

UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI
FACULTAT DE MEDICINA I CIÈNCIES DE LA SALUT
DEPARTAMENT DE MEDICINA I CIRURGIA

**MONITORIZACIÓN DE METALES DE INTERÉS MEDIOAMBIENTAL
EN LA POBLACIÓN DE TARRAGONA. NIVELES EN TEJIDOS
DE AUTOPSIA.**

Tesis doctoral presentada por
Francisco García Sayago
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Dirección: Profesor Josep Lluís Domingo Roig.
Doctor Arturo Ortega Perez.
Reus, 2000.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Dr. Salvador Granero Ribelles todos sus consejos y empuje en los momentos necesarios, así como a D^a Ana Isabel Diez la gran ayuda técnica que me ha prestado desde el laboratorio de toxicología.

También quiero agradecer a mis compañeros Médicos Forenses de la Clínica Médico-Forense de Tarragona: Aina Estarellas Roca, Carlos Laguna Galve, Elena Segú Badia, Esperanza Rivas Tena, Pilar Torralba Allué y Gloria García Segura, todo el apoyo y la colaboración prestada, así como al Auxiliar de Autopsias Julián Gonzalo Galera la ayuda en la recogida de muestras.

En último lugar, pero no por ello menos importante, quiero dar las gracias a toda mi familia, en especial a mi mujer y mis hijos por las horas “robadas” de dedicación y de ocio.

ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	6
1.- Prólogo.....	7
2.- Revisión toxicológica de algunos metales pesados	6
Arsénico	11
Cadmio	14
Cobalto	16
Cobre.....	17
Cromo.....	19
Estaño	22
Manganeso	23
Mercurio.....	25
Níquel.....	28
Plomo	30
Vanadio	33
Zinc	34

MATERIAL Y MÉTODOS	38
1. Selección de casos.....	39
2. Descripción de la muestra	41
3. Recogida y conservación de las muestras.....	43
4. Tratamiento de las muestras.....	44
5. Acondicionamiento del material y vigilancia de calidad.....	45
6. Técnicas analíticas usadas en la determinación de metales pesados	46
6.1. Instrumental	46
6.2. Material y reactivos.....	51
6.3. Procedimiento analítico	51
7. Estadística	53

RESULTADOS Y DISCUSIÓN	54
Concentraciones tisulares de:	
1. Arsénico	55
2. Cadmio	56
3. Cobalto	71
4. Cobre	77
5. Cromo	90
6. Estaño	95
7. Manganeso	107
8. Mercurio	118
9. Níquel	126
10. Plomo	137
11. Vanadio	150
12. Zinc	150

CONCLUSIONES..... 162

BIBLIOGRAFÍA..... 165

RESUMEN

Este estudio tiene como objetivo fundamental evaluar la concentración en determinados tejidos humanos de diversos metales, algunos de ellos esenciales y otros tóxicos, pero todos con interés medioambiental. Estos metales son: As, Cd, Co, Cr, Cu, Sn, Mn, Hg, Ni, Pb, V y Zn.

Los tejidos en los que se han determinado la concentración de metales son hígado, pulmón, corteza renal, cerebro y hueso; como representativos de órganos diana de acumulación de metales.

Con el fin de evaluar los niveles de estos metales en los mencionados tejidos de la población de Tarragona, se tomaron muestras de cadáveres procedentes de autopsias médico-legales de personas que llevaban más de 10 años residiendo en la comarca del Tarragonès.

En los sujetos participantes en el estudio se han relacionado los niveles tisulares de metales con las variables sexo, consumo de tabaco, alcohol étílico, y zona de residencia. Con respecto a este último punto se han establecido tres áreas:

1. Tarragona centro y el barrio de El Serrallo, como áreas eminentemente urbanas.
2. Bonavista, La Canonja y Torreforta, como áreas próximas al complejo petroquímico de Tarragona.
3. Constantí, San Salvador, Sant Pere i Sant Pau, El Morell y Els Pallaresos, como áreas de mayor influencia rural.

El análisis y la cuantificación de estos metales se llevó a cabo mediante espectrometría de masas/plasma acoplado inductivamente (ICP-MS).

El arsénico no ha sido detectado en ninguno de los órganos objeto de este estudio.

El cadmio se acumula principalmente en corteza renal, con valores muy inferiores a otras poblaciones como la japonesa posiblemente por la diferencia de la presencia de cadmio en la dieta de ambas poblaciones, y algo inferiores a los de nuestro país como es el caso de los residentes en Sevilla.

Hay que destacar que los valores de cadmio en corteza renal de la población de Tarragona se encuentran muy por debajo del límite de los 200 mg/kg, a partir del cual se produce daño renal. El cadmio en córtex renal presenta un pico en las décadas de los 40-60 años, produciéndose a partir de esta última un descenso en el acúmulo.

El cadmio en todos los órganos presenta valores en líneas generales similares a los descritos por Schuhmacher y cols. en 1992 en la población de Tarragona.

En este estudio se observó un acúmulo de cadmio en hígado en relación con la edad, con valores similares o inferiores al de otros autores. Este metal se muestra más elevado en hombres que en mujeres en las muestras de hígado y de pulmón.

Dada su presencia en los cigarrillos, el cadmio aparece aumentado en fumadores con respecto a los no fumadores en todos los órganos, con significación estadística salvo en el riñón.

El cobalto sólo ha sido detectado en las muestras correspondientes al hígado, con niveles más elevados en hombres que en mujeres.

Los niveles más altos de cobre se presentan en hígado y en cerebro, con resultados similares a estudios de otros países, pero algo más altos que los descritos en nuestro medio por Schuhmacher y cols. (1992).

En hígado, las concentraciones de cobre han sido superiores en hombres que en mujeres.

El cromo se detecta en todas las muestras de hueso, con niveles más elevados que en el trabajo de Schuhmacher y cols. en 1992 en sujetos igualmente residentes en Tarragona, siendo asimismo, más elevados que en estudios de otras poblaciones como la japonesa.

El estaño se ha encontrado en todos los tejidos, siendo los niveles similares a los de otras poblaciones como la americana y japonesa. Este metal presenta concentraciones más elevadas en riñón de sujetos consumidores de etanol que en el de los no consumidores.

Por otra parte, los individuos residentes en el área 2 (de predominio industrial) presentan niveles más altos de estaño en hueso que los residentes en el área número 3 (de predominio rural).

En cuanto al manganeso, se acumula preferentemente en tejido hepático, con niveles similares a los de residentes en otras poblaciones españolas como Sevilla.

Los individuos residentes en el área geográfica número 2 (de predominio industrial) presentan niveles de este metal en hueso superiores al de los residentes en el área 1 (la de Tarragona centro).

El mercurio se acumula en hígado y en riñón, siendo los niveles inferiores o bien superiores a los hallados en otras investigaciones. Con respecto a los resultados de Schuhmacher y cols. (1996) en la población de Tarragona, el nivel de mercurio en hígado muestra resultados similares, mientras que para el riñón, nuestros niveles son más elevados que los descritos por dichos autores.

El níquel se acumula en todos los órganos estudiados salvo en el riñón.

El plomo presenta niveles más elevados en tejido óseo. Los varones presentan concentraciones de plomo en hígado más elevadas que las mujeres. En riñón, los sujetos residentes en el área 3 (de predominio rural) presentan concentraciones de plomo superiores a los del área 2 (de predominio industrial). El

RESUMEN

plomo en hueso acumula con la edad, mientras en el riñón la concentración disminuye con la misma.

