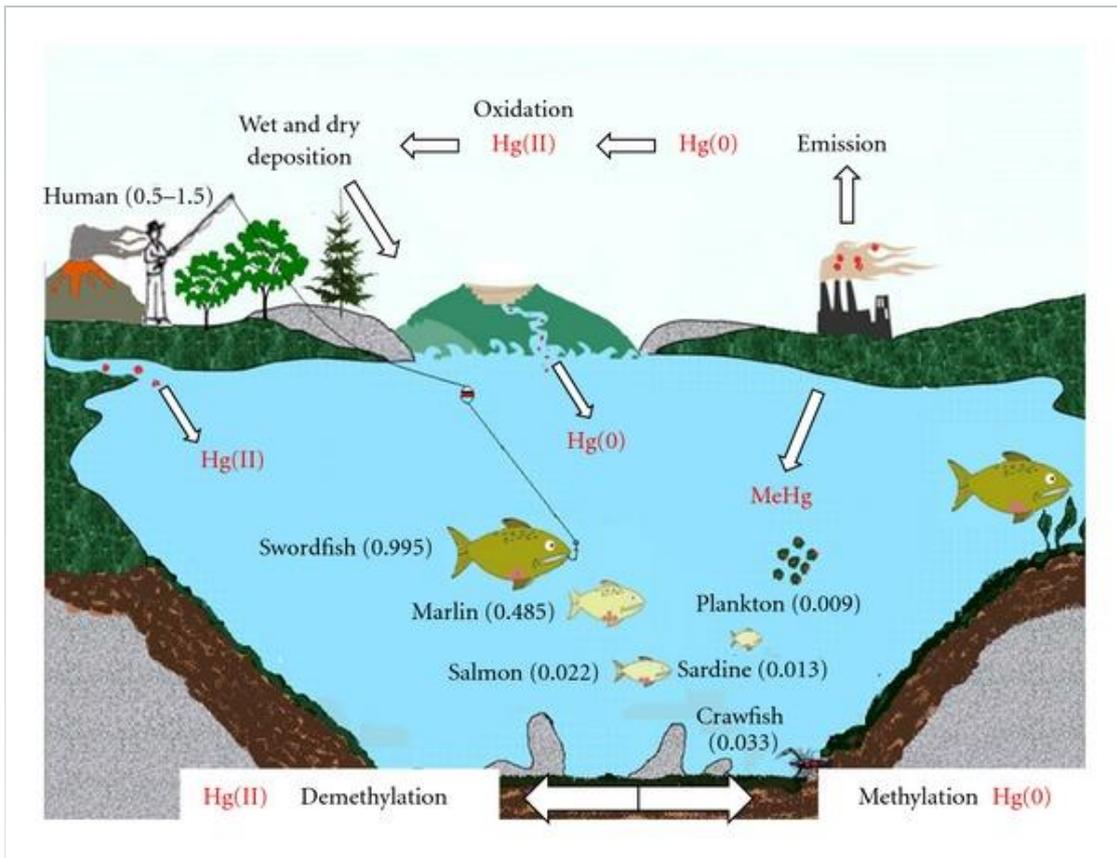


Fig.9: Ciclo del mercurio y su bioacumulación en la cadena alimenticia acuática. Los valores de los niveles de mercurio en el plancton y el pescado se representan como ppm. Todos los datos presentados en esta figura se obtuvieron de la (FDA y EPA).

El mercurio no tiene un papel fisiológico conocido en el metabolismo humano; además, el cuerpo humano carece de mecanismos efectivos para excretarlo⁵⁸. Tanto el Hg^0 como el $MeHg$ son neurotóxicos, mientras que las sales inorgánicas de mercurio son nefrotóxicas.⁵⁹

Debido a sus características solubles, el Hg^0 difunde muy bien a través de las membranas celulares, así como las barreras hematoencefálicas y placentarias para alcanzar los órganos diana. Una vez en el torrente sanguíneo, el Hg^0 se oxida fácilmente en el interior de los glóbulos rojos y los tejidos en ión mercúrico Hg^+ y Hg^{+2} en presencia de catalasa y peroxidasa. Las formas inorgánicas, Hg^+ y Hg^{+2} , tienen baja lipofilia y, por lo tanto, una capacidad limitada para cruzar las membranas celulares. Por último, añadir que la forma mercúrica Hg^{+2} en el torrente sanguíneo se une a los grupos sulfhidrido de cisteína (-SH) en eritrocitos, glutatión y metalotioneínas o se transporta suspendido en plasma⁶⁰. Y que la forma orgánica resulta más tóxica que la inorgánica debido a que es de naturaleza lipofílica, y puede penetrar fácilmente a través de las biomembranas.^{61, 62}

