

INTOXICACION POR METALES CONSIDERACIONES GENERALES DE MAYOR INTERES TOXICOLOGICOSOBRE EL PLOMO, MERCURIO Y ARSENICO

Dr. Boris Arancibia Andrade

Internista-Toxicólogo, - Medicina Interna y Emergencias. Hospital Santa Bárbara

Dr. Carlos Sauma Zankis

Médico Internista Hospital Santa Barbara

Dra. Katerine Yañez Sasamoto

R-III GastroenterologíaClínica,IGBJ-Sucre

Univ. Daniela M. Quezada Dupleich

Estudiante. 5° Año. Facultad de Medicina U.M.R.P.S.F.X.CH.

Palabras Clave: Toxicidad. Metales. Plomo. Mercurio. Arsénico.

Key Words: Toxicity. Metals. Lead. Mercury.Arsenic.

RESUMEN

El hombre prehistórico de suponerse ya tuvo conocimiento de propiedades tóxicas de algunas sustancias minerales, los metales están entre los tóxicos más antiguos conocidos por el hombre. El actual mundo industrializado las fuentes de exposición a metales son ubicuas tanto en el campo laboral como a partir de agua, los alimentos o el ambiente contaminados. Su toxicidad está caracterizada por el elemento metálico en cuestión pero se ve modificada por el tipo de compuesto, orgánico o inorgánico y sus características de hidro o liposolubilidad, que determina su toxicocinética y por tanto sus posibilidades de alcanzar sus dianas. Las biomoléculas más afectadas por los metales son las proteínas con actividad enzimática por lo que su patología es multisistémica. Los principales sistemas afectados son el gastrointestinal, neurológico central y periférico, hemático y renal, y algunos de los compuestos metálicos son carcinógenos.

Pueden ser inactivados y eliminados mediante la administración de sustancias quelantes que producen con ellos moléculas complejas, atóxicas y excretables. Los principales agentes quelantes son: BAL (*British Anti-Lewisite* dimercaprol), DMPS (ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico) y DMSA (ácido

meso-2,3-dimercatosuccínico o Succimer), EDTA, Penicilamina (β,β -dimetilcisteína) y Desferoxamina. Se exponen a continuación las características toxicocinéticas, mecanismo de acción, clínica y tratamiento de alguno de los metales y metaloides más relevantes: plomo, mercurio y arsénico.

SUMMARY

Prehistoric man had already as summed knowledge of toxic properties of some mineral substances, toxic metals are among the oldest known to man. The current industrialized world sources of exposure to metals are ubiquitous both in the work place and from water, food or contaminated environment. Its toxicity is characterized by the metallic element in question but is modified by the type of compound, organic or inorganic and characteristic of hydro or lipid solubility, which determines its toxicokinetics and thus their ability to achieve their targets. Biomolecules most affected by metals are proteins with enzymatic activity that is multi system pathology. The main systems affected are the gastrointestinal, central and peripheral neurological, and renal blood count, and some of the metal compounds are carcinogenic.

They can be deactivated and removed by the administration of chelating agents that produce complex, and non-toxic excretable molecule. The main chelating agents are: BAL (*British Anti-Lewisite* or dimercaprol), DMPS (2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid) and DMSA (meso-2,3-dimercatosuccinic acid or Succimer), EDTA, penicillamine (β,β -dimethylcysteine) and Deferoxamine. Outlined below Toxicokinetic characteristics, mechanism of action, clinical, and treatment of one of the most important metals and metalloids: lead, mercury and arsenic.

INTRODUCCION

Los metales se clasifican en metales alcalinos y alcalinotérreos de los grupos I y II A, los metales de transición y los grupos III y IV A. Algunos elementos intermedios como el As del grupo VA se estudian habitualmente junto a los metales. En todos estos grupos se encuentran metales muy relevantes desde el punto de vista toxicológico.

Sus características químicas se basan en su estructura electrónica que condiciona las preferencias de enlace en que predominan el enlace metálico, que se establece entre átomos del mismo elemento, caracterizado por la formación de estructuras cristalinicas en que cada átomo comparte los electrones de muchos de sus vecinos, y el enlace iónico, sobre todo entre los metales alcalinos y alcalinotérreos y los no metales (1).

Así, los elementos metálicos dan lugar a diferentes tipos de compuestos:

- Metales en estado elemental.
- Compuestos inorgánicos: halogenuros, hidroxilos, oxoácidos.
- Compuestos orgánicos: alquilos, acetatos, fenilos.

Los metales en forma inorgánica son los componentes fundamentales de los minerales de la corteza terrestre por lo que se cuentan entre los agentes químicos tóxicos de origen natural más antiguamente conocidos por el hombre.