Los varones acumulan más zinc en hígado que las mujeres. A su vez, los consumidores de alcohol etílico presentan niveles de zinc en hueso más elevados que los no consumidores de etanol.

INTRODUCCIÓN

1.- PRÓLOGO:

Reciben el nombre de metales unos 70 elementos, sólidos a las temperaturas ordinarias (excepto el mercurio). Tienen en común puntos de fusión y ebullición elevados, ser insolubles en agua, brillantes, opacos, sonoros, maleables y buenos conductores del calor y de la electricidad. Forman óxidos de naturaleza básica. Pueden separarse en metales ligeros y metales pesados (cobre, cinc, estaño, plomo, mercurio), donde se incluyen metales nobles como la plata, oro, platino, paladio, rodio, llamados así por su difícil oxidabilidad.

Sobre la corteza terrestre, el metal más abundante es el aluminio, seguido del hierro, el calcio, el sodio, el potasio y el magnesio; los restantes alcanzan proporciones mínimas.

Siete de los metales (oro, plata, mercurio, cobre, hierro, estaño y plomo) ya eran conocidos en la antigüedad y cuarenta fueron descubiertos después de 1800 (Chimeno, 1998).

Si bien los metales son quizás los agentes tóxicos conocidos desde más antiguo, no han perdido interés, y en los últimos años se han incrementado los conocimientos concernientes a los potenciales efectos tóxicos y a los mecanismos de acción de los iones metálicos, y los compuestos inorgánicos y organometálicos, que constituyen parte de los productos y subproductos de nuestras tecnologías (Repetto, 1995; Tena, 1985), habiéndose progresado en las últimas décadas en el campo de los elementos traza y sus compuestos, en unión al avance de las técnicas instrumentales para su determinación, que se han desarrollado en paralelo a una importancia creciente del estudio de estos compuestos y su importancia biológica, clínica, etc. (Xia Yi-Ming, 1996).

INTRODUCCIÓN

Los metales pesados pueden actuar como potentes tóxicos, pero por otra parte juegan un papel fundamental en las funciones fisiológicas de los seres vivos, de forma que se pueden calificar como esenciales, no esenciales y tóxicos (Cornelis y cols., 1993).

Los criterios utilizados para considerar un elemento como esencial son los siguientes (González, 1996):

- a) Su ausencia origina retraso del crecimiento, alteraciones en la reproducción o disminución de la esperanza de vida.
- b) Posee función o funciones bioquímicas específicas.
- c) Su déficit origina la aparición de patología propia.
- d) Mejoría de los síntomas con su administración o reaparición de los mismos al retirar el aporte.
- e) Demostración de su efecto en, al menos, tres especies animales.

Algunos de estos metales son imprescindibles para el mantenimiento de los sistemas bioquímicos en los seres vivos, siendo denominados oligoelementos. En este grupo se incluirían metales como el manganeso (Mn), cromo (Cr), cinc (Zn) y cobre (Cu). Otros, aunque no incluidos en este grupo, por estar ampliamente distribuidos por la corteza terrestre, se encuentran presentes en los seres vivos, tales como el plomo (Pb), níquel (Ni), vanadio (V), cadmio (Cd) y mercurio (Hg), que no poseen ningún efecto biológico beneficioso y son tóxicos para las personas (Barregard y cols., 1999; Behne y cols., 1998; Ibáñez y Montoro, 1996).

Aunque los metales pesados se encuentran en la naturaleza, la actividad humana, y concretamente los procesos industriales, son la mayor fuente de contaminación por dichos metales pesados, cobrando importancia en la actualidad la procedencia de estos por la incineración de basuras (Ballester y cols., 1999; Barman y Bhargava, 1997; Sandstead, 1995).

Aunque una fuente importante de exposición a los metales es la de carácter laboral, la gran difusión de estos elementos hace que la población general esté expuesta a través de diferentes fuentes como pueden ser el agua, el aire, el suelo y/o los diferentes grupos de alimentos, siendo esta ingesta alimentaria la vía principal para la población general (Bargagli y cols., 1997; Barman y Bhargava, 1997; Spevackova y cols., 1997).

Los metales son los causantes en muchas ocasiones de los grandes síndromes tóxicos, siendo el caso del coma producido por el plomo, arsénico o mercurio.

Las neuropatías periféricas pueden ser provocadas por plomo, arsénico o talio. En el síndrome hematológico se puede mencionar la anemia por el plomo. En cuanto al síndrome nefrotóxico, puede ser provocado por el cadmio, el plomo o el mercurio. En el aparato respiratorio, el cadmio puede provocar enfisema, y el arsénico, cáncer de pulmón. En cuanto a la toxicidad embriofetal, todos los metales mencionados son teratógenos. (Franco-Vega y cols., 1994; Fredriksson y cols., 1999; Grandjean y Weihe, 1998; Kucera y cols., 1995)

El papel de los elementos traza en relación a su potencial cancerígeno es un tema controvertido, distinguiéndose cuatro metales (As, Cd, Cr y Ni) como implicados en la carcinogénesis humana en base a investigaciones epidemiológicas y otros nueve (Be, Cd, Cr, Fe, Ni, Ti, y Zn) implicados en la inducción de cáncer en animales de investigación (Al-Saleh y Al-Doush, 1996; Cole y cols., 1999; Shukla y Singh, 1998).

Aunque algunos de los metales utilizados en la industria, como el hierro, el cromo, el cobalto, el zinc, etc., son oligoelementos esenciales para la vida, es evidente que cuando se sobrepasan determinadas concentraciones de estos, se pone de manifiesto su toxicidad (Goyer, 1996; Savory y Willis, 1992).

El diagnóstico de las deficiencias o incrementos de los elementos traza viene a menudo apoyado por la concentración de los mismos en sangre entera o suero, pero en muchos de estos elementos traza, su concentración en el espacio

INTRODUCCIÓN

extracelular es solo una pequeña fracción del contenido corporal total, por ejemplo la media de contenido corporal de cobre en un adulto de 70 Kg es de 80 mg, de los cuales en torno a 3 mg se encuentra en el suero (Lyon y Fell, 1992).

Por este motivo decidimos medir las concentraciones de metales (manganeso, zinc, cromo, cobalto, cobre, arsénico, cadmio, mercurio, níquel, plomo, estaño, y vanadio) directamente en órganos, usando los de cadáveres humanos. Los órganos usados son: cerebro, pulmón, hígado, riñón y costilla, todos ellos representativos del acúmulo de metales en el organismo humano.

A continuación se efectúa una revisión breve de los aspectos más relevantes de la toxicología de los metales objeto de este trabajo, resumida a partir de los trabajos de: Farreras-Rozman, 1995; Gisbert Calabuig, 1998; Goyer, 1996; Ladrón de Guevara, 1995; Repetto, 1995 y Sanz–Gallén, 1997 entre otros.

