



Universidad de Valladolid

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER EN INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS DE LA SALUD:
FARMACOLOGÍA, NEUROBIOLOGÍA Y NUTRICIÓN

Neurotoxicidad de los metales pesados: Plomo, Mercurio y Aluminio.

Una revisión sistemática.

Autora:

Elena Tostado Martín

Tutor:

Prof. Manuel Garrosa García

Valladolid, Septiembre de 2014

INDICE

1. Resumen	página 4
2. Palabras clave y abreviaturas	página 5
3. Introducción	página 6
4. Objetivos	página 7
5. Justificación del tema elegido	página 8
6. Material y métodos	página 9
7. El plomo y su neurotoxicidad	página 10
• Referencias históricas y fuentes de exposición	página 10
• El plomo y sus consecuencias en el organismo	página 12
• Signos y síntomas	página 16
• Intoxicación en población infantil y mujeres embarazadas	página 17
• Diagnóstico	página 19
• Tratamiento	página 19
8. El mercurio y su neurotoxicidad	página 21
• Referencias históricas y fuentes de exposición	página 21
• El mercurio y sus consecuencias en el organismo.	página 23
• Signos y síntomas	página 22
• Intoxicación en población infantil y mujeres embarazadas	página 26
• El mercurio y la enfermedad de Alzheimer	página 26
• Tiomersal y las vacunas	página 27
• Amalgamas dentales y el mercurio	página 27
• Productos cosméticos y el mercurio	página 28
• Diagnóstico	página 28
• Tratamiento	página 29
9. El aluminio y su neurotoxicidad	página 30
• Referencias históricas y fuentes de exposición	página 30
• El aluminio y sus consecuencias en el organismo	página 30
• Signos y síntomas	página 32
• Intoxicación en población infantil y mujeres embarazadas	página 32
• El aluminio y las vacunas	página 32
• Diagnóstico	página 33
• Tratamiento	página 33
10. Discusión	página 35
11. Conclusiones	página 36
12. Referencias	página 37

1. RESUMEN

Este trabajo muestra las consecuencias para la salud en la población que sufre una exposición aguda o crónica a metales pesados. Más concretamente, se centra en la afectación del sistema nervioso central y su desarrollo tras la exposición al plomo, el mercurio y el aluminio.

Esta revisión comienza con una breve introducción en la que se explica detalladamente las propiedades de cada metal pesado enunciado anteriormente, seguido de un breve repaso epidemiológico acerca de los países con mayor exposición.

A continuación se mencionan los sectores de la población con mayor riesgo de intoxicación por el plomo, mercurio y aluminio, que son metales pesados presentes en la corteza terrestre, seguido de un estudio de las posibles causas y diferenciación entre los distintos tipos de exposición y los tratamientos empleados. Las causas más comunes de intoxicación por estos metales pesados dependen del metal al que se refieran, pero en general, comprenden la ingestión de alimentos y agua contaminados, instalaciones antiguas en hogares, inhalación de estos metales por medio de la pintura, gasolina, amalgamas dentales; por absorción a través de cremas y productos de cosmética; y mediante el uso de algunos aparatos utilizados en la medicina, incluyendo también las vacunas que contienen mercurio y aluminio. Dentro de los tipos de exposición, podemos distinguir una exposición aguda, que normalmente sucede debido a una exposición accidental y los niveles de plomo se pueden encontrar en sangre; Y una exposición crónica, que está más relacionada con trabajadores de estos metales, y los niveles de plomo se encuentran en hueso. Entre los tratamientos más utilizados para las intoxicaciones por metales pesados, está la terapia de quelación junto con tratamientos para aliviar los procesos sintomáticos.

Las mujeres embarazadas y la población infantil constituyen una población más vulnerable, presentando por un lado, problemas en el embarazo como pueden ser parto prematuro, abortos, malformaciones fetales y bajo peso al nacer; y por otro lado, en la población infantil se presentan déficits en el desarrollo cognitivo y la inteligencia.

Por último, presentamos como medidas para evitar o aminorar los efectos de estos metales, evitar o reducir su exposición mediante una alimentación adecuada, saneamiento de las instalaciones antiguas en algunos hogares, evitar el uso de cosméticos que contengan estos metales y evitar el uso de amalgamas dentales que contengan mercurio y sustituirlas por otras de otros materiales totalmente válidos.

2. PALABRAS CLAVE

Metales pesados, plomo, mercurio, aluminio, neurotoxicidad, Tiomersal, sistema nervioso central.

ABREVIATURAS

Pb: Plomo.

Hg: Mercurio.

Al: Aluminio.

SNC: Sistema Nervioso Central.

NMDA: N-metil-D-Aspartato.

EDTA: Ácido Etilendiaminotetraacético

DMSA: Ácido Dimercaptosuccínico

3. INTRODUCCIÓN

Los metales pesados se encuentran en forma natural en la corteza terrestre. Éstos se presentan en diferente estado de oxidación en agua, aire y suelo, y presentan diversos grados de reactividad, carga iónica y solubilidad en agua.

Se pueden convertir en contaminantes si su distribución en el ambiente se altera mediante actividades humanas. Entre otros efectos se producen cambios de tipo genotóxico y desmielinizante, por lo que afecta al sistema nervioso central.

Los metales pesados constituyen un riesgo para la salud pública, especialmente en países en vías de desarrollo.

Sus efectos adversos a la exposición son la afectación a órganos y sistemas del cuerpo humano como son riñón, pulmón, hígado, sistema gastrointestinal y hematopoyético, pero principalmente, sistema nervioso central y sistema nervioso periférico.

La toxicidad de los metales pesados está relacionada con la generación de radicales libres y disminución en el funcionamiento de enzimas antioxidantes ocasionando un incremento en el estrés oxidativo celular.

La severidad y el daño dependen del tiempo, nivel de exposición, susceptibilidad de la persona, y además de la ruta por la cual ese metal sea absorbido y excretado, se incluyen otros factores y estresores ambientales como son el país o área en que se viva, tipo de vivienda y nivel socio-económico.

Todos estos cambios que producen los metales pesados en el organismo y afectan a la salud individual y pública serán estudiados con mayor detenimiento a continuación.

4. OBJETIVOS

1º) Los objetivos de esta revisión son hacer una puesta al día acerca de la neurotoxicidad de los metales pesados, plomo, mercurio y aluminio, incluyendo su forma de actuación y afectación al SNC, los signos y síntomas para poder detectarlo a tiempo, su diagnóstico y la variedad de tratamientos disponibles en la actualidad.

2º) Una vez revisados estos aspectos, se hace también una valoración de los problemas que desencadena la toxicidad de estos metales pesados en el organismo, para ver cómo influye la neurotoxicidad en otros órganos y sistemas del cuerpo humano.

3º) Revisar particularmente los efectos sobre la población infantil y las mujeres embarazadas que están expuestos a estos tres metales pesados, ya que supone un riesgo añadido al ser una población más vulnerable.

5. JUSTIFICACIÓN DEL TEMA ELEGIDO

Debido al rápido avance de la industria y el aumento de la contaminación medioambiental en estos últimos tiempos, es necesario una revisión acerca de los aspectos más importantes y la situación actual de los metales pesados y su toxicidad.

A lo largo de la historia, estos tres metales pesados elegidos para esta revisión, han tenido diferentes usos que se explicarán con mayor detalle en el cuerpo de este trabajo. Es por todos sabido que la exposición a metales pesados conlleva unas consecuencias que agravan seriamente la salud; sin embargo, la mayoría de los trabajos se centran en las consecuencias de la toxicidad del plomo, el mercurio y el aluminio, que tienen a nivel orgánico, refiriéndose a alteraciones cardiovasculares, respiratorias, hematológicas y renales, entre otras.

Por este motivo, creo que se hace necesario una revisión sistemática que recoja todos estos datos, pero además haga hincapié en un aspecto muchas veces olvidado: la neurotoxicidad.

La neurotoxicidad de los metales pesados muchas veces pasa desapercibida, pues en ocasiones no se hace visible hasta pasados muchos años, y puede confundirse o malinterpretarse con algún desorden neurodegenerativo relacionado con la edad.

