Una pequeña dosis de metales
o
Una introducción a los efectos de los metales en la salud

A book chapter of
A Small Dose of Toxicology - The Health Effects of Common Chemicals

By
Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Supporting web sites
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Introducción

> Un hombre excelente, al igual que el metal precioso, es en todas sus formas invariable; Un villano, como las vigas de equilibrio, es siempre variable, tanto hacia arriba como hacia abajo.
>
> **John Locke**

Los metales ocupan una gran parte de la tabla periódica y en general son buenos conductores de la electricidad o el calor. Los metales formas cationes y enlaces iónicos con los no metales que hace que muchos de ellos sean esenciales para los seres humanos y de hecho para toda forma de vida, mientras que hacen a otros muy tóxicos. Empezamos a usar metales para construir y dar forma a nuestra sociedad hace más de 4.000 años. Los griegos y romanos fueron de los primeros en documentar tanto los potenciales efectos curativos como los efectos tóxicos de los metales. El arsénico era bien conocido lo mismo como veneno que como tratamiento para enfermedades.

El uso de metales en nuestra sociedad industrializada ha alterado de manera significativa la distribución natural de éstos en el medio ambiente. Nuestro progreso y nuestra insensatez están bien documentados en el hielo de Groenlandia. El plomo en el hielo de Groenlandia comenzó a aumentar alrededor de 800 aC, documentando su uso y redistribución y cómo las civilizaciones florecieron y declinaron. Un aumento dramático ocurrió cuando el plomo fue adicionado a la gasolina en la década de 1920. En general, ha habido un incremento de plomo de 200 veces en el hielo de Groenlandia debido al uso humano de éste.

Los metales no pueden ser creados o destruidos, pero pueden cambiar de forma, alterando su disponibilidad biológica y su toxicidad. El mercurio metálico se evapora y se redistribuye desde la atmósfera a través del globo. Cuando el mercurio retorna a la tierra o el agua, las bacterias forman metil-mercurio ($Hg\text{-}CH_3$), el cual es captado después por organismos cada vez más grandes hasta que finalmente llega a peces como el atún, el cual es consumido por los seres humanos y otros animales.

Los principios de la toxicología, la dosis - respuesta y la sensibilidad individual, son bien ilustradas por los metales. Históricamente, la mayor parte del interés y la preocupación fueron los efectos evidentes de la toxicidad por metales tales como: los cólicos por plomo (cólico saturnino) o los síntomas del "Sombrerero Loco" por mercurio. Actualmente, el énfasis ha cambiado a los efectos más sutiles a largo plazo y la preocupación por los individuos potencialmente sensibles. Ahora está bien documentado que los niños expuestos a incluso niveles bajos de plomo tendrán una disminución del coeficiente intelectual y otras dificultades de aprendizaje. Este conocimiento ha dado lugar a cambios significativos en nuestro uso de los metales.

En este capítulo, los metales se dividen en tres secciones:
1) metales nutricionalmente importantes o metales esenciales; 2) metales tóxicos importantes; y 3) metales médicamente útiles. Existe también una sección muy breve sobre los agentes quelantes utilizados para tratar la sobre-exposición a metales. Sólo algunos metales seleccionados fueron revisados y los comentarios son muy breves, cubriendo puntos claves acerca de su actividad biológica y efectos tóxicos. El material de presentación en diapositivas tiene una diapositiva para cada metal destacando hechos claves. Tres metales: el arsénico, el plomo y el mercurio fueron abordados con más detalle en capítulos separados. Estos tres metales son reconocidos como contaminantes ambientales persistentes y son toxicológicamente importantes.

Metales nutricionalmente importantes

Introducción

Nuestra existencia depende de un sinnúmero de metales, el más común de todos, es el hierro. Algunos de los metales nutricionalmente importantes se describen a continuación. Debido a que son elementos esenciales, los efectos beneficiosos y adversos de estos metales han sido cuidadosamente estudiados y se han hecho recomendaciones sobre su ingesta diaria. Estas recomendaciones son en general muy amplias y puede variar dependiendo de la edad - niños o adultos, jóvenes o viejos - o durante el embarazo. Las ingestas diarias recomendadas que mostramos a continuación son para adultos. Estas recomendaciones son en realidad niveles de exposición orales con absorción intestinal muy variable y depende del metal y otras variables. Un rápido vistazo a una típica caja de cereal demostrará la importancia dada a estos elementos.

Puesto que son esenciales para la vida, la toxicidad de estos metales puede resultar de la deficiencia o el exceso nutricional, pero la atención se centrará en la exposición excesiva. Sin embargo, la deficiencia nutricional del hierro es digna de mención, ya que es un problema en los Estados Unidos, así como en todo el mundo y la falta de hierro puede contribuir a la toxicidad del plomo. Dependiendo de la vía de exposición, la toxicidad de los metales puede ser muy diferente. Metales como el zinc y el manganeso pueden ser muy tóxicos cuando se inhalan. Como hemos visto con muchos agentes, hay un beneficio y un lado peligroso dependiendo de la vía de exposición y la cantidad a la que se está expuesto.

Tabla resumen – Metales nutricionalmente importantes

Tabla 7.1 Resumen de metales nutricionalmente importantes

Metal	Función	Fuente	Toxicidad (cuando se encuentra en exceso)	Cantidad diaria recomendada
Cromo (Cr)	Relacionado con la insulina	Fuentes alimentarias	Daño renal, cáncer de pulmón (inhalación)	50 to 200 µg (Cr^{3+})
Cobre (Cu)	Síntesis de hemoglobina	Fuentes alimentarias	La toxicidad es muy rara, deficiencia – anemia; exceso – hígado y riñón	1.5-3.0 mg
Hierro (Fe)	Hemoglobina	Fuentes alimentarias	Tracto gastrointestinal, daño hepático	10 to 15 mg
Magnesio (Mg)	Relacionado con muchas enzimas	Fuentes alimentarias, granos y nueces	Deficienia y – debilidad neuromuscular, convulsiones	280 to 350 mg
Manganeso (Mn)	Relacionado con muchas enzimas	Fuentes alimentarias, inhalación en soldadura	Síndrome tipo Parkinson	2 to 5 mg
Selenio (Se)	Anticáncer	Fuentes alimentarias	Corazón	55 to 70 µg
Zinc (Zn)	Relacionado con muchas enzimas	Fuentes alimentarias	Deficiencia – retraso en el crecimiento	12 to 15 mg