El contacto humano con compuestos metálicos se produce a través del agua y los alimentos, normalmente a dosis bajas, pero su toxicidad a lo largo de la historia se ha expresado sobre todo por una exposición profesional en las actividades mineras y, más anecdóticamente, al emplearse con fines homicidas. Los principales autores clásicos que se ocuparon de temas toxicológicos describieron ya intoxicaciones crónicas por metales relacionados con la minería de los elementos más tóxicos como el mercurio o el plomo. Por otra parte el semi-metal arsénico ha sido uno de los tóxicos más empleados con fines suicidas y homicidas.

En la actualidad las fuentes de exposición a estas sustancias se han ampliado mucho en relación con la actividad agrícola e industrial. Un ejemplo de ello es el espectacular aumento de plomo en la atmósfera que ha llevado a la contaminación del hielo de las zonas polares, relacionado con su empleo como antidetonante en las gasolinas (2). Por otra parte hay que recordar que la mayoría de los oligoelementos considerados imprescindibles para el correcto funcionamiento del organismo en concentraciones traza son metálicos: Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Mo, Se, Cr, Sn, V, Si y Ni. Algunos de los alcalinos (Na, K) y alcalinotérreos (Ca) y el Mg son cationes de extraordinaria importancia para el correcto funcionamiento celular y se encuentran en alta concentración (3).

FUENTES DE EXPOSICIÓN-CAUSANTES DE PATOLOGÍA-HUMANA

En la actualidad la exposición a elementos metálicos se produce de forma específica en la actividad laboral, como ha sucedido a lo largo de la historia, pero además la población general entra en contacto con ellos a través del agua, los alimentos y el ambiente, donde su presencia se ha incrementado por la intervención de la actividad industrial humana sobre los ciclos hidrogeológicos (4).

Un gran número de actividades industriales implica la manipulación de metales. Entre ellas hay que destacar la minería y las industrias de transformación, fundiciones y metalurgia en general. Actividades específicas producen riesgos mayores frente a determinados elementos, como la exposición al plomo en las empresas de baterías o exposición al mercurio en las operaciones de

electrólisis. Los trabajadores dentales han recibido una notable atención en las últimas décadas por su potencial exposición al berilio, mercurio y níquel.

Algunas de las epidemias tóxicas alimentarias más graves han implicado elementos metálicos, como el Hg en la enfermedad de Minamata (5) o de las producidas por compuestos organomercuriales empleados como fungicidas en el tratamiento del grano (6). La fuente de exposición alimentaria mantiene su importancia como se ha demostrado en la epidemia de arsenicosis por consumo de agua de pozo con alta concentración de As en diversos países asiáticos a lo largo de los años 90 (7).

Otra fuente de exposición es la atmósfera potencialmente contaminada por diversos metales en forma de polvos, humos o aerosoles, con frecuencia de origen industrial, procedentes de combustiones fósiles y por su presencia en la gasolina (4).

FACTORES TOXICOCINÉTICOS

Las características y efectividad del transporte de membrana condicionan la expresión de la toxicidad de las sustancias químicas al determinar su tiempo de permanencia junto a sus dianas. Estas características dependen de diversos factores entre los que destaca la hidrofiliidad o liposolubilidad, volatilidad, Pm y la existencia de mecanismos específicos de transporte (5).

En el caso de los compuestos metálicos las características mencionadas pueden diferir mucho entre distintos compuestos del mismo elemento. Las moléculas inorgánicas tienden a ser más hidrosolubles que las orgánicas aunque algunas sales, por

ejemplo de plomo, son totalmente insolubles como sulfato, carbonato, cromato, fosfato y sulfuro de plomo. Tampoco todas las moléculas orgánicas presentan la misma liposolubilidad como se verifica en el caso de los compuestos organomercuriales.

La vía respiratoria es importante en el mercurio, que es el único metal volátil, y en la exposición a humos y vapores metálicos en condiciones extremas de temperatura y también a partículas, como en el caso del Pb que es fagocitado por los macrófagos alveolares (8).

La vida media de los compuestos metálicos en el organismo es variable pero tiende a ser prolongada debido a su afinidad y acumulación en el hueso. Se acumulan, por ejemplo el Pb y el Cd con vidas medias superiores a los 20 años, mientras que otros como el As o el Cr no se acumulan y tienen vidas medias de días, aunque pueden detectarse durante más tiempo en lugares considerados de eliminación como pelo y uñas. La sangre, orina y pelo son las muestras biológicas más empleadas para medir una exposición o dosis.

MECANISMO DE ACCIÓN TÓXICA

La toxicidad de los compuestos metálicos se diferencia de la mayoría de las moléculas orgánicas por el hecho de depender de manera muy característica del elemento metálico en cuestión, aunque, como se ha indicado, la expresión de esa toxicidad depende también de las modificaciones toxicocinéticas derivadas del tipo de molécula: por ejemplo, el mercurio orgánico es principalmente neurotóxico por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que el cloruro

mercúrico es nefrotóxico al eliminarse por el riñón.