En esta sociedad cada vez más envejecida y expuesta a cantidades crecientes de contaminantes industriales, es necesario refrescar la memoria acerca de la exposición a metales pesados y su neurotoxicidad.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Los materiales y métodos utilizados para realizar esta revisión, son técnicas de búsqueda bibliográfica a través de distintos buscadores científicos, como son los siguientes:

- Pubmed, Cochrane, CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas), Scielo, Nature, WHO.

Además se consultaron artículos científicos en otras bases de datos, como páginas de internet y libros, relacionados con el tema escogido.

7. EL PLOMO Y SU NEUROTOXICIDAD

Referencias históricas y fuentes de exposición.

El plomo se encuentra en el medio ambiente de forma natural. Las actividades humanas o los desastres medioambientales provocan que este metal llegue a los seres humanos y su posible intoxicación. El plomo se encuentra en la pintura que antiguamente se usaban en las casas y en la actualidad se encuentra en la pintura de las viviendas anteriores a 1940. En 1978, este tipo de pinturas fue prohibido en Estados Unidos. Hasta mediados de 1970, la gasolina con plomo era la principal fuente de exposición para la población general, ya que suponía un 80% del plomo en el aire de las ciudades. Desde su prohibición, los niveles de plomo en sangre decrecieron de un 77.8% a un 4.4% desde 1976 hasta 1991. Además, el sellado de envases de alimentos con plomo, era una vía frecuente de aporte de plomo a través de la vía digestiva, pero a partir de 1995 la FDA prohibió su uso. En España, el Tetraetilo de plomo de la gasolina se retiró en agosto de 2001, y las pinturas cuyos componentes incluían el plomo fueron prohibidos en 1991, y en la actualidad, sólo los hogares con pinturas anteriores a dicha fecha pueden suponer un riesgo.

Otra de las principales fuentes de intoxicación por plomo que en la actualidad todavía puede presentar problemas, son las tuberías de plomo. Hasta los años 70 todas las tuberías y las conexiones de las acometidas, estaban fabricadas de este material hasta que se demostró que cedía este metal a las aguas corrientes. Una vez observado esto, se sustituyeron por tuberías de hierro, cobre y PVC. Sin embargo, aún pueden quedar conexiones con restos de plomo e incluso algunos grifos pueden contener este material. Por esto, es aconsejable seguir el programa de recogida y análisis de las aguas, dejar correr el agua fría del grifo e intentar no usar el agua caliente para cocinar en caso de que se haya demostrado que las tuberías ceden plomo, ya que de este modo, la cantidad de plomo cedido sería mayor.

En la actualidad, se estima que un 16% de población infantil tiene valores de plomo alrededor de los 10µg/dl, cifra más que alarmante.

En cuanto a la población de riesgo, es mayor en hombres que en mujeres, debido a la situación laboral. En reglas generales, hay una mayor proporción de hombres que de mujeres dedicado al sector de la minería y la industria de la manufacturación de baterías, y por tanto con un riesgo de exposición crónica. La exposición ocupacional también se da en los trabajadores de las plantas de refinería, esmaltado y pinturas.

En los siguientes gráficos (Gráficos 1 y 2) se muestra la exposición mundial al plomo distinguiéndose entre población adulta y población infantil, y los diferentes niveles de plomo en sangre:

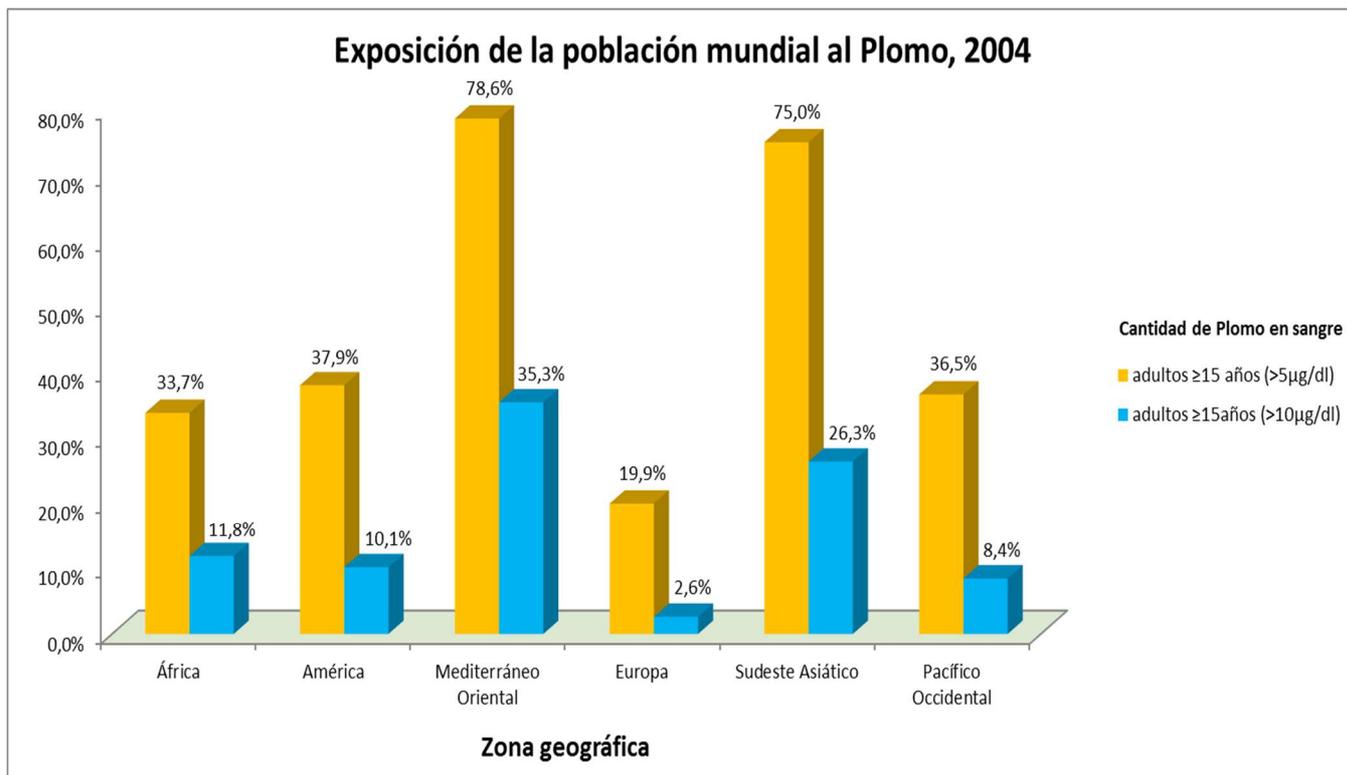


Gráfico 1. Exposición mundial al plomo en población adulta en el año 2004, según zona geográfica y niveles de plomo en sangre