2.- REVISIÓN TOXICOLÓGICA DE ALGUNOS METALES PESADOS

ARSÉNICO

El arsénico es clasificado como metaloide (tiene propiedades de metal y de no metal) y una gran reactividad química. La forma principal en la que se encuentra en el medio ambiente es el arsénico inorgánico

Fuentes de exposición:

A nivel industrial el compuesto de arsénico mas importante es el trióxido de arsénico, el cual es utilizado como punto de partida para la fabricación de otros compuestos de arsénico. Estos productos presentan una extensa aplicación como puede ser: herbicidas, insecticidas, conservadores para la madera, en la manufacturación de cristales, cerámicas, semiconductores, etc. Los compuestos metilados de arsénico se usan como herbicidas y también se forman como metabolitos del arsénico inorgánico (García, 1996).

El arsénico liberado por la actividad industrial implica la polución y la contaminación del aire y del suelo. Las personas puede entrar en contacto con este metal por diferentes vías, principalmente por inhalación y por ingestión de agua o de alimentos, siendo cada vez más numerosos los datos que avalan la importancia del agua de consumo humano como fuente de exposición a arsénico (Blanco y cols., 1998; Gallagher, 1998). Los valores TLV establecidos por la *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* son los siguientes: para la arsenamina, 0,05 ppm (0,2 mg/m³) para el arsénico y sus compuestos expresado en arsénico, 0,2 mg/m³, y para el arseniato cálcico, 1 mg/m³. La cantidad de arsénico inhalado en áreas urbanas es generalmente menor de 0,1 µg/día, pero puede alcanzar valores de hasta 20 µg cerca de las industrias emisoras de este metal. La concentración de arsénico en agua de bebida depende de la zona de estudio, generalmente no excede de 0,01 mg/L (WHO, 1981), existiendo

zonas muy polucionadas o con un alto contenido de arsénico natural donde la ingestión diaria de este metal puede alcanzar varios cientos de microgramos.

Con excepción de los productos del mar, el nivel de arsénico en los alimentos de consumo humano es generalmente bajo, contribuyendo estos productos en torno al 90 % de la ingestión diaria de As (Llobet y cols., 1998). Los peces y crustáceos son los alimentos que más contenido en arsénico tienen, generalmente en forma de arsenobetaina. Concentraciones entre 1 y 50 mg de arsénico/kg de peso seco es el contenido normal en este tipo de alimentos, sin embargo el arsénico orgánico es sensiblemente menos tóxico que el inorgánico (Kaise y cols., 1985).

Toxicocinética y metabolismo:

El arsénico se absorbe por todas las vías, incluso la piel; la vía más importante en la intoxicaciones suicidas y criminales es la digestiva y en las accidentales es la vía respiratoria (Azparren y Aragón, 1987).

Después de su absorción se distribuye por todo el organismo en forma de finas partículas; estas las captan los leucocitos, el sistema reticuloendotelial y el hígado, actuando como barreras protectoras de la intoxicación. Desbordadas estas barreras, su distribución depende de la mecánica circulatoria.

La eliminación del arsénico se produce por el riñón, el aparato digestivo, la piel y sus anejos, y la leche. Los cabellos y la uñas contienen una considerable proporción de arsénico, eliminándose por esta vía de forma muy lenta. También se encuentran concentraciones altas en pulmón y en piel en sujetos con una exposición ambiental normal.

Toxicidad:

Las acciones tóxicas principales se llevan a cabo por la afinidad por los grupos SH, por lo que produce uniones entre grupos vecinos de cisteína o glutatión o de diferentes enzimas. El resultado es una disminución de las oxidaciones y la aparición de una degeneración grasa en diferentes órganos, entre ellos el

hígado. También se producirá un trastorno en el mecanismo de la coagulación sanguínea y la presencia de hemorragias. Asimismo, se ha descrito un incremento en la frecuencia de malformaciones, abortos espontáneos y recién nacidos de bajo peso posiblemente en relación con la toxicidad por arsénico (Concha y cols., 1998).

La ingestión de una sal inorgánica se acompaña de síntomas digestivos importantes, con quemazón bucofaríngea, náuseas, vómitos, dolores abdominales y diarreas que pueden ser coleriformes y hemáticas.

Se han podido observar alteraciones respiratorias, del sistema nervioso periférico (con afectación principal de nervios sensitivos) y efectos hematopoyéticos, como anemia, leucopenia y especialmente granulocitopenia (WHO, 1981).

La intoxicación crónica por arsénico produce astenia, debilidad muscular, cefaleas, neuropatía periférica, edemas, bandas ungueales blancas, alteraciones de la conducción y repolarización cardíacas, trastornos cutáneos, hemáticos, digestivos, hepáticos y renales y deterioro del SNC. Se ha asociado también a arteritis distales, hipertensión portal, epitelomas cutáneos, carcinoma pulmonar, aplasia medular y leucosis.

CADMIO

El cadmio fue descubierto en 1817, siendo actualmente un metal con muchas aplicaciones.

Fuentes de exposición:

Es un elemento no esencial desde el punto de vista nutricional. Tiene importancia tanto en el campo de la toxicología industrial como ambiental, estando presente en cantidades variables en aire, suelo y agua (González, 1996). Las numerosas aplicaciones y, sobre todo, su cualidad de contaminante de otros elementos metálicos (Zn, Pb, etc.), favorece que se produzcan exposiciones en el medio profesional (García, 1996). Al no haber procesos para el reciclado de cadmio, este se libera a la naturaleza, dando lugar a contaminación en la población general.

Para la población general, las dos principales fuentes de exposición al cadmio son la dieta y el tabaco (WHO, 1988), existiendo una relación específica entre el hábito tabáquico y los niveles de cadmio en sangre (Feenstra y cols., 1996). De los alimentos de mayor contenido en cadmio hay que destacar los cereales, el pescado y el marisco (Llobet y cols., 1998; López-Artigues y cols., 1993).

En Japón la intoxicación crónica por cadmio con grave afectación ósea, denominada itai-itai, ha sido una enfermedad endémica en determinadas zonas muy industrializadas.

Toxicocinética y metabolismo:

El cadmio se absorbe por las vías respiratoria y digestiva. La piel como puerta de entrada no tiene demasiada relevancia. Alrededor del 50 % del cadmio depositado en el tracto respiratorio puede absorberse. En la sangre se encuentra en un 90-95 % en el interior de los hematíes, fijado a la hemoglobina y a la me-

talotioneína. En los tejidos se encuentra unido a esta proteína, cuya síntesis estimula el propio metal.

Presente en el organismo desde el período fetal, se acumula en pulmones, riñón, hígado, páncreas, glándula tiroides, testículo y glándulas salivales, ejerciendo también su función nociva sobre el sistema nervioso (Koizumi y cols., 1994).

En individuos no expuestos, el 50 % del contenido corporal de cadmio se encuentra en el riñón (López-Artigues y cols., 1995).

Se elimina por las vías urinarias e intestinal y las faneras. Se trata, sin embargo, de una eliminación lenta (la vida media del cadmio en el organismo es de más de 10 años) lo que condiciona su acumulación. Hay un cierto grado de excreción biliar pero se vuelve a absorber en el ciclo entero-hepático.

La concentración del cadmio en sangre varia entre 0,4 y 1 µg/L para los sujetos no fumadores, y entre 1,4 y 4 µg/L para los fumadores.

Valores superiores a 10 µg/dL indican intoxicación por cadmio. En orina la concentración límite es de 50 µg/L. La cantidad crítica de Cd en riñón es, en valor medio, de 200 µg/g, a partir de la cual se produce daño renal (WHO, 1992).