Por otra parte, en la siguiente figura se muestra detalladamente como actúa el MeHg en una neurona meramente representativa (véase Figura 10).^{63, 64}

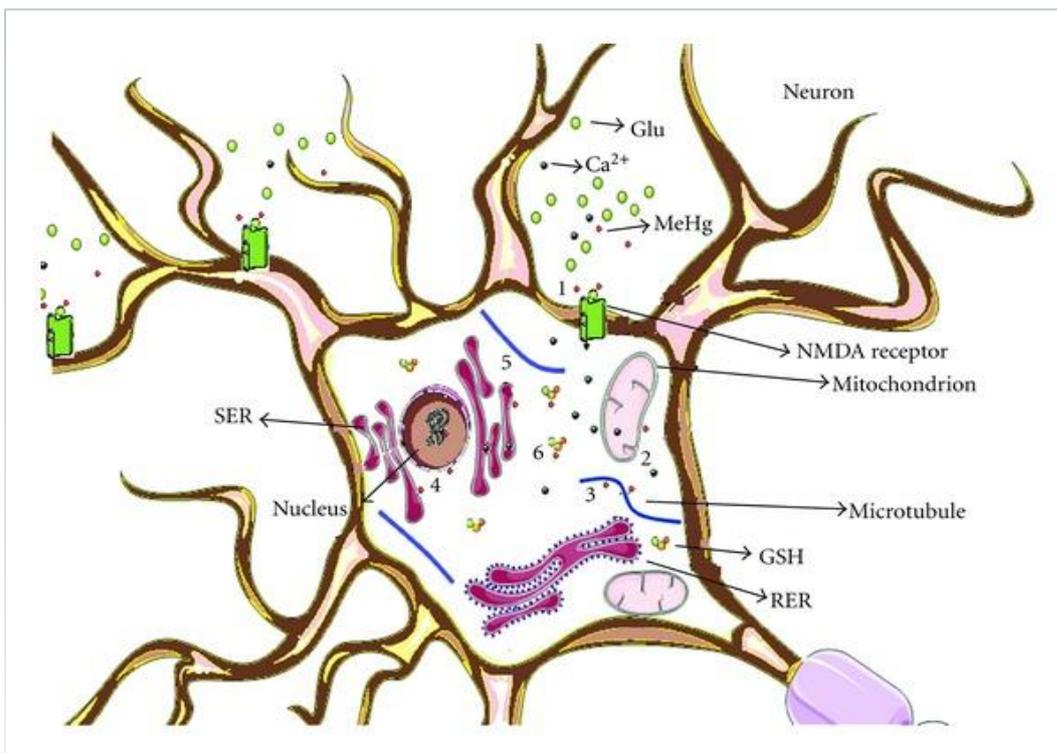


Fig.10: Representación esquemática de posibles mecanismos y dianas celulares involucradas en la neurotoxicidad inducida por MeHg: (1) dishomeostasis de glutamato y desregulación intracelular de Ca²⁺; (2) disfunción mitocondrial; (3) alteración del citoesqueleto; (4) daño en el ADN; (5) disfunción SER; (6) agotamiento de tioril (especialmente glutatión).

8.3. Manifestaciones clínicas del Hg

Se pueden producir intoxicaciones agudas por inhalación de Hg metálico⁶⁵ en cuyo caso los síntomas iniciales son respiratorios con disnea, tos seca, fiebre y escalofríos. Se acompaña de síntomas digestivos inespecíficos con náuseas, vómitos y diarrea.

El Hg inorgánico⁶⁵, sobre todo en sus formas mercúricas, causa por vía oral un cuadro de causticación con necrosis de la mucosa oral, esófago y estómago, con gastroenteritis hemorrágica y masiva pérdida de líquidos, que puede producir la muerte por shock hipovolémico.