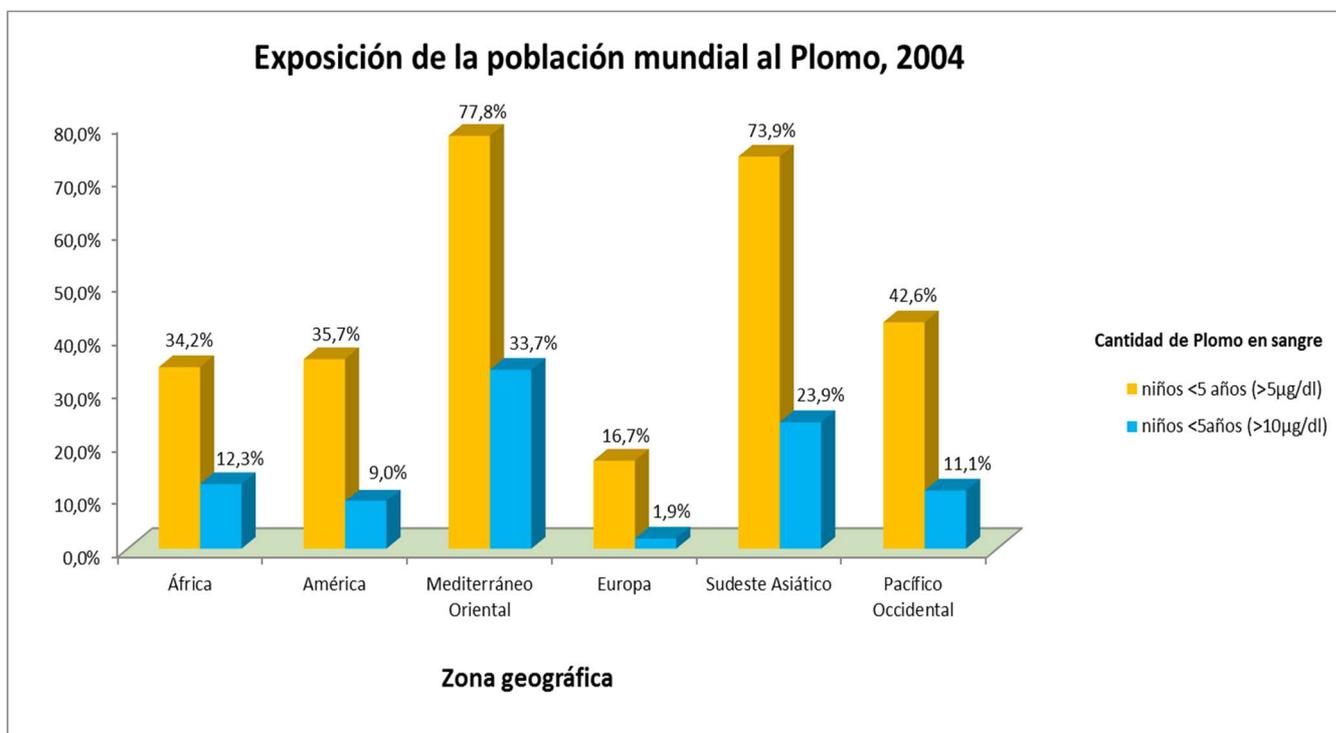


Gráfico 2. Exposición mundial al plomo en población infantil en el año 2004, según zona geográfica y niveles de plomo en sangre

El plomo y sus consecuencias en el organismo

El plomo tiene tres vías de entrada en el organismo:

- A través de la inhalación llega hasta los pulmones;
- Por medio de la ingestión de alimentos o productos contaminados, ingresa en el sistema gastrointestinal.
- Por absorción a través de la piel con el contacto de objetos contaminados.

Este es el comienzo de la intoxicación por plomo, en el que después entra en el torrente sanguíneo distribuyéndose al resto de los órganos y tejidos, y finalmente depositándose en los huesos tras una exposición prolongada. Una vez que el plomo ha sido absorbido, puede acumularse en huesos, dientes, hígado, pulmón, riñón, cerebro y bazo. Asimismo, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y placentaria (Gayer RA et al. 2001; Gwaltney-Brant SM, 2002). Por último, el plomo es excretado principalmente por vía renal, afectando, por consecuencia, en gran parte al riñón.

Según diferentes estudios (Papanikolau CN et al. 2005) se estima que la vida media del plomo en sangre es alrededor de los 35 días, importante tener en cuenta este dato a la hora de realizar un correcto diagnóstico tras una exposición aguda. Mientras que en tejidos blandos presenta una vida media de 40 días, en huesos puede llegar a alcanzar entre los 20 y los 30 años.

Los niveles de plomo en sangre indican una exposición reciente al metal, y los niveles de plomo en hueso indican una exposición lenta y progresiva, crónica.

Los efectos del plomo en el organismo los vamos a dividir según sean directos o indirectos, que más adelante se resumirán en un cuadro resumen (Gráficos 3 y 4).

Los efectos directos son las consecuencias que repercuten directamente al sistema nervioso. Estos efectos directos se dividen a su vez en efectos morfológicos y efectos farmacológicos. Los efectos morfológicos son los de peor pronóstico, ya que las terapias actuales no han demostrado una eficacia en cuanto a mejora o reversibilidad de estos efectos. Dentro de los cambios morfológicos se encuentra la alteración del desarrollo del sistema nervioso central y la diferenciación prematura de las células gliales.

Por otro lado, los efectos farmacológicos son los siguientes: Interfiere con el calcio, sustituyéndolo en la mitocondria; como consecuencia, los niveles de calcio disminuyen y a su vez este hecho hace que aumente la retención de plomo. Además, el Pb interfiere en la

Calmodulina (Goldstein G.W., et al. 1993) una proteína intracelular que se localiza en el cerebro y regula la transducción de la señal de calcio en la célula. Además media procesos como la apoptosis, memoria a corto plazo, crecimiento de células nerviosas y respuesta inmune. Esta interacción del plomo con el calcio en la mitocondria, produce oxígeno reactivo, lo que provoca un aumento de la velocidad de autodestrucción mitocondrial y apoptosis, este último fenómeno explicado también por el acúmulo de Pb en la mitocondria y su consecuente producción de radicales libres.

Otro de los efectos farmacológicos es la interacción con la proteína Cinasa C, lo que interfiere en la función y liberación de los neurotransmisores GABAérgicos, DOPaminérgicos y sistemas colinérgicos. (Goldstein G.W., et al. 1993; Costa LG et al. 2004; Nour Eddine D et al. 2005). Además, en animales en desarrollo, provocan una disminución significativa en la formación de mielina, y las células endoteliales de la barrera hematoencefálica, tienden a almacenar este metal y acumularlo en diferentes zonas del cerebro, preferentemente en corteza parietal, hipocampo y cerebelo (Villeda-Hernández J, et al. 2001). Niveles altos de Pb en tibia fueron asociados con una reducción del volumen total cerebral, un menor volumen de materia gris en la ínsula y cíngulo, y un volumen disminuido de materia blanca en lóbulos parietales (Stewart W.F., et al. 2006).

Por último, niveles de plomo en el organismo inhiben los canales de NMDA en el periodo neonatal.

Los efectos indirectos son las consecuencias de la afectación del sistema nervioso y que involucra el correcto funcionamiento de otros órganos y sistemas. Dentro de los efectos indirectos se encuentra la hipertensión arterial, efectos hematopoyéticos como la anemia, muy relacionada con el déficit y la interacción del Pb con el hierro, y glóbulos rojos microcíticos e hipocrómicos, problemas renales debido a la forma de eliminación del Pb del organismo, alteración de la función tiroidea, déficit de vitamina D y su papel relacionado con el calcio, parto prematuro y abortos, entre otros (ATSDR 2007), (Gráfico 3).

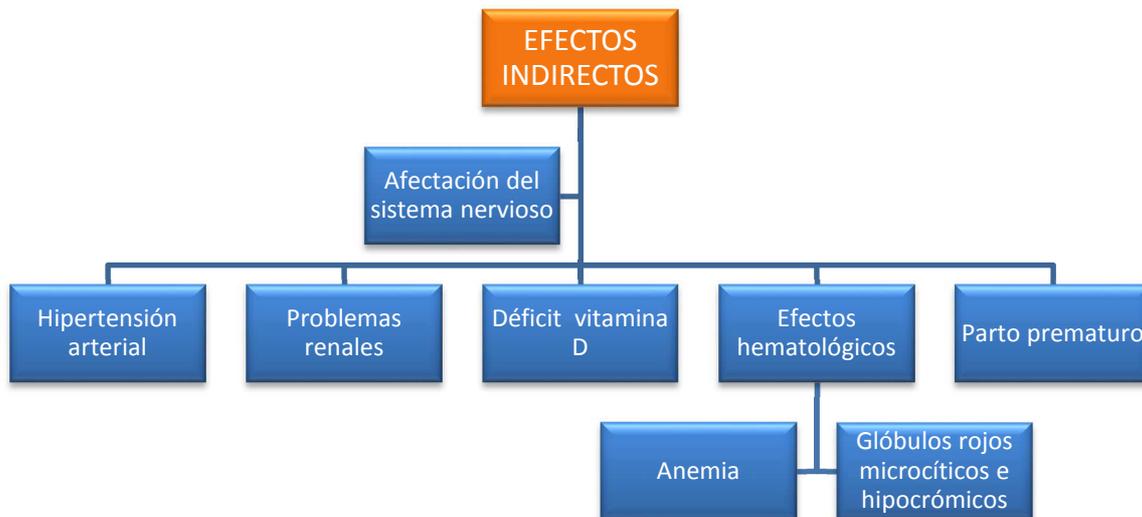
EFFECTOS DE LA TOXICIDAD DEL PLOMO EN EL ORGANISMO

Gráfico 3. Efectos indirectos en el organismo derivados de la toxicidad del plomo

Dentro de los efectos directos (Gráfico 4), los efectos sobre el sistema nervioso central son los siguientes:

La memoria es afectada, con mayor predominio, en grupos de la población adulta que sobrepasan la mediana edad y han sufrido una exposición crónica a este metal pesado y también afecta con mayor intensidad a población menor de esa edad y que han sufrido una exposición aguda o a altas dosis (Stewart W.F., et al.2007; Khalil N.,et al. 2009). La memoria reciente y remota se encuentra mermada, así como la memoria visual, en la que se observa una dificultad para el recuerdo de figuras complejas. Según varios estudios (Schwartz B.S., et al.2000) este daño en la memoria persiste años después del momento de la exposición.