Toxicidad:

Los efectos tóxicos del cadmio dependen de la concentración y duración de la exposición así como de la vía de entrada al organismo y de la forma física y química del elemento, siendo por lo general, más tóxicos aquellos compuestos que son más solubles en agua.

La toxicidad general se manifiesta principalmente sobre la función renal y los tejidos pulmonar y óseo (Georgiou y cols., 1996; Nishijo y cols., 1996; Yamanaka y cols., 1998). Su gran afinidad por los grupos tioles le confiere capacidad de inhibición enzimática; además es antagonista del cinc y sustituye al calcio en la activación de la calmodulina, produciendo desorganización de los microtúbulos.

Los efectos que puede provocar la intoxicación crónica son: efectos generales del tipo de pérdida de peso y anorexia, dientes cádmicos, afectación renal, trastornos respiratorios como rinitis irritativa, lesiones óseas como osteomalacia por una pérdida aumentada de fosfato cálcico por el riñón, tal vez cáncer de próstata, y acaso hipertensión.

COBALTO

Es un metal poco común, producido como residuo de otros metales, principalmente el cobre. Se halla en muy pequeñas cantidades en la corteza terrestre, siendo además un elemento esencial en el hombre (Soengas y cols., 1997).

Fuentes de exposición:

Es utilizado en la industria metalúrgica, principalmente como catalizador y en la producción de numerosos pigmentos, blanqueadores, vidrio, etc. (García, 1996).

Toxicocinética y metabolismo:

Las sales de cobalto generalmente pueden absorberse tras la ingestión oral, probablemente en el yeyuno. Cerca del 80% del cobalto ingerido es excretado por la orina. El resto es excretado por las heces. El contenido corporal total de cobalto se estima en 1.1 mg.

El hígado, el corazón y el pelo contienen una concentración alta de este metal en relación con otros órganos.

Toxicidad:

Este elemento forma parte de la Vitamina B₁₂ (Cornelis y cols., 1993; Soengas y cols., 1997); los síndromes de deficiencia son los que acompañan a la carencia de dicha vitamina. Las dosis farmacológicas de cobalto estimulan la

eritropoyesis. Su administración crónica bloquea la captación del yoduro por el tiroides, lo cual produce bocio (Harrison, 1990).

Se han publicado intoxicaciones por cobalto en bebedores de cerveza a la cual se le ha agregado este metal como estabilizador de la espuma. Dicha intoxicación crónica cursa con signos gastrointestinales y policitemia, afectación de la piel, sistema respiratorio (fibrosis pulmonar severa, asma y neumonitis) (Kusaka y cols., 1996), cardiovascular y alergias: dermatitis y asma. (Repetto, 1995).

COBRE

Oligoelemento esencial por ser imprescindible en la utilización del hierro, la formación del tejido conectivo, la pigmentación y la producción energética. Es uno de los metales más abundantes en el cuerpo humano (Soengas y cols., 1997).

Fuentes de exposición:

Es un metal ampliamente utilizado en la industria por su conductibilidad, maleabilidad y duración. Así pues, de las fuentes de exposición hay que destacar la industria eléctrica (75 %), pigmentos y aleaciones con metales: Zn (latón), Sn (bronce), Ni, Pb, Cd, Cr, etc. (García, 1996).

Las recomendaciones de ingestión propuestas por la *Academy of Sciences (National Research Council)* de EE.UU. oscilan entre 1.25 y 3.0 mg/día.

Entre los alimentos con alto contenido de cobre se encuentran el hígado, la mantequilla, las legumbres y los cereales (Sandstead, 1995).

Toxicocinética y metabolismo:

Se absorbe en la mayor parte de los segmentos del conducto gastrointestinal, incluyendo el estómago y el intestino grueso, siendo en un 30-40 % dicha absorción en el tracto digestivo proximal. El cinc, la fructosa y el ácido ascórbico tienen una influencia negativa en la biodisponibilidad del cobre, y por otra parte, los aminoácidos, el oxalato, el EDTA, etc. influyen de forma positiva (Cousins, 1985; Sandstead, 1995).

Tras la absorción se une a la albúmina y a la transcuprina y se distribuye principalmente en el hígado, cerebro, corazón, riñón y parte pigmentada del ojo (Soengas y cols., 1997). Mas del 90% del cobre plasmático se encuentra ligado a la ceruloplasmina (Cornelis y cols., 1993). Se estima que el contenido corporal de cobre es en el organismo humano en torno a los 70 mg (Sumino, 1975). Se excreta principalmente por la bilis (Harrison, 1990).

Funciones y toxicidad:

La principal función del cobre es formar parte de diversos enzimas por ejemplo: Ceruloplasmina (Ferroxidasa I), Ferroxidasa II, Tiroxinasa, Monoamino oxidasa, Lisil oxidasa, Citocromo oxidasa, Dopamina- β -hidroxilasa y Superóxido dismutasa (Fleming, 1989), interviniendo asimismo en la formación de hemoglobina (Garzón y cols., 1998).

La toxicidad de este metal puede estar relacionada con una ingestión excesiva del mismo, por encima de los requerimientos nutricionales (Goyer, 1996).

La deficiencia de cobre puede provocar una disminución de los niveles de ceruloplasmina en sangre, anemia a través de alteración del metabolismo del hierro, despigmentación y neutropenia (Treble y Thompson, 1998), siendo el déficit de cobre debido estrictamente a la dieta desconocido en adultos y raro en niños, produciéndose en circunstancias de deprivación con alimentación materna de gemelos o en malnutrición proteico-calórica (González, 1996).

Existen dos alteraciones genéticas del metabolismo del cobre: en la enfermedad de Wilson (por déficit de ceruloplasmina) se produce degeneración

hepática y cerebral por acúmulo de cobre, y en el síndrome de Menke, con una degeneración cerebral por acúmulo del mismo (Kurisaki y cols., 1988).

El cobre es un elemento poco tóxico. Sus efectos tóxicos pueden ser causados tanto por el propio catión como por interferir la absorción y distribución del hierro y cinc. En forma aguda provoca hemólisis, necrosis hepática, hemorragias gastrointestinales, etc.

En la forma de intoxicación crónica aparecen localmente irritación respiratoria, alteraciones gastrointestinales y dermatitis por contacto, habiéndose sugerido que el cobre puede intervenir en la producción de la fibrosis oral submucosa (Meghji y cols., 1997).

Sistémicamente origina fiebre del humo metálico, anemia hemolítica, degeneración hepática, alteraciones renales, cerebrales y visuales con el típico anillo de Kayser-Fleisher.

CROMO

Este mineral fue descubierto por Vaquelin, en 1797, quien le dio el nombre de cromo, porque al tratarlo por el carbón a temperaturas elevadas, daba lugar a un producto intensamente coloreado. Como tal metal carece de toxicidad, pero sus productos de oxidación (ácido crómico, cromatos, bicromatos) son muy tóxicos por su acción cáustica. La principal aplicación es la de formar aleaciones con el acero.

Fuentes de exposición:

Entre los alimentos con alto contenido en cromo destacan las setas, la levadura de cerveza y la pimienta negra. Las carnes, las frutas y las verduras tienen menores concentraciones de dicho metal.

Toxicocinética y metabolismo:

Se absorbe por vía digestiva, respiratoria y cutánea. El cromo posee una gran afinidad por las proteínas orgánicas, a las que se fija formando compuestos muy estables. Se fija también a los eritrocitos, pero no tiende a acumularse en el pulmón.