Entre los elementos metálicos intrínsecamente más tóxicos se encuentran los metales pesados Pb, Hg y el semi-metal As (8,9).

Otro factor que influye en la toxicidad de los compuestos metálicos es el estado de valencia en que el elemento metálico se encuentra. Así, el As III es más tóxico que el As V y el Cr VI es más peligroso que el III.

Las dianas de toxicidad de los metales son proteínas, muchas de ellas con actividad enzimática, afectando a diversos procesos bioquímicos, membranas celulares y orgánulos. Son tóxicos eminentemente lesionales que afectan gravemente a funciones celulares fundamentales para su supervivencia por mecanismos complejos, no siempre bien conocidos. Entre ellos destacan:

- Interacción con metales esenciales por similitud electrónica.
- Formación de complejos metal-proteína con inactivación de su función.
- Inhibición enzimática de proteínas con grupos SH-.
- Afectación de orgánulos celulares: mitocondrias, lisosomas, microtúbulos.

CUADROS CLÍNICOS

Los metales, como cualquier otro grupo de agentes químicos, pueden producir una patología aguda, desarrollada rápidamente tras el contacto con una dosis alta, o crónica por exposición a dosis bajas a largo plazo.

Las intoxicaciones subagudas o crónicas, predominantemente son de origen laboral.

Otro posible efecto a largo plazo es la carcinogénesis (8). La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha incluido en el Grupo I (Agentes carcinógenos en humanos) a: arsénico, berilio, cadmio, cromo (VI) y níquel. Circunstancias de exposición clasificadas en el mismo grupo son la producción de aluminio y la fundición de hierro y acero (9).

TRATAMIENTO ANTIDÓTICO: QUELACIÓN

El tratamiento es con diversas sustancias denominadas agentes quelantes (10). Se forman compuestos coordinados atóxicos e hidrosolubles que se eliminan por la orina. La teoría de quelación de los metales indica que los cationes de metales blandos como el Hg^{2+} , forman complejos estables con moléculas donantes de sulfuros (*BAL-British Anti-Lewisite*) mientras que los cationes de metales duros, alcalinos y alcalinotérreos tienen más afinidad por los grupos COO^- (EDTA) y los intermedios como el Pb^{2+} o el As^{3+} se acomplejan con ambos tipos de ligandos y los donantes de nitrógeno (11).

Los agentes quelantes deben ser hidrosolubles, capaces de penetrar en los tejidos de almacenamiento de metales y tener baja afinidad por metales esenciales. Entre ellos están:

- *BAL-British Anti-Lewisite* (dimercaprol): Se ha utilizado en las intoxicaciones por arsénico, mercurio y plomo (11).
- DMPS (ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico) y DMSA (ácido meso-2,3-dimercatosuccínico o Succimer): derivados del BAL, hidrosolubles, empleados en la intoxicación crónica por los mismos agentes (12).

- Derivados del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA): la sal cálcica disódica es capaz de quelar diversos metales pesados pero se ha empleado sobre todo en las intoxicaciones por plomo (13).
- Penicilamina (β,β -dimetilcisteína): Se emplea por vía oral para las intoxicaciones por plomo, arsénico y mercurio (14).
- Desferoxamina: forma complejos con el hierro (14).

PLOMO (Pb)

El plomo es un metal pesado, gris y blando muy difundido en la corteza terrestre. Se encuentra en la naturaleza como mezcla de 3 isótopos (206, 207 y 208). Su forma más abundante es el sulfuro (PbS), formando las menas de galena. Con frecuencia está asociado a otros metales, como plata, cobre, cinc, hierro y antimonio. Forma compuestos en estado de valencia 2+ y 3+, orgánicos, como acetato, tetraetilo y tetrametilo e inorgánicos, como nitrato, arsenato, carbonato, cloruro, óxidos y silicato (1). Por su bajo punto de fusión fue uno de los primeros metales empleados por el hombre y su intoxicación crónica, el saturnismo, se conoce desde la antigüedad.

La principal fuente ambiental de plomo ha sido la gasolina, de la que se está suprimiendo. La exposición al plomo en medio profesional se produce en actividades de minería, fundiciones, fabricación y empleo de pinturas, baterías, tuberías, plaguicidas, envases con soldaduras de plomo, vajillas, cerámicas y perdigones de casa. El uso de aditivos de plomo en las pinturas de uso doméstico se ha ido restringiendo en las últimas décadas, sobre todo por

el peligro que representan para los niños (2).

Se considera que la concentración sanguínea de plomo normal en la población no especialmente expuesta es de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ como máximo y que el nivel a partir del cual hay que tomar medidas en los niños es de 10- 14 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (15).