La intoxicación crónica⁶⁵ se caracteriza por un temblor involuntario de extremidades y lengua que aumenta con los movimientos voluntarios y desaparece durante el sueño. Se acompaña de alteraciones de conducta y estado de ánimo (ansiedad, irritabilidad, depresión).

8.4. Quelatoterapia del Hg

Los agentes quelantes, que se pueden usar para la intoxicación por mercurio elemental e inorgánico (Hg^0 y Hg^{+2}) incluyen: BAL, DPCN, DMSA, MiADMSA y DMPS. El BAL es altamente soluble en agua y puede administrarse por vía oral e intravenosa. La DPCN es un derivado soluble en agua de la penicilina, y aumenta la excreción de mercurio a través de la orina. Este medicamento se usa solo para el envenenamiento por mercurio metálico e inorgánico, pero no se puede usar para el envenenamiento por mercurio orgánico⁶⁶. El DMSA como el DMPS aumenta la excreción de metilmercurio y mercurio inorgánico en la orina. El MiADMSA soluble en agua es un derivado del DMSA y se administra por vía oral e intraperitoneal. La administración conjunta de DMSA y MiADMSA ha demostrado mejores resultados que DMSA o MiADMSA administrados por separados (véase Figura 11).⁶⁷

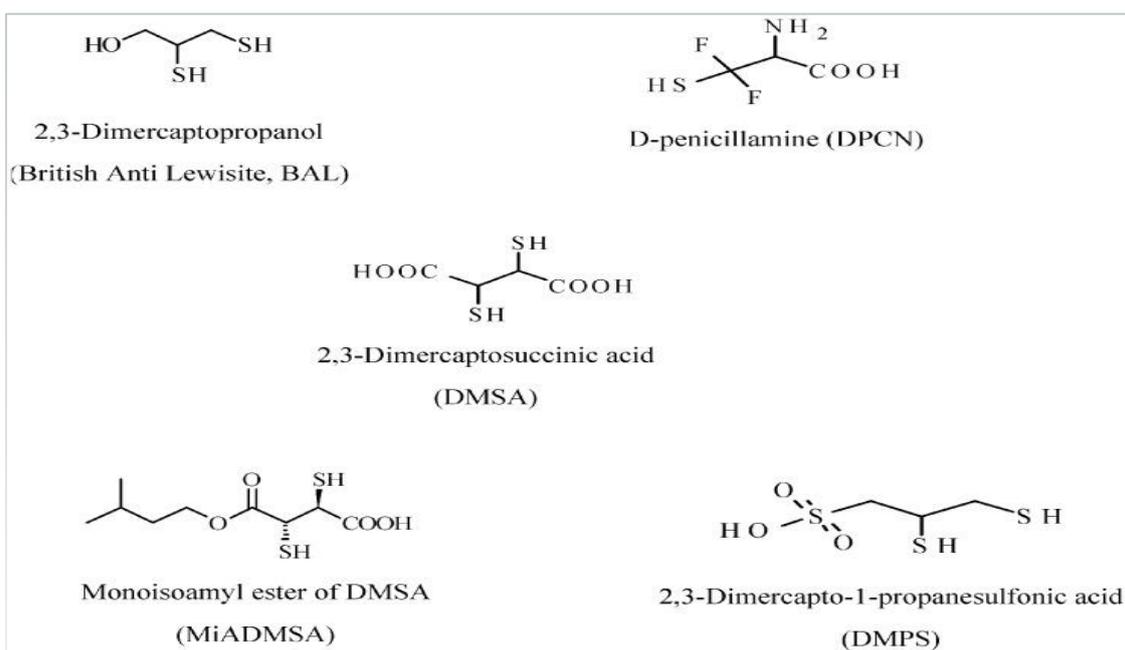


Fig. 11: Estructuras de sustratos comunes quelantes de mercurio.

9. CONCLUSION

En definitiva, la terapia de quelación debe iniciarse a una dosis baja y luego aumentar gradualmente la dosis de acuerdo con la respuesta del individuo, para evitar que la salud del paciente se deteriore con la redistribución de metales. Además, el estado del ión metálico debe ser monitoreado durante la terapia de quelación con análisis de sangre, y análisis de orina rutinarios, y vigilar la función renal.