Por otro lado, la velocidad de procesamiento también sufre un deterioro, en la que se ha observado una capacidad de reacción más lenta comparada con otros sujetos sin exposición. Sin embargo, este cambio solo se ha observado en adultos en los que los niveles de plomo en sangre están muy por encima de los valores máximos establecidos ($>10\mu\text{g/dl}$).

Se ha observado a través de diferentes estudios (Winneke G., et al. 1996) que existe una relación dosis-dependiente entre la exposición al plomo y el deterioro de la inteligencia en niños. De este modo, en niños con una exposición al metal pesado, a medida que aumentan sus valores de plomo en sangre disminuye el coeficiente intelectual, pudiendo ser realmente preocupante para el desarrollo intelectual del niño y su progreso en la edad adulta. Según datos de un estudio (Pocock S.I., et al. 1994; Winneke G., et al. 1996) hay una disminución de 3 puntos en el coeficiente intelectual, cuando los niveles de plomo en sangre superan los $20\mu\text{g/dl}$, y se produce un déficit de más de 5 puntos cuando los valores aumentan

hasta los 50 µg/dl. También se ven afectadas otras áreas como son la atención y la ejecución, comprobándose una disminución de ambas en casos en los que se produce una exposición crónica.

Una exposición crónica al plomo se ha relacionado con la aparición de trastornos afectivos (Rhodes D., et al. 2003) como son la irritabilidad, la fatiga, la ansiedad, fobia, agresividad y depresión, y se ha observado que una exposición temprana a este metal pesado está asociado con la aparición de conductas antisociales que incluyen características anteriores (Carpenter D.O., et al. 2010). Esta conducta asocial y estos trastornos afectivos están relacionados con factores ambientales como es el factor socioeconómico (Hwang L., 2007).

Esta exposición crónica también afecta a otras áreas como son las habilidades motoras. En trabajadores del plomo o expuestos a este metal, se ha observado un deterioro en la coordinación y una peor destreza manual. También se ha relacionado y demostrado que niveles altos de plomo en hueso afectan a tareas visuoespaciales como son el diseño de bloques, recuerdo de figuras y repetición de figuras geométricas.

El área del lenguaje se ve seriamente perjudicado, sobre todo en la población infantil expuesta a este metal pesado y que se agrava cuanto más temprana es la edad de exposición. Se ha relacionado con un deterioro en la formación de conceptos verbales nuevos, así como un claro declive en la habilidad para leer, en la comprensión lectora y una menor riqueza de vocabulario (Surkan P.J., et al. 2007).

Atendiendo a otro sector, en la población adulta se ha encontrado dificultad a la hora del razonamiento gramatical, y en la población adulta de avanzada edad hay problemas para definir palabras u objetos.

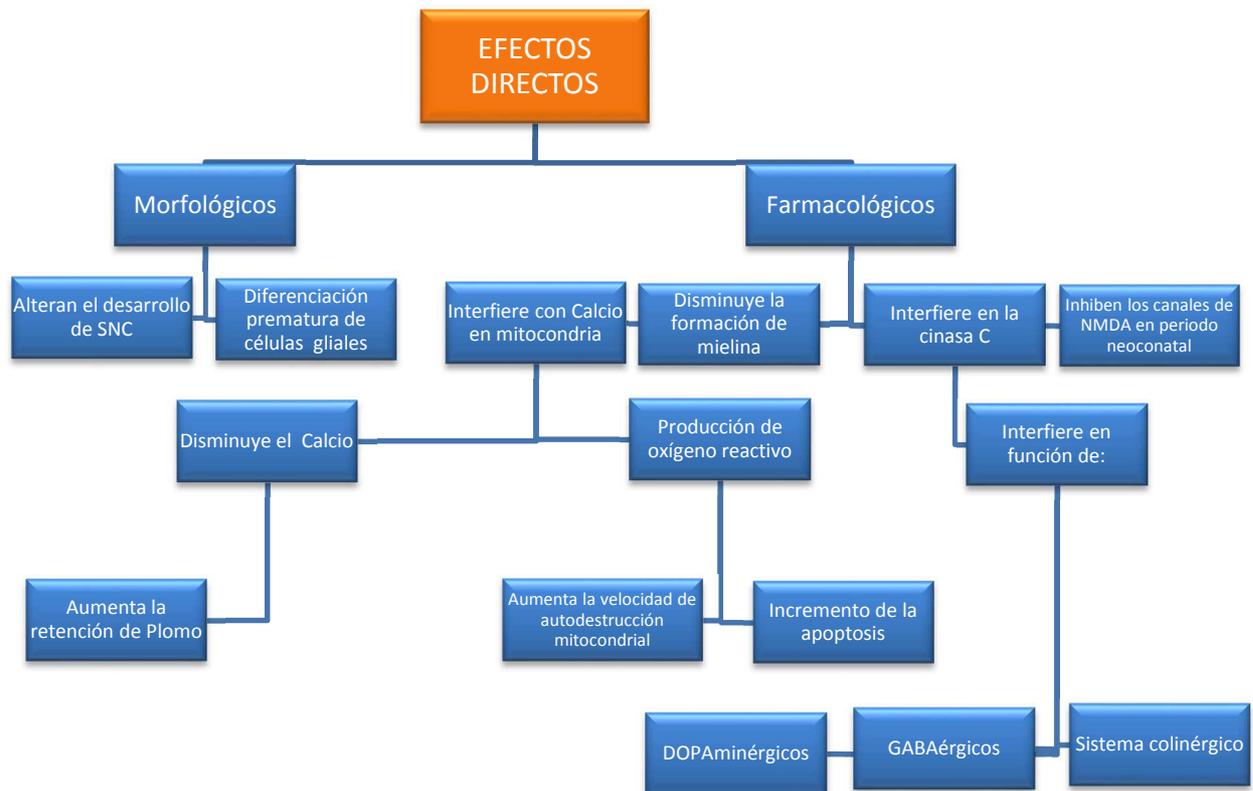


Gráfico 4. Efectos directos en el organismo derivados de la toxicidad del plomo

Signos y síntomas.

Los signos y síntomas de la intoxicación por plomo van a depender de si la exposición es aguda o crónica.

En una exposición aguda los signos y síntomas van a estar relacionados con afectación del sistema nervioso central principalmente, y destacan la irritabilidad, cefalea y dificultad para concentrarse, además de estreñimiento, dolor abdominal y muscular (Järup L. et al. 2003).

Por otro lado, en la exposición crónica al plomo se observa fatiga, torpeza, falta de atención, disminución de la función cognitiva, menor velocidad de procesamiento, anemia, astenia, depresión, ansiedad, vómitos, convulsiones y en ocasiones, la muerte (Dobbs M.R., 2009).

La complicación más grave en la intoxicación por plomo es la encefalopatía, donde afecta de manera distinta a adultos y a niños (Environment Protection Agency, 1986; Kumar S., et al. 1987). Se explica detalladamente en el siguiente cuadro resumen (Tabla 1).

Dosis muy elevada de Plomo



ENCEFALOPATÍA



ADULTOS			NIÑOS		
INICIO	PROGRESIÓN	FINAL	INICIO	PROGRESIÓN	FINAL
-Cefalea	-Parálisis	-Muerte	-Letargo	-Disminución de la función cognitiva	-Muerte
-Irritabilidad	-Convulsiones		-Torpeza	-Pérdida de memoria	
-Disminución de la agilidad mental	-Delirio		-Vómito	-Disminución del aprendizaje	
-Dificultad de atención	-Coma		-Irritabilidad	-Aumento de la agresividad	
-Pérdida de memoria			-Anorexia	-Aumento de la psicosis	
-Tremor				-Aumento de la confusión	
-Alucinaciones				-Aumento del déficit mental	

Tabla 1. Tabla comparativa entre los signos y síntomas de encefalopatía originada por el plomo en la población adulta e infantil

Intoxicación en población infantil y mujeres embarazadas.