El cromo trivalente y el hexavalente son agentes desnaturalizantes de las proteínas y precipitantes de los ácidos nucleicos.

Se elimina muy lentamente por la orina.

En cuanto a los requerimientos de este metal, la *Academy of Sciences (National Research Council)* de EE.UU. en su publicación de 1989, recomienda que la ingestión de cromo para un adulto se sitúe entre 50 y 200 µg/día. Sin embargo, las necesidades diarias parecen cambiar cuando varía el metabolismo glucídico dependiente de la insulina, el de proteínas y el de grasas. El estrés, incluido el traumático e infeccioso, el calor o el frío intensos, elevan la secreción de hormonas, las cuales alteran el metabolismo de glúcidos y aparentemente afectan también al metabolismo del cromo (Nielsen, 1988).

El contenido corporal de cromo en los adultos es de aproximadamente unos 6 mg. En los tejidos biológicos, el catión se encuentra fundamentalmente como Cr^{3+} , siendo en los pulmones donde la concentración de este catión es más elevada. La concentración de cromo en los tejidos, en la población general, ha demostrado ser dependiente de variaciones geográficas, con altas concentraciones presentes en sujetos residentes en grandes ciudades, y con menores concentraciones en hígado y riñón (Goyer, 1996).

Funciones y toxicidad:

El cromo participa en el metabolismo de los glúcidos, lípidos y ácidos nucleicos (Soengas y cols., 1997). La función más conocida del cromo se relaciona con la prevención de la intolerancia a la glucosa, formando parte del Factor de Tolerancia a la Glucosa (Fleming, 1989), en este sentido recientemente se

INTRODUCCIÓN

ha encontrado la existencia de relación entre complicaciones crónicas de la diabetes mellitus y alteraciones en el metabolismo del cromo (Saavedra y cols., 1996) así como la relación entre la ingestión de derivados crómicos y el desarrollo de insuficiencia renal (Wasser y cols., 1997).

El signo más común de la deficiencia de cromo es la intolerancia a la glucosa, pudiendo acompañarse de un incremento en los niveles de insulina circulante, glucosuria, disminución de la longevidad, altos niveles de colesterol y triglicéridos, alteraciones en el crecimiento, neuropatías y encefalopatía.

Las manifestaciones de su toxicidad consisten en dermatosis, la cual se presenta bajo dos formas: úlceras cutáneas y dermatitis alérgicas.

La acción irritante de las sales de cromo puede provocar cuadros inflamatorios de las vías respiratorias.

Los estudios epidemiológicos han demostrado la acción cancerígena del cromo y sus compuestos. La localización de estos cánceres se produce sobre todo en el pulmón, por la acción de los cromatos y dicromatos alcalinos (Gerhardsson y Nordberg, 1993).

ESTAÑO

Es un metal de sales por lo general, insolubles y con muy escasa toxicidad.

Fuentes de exposición:

La exposición al estaño viene determinada por la ingestión y por la respiración, bien en el medio laboral o por la proximidad a la emisión de incineradoras de residuos (ATSDR, 1992; De Miguel y cols., 1997). Tiene aplicaciones metalúrgicas, especialmente en el plateado de metales.

Entre sus numerosos empleos metalúrgicos podemos destacar su aplicación como superficie protectora anticorrosiva de otros metales, y especialmente en la hojalata, que supone el 40 % de su consumo, usándose masivamente para la fabricación de contenedores de hojalata para alimentos y bebidas, siendo los compuestos orgánicos utilizados en fungicidas, insecticidas y herbicidas (Chiba y cols., 1994).

Toxicocinética y metabolismo:

Los compuestos inorgánicos del estaño son poco solubles y, por tanto, poco absorbibles. El estaño metal y sus compuestos inorgánicos presentan alta toxicidad por vía inhalatoria, mientras que los organoestánicos se absorben por vía oral. Es de mencionar que la transformación de inorgánico a orgánico puede darse en alimentos (zumos de frutas), al unirse iones del envase a polifenoles del alimento, lo que facilita su absorción (Fent, 1996).

Se acumula en hueso (46 %), riñón, hígado y pulmón. La eliminación se efectúa por vía urinaria.

Toxicidad:

La excesiva exposición industrial puede provocar cefaleas, defectos visuales y cambios electroencefalográficos. Experimentalmente se ha comprobado que puede ocasionar edema cerebral.

Los compuestos inorgánicos del estaño por vía oral provocan náuseas y diarreas; por vía parenteral, diarreas, parálisis y muerte.

Los compuestos organometálicos son mucho más tóxicos que los inorgánicos debido a su liposolubilidad y tropismo al sistema nervioso. Pueden provocar postración, alteraciones biliares, inmunosupresión, encefalopatía, agresividad, temblor generalizado, insomnio, confusión, anorexia, debilidad y paraplejía flácida.

MANGANESO

Es un metal muy refractario, de color y brillo acerados, y quebradizo. Se encuentra en la naturaleza generalmente combinado en forma de óxidos.

Fuentes de exposición:

Alrededor del 30 % del manganeso es emitido al medio ambiente a través del tubo de escape del automóvil (Sanz-Gallén, 1997), ya que sustituye al plomo en las gasolinas. Aparece en proporción apreciable en alimentos como las nueces, granos enteros y leguminosas. El contenido en frutas y verduras está relacionado con su concentración en los suelos de cultivo.

Toxicocinética y metabolismo:

La ingestión es la principal vía de exposición. Tras ello, pasa a la sangre, en la que permanece muy poco tiempo, y luego a los tejidos por difusión pasiva. Lo capta el hígado, donde se acumula en las mitocondrias y también otros órganos cuyas células son ricas en mitocondrias: cerebro, corteza renal, pulmón, testículo e intestino.

Se excreta por las heces, y en menor cantidad por la bilis y por el sudor. Por la orina apenas hay excreción. En líneas generales la eliminación del manganeso es muy lenta y se prolonga durante años.

Las ingestiones de manganeso recomendadas por la *National Academy of Sciences* (1989) para los adultos son como máximo de 2 a 5 mg/día.

El cuerpo humano contiene en torno a los 20 mg de Mn. En los mamíferos la mayor concentración de este catión se encuentra en la glándula pineal, hipófisis, hueso, hígado y riñón. Los valores normales en sangre total oscilan entre 2 a 8 µg/L y en la orina entre 0,1 y 0,8 µg/L.

Funciones y toxicidad:

Tiene una gran actividad bioquímica como oligoelemento en el metabolismo de glúcidos y ácidos grasos, en la síntesis de la arginasa y coenzima A y como constituyente de metaloenzimas como la superóxido dismutasa (Krachler y cols., 1996).

El Mn inhibe la tirosina-hidroxilasa y promueve la “autooxidación” de la dopamina y la formación de quinonas y radicales libres. La disminución de sus concentraciones, fundamentalmente en ganglios basales, provoca una sobreestimulación del sistema extrapiramidal. En animales se ha observado que la deficiencia provoca alteraciones en la tolerancia a la glucosa y en el desarrollo fetal. También se ha advertido déficit en la función reproductora, posiblemente debido a interferencia en la síntesis de hormonas sexuales. Sin embargo, los efectos de la deficiencia de manganeso en el hombre aún no están del todo establecidos (Treble y Thompson, 1998), constituyendo rara vez un problema clínico (Forbes y Jawhari, 1996).