El Pb penetra en el organismo por todas las vías. En los pulmones se absorbe bien en forma de humos o partículas finas que son fagocitadas por los macrófagos alveolares. La absorción gastrointestinal depende de la solubilidad del tipo de sal y del tamaño de las partículas. Los adultos no absorben por esta vía más del 20-30% de la dosis ingerida pero en los niños se alcanza hasta un 50% (16). La absorción cutánea tiene escasa importancia aunque pueden absorberse las formas orgánicas. Además, el plomo de los proyectiles termina solubilizándose y distribuyéndose desde los tejidos donde han quedado alojados.

En la sangre, la mayor parte del plomo absorbido se encuentra en el interior de los hematíes. Desde aquí se distribuye a los tejidos alcanzándose una mayor concentración en huesos, dientes, hígado, pulmón, riñón, cerebro y bazo (15). En los dos primeros territorios se acumula el 95% de la carga orgánica total de plomo. El hueso es el territorio preferente de acumulación, en sustitución del Ca y, aunque no causa allí ningún problema, puede ser origen de reaparición de toxicidad crónica por movilización (14). Así, la vida media del plomo en la sangre es de 25 días en el adulto (experimentos a corto plazo), 10 meses en el niño (exposición natural), 90 días

en el hueso trabecular y 10-20 años en el cortical (15).

Atraviesa la barrera hematoencefálica, con mayor facilidad en los niños, y se concentra en la sustancia gris, también atraviesa la placenta.

La eliminación se produce sobre todo por orina y heces. La eliminación urinaria normal es de 30 $\mu\text{g}/24\text{ h}$. No está claro qué proporción del plomo detectado en las heces corresponde a la parte no absorbida (14).

Las principales dianas del plomo son una serie de sistemas enzimáticos con grupos tiol, sobre todo dependientes de zinc. Entre los de mayor expresión clínica destacan dos enzimas que intervienen en la síntesis del grupo hemo: la delta-aminolevulinicodeshidrasa (ALA-D) y la ferroquelatasa (16).

La similitud química del plomo con el calcio, le permite interferir con diversas vías metabólicas en la mitocondria y en sistemas de segundos mensajeros que regulan el metabolismo energético, así como en los canales de Ca dependientes de voltaje (11), que intervienen en la neurotransmisión sináptica, a los que inhibe, y en las proteínas-quinasas dependientes de calcio, que activa (12). Esta interferencia con Ca^{2+} , en las células endoteliales de los capilares cerebrales, está en la base de la encefalopatía aguda, ya que produce una interrupción de la barrera hematoencefálica y edema cerebral (15).

El Pb disminuye la eliminación renal de ácido úrico produciendo la "gota saturnina" (15). Una disminución de la actividad de la $\text{ATPase Na}^+/\text{K}^+$ y un aumento de la bomba de intercambio $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ produce cambios en la contractilidad del músculo liso vascular

que desemboca en la hipertensión frecuentemente presente en la intoxicación crónica en el adulto. A ella pueden contribuir los cambios en el sistema reninaangiotensina (12).

Una alteración similar en la musculatura lisa intestinal produce el típico cuadro gastrointestinal, con dolor cólico, anorexia, vómitos y estreñimiento.

Así mismo, se han descrito alteraciones endocrinas y reproductivas con infertilidad en ambos sexos, abortos, prematuridad y anomalías congénitas (2). Aunque se comporta como carcinógeno en modelos experimentales, no hay evidencia de carcinogenicidad humana (2, 8,9), así mismo hay cardiotoxicidad como miocarditis y disritmias (13).

En los síntomas de una intoxicación aguda se produce una encefalopatía aguda con insuficiencia renal, síntomas gastrointestinales graves y hemólisis (15).

La intoxicación crónica por plomo, conocida clásicamente como saturnismo, tiene una sintomatología variada que refleja su acción en los diferentes órganos (15):

- SNC: encefalopatía subaguda y crónica con afectación cognitiva y del ánimo. La cefalea y astenia son síntomas iniciales acompañados de insomnio, irritabilidad y pérdida de la libido. También se puede producir una encefalopatía aguda si se alcanzan niveles hemáticos de Pb suficientemente altos (100 µg/dl) con ataxia, coma y convulsiones. Es la presentación clínica más grave en los niños. Pueden presentar una fase prodómica con vómitos y letargia unos días antes de la crisis.

- SNP: polineuropatía periférica de predominio motor sobre todo en extremidades superiores y en el lado dominante. La afectación comienza con una destrucción de las células de Schwann seguida de desmielinización y degeneración axonal.

- Sistema hematopoyético: anemia con punteado basófilo en los hematíes.