El embarazo, la lactancia o la menopausia, pueden aumentar los niveles de plomo en el organismo debido a que con estos procesos aumenta el flujo de renovación tisular ósea, por lo que entran en juego una reabsorción de calcio en el hueso y a su vez se libera el plomo de nuevo al torrente sanguíneo (Goyer R.A., 1990; Rothenburg S.I., et al. 1994).

En las mujeres embarazadas, la exposición crónica a elevadas dosis al plomo, puede tener consecuencias como parto prematuro, aborto, bajo peso al nacer, y provocar malformaciones en el feto en desarrollo, sin embargo no aumenta la probabilidad de malformaciones congénitas en el bebé. En mujeres que han sufrido una exposición crónica al plomo anterior a su embarazo, se recomienda hacer un análisis para determinar valores de plomo en sangre y realizar un seguimiento durante el embarazo para evitar complicaciones.

Durante la lactancia hay que tener en cuenta que los niveles de plomo en leche son los mismos que en la sangre de la madre. Aun así, es aconsejable no dejar de dar el pecho a menos que los niveles de plomo sean muy elevados o bien, si cuentan con otro tipo de leches con fórmulas infantiles. Sin embargo, cabe recalcar la importancia de dar lactancia materna al menos durante los seis primeros meses de vida del neonato para un correcto desarrollo.

La exposición materna al plomo se relaciona con niveles altos de este metal en el feto, debido a que el plomo es liposoluble y por tanto, puede cruzar libremente la barrera placentaria pasando al feto, y una vez en el feto puede cruzar la barrera hematoencefálica afectando seriamente a su desarrollo neuronal. Se han visto afectadas la inteligencia y el desarrollo cognitivo en los neonatos y niños expuestos al plomo durante su gestación o después de ésta; además presentaban problemas de aprendizaje y comportamiento. Todos estos cambios afectan en mayor o menor medida dependiendo del tipo de exposición.

La exposición al plomo en la población infantil es preocupante en algunas áreas del planeta como ocurre en China según un estudio de (Tsering Jan Van Der Kuijp et. al. 2013), un 24% de los niños estudiados en China tenían niveles de plomo en sangre por encima de los 10µg/dl, muy por encima de la media mundial que está alrededor del 16%.

El efecto que ejerce el plomo sobre la liberación de glutamato, la función de los receptores tipo NMDA y la producción de óxido nítrico, induce la potenciación a largo plazo en el hipocampo, lo que lleva a la formación y consolidación de la memoria y el aprendizaje, proceso que se ve afectado severa y principalmente en niños que han sufrido exposición a este metal (Toscano CD et al. 2005).

Según un estudio (Sabrina Llop et.al, 2013) existen diferencias de género en la neurotoxicidad de metales pesados en la población infantil, observándose que afecta en mayor medida a niños que a niñas. Según esta autora, hay diferencias anatómicas en el desarrollo de diferentes áreas del cerebro, influenciadas por ciertas hormonas como son los estrógenos, mucho más predominantes en niñas que en niños. Los estrógenos parecen jugar un papel clave de protección a la hora de la neurotoxicidad por este metal pesado, afectando por tanto, más a los niños que a las niñas.

Diagnóstico.

Para el diagnóstico de saturnismo hay diferentes métodos (Woolf A.D. 2007). El más sencillo y a la vez menos invasivo es con una analítica de sangre en la que se analizan todos los parámetros además de los niveles de plomo en sangre. Con valores por debajo de 5µg/dl hay riesgo de intoxicación por plomo, pero es mínimo. Sin embargo podemos encontrar niveles comprendidos entre 5µg/dl y 10µg/dl donde el riesgo debería ser evaluado por personal sanitario cualificado. Valores superiores a 10µg/dl es sin duda preocupante y las personas con estos niveles de plomo en sangre deberían, además de frenar su exposición al plomo, comenzar un tratamiento para eliminarlo de su organismo.

Otras pruebas diagnósticas para evaluar el grado de este metal pesado en el organismo, sería realizar una radiografía de huesos largos y abdomen. De este modo se observa si existe plomo depositado en hueso y por tanto si ha habido una exposición crónica. También se tienen en cuenta pruebas como son la biopsia de médula ósea, los niveles de hierro, ya que interaccionan con el plomo, y estudios de coagulación, ya que el plomo influye de manera importante en la función hematopoyética, los eritrocitos y la coagulación de la sangre.

En personas en las que las pruebas de laboratorio arrojen datos significativos de intoxicación por este metal pesado, conviene realizar un seguimiento con pruebas analíticas hasta que remitan a valores normales.

El diagnóstico prenatal se hace a través de una muestra de sangre del cordón umbilical, aunque por lo general, los valores de la madre son parecidos a los valores de plomo en el feto. Esta prueba es una técnica invasiva que conlleva riesgos para el feto.

Tratamiento.

El tratamiento inicial para cualquier intoxicación por plomo es evitar la fuente de exposición para así disminuir o frenar la intoxicación.

En caso de una intoxicación por ingestión accidental o por niveles muy altos de plomo en un corto periodo de tiempo, se recomienda realizar un lavado gástrico para evitar que se absorba lo máximo posible (Woolf A.D. 2007). También se valora la opción de administrar una solución de polietilenglicol para provocar una irritación gástrica y de este modo expulsar el tóxico.

La terapia de elección en intoxicaciones agudas o crónicas por plomo es el tratamiento con agentes quelantes. La terapia quelante es un tratamiento en que se administran por vía intravenosa o intramuscular, una solución de vitaminas, minerales y aminoácidos. Esta solución contiene EDTA, que a través de una reacción bioquímica produce la eliminación de

metales pesados y disminuye la producción de productos tóxicos como los radicales libres de oxígeno (Erijman M., web).

Los agentes de quelación recomendados son el DMSA vía oral y EDTA vía intravenosa o intramuscular. La encefalopatía como consecuencia de la intoxicación por plomo es tratada con *Dimercaprol* vía intramuscular, sólo o en combinación con EDTA.

Estas terapias aún no tienen demostrada su seguridad en el embarazo, sin embargo en la población adulta general que ha sufrido una exposición aguda, si se han reportado beneficios en la memoria verbal, visual, a corto y largo plazo, y la velocidad motora.

Estos tratamientos producen mejora y reversibilidad en los cambios farmacológicos que el plomo produce en el organismo; sin embargo, no hay evidencias de que reduzcan los efectos morfológicos que provoca el plumbismo (Goyer R.A., et al. 1996).

Por otro lado, en niños expuestos al plomo y en adultos con una exposición crónica, no se ha demostrado que con el empleo de estas terapias exista reversibilidad en los trastornos neurocognitivos y afectivos que provoca la intoxicación por plomo (Rogan W.J., et al. 2001; Dietrich K.N., et al. 2004).

Otras medidas de tratamiento son las higiénico-dietéticas que se exponen a continuación. En primer lugar, es conveniente reducir el consumo o evitarlo, de tabaco y alcohol. En segundo lugar, se ha demostrado que una dieta pobre en nutrientes, incrementan los valores de plomo en el organismo. De esto modo, cobran importancia nutrientes como el calcio, el hierro y el zinc.

El déficit de calcio provoca niveles más altos de plomo en el torrente sanguíneo, y por el papel anteriormente explicado, relacionado con la calmodulina y la mitocondria (Mahaffey K.R., et al. 1985). El déficit de hierro es preocupante, ya que se suma a que niveles de plomo en el organismo provocan anemia y alteraciones hematopoyéticas, y hay que tener especial cuidado en la correcta aportación de este nutriente durante la infancia, donde hay mayor riesgo de déficit (Six K.M., and R.A.Goyer, 1972; Mahaffey K.R. and Annest J.L., 1986). Por último, el déficit de zinc hace que se absorba mayor cantidad de plomo dentro del organismo, lo que a su vez provoca que se excrete mayor cantidad de zinc, y así sucesivamente hasta frenar la exposición (Graziano J.H., et al. 1990).

8. EL MERCURIO Y SU NEUROTOXICIDAD.

Referencias históricas y fuentes de exposición.