La acción tóxica se ejerce sobre el epitelio pulmonar, corteza cerebral y núcleos grises subcorticales, dando lugar a lesiones de tipo degenerativo.

El manganeso presente en la dieta tiene una baja toxicidad en los animales. En el hombre no se conocen intoxicaciones por ingestión de este metal en la dieta. La intoxicación crónica suele aparecer después de un periodo de varios años desde la exposición al riesgo. El cuadro clínico está dominado por la pre-

sencia de un síndrome parkinsoniano. Existen también modificaciones de la voz, de la palabra y de la escritura, junto a trastornos neurovegetativos. Asociados al cuadro neurológico pueden existir síntomas de hipertiroidismo y fiebre.

Las lesiones neurológicas del manganismo crónico afectan primordialmente a los ganglios basales del encéfalo, dejando indemne la sustancia negra (Treble y Thompson, 1998). En este sentido, Gottschalk y cols. (1991) han postulado una relación entre niveles elevados de manganeso en el pelo de sujetos y la presencia de comportamiento violento en dichos sujetos.

MERCURIO

El mercurio (Hg) es un metal líquido a temperatura ordinaria, siendo el único metal que se mantiene líquido a 0 °C. Tanto él como sus derivados orgánicos e inorgánicos son tóxicos, con una especial afinidad por el riñón y por el sistema nervioso.

Fuentes de exposición:

Aparte de las intoxicaciones mercuriales clásicas, en la década de los 60 hizo su aparición una nueva forma de intoxicación ligada a los compuestos orgánicos: las intoxicaciones colectivas. De ellas, las más importantes fueron la de la bahía de Minamata y las intoxicaciones alimentarias por fungicidas.

La presencia ambiental de este metal se ve incrementada por las actividades humanas, encontrándose en el aire, la comida, el suelo y el agua (Nriagu, 1988). Como fuente de mercurio se encuentra el presente en las amalgamas dentarias utilizadas en estomatología, siendo otra gran fuente el metilmercurio presente en la dieta (Weiner y Nylander, 1993). En circunstancias normales, los vegetales (incluyendo las patatas) contribuyen en cerca de un 10 % en la entrada del mercurio al organismo, excepto en áreas con suelos altamente contaminados por este metal (Barman y Bhargava, 1997). Dentro del grupo de los alimentos, la

presencia del mercurio es particularmente importante en el pescado y marisco (Llobet y cols., 1998; Savory y Wills, 1992).

Toxicocinética y metabolismo:

La toxicocinética de este metal está determinada por su forma química, así, del total del mercurio que se absorbe por inhalación, un 60 % está en forma de mercurio vapor y el resto se reparte entre mercurio orgánico e inorgánico; sólo un 3 % corresponde a la forma particulada. Sin embargo, independientemente de la forma química, un 80 % del mercurio inhalado se retiene, y se estima que del vapor del mercurio se absorbe casi un 100 % a través del alveolo pulmonar.

Respecto a la vía digestiva, el Hg metálico no se absorbe prácticamente por esta vía; los derivados inorgánicos se absorben en un 70 %, mientras que los orgánicos lo hacen en su totalidad.

La absorción por vía cutánea está limitada a los derivados organomercuriales.

Tras su administración, el mercurio se acumula principalmente en los riñones, atravesando la barrera hematoencefálica por su relativa liposolubilidad.

En las células se acumula en los lisosomas y mitocondrias. Concentraciones de mercurio en sangre completa superiores a 3,5 µg/dL deben considerarse tóxicas. La vida plasmática media del mercurio metálico se estima que es de unos 23-40 días y la de sus compuestos orgánicos de 70 días, lo que indica que se elimina con dificultad (Weiner y Nylander, 1993).

La vía principal de eliminación del mercurio es el riñón, también se eliminan cantidades significativas de mercurio a través de la saliva, lágrimas, sudor y bilis.

Toxicidad:

La dosis mortal por vía oral para las distintas sales mercúricas es de aproximadamente 1 g, aunque hay referencias de muerte con 0,5 gramos por vía oral. Las relaciones dosis-efecto y dosis respuesta pueden ser modificadas por distintos factores como edad, sexo, estado nutricional, etc., según el tipo de compuesto de mercurio de que se trate.

La inhalación de vapor de mercurio produce manifestaciones de tipo respiratorio, como bronquitis y neumonitis.

Las manifestaciones clínicas características de la ingestión de compuestos inorgánicos del mercurio son inicialmente el síndrome gastroenterítico agudo de la ingestión de cáusticos, seguido de insuficiencia renal con anuria y uremia y colitis ulcerohemorrágica.

La forma más frecuente de intoxicación crónica se produce por la inhalación de vapores. El cuadro se caracteriza por un síndrome neurológico-psiquiátrico, renal y estomatognático. Los trastornos neurológicos pueden recordar en un principio la esclerosis lateral amiotrófica. El mercurio tiene una gran especificidad tóxica por las células granulosas del cerebelo, las células nerviosas del córtex calcarino y las células sensitivas de los ganglios dorsales (Chang, 1994).

La alteración psíquica, denominada por los clásicos como eretismo mercurial, se caracteriza por amnesia retrógrada y anterógrada, labilidad afectiva, etc. En unión a otros metales como el plomo y el cadmio se ha observado una relación entre el incremento de estos y una alteración en el desarrollo cognitivo en niños (Marlowe, 1996).

El síndrome renal se caracteriza por una nefropatía intersticial evolutiva que cursa hacia una insuficiencia renal crónica.

La estomatitis mercurial se produce como consecuencia de la eliminación de mercurio inorgánico a través de la saliva y su acción irritante en la mucosa oral.

Por otra parte también se pueden producir efectos sobre el producto de la concepción, por el paso de la barrera placentaria por el metilmercurio.

NÍQUEL

Metal de color y brillo semejantes a los de la plata, muy duro, magnético, dúctil, maleable y forjable.

Fuentes de exposición:

Es el vigésimo cuarto metal en abundancia en la corteza terrestre. Su presencia en la atmósfera de forma natural es debida a la resuspensión de polvos por el viento, el efecto del clima sobre las rocas y suelos y las emisiones volcánicas. Las fuentes antropogénicas de la presencia del níquel en el medio ambiente son principalmente el consumo de combustibles fósiles y la actividad industrial, siendo la exposición laboral una fuente primordial de intoxicación (García, 1996; Raithel y cols., 1989).

Toxicocinética y metabolismo:

Es escasamente absorbido por el tracto gastrointestinal (Goyer, 1996). La absorción del níquel y sus compuestos se realiza por vía respiratoria. El níquel carbonilo, por su parte, es capaz de atravesar la piel intacta.

Se transporta en tres fracciones, unido a albúmina, niqueloplasmina y moléculas ultrafiltrables, distribuyéndose en mayor proporción en riñón, hígado y pulmón, y más en el Sistema Nervioso Periférico que el Central. Después de su administración parenteral a animales se distribuye rápidamente por los riñones, pituitarias, pulmones, piel, glándula adrenal y ovarios o testículos.

La eliminación se realiza por el riñón en un 90 %, siendo esta excreción por orina casi completa a los 4-5 días, y en menor proporción por heces, saliva y sudor.

Toxicidad:

Una deficiencia de níquel puede provocar alteraciones en el metabolismo y tolerancia a la glucosa.