Cromo (Cr)

El cromo es un elemento esencial abundante que existe en los estados de oxidación desde Cr^{2+} a Cr^{6+}, donde el Cr^{3+} es biológicamente importante y el Cr^{6+} industrialmente importante. El Cr^{3+} se asocia con la insulina y la regulación de la glucosa. La diaria recomendada es de 50 a 200 microgramos. El cromo (Cr^{6+}) tiene una serie de usos industriales, incluyendo una aleación en acero inoxidable y en el curtido del cuero, pero es también altamente tóxico. La exposición industrial más grave es por inhalación y es más prominente en las industrias de producción de plomo y en la galvanoplastia. La exposición aguda al cromo causa daño renal y el contacto con la piel puede causar

dermatitis de contacto y cuando se inhala irrita la mucosa nasal. También debe considerarse un carcinógeno pulmonar.

Cobre (Cu)

El cobre está presente en la síntesis de hemoglobina y la toxicidad humana es rara sea por deficiencia o exceso. La ingesta diaria recomendada es de 1,5-3,0 mg. Se utiliza extensamente en un sinnúmero de productos incluyendo plomería y cables eléctricos y está fácilmente disponible en los alimentos. La deficiencia de cobre se ha asociado con la anemia, pero ésta generalmente se asocia con problemas nutricionales más amplios. Los animales de pastoreo, por ejemplo, el ganado vacuno, pueden ingerir demasiado cobre, afectando al hígado y riñón. El cobre es mucho más tóxico para los organismos acuáticos que para los mamíferos y es un importante contaminante del medio ambiente en el agua. En los seres humanos, la enfermedad de Wilson, una incapacidad genética para metabolizar el cobre puede ser tratada con el quelante penicilamina.

Hierro (Fe)

Hay de 3 a 5 gramos de hierro en el cuerpo y dos tercios de éste se asocia con el transporte de oxígeno en la hemoglobina de las células rojas de la sangre. La ingesta diaria recomendada es de 10 a 15 mg, pero esto aumenta a 30 mg durante el embarazo. La deficiencia de hierro es la deficiencia nutricional más común en todo el mundo y afecta tanto a niños como adultos. La deficiencia de hierro da lugar a anemia o una disminución en la capacidad de transporte de oxígeno de la sangre. El tracto intestinal transporta activamente el hierro y si hay una disminución del hierro en la dieta otro metal como el plomo será absorbido, resultando en una mayor toxicidad del segundo metal. Antes de la introducción de tapones a prueba de niños para las medicinas, los niños fueron a menudo tratados por los efectos tóxicos agudos del hierro después de ingerir suplementos de hierro, sufriendo vómitos, daño hepático, shock, insuficiencia renal y posiblemente la muerte. La exposición crónica a un exceso de hierro puede causar ulceración del tracto intestinal, que a su vez da lugar a vómitos con sangre y heces negras.

Magnesium (Mg)

El magnesio, un metal esencial desde el punto de vista nutricional, se encuentra en granos, mariscos, nueces, carnes y agua potable. Las dosis diarias recomendadas oscilan entre 280 y 350 mg por día para mujeres y hombres adultos, respectivamente. También se utiliza en una serie de antiácidos y catárticos. La leche de magnesia o hidróxido de magnesio se conoce como un antídoto universal para envenenamientos. El magnesio es un cofactor en una serie de enzimas esenciales y está involucrado en varias reacciones metabólicas claves. El magnesio se absorbe principalmente en el intestino delgado y se

excreta rutinariamente en la orina a unos 12 mg / día. Los niveles de magnesio en la sangre son constantes y consistentemente regulados por el cuerpo.

La deficiencia de magnesio, usualmente el resultado de una disminución de la absorción o una excreción excesiva, resulta en debilidad neuromuscular y finalmente convulsiones. La deficiencia dietética en el ganado se conoce como tambaleo de los pastos o tetania de los pastos. La toxicidad por magnesio debido a una excreción disminuida o al consumo excesivo de antiácidos produce náuseas, vómitos, hipotensión y efectos en el sistema nervioso central.

Manganeso (Mn)

El manganeso es un elemento esencial involucrado en numerosas reacciones enzimáticas, particularmente las asociadas con los ácidos grasos. La absorción del tracto intestinal es pobre (menos del 5%) pero está fácilmente disponible en los alimentos tales como granos, frutas, nueces y té. La ingesta diaria recomendada es de 2 a 5 mg. Existe un mayor interés en la toxicidad del manganeso debido a su uso en aditivos de la gasolina, como el MMT (metilciclopentadienil-tricarbonil-manganeso), que da lugar a la distribución de sales de manganeso en el medio ambiente desde los tubos de escape de los vehículos.

El manganeso es también importante en aleaciones como el acero. La inhalación de polvo de manganeso durante la minería o la producción de acero puede causar enfermedades respiratorias. La exposición a manganeso también puede resultar en una enfermedad grave del sistema nervioso que se asemeja a los trastornos del movimiento de la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza por dificultad para caminar, irritabilidad y dificultades en el habla. Existe una investigación en curso sobre los efectos adversos potenciales de su uso como aditivo de combustibles.

Selenio (Se)

El selenio está disponible en una variedad de alimentos incluyendo camarones, carne, productos lácteos y granos, con una ingesta diaria recomendada de 55 a 70 µg. El selenio se presenta de varias formas, siendo Se^{+6} el más importante biológicamente. El selenio es fácilmente absorbido por el intestino y está ampliamente distribuido a través de los tejidos del cuerpo, con los niveles más altos en el hígado y el riñón. El selenio es activo en una variedad de funciones celulares e interactúa con la vitamina E. El selenio parece reducir los efectos tóxicos de los metales como el cadmio y el mercurio y parece poseer actividad anticarcinógena. Este metal produce efectos adversos notables tanto en la deficiencia como en el exceso; Por lo tanto la ingesta diaria recomendada para adultos es de aproximadamente 70 µg / día, pero no debe exceder de 200 µg / día.