- Sistema gastrointestinal: dolor abdominal de tipo cólico. Anorexia, vómitos y crisis de estreñimiento alternando con diarrea. Puede aparecer un ribete gris o azulado gingival.

- Riñón: el plomo se acumula en las células tubulares proximales y produce insuficiencia renal. También se asocia con hipertensión arterial y gota.

Los niños presentan cambios neuropsicológicos como alteraciones en el aprendizaje, reducción en cociente intelectual, cambios de comportamiento con hiperactividad, vocabulario escaso, reducción de crecimiento, pérdida de agudeza auditiva y deficiencias en el tiempo de reacción y en la coordinación mano/ojo.

Para el diagnóstico de la intoxicación por plomo se emplean dos tipos de procedimientos analíticos: 1.- Determinación directa de plomo en sangre y orina o tras provocación por quelación con EDTA; 2.- Biomarcadores de efecto, entre los que se cuentan la determinación de ALA y porfirinas, la hemoglobina y hematocrito y el punteado basófilo de los hematíes (12).

En el tratamiento (14) de las intoxicaciones agudas por ingestión de sales solubles se practica lavado

gástrico cuya eficacia puede comprobarse mediante una radiografía simple de abdomen, ya que el plomo es radio-opaco.

Los quelantes indicados en la intoxicación por plomo son el BAL (11), empleado a dosis de 3 mg/kg por vía intramuscular, seguido por la pauta de administración de EDTA cálcico-disódico (13) iniciada 4 horas después, a dosis de 935 mg en 500 ml de suero fisiológico a pasar en 6 horas, repetido cada 12 horas durante 5 días.

El BAL atraviesa la barrera hematoencefálica y actúa en los espacios intra y extracelular.

En las intoxicaciones crónicas se emplea la misma pauta o bien la d-penicilamina por vía oral, empezando a dosis de 10 g/Kg/día en 4 tomas hasta alcanzar 40 mg/Kg/día, durante 2 semanas. Es preciso evaluar la eficacia del tratamiento mediante la verificación de la eliminación urinaria.

MERCURIO (Hg)

Es un miembro del grupo II de los elementos metálicos con un Pm de 200,6. Su símbolo químico procede del latín hydrargyros que significa plata líquida, lo que indica su aspecto. Es el único elemento metálico líquido y algo volátil a temperatura ambiente. Su forma más frecuente en la naturaleza es como cinabrio, mineral compuesto de sulfato mercurio (HgS). Se encuentra en tres formas primarias: Hg elemental metálico en estado de valencia 0, compuestos inorgánicos mercuriosos (1+) y mercurícos (2+) y compuestos orgánicos (alquilo, fenilo...) en que se une en enlace covalente a un átomo de C. El Hg elemental está presente en numerosos

instrumentos de medida (termómetros, barómetros...), interruptores y tubos quirúrgicos especiales, así como en las amalgamas dentarias, en las que supone el 50% (11,13).

La liberación antropogénica ambiental se calcula en 2.000 toneladas al año (12).

Las principales fuentes de contaminantes mercuriales han sido la actividad minera, residuos industriales de plantas cloro-alkali o de fabricación de vinilo y fungicidas, pinturas antifúngicas, fotografía, pirotecnia, baterías secas y pilas, industrias papeleras y laboratorios médico-veterinarios y dentales (10). Son más tóxicos los compuestos orgánicos por su mayor capacidad de penetración en el SNC.

Se consideran niveles normales de Hg en sangre los inferiores a 10 µg/l y en orina 20 µg/l. La dosis letal oral humana de cloruro mercúrico es de 30-50 mg/kg (11).

La OMS considera aceptable una concentración en el agua de 0,001 mg/L y una ingesta semanal tolerable de 5 µg/kg de Hg total y 3,3 µg/kg de metilHg (10).

La exposición al Hg se puede producir por todas las vías.

El Hg elemental se absorbe muy poco desde el tubo digestivo (menos del 0,01%). Su vía principal de absorción es por inhalación del vapor, que se produce de forma espontánea a temperatura ambiente, con una penetración a través de la membrana alveolo-capilar del 75% de la dosis inhalada (11). Hay una débil penetración por vía cutánea. En la sangre difunde al interior de los hematíes donde es oxidado a ión mercúrico, al igual que en los tejidos, por una

vía catalizada por catalasas peroxisomales, en un proceso que es reversible. El Hg no oxidado es capaz de penetrar a través de la barrera hemoencefálica y la placenta. En el SNC queda atrapado en forma de ión mercúrico. Su eliminación es urinaria y digestiva en forma de ión mercúrico. También se produce una cierta eliminación pulmonar del Hg vapor. Su vida media en el organismo es de 60 días (9).