El mercurio es uno de los principales contaminantes del planeta y está presente en la alimentación, sobre todo en mariscos y pescados, en la industria, en lámparas de mercurio, en baterías eléctricas, en la agricultura, la medicina, termómetros, barómetros, en vacunas que contienen Tiomersal como conservante, en materiales dentales como las amalgamas y algunos cosméticos para el aclaramiento de la piel (Research Triangle Institute, 1999; Clarkson TW y Magos L, 2006).

Históricamente, el mercurio presenta una larga trayectoria y la población siempre ha estado expuesta a dosis bajas durante un largo periodo de tiempo. Presenta un uso diferente atendiendo a la cultura que lo emplee.

Antiguamente, en China, lo utilizaban para crear un pigmento de color rojo llamado "cinnabar". Por otro lado, los egipcios, el mercurio era utilizado para aplicaciones y terapias médicas. Se utilizaba aplicándose en la piel en forma de ungüento, para tratar infecciones tópicas. Acercándonos a la actualidad, el mercurio inorgánico ha empezado a utilizarse a principios del siglo XIX, empleándose en las amalgamas dentales hasta hoy en día, y a principios del siglo XX, se ha utilizado como agente antimicrobiano y fungicida (WHO, 1991; Björkman L., et al. 2007)

La población de riesgo de intoxicación a este metal son los trabajadores de minas y de industrias que trabajen con este metal, ya que pueden inhalar vapor de mercurio; los niños con familiares que trabajen en estos sectores, si al llegar éstos a sus hogares no han descontaminado adecuadamente la ropa de trabajo, se quedarían adheridas partículas de mercurio que podrían inhalarse (Hudson et al. 1987); los dentistas o profesionales dedicados a este sector, y los pacientes que porten amalgamas, ya que un 50% del material está formado por mercurio; la población con una dieta inadecuada y poco equilibrada de pescados y mariscos con alto riesgo de contenido en mercurio. A continuación se expone una imagen de los principales pescados que hay que tener en cuenta y su ración recomendada (Gráficos 5 y 6).

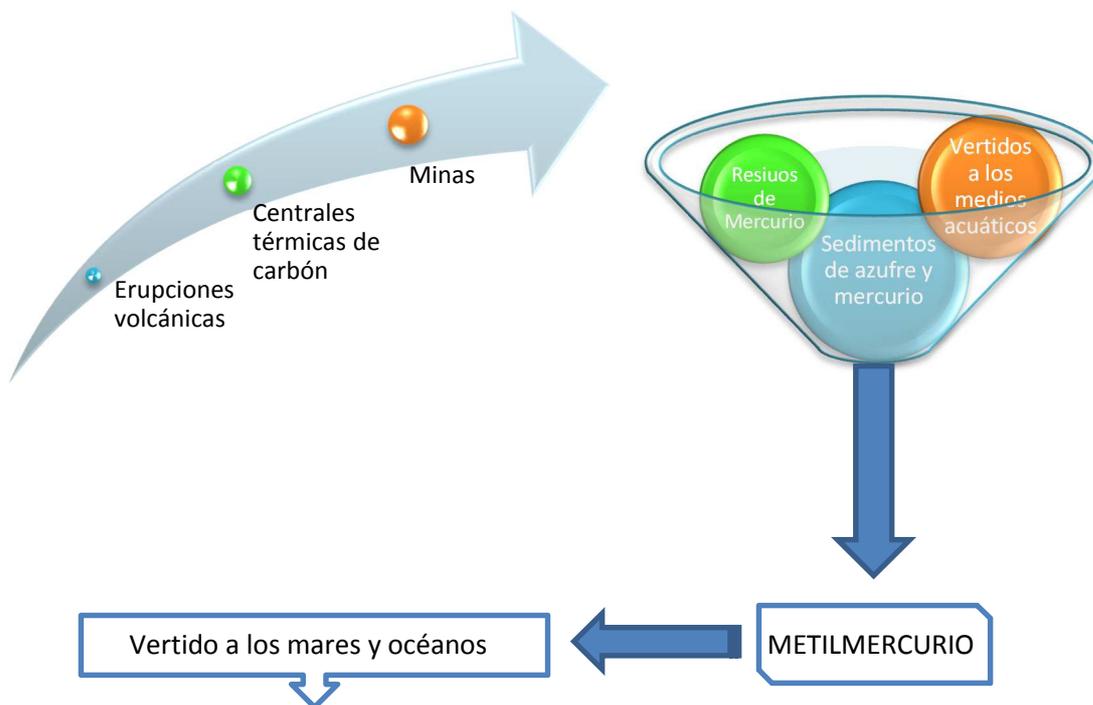


Gráfico 5. Proceso de contaminación por metilmercurio

Lo ingieren los peces y dependiendo de la posición en la cadena alimentaria habrá mayor o menor cantidad de mercurio. De esta manera, la EPA nos aconseja:

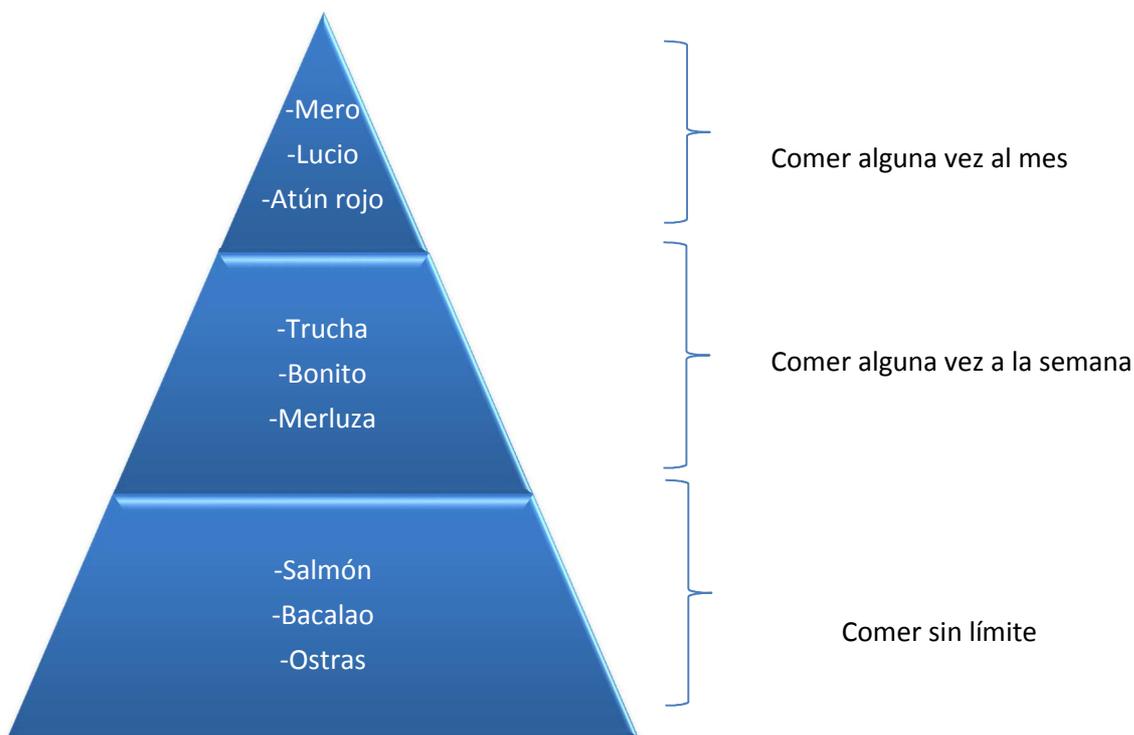


Gráfico 6. Pirámide alimentaria sobre el consumo recomendado de pescados con contenido en mercurio

El Mercurio y sus consecuencias para el organismo. Signos y síntomas.

El mercurio puede acceder al organismo por distintas vías, dependiendo siempre del tipo de mercurio o estado en el que se encuentre. De este modo, podemos distinguir tres componentes del mercurio: mercurio elemental o metálico, mercurio inorgánico y mercurio orgánico.