El exceso de ingesta de selenio puede ocurrir tanto en animales como en seres humanos que viven en áreas con altos niveles de selenio en el suelo. La mayoría de la hierba y los granos no acumulan selenio, pero cuando un animal consume plantas que acumulan selenio (algunas hasta 10.000 mg / kg) pueden desarrollar una condición llamada "vértigo ciego". Los síntomas incluyen apetito deprimido, deterioro de la visión y movimiento en círculos, y pueden conducir en última instancia a la parálisis y a la muerte. Los seres humanos son susceptibles a efectos similares, así como efectos neurológicos adicionales. Las deficiencias de selenio dan lugar a trastornos cardíacos, efectos en el músculo esquelético y daño hepático.

Zinc (Zn)

El zinc desempeña una serie de funciones importantes en el cuerpo y la deficiencia da lugar a efectos adversos graves. La ingesta diaria recomendada es de 12 a 15 mg. El zinc es muy abundante en el medio ambiente y fácilmente disponible en muchos alimentos, incluyendo granos, nueces, legumbres, carnes, mariscos y productos lácteos. Numerosas enzimas requieren zinc, al igual que las proteínas que regulan la expresión génica. El zinc desempeña un papel en el sistema inmunológico y también es importante en el desarrollo y la función del sistema nervioso.

La deficiencia de zinc durante el desarrollo fetal o infantil puede conducir a un crecimiento deteriorado, a un aumento de las enfermedades, a una disminución de la cicatrización, a la pérdida del cabello y a trastornos del sistema nervioso central. Algunos estudios han relacionado la deficiencia de zinc en adultos con trastornos neurológicos como la enfermedad de Alzheimer. Las enfermedades asociadas con la deficiencia de zinc están relacionadas con los trastornos hepáticos causados por el alcoholismo. Algunos fármacos, particularmente quelantes y algunos antibióticos, afectan la homeostasis del zinc. La exposición al zinc y otros metales durante la soldadura puede causar fiebre por humo metálico caracterizada por: escalofríos, fiebre, debilidad y sudoración.

Metales toxicológicamente importantes

Introducción

Mientras que algunos metales son nutricionalmente importantes, hay otro grupo sin efectos biológicos beneficiosos y en algunos casos con graves efectos tóxicos. Nuestra compleja relación con los metales está bien ilustrada por el plomo, el que hemos utilizado para una variedad de propósitos desde la antigüedad. En los últimos cien años, el plomo fue ampliamente utilizado en pinturas y como un aditivo en la gasolina. En los últimos 30 años, se reconoció que los niños expuestos a niveles incluso bajos de plomo podrían sufrir daños cerebrales permanentes y una inteligencia baja. El uso y distribución mundial del plomo han tenido efectos significativos tanto en los individuos como en la sociedad en su conjunto. Hay una historia algo similar para el mercurio. Los ejemplos del plomo y

el mercurio ilustran claramente los principios fundamentales de toxicología - dosis / respuesta y sensibilidad individual.

Tabla resumen – Metales tóxicos

Tabla 7.2 Resumen de metales tóxicos

Metales	Efectos tóxicos	Fuente
Aluminio (Al)	Demencia por diálisis	Durante la diálisis, alimentos, agua potable
Arsénico (As) (puede existir en diferentes formas)	Cáncer (piel y pulmón) Neurotóxico (efectos sensoriales) Hígado y vascular	Agua potable, fundición de minerales, usado en plaguicidas, madera tratada
Berilio (Be)	Pulmón, hipersensibilidad, efectos retardados y progresivos (beriliosis), dermatitis de contacto	Centrales nucleares, aleaciones de metales, combustión de carbón
Cadmio (Cd)	Pulmón, enfisema, riñón, metabolismo del calcio, posible carcinógeno para el pulmón.	Mariscos (conchas), humo de cigarrillo, absorbido por las plantas, aleación de metales-soldadura
Cobalto (Co)	Exposición por inhalación "metal pesado" neumoconiosis	Aleaciones de metales – pero también asociado con la vitamina B_{12}
Plomo (Pb)	Disminución del aprendizaje y la memoria (los niños son muy sensibles)	Pintura vieja, alimentos, anteriormente usada como aditivo de la gasolina, baterías de carros.
Mercurio inorgánico (Hg)	Temblor, excitabilidad, pérdida de la memoria, el "Sombrerero Loco"	Termómetros, interruptores, luces fluorescentes, algunas baterías tipo botón.
Mercurio - Orgánico ($Hg\text{-}CH_3$)	Temblor, efectos en el desarrollo del Sistema nervioso	Peces
Níquel	Carcinógeno para el pulmón, dermatitis de contacto	Joyas, utensilios de cocina, otros objetos que contienen níquel
Estaño (Sn)	Inorgánico – bajo, pulmón Orgánico– sistema nervioso central	Inorgánico - Envases de alimentos, polvo; Orgánico - raro

Aluminum (Al)

El aluminio fue aislado primero en 1825 y ahora se reconoce como el metal más abundante en el ambiente. Históricamente, esta abundancia no se ha traducido en disponibilidad biológica porque es altamente reactivo y permanece ligado a una serie de elementos. Sin embargo, la lluvia ácida ha aumentado la biodisponibilidad del aluminio en el medio ambiente. El aluminio se utiliza en una amplia gama de productos desde aviones, latas de cerveza y bebidas gaseosas, hasta cacerolas. La exposición humana al aluminio proviene del agua potable, los alimentos y algunos medicamentos. La ingesta diaria oscila entre 1 y 10 mg, pero se absorbe mal en el intestino. El aluminio no parece tener ninguna función biológica esencial.

Los efectos neurotóxicos del aluminio se observaron por primera vez en personas sometidas a diálisis para el tratamiento de la insuficiencia renal. Este síndrome, llamado demencia por diálisis, comienza con trastornos del habla y progresa a la demencia y convulsiones. Los síntomas corresponden a niveles elevados de aluminio comúnmente encontrados en el hueso, cerebro y músculo después de 3 a 7 años de tratamiento. Los niveles elevados de aluminio también se han encontraron en los cerebros de las personas que padecen la enfermedad de Alzheimer. A pesar de un considerable número de investigaciones, no está claro si la acumulación de aluminio en el cerebro es una causa de la enfermedad de Alzheimer o un resultado de los cambios en el cerebro asociados con la enfermedad.