La absorción digestiva del Hg inorgánico es algo más eficaz (2-10% de ClHg₂, menor en el ClHg) (16) y es la principalmente implicada en intoxicaciones agudas. También se han descrito intoxicaciones relacionadas con la aplicación cutánea de cremas o jabones que lo contienen. El cloruro mercúrico, cuyo mecanismo de transporte de membrana se desconoce, se distribuye en la sangre entre los hematíes y el plasma. No atraviesa la barrera hemoencefálica. Se elimina sobre todo por vía renal, con una vida media de 30-60 días (10).

Las formas orgánicas se absorben por todas las vías. El Metil Hg se distribuye ampliamente en los distintos tejidos, con preferencia por los más ricos en lípidos como el cerebro y el tejido adiposo. Se elimina sobre todo por las heces experimentando ciclo enterohepático, lo que prolonga su vida media hasta 70 días. Un 10% se transforma en el catión divalente y se elimina como él (11).

El cloruro mercúrico tiene propiedades cáusticas que causan graves lesiones en la mucosa digestiva en casos de ingestión. En el riñón produce una lesión directa de necrosis tubular y una glomerulonefritis membranosa asociada a un mecanismo

inmune que justifica también las lesiones cutáneas de la acrodinia.

La ingesta accidental habitualmente por niños de mercurio metálico (termómetro) o solución antiséptica, en el primer caso no se produce absorción salvo en presencia de erosiones mucosas o úlceras amplias. En el segundo, no es de esperar toxicidad por debajo de una dosis de 20 ml de los preparados comerciales. También se han descrito casos de embolización pulmonar por inyección intravenosa y absorción desde tejidos blandos tras penetración a través de la piel (14).

Se pueden producir intoxicaciones agudas por inhalación de Hg metálico (10), en cuyo caso los síntomas iniciales son respiratorios con disnea, tos seca, fiebre y escalofríos. El cuadro puede evolucionar hacia una neumonitis intersticial con atelectasias y enfisema y a un SDRA. Se acompaña de síntomas digestivos inespecíficos con náuseas, vómitos y diarrea, sabor metálico, sialorrea y disfagia. Puede haber alteraciones visuales. A continuación pueden aparecer síntomas neurológicos, como temblor distal y facial, junto a una insuficiencia renal y gingivostomatitis como expresión de la conversión tisular a ión mercúrico.

El Hg inorgánico (15), 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. En su fase de eliminación produce una afectación renal que puede llegar a la insuficiencia renal aguda, por necrosis tubular, y dejar como secuela una insuficiencia renal crónica.

La intoxicación subaguda o crónica (11), algo más frecuente, afecta en todos los casos sobre todo al sistema nervioso central.

El Hg metálico y sus derivados inorgánicos y arilos se comportan de forma similar. El cuadro clínico, que aparece a lo largo de semanas, meses o años, 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) que se han descrito como una mezcla de neurastenia y eretismo, y de alteraciones mucosas (estomatitis y gingivitis con pérdida de piezas dentarias). Otros síntomas neurológicos son una polineuropatía mixta sensitivomotora, anosmia, constricción del campo visual y ataxia.

La intoxicación crónica termina cursando con alteraciones renales que van desde la proteinuria al síndrome nefrótico.

El metilmercurio son potentes neurotóxicos centrales. Producen una encefalopatía grave que se desarrolla a lo largo de semanas o meses y comienza con parestesias periorales y distales, ataxia intensa que termina en parálisis, ceguera, sordera, coma y muerte. Los niños afectados intraútero presentan un cuadro análogo a una parálisis cerebral grave, con un grave retraso del desarrollo, ceguera, sordera y espasticidad.

La patología humana producida por el metilmercurio se puso de manifiesto en la enfermedad de Minamata, en que el Hg inorgánico vertido al agua fue metilado por microorganismos y acumulado en los peces, y en las numerosas epidemias por

organomercuriales empleados como antifúngicos para tratar el grano (5,6).

La acrodinia es un cuadro cutáneo descrito en niños tratados con productos de aplicación tópica que contienen mercurio inorgánico. Se trata de una induración hiperqueratósica de la cara, palmas de las manos y plantas de los pies acompañados de un rash rosáceo. Se atribuye a una hipersensibilidad idiosincrásica (15,16).

El tratamiento varía con las condiciones de la exposición (14). La ingestión del mercurio metal de un termómetro no requiere tratamiento. Sólo en casos excepcionales de ingestión de dosis masivas deberá procederse a la evacuación digestiva gástrica e intestinal mediante administración de PEG.

La inhalación de altas dosis de vapor de mercurio, en medio laboral, requiere tratamiento sintomático de soporte respiratorio.

La ingestión de dosis tóxicas de derivados orgánicos o inorgánicos indica un lavado gástrico, en el segundo caso precedido de una endoscopia por su capacidad cáustica. No suele ser necesario en la ingestión de disoluciones antisépticas, de tipo mercurocromo, salvo en volumen superior a 20 ml.