Por otra parte, el uso de la terapia combinada está siendo un enfoque para mejorar la movilización de metales del cuerpo, reducir las dosis individuales de quelantes, y disminuir la redistribución de metales tóxicos desde un sitio (Ej: Hueso o hígado) a localizaciones más sensibles como el cerebro. Tal es así, que actualmente está dando mejores resultados como por ejemplo la asociación de DMSA y MiADMSA para intoxicaciones por Hg, o BAL y EDTA en caso de intoxicaciones por Pb.

10. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Camacho Barreiro A, Ariosa Roche L. Diccionario de términos ambientales. La Habana: Centro Félix Varela; 1998. p.45.
2. Järup L. Hazards of Heavy Metal Contamination. *Br Med Bull.* 2003; 68:167-82.
3. Baran Enrique J. Química Bioinorgánica. La Plata (Argentina): McGRAW-HIL; 1995
4. Blanuša M, Varnai VM, Piasek M, Kostial K. Chelators as antidotes of metal toxicity: therapeutic and experimental aspects. *Current Medicinal Chemistry.* 2005; 12(23):2771–2794.
5. Managing the nation's bycatch: priorities, programs and actions for the National Marine Fisheries Service. Washington: Department of Commerce; 1998.
6. Matović V, Buha A, Bulat Z, Đukić-Ćosić D. Cadmium toxicity revisited: focus on oxidative stress induction and interactions with zinc and magnesium. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology.* 2011; 62: 65–76.
7. Fowler BA. Monitoring of human populations for early markers of cadmium toxicity: a review. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2009; 238(3):294–300.
8. Alarcón AC. Contaminación Minero Metalúrgica del Lago Chinchaycocha y del Rio Mantaro. Instituto para el Desarrollo de la Pesca y la Minería. IPEMIN, La Oroya 1994.
9. Ramírez AV, Seminario OM, Silva JG. Impacto toxicológico producido por la Fundición La Oroya en los habitantes de la ciudad aledaña. Comunicación a la Gerencia Central de la EM del CP. Documento de trabajo. 1993.
10. Nogawa K, Ishizaki A, Kobayashi E (1979). A comparison between health effects of cadmium and cadmium concentration in urine among inhabitants of the Itai – Ithai disease endemic district. *Environ Res* 18: 397- 409.
11. Zalups RK, Ahmed S. Molecular handling of cadmium in transporting epithelia. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2003; 186(3):163–188.
12. Godt J, Scheidig F, Grosse-Siestrup C, Esche V, Brandenburg P, Reich A, Groneberg DA. The toxicity of cadmium and resulting hazards for human health. *J Occup Med Toxicol.* 2006; 1(22):1–6.
13. Sarkar A, Ravindran G, Krishnamurthy V. A brief review on the effect of cadmium toxicity: from cellular to organ level. *Int J Adv Biotechnol Res.* 2013; 3(1):17–36.
14. Sinicropi MS, Amantea D, Caruso A, Saturnino C. Chemical and biological properties of toxic metals and use of chelating agents for the pharmacological treatment of metal poisoning. *Arch Toxicol.* 2010; 84(7):501–520.
15. Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis in review. *J Inorg Biochem.* 2000; 79(1-4):241–244.