Arsénico (As)

El arsénico tiene una historia colorida, después de haber sido utilizado con gran efecto como un veneno y también para tratar una variedad de enfermedades, incluyendo el cáncer. Sus propiedades fueron estudiadas por primera vez hace más de 2000 años y contribuyeron a algunas de las primeras teorías sobre la toxicología. A pesar de su toxicidad, el arsénico todavía se encuentra en cosméticos en el siglo XX. Antes del reconocimiento de las propiedades tóxicas del arsénico, se utilizó ampliamente como plaguicida en los huertos, lo que resultó en la contaminación del suelo. La gran mayoría de la madera tratada en terrazas residenciales y otras estructuras contiene arsénico. La exposición en el lugar de trabajo se produce en la fundición de mineral, y el arsénico también es ampliamente utilizado en la industria de fabricación electrónica. De considerable preocupación pública, lo cual ha dado lugar a varios grandes estudios del gobierno, es la presencia de arsénico en el agua potable. Algunas aguas municipales o pozos pueden contener niveles elevados de arsénico.

Químicamente, el arsénico es complejo porque puede existir en una variedad de formas incluyendo las formas trivalente y pentavalente o como trióxido de arsénico (fabricación de chips de computadora) y ácido arsénico. El arsénico se excreta en las células de la piel, el sudor, el pelo y las uñas, en las cuales puede ser visto como bandas blancas transversales. La exposición aguda al arsénico produce dolor gastrointestinal, pérdida

sensorial, fallo cardiovascular y muerte. La exposición crónica o la supervivencia de la exposición aguda puede causar la pérdida de la función sensorial periférica y la pérdida de la función del sistema nervioso central. La exposición crónica al arsénico también puede causar cáncer de pulmón y piel.

Berilio (Be)

El berilio es un componente metálico importante utilizado en la industria de la energía nuclear y combinado con otros metales. Su presencia en el carbón y el aceite da lugar a más de 1250 toneladas que se liberan al ambiente anualmente de la combustión de combustibles en las plantas de energía. La exposición es principalmente por inhalación, pero el contacto de la piel puede dar lugar a dermatitis. Los fumadores de cigarrillos también inhalan un poco de berilio. Inicialmente, el berilio se distribuye al hígado, pero finalmente es absorbido por el hueso.

La dermatitis de contacto y la hipersensibilidad al berilio son las reacciones tóxicas más comunes. La inhalación de berilio en el lugar de trabajo puede ser muy grave. La exposición aguda puede provocar una reacción inflamatoria a lo largo de todo el tracto respiratorio. La enfermedad crónica por berilio (CBD) o beriliosis puede ser el resultado de la exposición crónica al lugar de trabajo. Se trata de una grave y progresiva enfermedad degenerativa en la que los pulmones se vuelven fibróticos y disfuncionales. La exposición a largo plazo puede resultar en cáncer de pulmón, y el berilio es clasificado como carcinógeno por las agencias reguladoras internacionales. Pruebas disponibles para la susceptibilidad genética a CBD plantean una serie de cuestiones éticas.

Cadmio (Cd)

El cadmio es un metal ampliamente distribuido utilizado en la manufactura y está presente en una serie de productos de consumo. La exposición dietética al cadmio es posible a partir de mariscos y plantas cultivadas en suelos contaminados con cadmio. La absorción aumenta cuando se asocia con niveles bajos de hierro o calcio en la dieta. Algunas plantas, como el tabaco, pueden concentrar el cadmio incluso en niveles bajos en el suelo. El pulmón absorbe fácilmente el cadmio, por lo que los fumadores de cigarrillos tienen una exposición elevada al cadmio. El cadmio se utiliza también como una aleación metálica, en pintura y en baterías (Ni-Cad, níquel-cadmio). La exposición en el lugar de trabajo puede ocurrir en la soldadura y la fabricación de baterías.

La ingestión oral de cadmio resulta en menos del 10% de absorción, pero la exposición por inhalación resulta en una absorción mucho más alta a través de los pulmones. El cadmio se acumula en el hígado y el riñón, siendo el riñón particularmente importante en la unión de cadmio y reduciendo su toxicidad. La ingestión de altos niveles por exposición aguda puede resultar en dolor abdominal, náuseas y vómitos, mientras que la

exposición por inhalación da como resultado respiración alterada (edema pulmonar o acumulación de líquido en los pulmones). La exposición crónica puede resultar en enfermedad pulmonar obstructiva, enfisema y enfermedad renal. El cadmio también puede estar relacionado con aumentos de la presión arterial (hipertensión) y es un posible carcinógeno pulmonar. El cadmio afecta el metabolismo del calcio y puede dar lugar a la pérdida ósea. Esta condición se ha referido como "Itai-Itai" enfermedad, que significa "Ouch-Ouch" en japonés y refleja el dolor de huesos asociado con los efectos del cadmio en el calcio.

Cobalto (Co)

El cobalto en pequeñas cantidades es un elemento esencial asociado con la vitamina B_{12}, pero a niveles altos puede ser tóxico. No hay niveles diarios recomendados de ingesta de cobalto porque las bacterias intestinales utilizan el cobalto para producir cobalamina, que a su vez es un componente esencial de la vitamina B_{12}. Industrialmente, el cobalto se usa en pigmentos, imanes permanentes y como una aleación para endurecer metales como en cuchillas o taladros de carburo de tungsteno.

El alto consumo crónico oral de cobalto se ha utilizado para tratar la anemia, pero también puede causar bocio. El alto consumo agudo de cobalto puede causar vómitos, diarrea y una sensación de calor, e insuficiencia cardíaca. Este último se observó durante un período en que se añadió cobalto a la cerveza para mejorar la formación de espuma. Cuando se inhala, por ejemplo, en la molienda de metal para afilar, el cobalto puede causar neumoconiosis de "metal duro", una enfermedad progresiva de los pulmones.