Las acciones tóxicas del níquel mas importantes dependen de su capacidad de sensibilización por contacto cutáneo y su acción cancerígena en el aparato respiratorio, siendo cancerígeno pulmonar y de los senos paranasales. Así la presencia de níquel en pulmón se relaciona con la exposición ocupacional, la influencia ambiental y con el hábito tabáquico (Kollmeier y cols., 1990).

En forma aguda provoca gastroenteritis grave, temblor, movimientos córicos y parálisis. Localmente irritación pulmonar, asma y neumoconiosis por vía inhalatoria, y dermatitis por contacto. La afectación sistémica induce eritrocitosis, retraso del crecimiento, hiperglucemia y alteraciones degenerativas en el corazón, el cerebro, el pulmón, el hígado y el riñón, y cáncer pulmonar y gástrico.

Se estima que un amplio porcentaje de los eccemas de contacto se relacionan con sensibilidad al níquel. La ubicuidad de sus usos (monedas, llaves, instrumentos de hierro, niquelados, cosméticos, bisutería, etc.) hace que el 100 % de la población esté en contacto con él.

PLOMO

Es un metal pesado de color grisáceo que presenta un aspecto de color brillante al corte, y que se oxida rápidamente. Es muy dúctil y maleable, y sus aleaciones con el antimonio y estaño se remontan a la antigüedad.

Fuentes de exposición:

El plomo y sus derivados se encuentran en todas partes del medio ambiente, como por ejemplo en las plantas y animales de uso alimentario, en el aire, en el agua de la bebida, en los ríos, océanos y lagos, en el polvo, en el suelo, etc. El plomo contenido en el aire puede recorrer grandes distancias desde la fuente emisora antes de depositarse, permaneciendo en los suelos durante años (ATSDR, 1993).

Es el primer agente responsable de intoxicación profesional. Es también un contaminante de las drogas de abuso. Tanto en la heroína como en la cocaína (en mayor proporción) se detectan cantidades significativas de plomo. Por otra parte se ha demostrado su presencia en el vino procedente de su presencia en las cápsulas que recubren los tapones (Pedersen y cols., 1994) y para evitar su avinagrado.

Es un metal muy usado en la industria, como puede ser en la fabricación de pigmentos, recubrimientos, recipientes, ungüentos, pilas eléctricas, incluso algunos licores (García, 1996). Es su uso como aditivo en las gasolinas lo que más ha contribuido a la acumulación de este metal en el medio ambiente. El descenso constatado actualmente en las plumbemias parece que está directamente relacionado con la disminución del plomo ambiental, siendo el factor principal de ello la reducción del contenido de plomo de las gasolinas y la incorporación de gasolina sin plomo ya que se considera que por cada $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de plomo en el aire aumenta 1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ de la plumbemia (Moline y cols., 1999; Sanz-Gallén, 1997; Treble y Thompson, 1997), estando también implicado la reducción de dicho metal en las pinturas (Gottlieb, 1998).

En nuestro país, en este sentido, con el Real Decreto 403/2000 de 24 de marzo, se prohíbe la comercialización de gasolinas con plomo a partir del 1 de enero de 2002.

Toxicocinética y metabolismo:

El plomo puede penetrar en el organismo por tres vías: respiratoria, digestiva y cutánea, siendo esta última de escasa entidad (ATSDR, 1993). La vía de entrada respiratoria es la más importante en el medio laboral. La absorción gastrointestinal del plomo es dependiente de la edad, así los adultos absorben cerca del 10 % del plomo ingerido, siendo esta cifra en niños en torno al 50 % (Gerhardsson y cols., 1995; Wittmers y Aufderheide, 1988). Por otra parte, los niños tienden a retener mayor concentración del plomo absorbido que los adultos, en porcentaje se puede cuantificar respectivamente en un 30 % y 5 % (Treble y Thompson, 1997).

El plomo circula en un 95-99 % transportado por los hematíes, unido a la hemoglobina y otros compuestos.

Se distribuye desigualmente en los tejidos del organismo; cerca del 10% del plomo es almacenado en los tejidos blandos, conteniendo el tejido óseo el restante 90 %. En hueso, el plomo es incorporado a los cristales de hidroxipatita, de los cuales puede ser utilizado muy lentamente (Aufderheide y Wittmers, 1992; Berkowitz y cols., 1999; Sanín y cols., 1998).

Se excreta fundamentalmente por orina (80 %) y de forma secundaria por heces, saliva y faneras. En el caso de baja exposición al plomo, existe un equilibrio entre el aporte del tóxico y la eliminación. Pero, pasado un cierto nivel, comienza a acumularse. Este nivel depende no sólo del grado de exposición, sino también de la edad y de la integridad de órganos como el hígado y el riñón (González y cols., 1997; Liou y cols., 1996).

La semivida del plomo circulante es de unos 25 días, la del plomo de los tejidos blandos de unos 40 días y la del plomo depositado en los huesos puede ser de hasta 30 años. Por ello, el plomo en hueso puede ser utilizado para describir, en el tiempo, el contenido corporal del mismo (Drasch y cols., 1997).

Toxicidad:

Las manifestaciones clínicas de la intoxicación aguda son dolor cólico, anemia hemolítica, elevación de enzimas hepáticas, encefalopatía aguda y neuropatía (Gottlieb, 1998).

Las manifestaciones de la intoxicación crónica por plomo son muy variadas, incluyendo alteraciones orales como el ribete de Burton, manifestaciones gastrointestinales, alteraciones hematológicas (anemia microcítica-hipocrómica), parálisis motoras, encefalopatía, alteraciones renales y cólicos saturninos. Confirmando diferentes estudios epidemiológicos la existencia de una correlación entre niveles de plomo en sangre y cifras aumentadas de tensión arterial (Antonowicz y cols., 1996).

La exposición al plomo es especialmente peligrosa para el neonato, ya que una exposición a este metal de la mujer embarazada puede dar lugar a un nacimiento prematuro, a niños con bajo peso al nacer, e incluso a abortar. El paso de plomo de la madre al feto se produce por un mecanismo de difusión simple, aunque algunos autores lo relacionan con fenómenos de transporte de calcio. Las concentraciones de plomo encontradas en el cordón umbilical son entre un 5 y un 10 % inferiores a las plumbemias maternas, existiendo una buena correlación entre ambas (Torres-Sánchez y cols., 1999)

Los niños son una población especialmente afectada por la contaminación de plomo, sufriendo disminución del cociente intelectual (Delves y Gompertz, 1996; Jiménez y cols., 1993; Jones, 1995; Watt y Womersley, 1996) retrasos en el desarrollo y problemas de audición, siendo el mecanismo por el cual produce estos efectos tóxicos sobre el desarrollo cognitivo no del todo claros (Millstone y Russell, 1995; Tong y Mudge, 1996).

VANADIO

Es un metal de color gris claro o blanco brillante. El vanadio y sus compuestos se encuentran en la corteza terrestre y en las rocas, estando también presente en algunos minerales de hierro y en el petróleo (Barman y Bhargava, 1997).

Fuentes de exposición:

Su importancia industrial ha aumentado considerablemente los últimos años. Su principal uso es la aleación con el acero (80 % de su consumo) como catalizador, en manufactura de pigmentos, en fotografías y en insecticidas. Además de sus usos industriales debe considerarse la contaminación atmosférica que supone el empleo de combustibles fósiles ricos en vanadio. El pentóxido de vanadio atmosférico se usa como indicador de la actividad humana industrial (ATSDR, 1992).