16. Flora SJS, Mittal M, Mehta A. Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res.* 2008; 128:501–523.
17. Elghany NA, Schumacher MC, Slattery ML, West DW, Lee JS (1990). Occupation, cadmium exposure, and prostate cancer. *Epidemiology* 1: 107 – 115.
18. Collins JF, Brown JP, Painter PR, Jamall IS, Zeise LA, Alexeeff GV et al. (1992). On the carcinogenicity of cadmium by the oral route. *Regul Toxicol Pharmacol* 16: 57-72.
19. World Health Organization. WHO Model Formulary. World Health Organization 2008, Switzerland. [Internet], [Fecha de visita: Agosto de 2019]. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241547659_eng.pdf
20. Bernard A. Cadmium & its adverse effects on human health. *Indian J Med Res.* 2008 Oct; 128(4): 557-64. Department of Public Health, Catholic University of Louvain, Belgium. [Internet], [Fecha de visita: Agosto de 2019] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19106447>
21. Carolyn M. Gallagher, Jaymie R. Meliker. Blood and Urine Cadmium, Blood Pressure, and Hypertension: A Systematic Review and Meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2010 December; 118(12): 1676–1684. USA. [Internet], [Fecha de visita: Agosto de 2019] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002186/pdf/ehp-118-1676.pdf>
22. Gollenberg AL, Hediger ML, Lee PA, Himes JH, Louis GM. Association between lead and cadmium and reproductive hormones in peripubertal U.S. girls. *Environ Health Perspect.* 2010 Dec; 118(12):1782-7. Epub 2010 Jul 28. [Internet], [Fecha de visita: Agosto de 2019] Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3002200/?tool=pubmed>
23. WHO. Arsenic. Environmental Health Criteria 18. Geneva: WHO, 1981.
24. YIP L, DART RC. Arsenic. En: Sullivan JB, Krieger GR, editors. *Clinical environmental health and toxic exposures*. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2001: 858-866.
25. MEALEY J, BROWNELL GL, SWEET WH. Radioarsenic in plasma, urine normal tissues and intracranial neoplasms. *Arch Neurol Psychiatry* 1959; 8: 310-320.
26. FORD M. Arsenic. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1261-1273.
27. GRESSER MJ. ADP-arsenato: Formation by submitochondrial particles under phosphorylating conditions. *J Biol Chem* 1981; 256: 5981- 5983.
28. Beyersmann D, Hartwig A. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol.* 2008; 82(8):493–512.

29. Gomez-Gamirero A, Howe P, Hughes M, Kenyon E, Lewis DR, Ng JC, Aitio A, Becking G. Environmental health criteria 224 arsenic and arsenic compounds. Geneva: World Health Organization; 2001.
30. Sattar A, Xie S, Hafeez MA, Wang X, Hussain HI, Iqbal Z, Pan Y, Iqbal M, Shabbir MA, Yuan Z. Metabolism and toxicity of arsenicals in mammals. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2016; 48:214–224.
31. Vahter M. Mechanisms of arsenic biotransformation. *Toxicology.* 2002; 181-182:211–217.
32. LAUWERYS R. *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles.* 3^a ed. Paris: Masson, 1990: 119-129.
33. Gisbert Calabuig JA. (1991). Arsénico. En: Gisbert Calabuig JA. *Medicina legal y toxicología.* Salvat S.A. Barcelona: 708-718.
34. Dueñas A, Martín JC, González MA. (2001). Arsénico. En: Aparicio M, Armentia A, Belcher L, y cols., ed. Dueñas A. *Intoxicaciones agudas en medicina de urgencia y cuidados críticos.* Masson. Barcelona: 171-174.
35. Kalia K, Flora SJ. Strategies for safe and effective therapeutic measures for chronic arsenic and lead poisoning. *J Occup Health.* 2005; 47:1–21.
36. Babayigit A, Ethirajan A, Muller M, Conings B. Toxicity of organometal halide perovskite solar cells. *Nat Mater.* 2016; 15(3):247–251.
37. Wani AL, Ara A, Usmani JA. Lead toxicity: a review. *Interdiscip Toxicol.* 2015; 8(2):55–64.
38. Soldin OP, Miller M, Soldin SJ. Pediatric reference ranges for zinc protoporphyrin. *Clin Biochem* 2003; 36(1):21–25.
39. Pagliuca A, Mufti GJ, Baldwin D, Lestas AN, Wallis RM, Bellingham AJ. Lead poisoning: clinical, biochemical, and haematological aspects of a recent outbreak. *J Clin Pathol* 1990; 43(4):277–281.
40. Patrick L. Lead toxicity, a review of the literatura. Part 1: Exposure, evaluation, and treatment. *Altern Med Rev* 2006; 11(1):2-22.
41. Gurer H, Ercal N. Can antioxidants be beneficial in the treatment of lead poisoning? *Free Radic Biol Med* 2000; 29(10):927-945.
42. Flora SJS. Nutritional components modify metal absorption, toxic response and chelation therapy. *J Nut Environ Med.* 2002; 12:53–67.
43. Mates JM. Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology.* 2000; 153:83–104.
44. Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. Interaction of metals and thiols in cell damage and glutathione distribution: potentiation of mercury toxicity by dithiothreitol. *Toxicology.* 2001; 156:93–100.