Lead (Pb)

El plomo fue tan importante en el Imperio Romano como en el siglo XX, y su uso ha sido casi igualmente desastroso. En el imperio romano la maleabilidad del plomo y el punto de fusión bajo lo hicieron ideal para la plomería, no diferente de su uso siglos más adelante en la soldadura de la plomería que se pueden encontrar en muchos hogares. Los romanos también añadieron plomo al vino como edulcorante y conservante. En el siglo XX, el plomo se añadía comúnmente a la pintura, a veces hasta el 50%, lo que de hecho generaba una pintura excelente y duradera. Pero el sabor dulce del plomo atrajo a los niños que consumían fácilmente las virutas de pintura de plomo, una conducta conocida como pica. Debido a su bajo punto de fusión, el plomo se utilizó como soldadura en latas de estaño que contenían alimentos y en plomería. En lo que algunos se refieren como el desastre más grande de la salud pública del siglo XX, el plomo fue agregado a la gasolina para mejorar la durabilidad del motor de los automóbiles. El plomo era emitido por los tubos de escape de los vehículos, contaminando áreas locales y distantes. Los niños absorben hasta el 50% de plomo que es ingerido oralmente, ya que sustituye al tan necesario calcio. Por el contrario, los adultos sólo absorben alrededor del 10% del plomo ingerido oralmente. El plomo sigue siendo una preocupación seria en áreas cerca de las

fundiciones y en casas con pintura con plomo. A medida que se reconoció la toxicidad del plomo a niveles más bajos, se prohibió la pintura en la gasolina.

El griego Dioscórides reconoció los efectos del plomo sobre la salud en el siglo II a. C. cuando declaró: "El plomo hace que la mente ceda". En la década de 1700 Benjamín Franklin señaló que la exposición al plomo causa la "gripe seca", o malestar estomacal. Los pintores que utilizaban pintura a base de plomo sufrían de "caída de muñeca" causada por los efectos del plomo en el sistema nervioso periférico. A principios del siglo XX, se reconoció que los niños parecían ser particularmente sensibles a los altos niveles de plomo que producían edema cerebral, enfermedad renal, efectos sobre la hemoglobina y posible muerte.

En los años setenta, los estudios demostraron que incluso niveles bajos de exposición al plomo dañaban el sistema nervioso en desarrollo. Ahora es bien aceptado que el plomo es un neurotóxico muy potente. Australia prohibió el uso de plomo en la pintura en la década de 1920, pero este paso no se llevó hasta 50 años más tarde en los Estados Unidos. En promedio, la mayor caída en los niveles de plomo en la sangre de los niños se produjo después de la eliminación del plomo en la gasolina en los años ochenta. Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) han establecido un nivel de plomo en la sangre de 10 µg / dl o mayor como nivel de acción. No hay ningún factor de seguridad asociado a este número y hay datos suficientes para indicar que el sistema nervioso de los niños sufre daño a niveles de plomo en la sangre de 10 µg / dl y que el nivel de acción de la sangre debe bajarse.

Mercurio – Inorgánico (Hg)

El mercurio inorgánico es un líquido de color plateado a temperatura ambiente. Muchas personas han tenido la oportunidad de "jugar" con mercurio, recubrir peniques y empujarlo sobre una superficie plana. Ahora sabemos que el mercurio se evapora y que hay graves consecuencias para la salud por la inhalación del vapor de mercurio. Debido a sus propiedades reactivas y a su capacidad para combinarse con otros metales, se utilizó mercurio inorgánico en instalaciones de armas nucleares y en la extracción del oro. En el proceso de extracción del oro, el mineral se mezclaba con el mercurio y la mezcla metálica se calentaba para evaporar el mercurio dejando atrás el oro. Este proceso da lugar a una liberación importante de mercurio en la atmósfera. La circulación atmosférica del mercurio lo ha convertido en un importante contaminante mundial. Cuando se devuelve a la tierra o al agua, el mercurio inorgánico se convierte en un compuesto de mercurio orgánico (véase más adelante). Aunque hay cada vez más esfuerzos para eliminar el uso de mercurio de los productos de consumo, ha sido ampliamente distribuido en termómetros, interruptores (termostatos e interruptores de la tapa del maletero), bombillas fluorescentes e instrumentos científicos utilizados en la medición de la presión arterial. Muchos de nosotros tenemos mercurio en la boca como una amalgama dental con plata. Los rellenos dentales contienen aproximadamente el 50% de mercurio. Este uso del mercurio ha dado como resultado que los crematorios sean una fuente

importante de liberación atmosférica. Las oficinas dentales son también una fuente importante de mercurio que entra en el flujo de residuos y luego en el medio ambiente. El mercurio también se ha utilizado para tratar una variedad de enfermedades incluyendo la sífilis. El carbón contiene mercurio, y la combustión del carbón en las centrales eléctricas es una fuente significativa de mercurio atmosférico. Mientras que la actividad humana ha contribuido en gran medida a la liberación de mercurio, alguna liberación ocurre naturalmente del suelo que contiene mercurio y de la actividad volcánica.

Los efectos tóxicos del vapor de mercurio han sido bien documentados e incluso registrados en la literatura como el "Sombrerero Loco" en Alicia en el País de las Maravillas de Lewis Caroll. El mercurio se utilizó para curar el fieltro usado en los sombreros, y los trabajadores desarrollaron los signos característicos de toxicidad por vapor de mercurio. La exposición aguda a altas concentraciones de vapor de mercurio provoca distress respiratorio que puede ser fatal. Los síntomas de la exposición crónica al vapor de mercurio incluyen cambios de personalidad tales como excitabilidad, depresión, pérdida de memoria, temblores motores finos que pueden empeorar progresivamente, gingivitis y alucinaciones. Existe alguna exposición a la inhalación de mercurio de las amalgamas dentales, pero para la mayoría de las personas no hay efectos relacionados con la salud. El mercurio metálico es muy mal absorbido por el intestino, por lo que es menos peligroso ingerir el mercurio de un termómetro que inhalarlo (véase el capítulo sobre Mercurio).