Desde el punto de vista metabólico, todo el mundo está expuesto a pequeñas cantidades de vanadio que se encuentran presentes en el aire, en el agua de bebida y en los alimentos, siendo estos últimos la vía principal de entrada para el hombre. El pentóxido de vanadio atmosférico usado como indicador de la actividad humana industrial (ATSDR, 1992).

Toxicocinética y metabolismo:

Se absorbe principalmente por vía respiratoria y se distribuye por todos los tejidos, por medio de la sangre, en donde al parecer circula unido a la transferrina. Se fija sobre todo en tejido óseo, en forma de metavanadato, más soluble. También lo hace en el hígado y en el pulmón, y se elimina lentamente de todos estos depósitos. El vanadio en forma de oxitartrato-vanadato amónico se encuentra en las heces en cantidad de 150-200 mg por día. La mayor proporción de vanadio se elimina por el riñón.

El vanadio presenta una gran variedad de actividades biológicas, cuyo mecanismo íntimo es en parte aún desconocido. Interfiere en la síntesis hepática del colesterol y de los fosfolípidos; incrementa la oxidación de los ácidos grasos; favorece el depósito de calcio óseo, etc. En los últimos años, los compuestos del vanadio han atraído el interés de numerosos investigadores dado el potencial uso de los mismos en el tratamiento de la diabetes mellitus (Domingo y cols., 1995; Kent, 1999).

Toxicidad:

La toxicidad del vanadio metálico es escasa, pues se trata de un elemento inerte. Los vapores metálicos (de óxido) son irritantes para las mucosas tisulares, por lo que pueden producir lesiones dérmicas o en vías respiratorias (irritación de vías aéreas superiores, y en concentraciones masivas neumonía química). Los trabajos de fundición suponen un riesgo de exposición ocupacional a este metal. Su presencia en la atmósfera con motivo de la combustión de derivados de crudo ricos en vanadio, es un factor coadyuvante de la acción irritante de otros contaminantes atmosféricos (Sabbioni y cols., 1996).

ZINC

Es uno de los elementos esenciales mas abundantes en el cuerpo humano, que forma parte de numerosos sistemas enzimáticos (Cornelis y cols., 1993; Mocchegiani y cols., 1996).

Fuentes de exposición:

El zinc es un elemento ampliamente distribuido en la naturaleza, pero no es abundante, ya que representa el 0,012 % de la corteza terrestre (Gonzalez-Reimers y cols., 1998; Robert, 1997). Está presente sobre todo en las carnes, los lácteos y los cereales, pero se halla ampliamente distribuido en los alimentos (Honda, 1997; Sandstead, 1995). La ingestión recomendada de Zn varia en fun-

ción de la edad, del sexo y de la situación fisiológica. Para un adulto se sitúa entre 12 y 15 mg/día. Durante la gestación y la lactancia las necesidades se elevan a 15 mg y 18 mg respectivamente.

Toxicocinética y metabolismo:

Entre el 3 y el 38 % del zinc de la dieta se absorbe en el tubo digestivo proximal. Su absorción disminuye con la ingestión simultánea de fibra vegetal, fitatos y cantidades elevadas de cobre o calcio. Esta absorción del Zn parece estar regulada por la síntesis de una proteína intestinal denominada metalotio-neína (proteína de bajo peso molecular rica en cisteína que tiene la capacidad de ligar diferentes metales divalentes como el Zn, Cu y Cd. Esta proteína actúa como ligando que amortigua la absorción del Zn (Bremmer y Beattie, 1990; Cousins, 1985; Koizumi, 1989).

El Zn liberado por las células intestinales en los capilares mesentéricos es transportado hasta el hígado, siendo la albúmina la proteína transportadora más importante, de forma que el 70 % del zinc plasmático se encuentra unido a la albúmina y el resto a la alfa-2 macroglobulina, transferrina y algunos aminoácidos como cisteína e histidina.

Se excreta por las heces a través de las secreciones pancreáticas e intestinales y en menos de un 2 % por la orina. La cantidad excretada por esta no depende de la cantidad ingerida, aunque puede incrementarse notablemente en los estados de estrés metabólico. Otras vías de excreción de Zn son a través del sudor, crecimiento del pelo y descamación de la piel.

La cantidad total de zinc en el individuo adulto oscila entre 1 y 2,5 g (Merck, 1980), siendo el segundo oligoelemento en relación a la cantidad total en el organismo, siendo superado tan solo por el hierro (Kido, 1988).

La mayor parte del zinc es intracelular y se distribuye principalmente en los tejidos óseo y muscular (90 %) y el resto, en la piel, el hígado, el páncreas, la retina, las células hemáticas y los tejidos gonadales en el varón. El metal contenido en los hematíes, músculo, pelo y testículos se intercambia menos rápida-

mente y el zinc contenido en el esqueleto y dientes se moviliza muy lentamente (Favier y Hininger, 1997; González, 1996).

La sangre total contiene aproximadamente diez veces más zinc que el plasma, debido a la presencia de este catión en el enzima eritrocitario anhidrasa carbónica.

Funciones y toxicidad.

Este elemento actúa como cofactor y como integrante de al menos 200 enzimas, como deshidrogenasas, esterasas, peptidasas, fosfatasa alcalina, anhidrasa carbónica, superóxido-dismutasa y ADN y ARNpolimerasa, y se une a hexámeros de insulina .

Entre las funciones fisiológicas del cinc podemos reseñar: crecimiento celular, maduración sexual, fertilidad y reproducción, visión nocturna, participación en la función inmunológica y en el sentido del gusto y del apetito (Fleming, 1989; Macready, 1998).

Las manifestaciones clínicas secundarias a la deficiencia de cinc en adultos se han descrito principalmente en pacientes que recibían nutrición parenteral pobre o exenta de este elemento, en pacientes con importantes pérdidas de líquidos gastrointestinales y en los sometidos a diálisis crónica. Las manifestaciones principales son dermatitis, alopecia, alteraciones en el sentido del gusto, anorexia, retraso en la cicatrización de las heridas, alteraciones inmunológicas y disminución de los niveles de fosfatasas alcalinas, habiéndose postulado la deficiencia de cinc como un factor importante en la patogenia de la esquizofrenia (Korhuber y cols., 1994). La deficiencia de este elemento en niños y jóvenes puede ocasionar retraso en el crecimiento, diarrea, alteraciones inmunitarias e incluso en algunos casos la muerte (Treble y Thompson, 1998), en cambio, los suplementos de zinc reducen la incidencia y la severidad de las infecciones en la infancia (Macready, 1998).

INTRODUCCIÓN

oxicidad puede sobrevenir por la excesiva ingestión, por encima de los requerimientos nutricionales, aunque dada su baja toxicidad, moderados incrementos pueden ser excretados sin producir daño alguno (Saltzman y cols., 1990).

No obstante, su intoxicación puede producir hipocupremia, microcitosis, neutropenia, etc. así como localmente neumonitis y edema pulmonar por inhalación. Un ingreso excesivo de zinc en el organismo provoca una disminución del Colesterol-HDL, si este ingreso es aún mas acentuado provoca una elevación del Colesterol-LDL con disminución de las cifras del Colesterol-HDL (Sandstead, 1995).