► El mercurio elemental, al ser pobremente absorbido a través de la ingesta, es más difícil que ocurra una intoxicación a nivel de la población general. Sin embargo, hay que tener en cuenta la exposición a vapor de mercurio, ya que ingresa al organismo por la vía inhalatoria y al ser liposoluble, puede cruzar la barrera hematoencefálica, alcanzando fácilmente el cerebro y afectando, por tanto, el sistema nervioso central. El mercurio elemental puede llegar a ingerirse en caso de rotura de algún objeto que contenga este elemento, como un termómetro, pero como no se absorbe bien por vía oral, la toxicidad sistemática es rara, aunque en el caso de tener alguna afectación del sistema gastrointestinal, puede aumentar su biodisponibilidad (Clarkson TW et al. 2006). La absorción a nivel dérmico es muy limitada.

Fundamentalmente se absorbe rápidamente por vía inhalatoria depositándose en los pulmones para pasar a distribuirse por el resto de tejidos del organismo (Research Triangle Institute, 1999). Una parte del vapor de mercurio, pasa al torrente sanguíneo donde permanecerá poco tiempo, y otra parte atraviesa la mucosa y el tejido conectivo de la cavidad nasal y desde allí puede ser transportado hasta el cerebro a través de las células nerviosas del sistema olfatorio. De este modo se puede explicar cómo el mercurio contenido en las amalgamas dentales llega a alcanzar el cerebro y afectar al sistema nervioso, según un estudio realizado por Henriksson y Tjalve.

La intoxicación aguda por vapor de mercurio elemental suele ser de manera accidental en el lugar de trabajo por personal que se dedica a las industrias relacionadas con este metal. Por lo general, los primeros síntomas de la intoxicación aguda son respiratorios, ya que afecta en primer lugar al pulmón y vías respiratorias.

En una exposición crónica al vapor de mercurio, el órgano diana de la intoxicación es el sistema nervioso central. Los signos y síntomas por los que se manifiesta incluyen temblores, signo más precoz de la intoxicación crónica, distinguiéndose entre temblor en intención y temblor en reposo; trastornos psicológicos y eretismo, que es una forma de psicosis orgánica tóxica, caracterizada por una excesiva timidez y desconfianza, además de brotes de ira, hiperactividad mental, irritabilidad, depresión, pérdida de memoria, dificultad para la concentración y somnolencia (Liu J. et al, 2008).

Trabajadores expuestos de manera crónica a vapores de mercurio, pueden presentar anomalías en la conducción nerviosa sensorial y periférica (Research Triangle Institute, 1999).

La forma de excreción de este metal es a través de la orina y las heces, de este modo, tiende a acumularse en el riñón y como consecuencia, produce daños renales.

La vida media en sangre, está comprendida, generalmente, entre los 30 y los 60 días, mientras que la vida media del mercurio elemental en el cerebro aún no está clara, aunque se estima que su duración es de al menos 20 años (Dart RC et al. 2004) (Tabla 2).

► El mercurio Inorgánico se encuentra mayormente en pescados y mariscos, y se absorbe con facilidad a través de la vía oral, aproximadamente entre un 7%-15% se absorbe en el tracto gastrointestinal tras la ingestión, por lo que es una de las principales fuentes de intoxicación. Causa irritación gastrointestinal y síntomas gastrointestinales graves (Liu J et al. 2008).

Las sales de mercurio son un compuesto de mercurio inorgánico, y es muy corrosivo ya que aumenta la permeabilidad de la mucosa oral por lo que su absorción y por lo tanto, su toxicidad es mayor. Éstas, además, se absorben con mucha facilidad a través de la epidermis, glándulas sudoríparas, sebáceas y folículos pilosos. Pueden causar dermatitis y quemaduras dérmicas (Chan TY et al. 2011). Una exposición aguda a sales de mercurio causa dolor quemante en el pecho, decoloración oscura en las membranas de la mucosa oral y daños en el tracto gastrointestinal. Una exposición crónica comprende daño renal caracterizado por poliuria y proteinuria, pudiendo evolucionar hacia síndrome nefrítico cursando con hematuria y anuria (WHO, 1991; Clarkson TW et al. 2006). La exposición crónica en niños puede desencadenar en acrodinia (Warkany J et al. 1951).

Presenta una vida media estimada de 60 días en el torrente sanguíneo (Dart RC et al. 2004).

Las sales de mercurio al no ser liposolubles, no cruzan la barrera placentaria ni la barrera hematoencefálica, por lo que no afecta al sistema nervioso, y por lo general, no produce neurotoxicidad, pero si afecta al riñón, ya que su excreción es a nivel renal (Tabla 2).

► El mercurio orgánico se puede dividir en dos compuestos como son el etilmercurio y el metilmercurio. Según un estudio de (Dörea JG et al., 2013), en el que comparó ambos compuestos, se ha demostrado que los que llevan etilmercurio son más seguros para la toxicidad en el organismo de las personas. En este estudio comparó la toxicocinética de ambos elementos, primero in vitro, en el que no se observaron diferencias en las células cardiovasculares, inmunes, ni neuronales, y segundo realizó el mismo estudio cambiando la situación a in vivo, en el que se demostró que el etilmercurio tiene una vida media más corta que el metilmercurio (Tabla 2).

COMPONENTES DEL MERCURIO

MERCURIO ELEMENTAL

- Líquido a temperatura ambiente, liberado a la atmósfera como vapor de mercurio.
- Absorción a través de la vía inhalatoria.
- Pobre absorción a través de la vía digestiva.
- Es liposoluble.
- Afectación cerebral a través de las fosas nasales a través de la inhalación.
- Órganos diana: cerebro y riñón.
- Atraviesa barrera hematoencefálica y placentaria.
- Se encuentra en amalgamas dentales.

MERCURIO INORGÁNICO

- Estado sólido generalmente.
- Absorción a través de la ingesta.
- Biodisponibilidad del 7% al 15% post-ingesta.
- Irritación y molestias gastrointestinales.
- Es hidrosoluble.
- No atraviesa barrera hematoencefálica ni barrera placentaria.
- Se acumula en el riñón. Produce daño renal.

MERCURIO ORGÁNICO

- Hg + C (Compuesto de Mercurio + Carbono).
 - Etilmercurio: -Menos tóxico.
 - Vida media en sangre de 18 días y en cerebro de 14 días.
 - Metilmercurio: -Se encuentra en mariscos.
 - Puede cruzar la barrera hematoencefálica.

Tabla 2. Resumen de los distintos componentes del mercurio y sus características

Intoxicación en población infantil y mujeres embarazadas.

Hay que tener un cuidado especial en la intoxicación de mercurio elemental en las mujeres embarazadas. El mercurio elemental, al ser liposoluble, cruza libremente la barrera placentaria y la barrera hematoencefálica, dañando seriamente el desarrollo del feto y pudiendo tener consecuencias en el desarrollo del sistema nervioso tras la exposición.

La alimentación de la mujer embarazada de pescados con alto contenido de mercurio o que portan amalgamas dentales, puede afectar directamente al feto y al desarrollo de su sistema nervioso, teniendo consecuencias como son la afectación del pensamiento cognitivo, la memoria, la capacidad de concentración, las aptitudes motoras, la capacidad visuoespacial y el lenguaje.

En mujeres embarazadas y en niños está recomendado el consumo de peces predadores menos de una vez al mes. Dentro de estos tipos de peces se incluyen el pez espada, el tiburón, el cazón y el atún rojo, entre otros.

El mercurio y la enfermedad de Alzheimer.

La acumulación a largo plazo de mercurio en el cerebro, debido a su afinidad por el selenio, puede influir en la aparición o desarrollo más temprano de trastornos y enfermedades neurodegenerativas. Por este motivo, se han realizado varios estudios en los que se relaciona el papel neurotóxico del mercurio con la enfermedad de Alzheimer (Mutter J., et al. 2010).

Según una revisión (Hofman A. et al. 2006) de varios estudios científicos que relacionan el mercurio con el Alzheimer, se han encontrado restos de este metal en los tejidos cerebrales en personas enfermas de Alzheimer tras realizarles las autopsias. En otras muestras como pelo, uñas, sangre y orina, los resultados son inconsistentes (Vance DE. et al. 1988; Fung YK. Et al. 1995). Estudios realizados in vitro han demostrado que el mercurio reproduce todos los cambios patológicos de la enfermedad de Alzheimer.