45. Krantz A, Dorevitch S. Metal exposure and common chronic diseases: A guide for the clinician. *Dis Mon* 2004; 50:215-262.
46. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention. Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention. [on line] Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC, Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention; 2012. [Acceso agosto 2019]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/final_document_010412.pdf
47. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). CDC response to Advisory Committee on Childhood Lead Poisoning Prevention recommendations in “Low level lead exposure harms children: a renewed call for primary prevention.” [on line] Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2012. [Acceso agosto 2019]. Disponible en: http://www.cdc.gov/nceh/lead/acclpp/cdc_response_lead_exposure_recs.pdf
48. Flora SJ, Pachauri V. Chelation in Metal Intoxication. *Int J Environ Res Public Health* 2010; 7(7): 2745–2788.
49. World Health Organization. Exposure to Mercury: A Major Public Health Concern, Preventing Disease through Healthy Environment. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2007.
50. Bernhoft R.A. Mercury toxicity and treatment: A review of the literature. *J. Environ. Public Health*. 2012.
51. Chen C.W., Chen C.F., Dong C.D. Distribution and Accumulation of Mercury in Sediments of Kaohsiung River Mouth, Taiwan. *APCBEE Procedia*. 2012; 1:153–158.
52. Jan A.T., Murtaza I., Ali A., Haq Q.M.R. Mercury pollution: An emerging problem and potential bacterial remediation strategies. *World J. Microbiol. Biotechnol.* 2009; 25:1529–1537.
53. Compeau G.C., Bartha R. Sulfate-reducing bacteria: Principal methylators of mercury in anoxic estuarine sediment. *Appl. Environ. Microbiol.* 1985; 50:498–502.
54. Morel F.M.M., Kraepiel A.M.I., Amyot M. The chemical cycle and bioaccumulation of mercury. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* 1998; 29:543–566.
55. Tsubaki T., Irukajama K. Minamata Disease. Methylmercury poisoning in Minamata and Niigata, Japan. In: Tsubaki T., Irukajama K., editors. *Minamata Disease. Methylmercury Poisoning in Minamata and Niigata, Japan*. Kodansha; Tokyo, Japan: 1997. p. 317.
56. Carocci A., Rovito N., Sinicropi M.S., Genchi G. Mercury toxicity and neurodegenerative effects. *Rev. Environ. Contam. Toxicol.* 2014; 229:1–18.

57. Clarkson TW. The three modern faces of mercury. *Environmental Health Perspectives*. 2002; 110(1):11–23.
58. International Programme on Chemical Safety (IPCS) Methylmercury. *Environmental Health Criteria 101*. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 1990.
59. Magos L., Webb M., Clarkson T.W. The interactions of selenium with cadmium and mercury. *Crit. Rev. Toxicol.* 1980; 8:1–42.
60. Ballatori N., Clarkson T.W. Biliary secretion of glutathione and of glutathione-metal complexes. *Fundam. Appl. Toxicol.* 1985; 5:816–831.
61. Farina M., Aschner M., Rocha J.B.T. Oxidative stress in methylmercury induced neurotoxicity. *Toxicol. Appl. Pharm.* 2011; 256:405–417.
62. Geier D.A., King P.G., Hooker B.S., Dorea J.G., Kern J.K., Sykes L.K., Geier M.R. Thimerosal: Clinical, epidemiologic and biochemical studies. *Clin. Chim. Acta.* 2015; 444:212–220.
63. Aschner M, Syversen T, Souza DO, Rocha JBT, Farina M. Involvement of glutamate and reactive oxygen species in methylmercury neurotoxicity. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research.* 2007; 40(3):285–291.
64. Farina M, Aschner M, Rocha JBT. Oxidative stress in MeHg-induced neurotoxicity. *Toxicology and Applied Pharmacology.* 2011; 256(3):405–417.
65. SUE Y. Mercury. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998:1320-1331.
66. Ford M.D., Delaney K.A., Ling L.J., Erickson T. *Clinical Toxicology*. W.B. Saunders Company; Philadelphia, PA, USA: 2001.
67. Flora S.J., Pachauri V. Chelation in metal intoxication. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2010; 7:2745–2788.