En cualquier caso puede procederse a realizar un tratamiento antidoticoquelante cuando se sospecha o se confirma analíticamente la absorción sistémica de una dosis tóxica. El antídoto más adecuado es el BAL, por vía intramuscular, a dosis de 3 mg/Kg/4h las primeras 48h, y 3 mg/Kg/6h las siguientes 48h y 3 mg/Kg/12h durante 6 días más. La penicilamina no es recomendable dada

la intolerancia digestiva que suelen presentar estos pacientes.

ARSÉNICO (As)

El As se encuentra en la tabla periódica entre el P y el Sb, y tiene propiedades similares al fósforo. Es un metaloide, es decir, con propiedades intermedias entre metales y no metales; por ello forma aleaciones con metales, pero también enlaces covalentes con el carbono, hidrógeno y oxígeno. Forma compuestos trivalentes inorgánicos (trióxido arsenioso, arsenito de Na), y orgánicos (arsfenamina) y pentavalentes inorgánicos (pentaóxido arsénico, 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 (15,16).

El consumo de agua de pozo con altas concentraciones de arsénico es un problema sanitario muy grave en algunos países como India (7).

Los compuestos del arsénico se han empleado como plaguicidas en la agricultura, como conservantes de la madera y como aditivos alimentarios para el ganado, en la industria de vidrio y cerámica, en aleaciones de cobre y plomo y como medicamentos. Los alimentos marinos, ricos en arsénico, son una fuente de cierta importancia en la dieta. La toxicidad del arsénico depende de su estado de oxidación y su solubilidad. El As pentavalente es 5-10 veces menos tóxico que el trivalente y los derivados orgánicos son menos tóxicos que los inorgánicos (8,9).

La dosis letal oral probable en humanos de trióxido de arsénico está

entre 10 y 300 mg (16). La concentración considerada normal en sangre es inferior a 5 µg/l (10).

La OMS fija el límite máximo del As en agua en 10 µg/l, aunque es frecuente que el agua subterránea exceda mucho esta concentración (8).

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. En la sangre se encuentra en el interior de los hematíes y unido a las proteínas plasmáticas. El aclaramiento desde la sangre se produce en tres fases: la primera rápida, con una desaparición del 90% en 2-3 h; la segunda, de hasta 7 días; y la tercera, más lenta (16). Tras una dosis aguda se produce una distribución a todos los órganos con una mayor concentración en hígado y riñón. Tras exposición crónica se alcanzan altas concentraciones en piel, pelo y uñas por su rico contenido en cisteínas.

La vía metabólica de las formas inorgánicas es la metilación mediante metiltransferasas produciéndose ácido metilarsónico y dimetilarsínico. La principal ruta de eliminación es la orina, y una pequeña cantidad lo hace por las heces, bilis, sudor, células descamadas, pelo y leche (8,9).

Los mecanismos fundamentales de acción tóxica del arsénico son:

- Interacción con los grupos sulfhidrilos de las proteínas, alterando varias rutas enzimáticas: el As trivalente (10).

- Sustitución del fósforo en varias reacciones bioquímicas: el As pentavalente (7).

Es un tóxico de los capilares muy potente, destruyendo la integridad microvascular y provocando con ello exudación de plasma, edemas e hipovolemia (13).

El As es un agente carcinogénico humano (Grupo 1), causante de tumores epidermoides

en la piel y el pulmón (8,9,11). Se pueden producir intoxicaciones agudas y crónicas.

La intoxicación aguda (12,13), frecuentemente homicida en tiempos pasados, suele producirse ahora por exposición accidental o con fines suicidas. La sintomatología es la misma para derivados inorgánicos y orgánicos, aunque éstos son menos tóxicos y requieren más dosis. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer a los 30 minutos de la exposición y evolucionan con rapidez (15).

La intoxicación fulminante cursa con la aparición casi inmediata de síntomas cardiopulmonares: colapso circulatorio, respiración superficial, estupor y, ocasionalmente, convulsiones. La muerte se produce por colapso o depresión del SNC, en un tiempo, variable según la dosis, de pocas horas.

La intoxicación aguda se caracteriza por la aparición de un cuadro gastroenterítico grave con vómitos, dolor abdominal y diarrea coleriforme, con sequedad y ardor en la boca y garganta y disfagia. Producen shock hipovolémico por deshidratación y vasodilatación generalizada. Además, por acción directa, se produce una disminución de la

contractilidad miocárdica con taquiarritmias. Los síntomas neurológicos comienzan con debilidad y calambres musculares, con depresión del SNC y coma. También puede haber una insuficiencia hepática y renal y el fallecimiento se produce por fallo multiorgánico. Si el paciente no fallece puede aparecer una polineuropatía mixta 1 ó 2 semanas después. Entonces aparecen también lesiones cutáneas con eritema, hiperpigmentación e hiperqueratosis.