Mercurio – Orgánico (Primariamente Hg-CH_3)

Hay varios tipos diferentes de mercurio orgánico, pero por mucho el más importante en términos de efectos a la salud es el metilmercurio. Cuando el mercurio atmosférico se deposita en el suelo o en el agua se convierte en metilmercurio por las bacterias. Los compuestos de mercurio son muy tóxicos y la conversión del mercurio inorgánico a metilmercurio es la manera que tiene las bacterias para reducir la toxicidad de este metal. Los animales pequeños luego consumen las bacterias, junto con el metilmercurio y animales más grandes a su vez consumen los animales más pequeños, aumentando así las concentraciones de metilmercurio. El metilmercurio se acumula en los animales carnívoros más grandes siendo los más importantes los peces como el atún, el lucio y el tiburón. El metilmercurio se acumula en el músculo del pez, lo que hace casi imposible evitar su consumo. El metilmercurio es fácilmente absorbido por el intestino, y atraviesa la barrera hematoencefálica y la placenta.

Los efectos devastadores sobre la salud se documentaron por primera vez en Minamata, Japón, a finales de la década de 1950, principalmente entre los pescadores y sus familias. Un incidente subsiguiente de intoxicación por mercurio tuvo lugar en Irak cuando la gente consumió granos de semillas recubiertos con fungicidas orgánicos de mercurio. Ambos incidentes, al igual que otros, afectaron a miles de personas y demostraron claramente los efectos adversos más significativos del desarrollo de la exposición al mercurio. Los efectos en la etapa temprana incluyen hormigueo y entumecimiento

alrededor de la boca y los labios y pueden extenderse hasta los dedos de las manos y los pies. La exposición continua puede resultar en dificultad para caminar, fatiga, incapacidad para concentrarse, pérdida de la visión, temblor y, finalmente, la muerte. El feto en desarrollo y los niños pequeños son particularmente sensibles a los efectos de la exposición al metilmercurio. Los graves efectos del mercurio sobre la salud, combinados con su amplia distribución, han dado lugar a numerosos avisos sanitarios y restricciones al consumo de pescado. Normalmente se aconseja a los niños y las mujeres en edad fértil limitar el consumo de especies de peces que se sabe que acumulan mercurio. La Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos limita la cantidad de mercurio en el atún enlatado a 1 ppm. (Véase el capítulo sobre Mercurio)

Nickel (Ni)

El níquel es ampliamente utilizado como un componente de aleación metálica en el acero inoxidable, donde aumenta la dureza y la resistencia a la corrosión. El níquel se utiliza en baterías de níquel- hidruro metálico que se encuentran en algunos vehículos electrónicos y eléctricos. Generalmente está presente en el medio ambiente y parece ser un elemento esencial para algunas plantas y bacterias. Está disponible en bajas concentraciones en el suministro de alimentos. La vía de exposición más importante en el trabajo es la vía inhalatoria. La exposición a la población en general es por la joyería, los de cocina y otros objetos metálicos que contienen níquel.

Para la población en general, la preocupación primaria de salud es una respuesta alérgica por contacto con la piel. En el lugar de trabajo, la inhalación de compuestos de níquel puede causar cáncer de las vías respiratorias, particularmente cáncer pulmonar y nasal. El níquel es uno de los pocos carcinógenos humanos probados. La dermatitis por contacto es también un peligro común en el lugar de trabajo.

Estaño (Sn)

El estaño es otro metal antiguo que sigue teniendo una variedad de usos. La forma inorgánica se utiliza en envases de alimentos, soldaduras, latón y en aleaciones con otros metales. Las formas orgánicas del estaño, trietil-estaño y trimetil-estaño se usan como fungicidas, bactericidas y generalmente como agentes antiincrustantes para embarcaciones.

El estaño inorgánico es mal absorbido por el intestino y la toxicidad es rara. La inhalación prolongada de polvo de estaño puede causar enfermedad pulmonar. El estaño orgánico es fácilmente absorbido por el intestino y es mucho más tóxico. La exposición a estaño orgánico puede causar edema cerebral y la muerte celular en el sistema nervioso.

Metales médicamente importantes
Introducción

El uso médico de los metales ha disminuido con el advenimiento de terapias de drogas más dirigidas, pero históricamente los metales se utilizaron para tratar una amplia gama de enfermedades humanas desde la diarrea hasta la sífilis y la malaria. Actualmente, se utilizan para tratar un número limitado de enfermedades como el cáncer de ovario y la artritis, pero incluso este uso está en declive. La excepción a esto es el flúor, que, aunque técnicamente es un halógeno, está cubierto en esta sección debido a su uso generalizado como en el suministro de agua municipal para reducir la caries dental. El uso terapéutico de los metales está generalmente limitado por su toxicidad. Los metales ilustran bien equilibrar los beneficios del tratamiento contra los efectos secundarios tóxicos.

Tabla resumen - Metales médicamente importantes (y fluor)

Tabla 7.3 Resumen de metales médicamente importantes

Metal	Función	Fuente	Toxicidad (cuando están en exceso)
Bismuto (Bi)	Antácido (ulceras)	Medicinal, productos de consumo	Daño renal
Fluor (F)	Fortalecimiento del esmalte dental	Naturalmente, añadido al agua potable	Esmalte dental moteado, aumento de la densidad ósea, más?
Galio (Ga)	Visualización de tejidos blandos en rayos X	Minería, inyección médica	Daño renal
Oro (Au)	Tratamiento de la artritis reumatoidea	Minería, médica	Dermatitis, daño renal
Litio (Li)	Tratamiento de desordenes psiquiátricos	Suministro de alimentos	Temblores, convulsiones, efectos cardíacos, náusea
Platino (Pt)	Agente anti-cancer (cisplatino), convertidores catalíticos	Medicamentos anti-cáncer, minería	Efectos en riñón, corazón, y Sistema nervioso

Bismuto (Bi)

El Bismuto, descubierto en 1753, tiene una larga historia de usos médicos, incluyendo el tratamiento de enfermedades que van desde la sífilis y la malaria hasta la diarrea. Más recientemente, las propiedades antibacterianas de los antiácidos que contienen bismuto se han utilizado para tratar las úlceras pépticas. En general, el uso médico del bismuto ha disminuido con el advenimiento de nuevos fármacos.

La toxicidad aguda por altos niveles de exposición al bismuto es el daño renal. La exposición crónica de bajo nivel puede resultar en debilidad, dolor en las articulaciones, fiebre, confusión mental y dificultad para caminar. Los síntomas generalmente se resuelven cuando la exposición se detiene, pero pueden conducir a la muerte con la exposición continua.