La intoxicación crónica (11), ha sido observada en medio profesional, en pacientes tratados a largo plazo con medicaciones arsenicales y por consumo habitual de agua de pozo con alta concentración de arsénico (7).

Su diagnóstico clínico es difícil porque los síntomas que aparecen inicialmente son poco característicos. Puede haber o no alteraciones gastrointestinales, y una serie de trastornos inespecíficos, principalmente anorexia, pérdida de peso, debilidad y malestar general. Otros síntomas pueden hacerse más o menos evidentes, facilitando el diagnóstico: dermatitis, estomatitis, neuropatía periférica con incoordinación y parálisis y alteraciones hematológicas.

Los trastornos cutáneos son similares a los descritos en la fase tardía de la intoxicación aguda. La polineuropatía puede terminar con un cuadro de ataxia y parálisis. Hay anemia con leucopenia, fenómenos de malabsorción e insuficiencia hepática lesional con esteatosis, necrosis centrolobulillar, ictericia y cirrosis. También puede aparecer una miocardiopatía, insuficiencia renal y una arteriopatía generalizada con necrosis distales.

En el estudio de los pacientes afectados por el consumo de agua de pozo

se ha descrito un cuadro clínico en tres estadios (7):

Preclínico: Fase hemática o lábil.

Fase tisular o estable.

Clínica cutánea: Queratosis y melanoqueratosis.

Clínica sistémica: Hepatotoxicidad.

Encefalopatía y neuropatía.

Arteriopatía con gangrena.

Tumores cutáneos y otros.

Es fundamental la prevención, evitando la perforación de pozos para agua de bebida en acuíferos con alta concentración de arsénico.

El tratamiento de la intoxicación aguda debe ser muy enérgico dada su alta mortalidad (14). El paciente debe ser siempre tratado en la UCI con rehidratación, administración de bicarbonato y monitorización cardiaca.

En intoxicaciones por vía oral hay que realizar lavado gástrico seguido de administración de carbón. El quelante de elección es el BAL a dosis de 3 mg/Kg/IM cada 4 horas durante 5 días. La penicilamina podría también ser útil pero hay que tener en cuenta la intolerancia digestiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. COTTON FA, WILKINSON G. *Advanced Inorganic Chemistry*. 5ª Ed. New York: Wiley and sons. 1988.
2. WHO. *Lead. Environmental Health Criteria 3*. Geneva: WHO, 1977.
3. MATHEWS CK, VAN HOLDE KE. *Bioquímica*. 2ª Ed. Madrid: McGraw-Hill, 1998.
4. SULLIVAN JB, KRIEGER GR. *Environmental Sciences: Pollutant Fate and Transport in the Environment*. En: Sullivan JB, Krieger GR, editors. *Clinical Environmental Health and Toxic Exposures*. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2001: 6-30.
5. KURLAND LT, FARO SN, SIEDLER H. *Minamata Disease. The Outbreak of a Neurologic Disorder in Minamata, Japan, and Its Relationship to the Ingestion of Seafood Contaminated by Mercury Compounds*. *World Neurol* 1960; 1: 370-395.
6. FERRER A, CABRAL R. *Collective poisoning by pesticides: mechanism of production mechanism of prevention*. *Rev Environ Toxicol* 1993; 5: 161-201.
7. RAHMAN MM, CHOWDHURY UK, MUKHERJEE SCH, MONDAL BK, PAUL K, LODH D et al. *Chronic arsenic toxicity in Balgladesh and West Bengal, India- A review and commmentary*. *Clin Toxicol* 2001; 39: 683-700.
8. TOMATIS L. *Cancer: Causes, Ocurrence and Control*. IARC scientific publications n° 100. Lyon: WHO IARC, 1990.
9. <http://www.iarc.fr>.
10. AASETH J. *Recent advances in the therapy of metal poisoning with chelating agents*. *Hum Toxicol* 1983: 257-272.
11. HOWLAND MA. *Antidotes in Depth. Dimercaprol (BAL)*. 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: 1274-1276.
12. HOWLAND MA, GRAZIANO JH. *Antidotes in Depth. Succimer (2,3-Dimercaptosuccinic Acid, DMSA)*. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editores. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1310-1314.
13. HOWLAND MA. *Antidotes in Depth. Calcium Disodium Edetate*. 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: 1310-1314.
14. NOGUÉ S. *Protocolos de tratamiento de las intoxicaciones de la Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología*. wzar.unizar.es/stc/index.htm
15. HENRETIG FM. *Lead*. 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.
16. Agency for Toxic Substances and Disease Control. *The nature and extent of lead poisoning in children in the United States: A report to Congress*. Atlanta: ATSDR 1988.