Flúor (F)

El flúor está ampliamente distribuido en los suelos y está presente naturalmente en el agua potable. El fluoruro es la sal, p.ej., fluoruro de sodio, del elemento flúor. Es fácilmente absorbido por el intestino y se incorpora en el hueso o en el esmalte de los dientes. El fluoruro se agrega comúnmente al agua potable municipal en los Estados Unidos en base a datos sólidos que señalan que éste reduce la caries dental. El nivel recomendable actual de fluoruro en el agua potable es de 1 ppm. Esta práctica es apoyada por los Centros de Control de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC). Además del agua potable, el fluoruro también está presente en una variedad de productos de consumo, a menudo a niveles mucho más altos, incluyendo la pasta de dientes (1,000-1,500 partes por millón o ppm), los enjuagues bucales y los suplementos de fluoruro. También se encuentra en los alimentos preparados con agua fluorada. La mayoría de los efectos benéficos del fluoruro dental están relacionados con su aplicación tópica más que por su ingestión.

El exceso de exposición al fluoruro da lugar a dientes manchados o moteados, lo que es conocido como fluorosis dental. Esto es común en áreas donde los niveles de fluoruro en agua están por encima de 4 ppm. La exposición elevada crónica al fluoruro también puede dar lugar a una mayor densidad ósea. No está determinado qué nivel de la exposición al fluoruro da lugar a efectos perjudiciales en la salud de los niños. El tamaño pequeño de los niños significa que, libra por libra de peso corporal, reciben una mayor dosis de fluoruro que los adultos. Los CDC estiman que hasta el 33% de los niños pueden tener fluorosis dental debido a la ingesta excesiva de fluoruro ya sea a través del agua potable o de otros productos que contienen fluoruro. Esta preocupación dio lugar a la recomendación de los CDC de limitar la exposición al fluoruro en niños menores de ocho años y de usar agua libre de flúor al preparar la leche de fórmula para los bebés.

La EPA tiene una meta de nivel de contaminante máxima para el fluoruro en el agua potable de 4 ppm. En 2006, el Consejo Nacional de Investigación (NRC, por sus siglas en

inglés) de las Academias Nacionales emitió un informe que examinó la conveniencia de la meta de 4 ppm de nivel de contaminante máximo de la EPA para el fluoruro en el agua potable a la luz de nuevas pruebas de los peligros de la exposición a bajo nivel del fluoruro. La NRC no estaba enfocada a realizar una evaluación del riesgo de los efectos de la exposición a bajo nivel de fluoruro ni a analizar otras fuentes de exposición al fluoruro. Refiriéndose a los estudios en humanos y animales relacionados con los efectos neuroconductuales, la Academia Nacional de Ciencias de los Estados Unidos (NAS, por sus siglas en inglés) informó que "la consistencia de los resultados parece suficientemente significativa como para justificar una investigación adicional sobre los efectos del fluoruro sobre la inteligencia". El NRC sugirió que 2 ppm podrían ser un nivel máximo de contaminantes más apropiado. La pregunta principal es si la exposición al fluoruro a través de múltiples vías de exposición, agua potable, alimentos y productos de cuidado dental, puede resultar en una exposición acumulativa suficientemente alta para contribuir a los efectos en el desarrollo.

Galio (Ga)

El galio, al igual que el mercurio, es un líquido a temperatura ambiente, pero a diferencia del mercurio es mucho menos peligroso. Su uso más interesante es que cuando se ingiere se convierte en una herramienta de visualización de tejidos blandos y lesiones óseas durante una radiografía. Las aplicaciones industriales incluyen el uso en termómetros de alta temperatura, aleaciones metálicas y como sustituto del mercurio en lámparas de arco.

La baja toxicidad y el estado líquido del galio a temperatura ambiente lo convierten en una excelente herramienta de diagnóstico. El galio tiene una vida media en el cuerpo de 4 a 5 días. Los niveles más altos de exposición pueden causar daño renal, así como náuseas, vómitos y anemia.

Oro (Au)

Las propiedades estéticas y eléctricas del oro lo hacen altamente deseable y ampliamente utilizado en una serie de aplicaciones industriales. Médicamente, el oro y los complejos de oro se usan para tratar la artritis reumatoide, pero debido a su toxicidad este uso está disminuyendo a medida que se hacen mejores tratamientos. El oro tiene una larga vida media en el cuerpo.

Como muchos metales, el oro puede dañar el riñón. Lesiones de la boca y la piel se observan después de la terapia con oro para el tratamiento de la artritis.

Litio (Li)

El litio se utilizó por primera vez para tratar la enfermedad maníaco-depresiva en 1949, pero no se utilizó en los Estados Unidos hasta 1970 debido a las preocupaciones por su

toxicidad. Cuando se usa como agente terapéutico, los niveles de litio en sangre deben mantenerse dentro de un intervalo muy estrecho (es decir, un índice terapéutico estrecho). El litio parece ser no esencial, pero es fácilmente absorbido por el intestino y se encuentra en las plantas y la carne. La ingesta diaria normal es de aproximadamente 2 mg. El litio se utiliza en algunos procesos de manufactura, como lubricante, como una aleación, y más recientemente en las baterías.

Fuera de su rango terapéutico, el litio tiene una amplia gama de efectos indeseables. Los efectos relacionados con el sistema nervioso incluyen temblores, dificultad para caminar, convulsiones, habla limitada, confusión mental, así como otros. Además, puede haber efectos cardiovasculares, náuseas, vómitos y daño renal.

Platino (Pt)

El platino es un metal térreo relativamente raro encontrado generalmente con metales relacionados como el osmio y el iridio. Aunque tiene una serie de aplicaciones industriales, su aplicación común de consumo es en los convertidores catalíticos. Esta aplicación ha aumentado realmente las concentraciones de platino en el polvo de las carreteras. Los fármacos a base de platino, como el cisplatino, se usan para tratar el cáncer ovárico y testicular, y los cánceres de cabeza y cuello, así como otros. Desafortunadamente, los efectos secundarios tóxicos de estos agentes limitan a menudo su utilidad.

En el entorno industrial, el metal de platino es relativamente inofensivo, pero algunas personas pueden ser susceptibles de desarrollar una respuesta cutánea alérgica (dermatitis de contacto) y posiblemente una respuesta respiratoria. Cuando se utiliza como agente anti-cáncer se administra típicamente por vía intravenosa. Mata las células o inhibe la división celular al interferir con la síntesis de ADN. El efecto secundario tóxico más común es el daño renal, pero la pérdida auditiva, la debilidad muscular y el daño de nervios periféricos también son posibles. El platino es un buen ejemplo de los beneficios y riesgos de usar un medicamento altamente tóxico para tratar la división celular descontrolada del cáncer.

Agentes quelantes

El tratamiento más obvio de la intoxicación por exposición excesiva a metales es eliminar el metal del cuerpo, por lo tanto, se desarrollaron los agentes quelantes. Si bien el tratamiento puede ser necesario, es mucho más conveniente prevenir la exposición. De hecho, el mejor tratamiento para la exposición de bajo nivel es a menudo identificar la fuente de la exposición y eliminar el contacto con el metal. Un excelente ejemplo de este principio es la intoxicación por plomo, donde la acción más importante es reducir o eliminar la exposición.

Mientras que la palabra quelato proviene de la palabra griega para "garra", el desarrollo de agentes quelantes no es tan antiguo. El primer agente quelante, BAL (Anti-lewisita británica), se desarrolló durante la Segunda Guerra Mundial como un tratamiento potencial para los gases de guerra basados en arsénico. El agente quelante ideal se enlazaría fácilmente sólo con el metal diana, formando un complejo no tóxico que se excretaría fácilmente del cuerpo. Desafortunadamente, es más fácil decirlo que hacerlo. El BAL, por ejemplo, se une con una variedad de metales, pero aumenta la toxicidad del cadmio.

Una propiedad indeseable que es consistente para todos los agentes quelantes es que también forman complejos con metales esenciales y aumentan su excreción desde el cuerpo. Los dos metales esenciales más comunes afectados negativamente por los agentes quelantes son el calcio y el zinc. La exposición excesiva a plomo puede ser tratada con el agente quelante EDTA de calcio, no su sal sódica relacionada porque esto aumentaría grandemente la excreción de calcio, teniendo potencialmente efectos secundarios tóxicos. Los niveles de plomo en la sangre se reducen cuando el plomo desplaza el calcio para unirse con el EDTA y luego se excreta en la orina. Esto da lugar a un movimiento del plomo desde los tejidos blandos, tales como el músculo, a la sangre, que puede dar lugar a un pico en los niveles de plomo en sangre que pueden elevar los niveles de este metal en el cerebro y causar los efectos neurológicos subsecuentes. El plomo almacenado en el hueso no se ve afectado y permanecerá hasta que algún evento movilice el calcio desde el hueso. Un estudio reciente demostró que la quelación del plomo disminuyó los niveles de plomo en la sangre, pero no protege contra los déficits cognitivos (Rogan et al., 2001).

En resumen, aunque los agentes quelantes pueden ser un tratamiento eficaz en algunas circunstancias, deben abordarse con cautela. La acción más importante es identificar la fuente de exposición y reducirla o eliminarla. También es muy importante considerar qué metales esenciales pueden ser ligados y excretados por el agente. El cuerpo regula estrechamente la mayoría de los metales esenciales, y la interrupción de estos niveles puede tener graves efectos (tóxicos) indeseables.

Más información y referencias

Presentación de diapositivas

- A Small Dose of Metals presentation material and references online: http://www.toxipedia.org or http://www.toxipedia.org/display/toxipedia/Metals. El sitio Web contiene material de presentación relacionado con los efectos a la salud de los diversos metales.

Agencias europeas, asiáticas e internacionales

- England – Department of Health - Maternal and infant nutrition. Online: < http://www.dh.gov.uk/en/Healthcare/Maternity/Maternalandinfantnutrition/index.htm > (accessed: 9 April 2009).
  El Departamento de Salud proporciona información sobre las necesidades nutricionales de los niños y las madres.

- World Health Organization. Online.: < http://www.who.int/topics/nutrition/en/ > (accessed: 10 April 2009).
  Información de la OMS sobre la nutrición, también buscar en la sección de temas de salud para un metal específico.

Agencias norteamericanas

- Health Canada – Food and Nutrition. Online: < http://www.hc-sc.gc.ca/fn-an/index-eng.php > (accessed: 9 April 2009).
  Health Canadá proporciona información sobre cuestiones nutricionales.

- U.S. Agency for Toxic Substance Disease Registry (ATSDR). Online: <http://www.atsdr.cdc.gov/> (accessed: 10 April 2009).
  Ver hojas informativas y estudios de casos de muchos metales y otros agentes.

Organizaciones no gubernamentales

- Dartmouth Toxic Metals Research Program. Online. <http://www.dartmouth.edu/~toxmetal/HM.shtml> (accessed: 10 April 2009).
  El sitio tiene información general sobre metales tóxicos.

Referencias

Liu, J., Goyer, R.A. and Waalkes, MP. Toxic Effects of Metals. In Casarett & Doull's Toxicology. 7th edition. Ed. Curtis D. Klaasen. McGraw Hill, New York, 2008. pp 931-980.

Curtis D. Klaassen (1996). Heavy Metals and Heavy-Metal Antagonists. Chapter in Hardman, J.G., Limbird, L.E., Molinoff, P.B., Ruddon, R.W. Gilman, A.G. (eds) Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th edition. McGraw-Hill, New York, 1996, pp. 1649-1671.

National Academy of Sciences. (1993). Measuring lead exposure in infants, children, and other sensitive populations. National Academy Press: Washington, D.C.

Rogan, W.J., Dietrich, K.N., Ware, J.H., Dockery, D.W., Salganik, M., Radcliffe, J., Jones, R.L., Ragan, N.B., Chisolm, J.J., Jr. & Rhoads, G.G. (2001). The Effect of Chelation Therapy with Succimer on Neuropsychological Development in Children Exposed to Lead. N Engl J Med, 344, 1421-1426.

National Research Council. Fluoride in Drinking Water: A Scientific Review of EPA's Standards. In: National Research Council of the National Academies. Available at http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=11571&page=R1; 2006.