Otros estudios aportan otras ideas que relacionan ambos fenómenos y lo explican basándose en que el vapor de mercurio elemental se fija en el cerebro, con la conversión de metilmercurio a mercurio inorgánico. El mercurio inorgánico interrumpe la regulación redox y como consecuencia, puede promover desórdenes neurodegenerativos (De la Torre JC. et al. 2004; Mattson MP, 2004; Hofman A. et al. 2006; Goedert M. et al. 2006).

Estudios en los que se evaluaron a personas con demencia avanzada con un grupo control, se encontró que los primeros orinaban mucha menor cantidad de mercurio. Esto puede explicarse por tres motivos que aún no están comprobados: puede ser que su organismo sea incapaz de excretar adecuadamente el metal pesado, que se haya excretado con anterioridad a la realización del estudio, o bien que el mercurio se haya difundido por los tejidos cerebrales, ayudando a progresar la enfermedad de Alzheimer.

Por el contrario, otros estudios no han encontrado resultados significativos que relacionen ambas situaciones. Por lo tanto, todos estos resultados aún no permiten establecer una relación clara entre la exposición a este metal y la enfermedad neurodegenerativa (Vance DE. et al. 1988).

Tiomersal y las vacunas

El Tiomersal es un conservante que contienen algunas vacunas y ha levantado mucha polémica debido a su contenido en mercurio. El Tiomersal es metabolizado en el organismo a catión etilmercurio, que es la forma más común y utilizada de mercurio orgánico, y tiene una vida media de aproximadamente 18 días en sangre y alrededor de 14 días en el cerebro.

El Tiomersal ha estado directamente relacionado con casos de autismo en niños vacunados durante los años 2000, en los que se presentaron alrededor de 4000 demandas que lo relacionaban (Stephen T. y Schultz, 2010). Según la OMS, el uso de vacunas con Tiomersal es completamente seguro, siempre que su administración sea en pequeñas dosis.

Amalgamas dentales y el mercurio.

Las amalgamas dentales (Figura 1) están compuestas, como ya he dicho, de mercurio en un 50%. Puede ser absorbido por el organismo a través de la vía inhalatoria en forma de vapor de mercurio, y de esta forma distribuirse al resto de sistemas alcanzando el cerebro. Las amalgamas dentales también pueden desprender mercurio en forma de iones de mercurio, que se depositan en la mucosa oral y pasan a absorberse en el sistema gastrointestinal.

Las amalgamas suponen un riesgo para los pacientes que las portan, debido a que pueden llegar a absorber un 50% de la dosis diaria total de mercurio al día (Spencer AJ, 2000). También supone un riesgo para el personal sanitario dedicado a la colocación de las amalgamas, debido al manejo y a las técnicas de implantación que pueden desprender vapor de mercurio (Kostyniak PJ, 1998; Lee MJ. et al. 2011).

No obstante, según varios autores, no existe una relación clara entre pacientes portadores de estos elementos y neurotoxicidad del mercurio (Bailer J. et al. 2001; Zimmer H. et al. 2002). Tampoco se ha demostrado relación alguna entre las amalgamas dentales y los efectos psicológicos en la salud de los niños (Bellinger DC. et al. 2008).



Fig.1. Amalgamas dentales compuestas por mercurio

Sin embargo, otros muchos estudios sí lo relacionan, ya que se han observado niveles altos de mercurio en sangre y en orina en población portadora de amalgamas dentales, y estos niveles también eran superiores en los profesionales sanitarios dedicados a estas técnicas que en la población general (Kingman A. et al. 1998). Además, los niveles mercuriales en sangre y orina disminuyeron después de eliminarse el factor de exposición. Estas dos razones apoyan la relación causal entre las amalgamas dentales y la toxicidad del mercurio.

Productos cosméticos y el mercurio.

En la actualidad existen muchos productos cosméticos que contienen mercurio entre sus ingredientes, como son cremas anti edad, anti-manchas, productos para aclarar la piel, lápices de ojos, quitaojeras y rímel. El mercurio se absorbe a través de la piel pudiendo producir toxicidad (Chan TY. Et al. 2011). Las sales de mercurio inhiben la formación de melanina, por medio de la competición con el cobre y la tirosaminasa, por lo que hace su efecto de aclaramiento de la piel (Engler DE, 2005).

Varios estudios de mujeres que han utilizado estos productos cosméticos, han asociado signos y síntomas de afectación del sistema nervioso central con el uso de estos productos. De este modo, han reportado consecuencias de la neurotoxicidad como temblor intencional, inestabilidad emocional, depresión, irritabilidad, fatiga, insomnio, debilidad, nerviosismo, pérdida de memoria, debilidad muscular en las piernas, cefalea y sensación de hormigueo (Weldon MM, et al. 2000; Tlacuilo-Parra A. et al. 2001).

Estos signos y síntomas se relacionaron con niveles altos de mercurio en sangre y en orina tras el uso de estos productos cosméticos tras un periodo largo de exposición.

Diagnóstico.

El mercurio en la sangre es un biomarcador presente después de un periodo corto de tiempo y un nivel muy alto de exposición, mientras que el mercurio en la orina es un biomarcador ideal para un largo tiempo de exposición tanto para el mercurio elemental como

para el mercurio inorgánico, y también es un buen indicador de la carga corporal, ya que es donde se queda almacenado principalmente (Hursh JB. et al. 1985).

Tratamiento

En personas con niveles elevados de mercurio en sangre, lo que supondría una exposición aguda, o en orina, lo que supone una exposición crónica, está indicada la terapia de quelación.

El protocolo de Cutler es la terapia de quelación indicada para casos de intoxicación por mercurio y otros metales pesados; los agentes quelantes indicados son el ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico o DMPS y el DMSA (Jung-Duck Park et al. 2012).

9. EL ALUMINIO Y SU NEUROTOXICIDAD.

Referencias históricas y fuentes de exposición.

◆El aluminio es el metal más abundante en la corteza terrestre.

◆El aluminio está presente en la actualidad en multitud de uso de la vida cotidiana, como son cremas dentales, desodorantes, cremas cosméticas, utensilios de cocina, papel para conservar los alimentos, medicamentos como los antiácidos, los antidiarreicos, los suplementos de calcio, el líquido para diálisis y algunas vacunas (Lione A. 1985).

◆Además, se usa también en envases de alimentos, en la fabricación de viviendas, y en fuegos artificiales. Los compuestos de aluminio se usan en la industria como alumbres, en forma de sulfato de aluminio, en el tratamiento de aguas en forma de hidróxido de aluminio y en revestimientos de hornos y otros objetos que soportan elevadas temperaturas.

El aluminio y sus consecuencias en el organismo.

Por lo general, el aluminio ingresa en el organismo a través de la inhalación de pequeñas partículas por la vía olfatoria, donde se almacena en los pulmones, se distribuye al torrente sanguíneo y desde allí, pasa al resto de órganos y sistemas.

La ingestión normal de aluminio en la dieta está entre los 3 mg/día y los 5 mg/día, de los que sólo 15µg son absorbidos en el tracto gastrointestinal. La mayor parte del aluminio que se acumula en el organismo, lo hace depositándose en los huesos, aproximadamente entre 30mg y 50 mg.

También puede producirse una intoxicación por aluminio a través de la vía oral, por ingestión de alimentos con alto contenido en aluminio, o en el proceso de cocinado se hayan desprendido partículas de este metal de utensilios de cocina y como consecuencia, se hayan adherido a los alimentos, o bien por beber aguas contaminadas o con exceso de este metal. La concentración de aluminio en las aguas potables está en torno al 0.1mg/L, aunque debido a la contaminación de las ciudades, esta cantidad puede aumentar dependiendo de la zona.

El aluminio también puede absorberse a través de la piel por contacto directo de objetos contaminados, aunque solo una cantidad muy pequeña pasa al organismo.

Este metal es eliminado rápidamente a través de la orina y las heces, afectando a su paso al riñón. Por este motivo, debe tenerse muy en cuenta el tratamiento de diálisis para personas con una insuficiencia renal crónica que se someta a esta terapia, ya que el líquido dializador contiene aluminio, por lo tanto, al no funcionar correctamente el riñón, este metal pesado se excreta con mayor dificultad, y puede llegar a producir encefalopatía.

Los trabajadores que se dedican a la industria del aluminio, pueden estar expuestos a un riesgo elevado de exposición crónica al aluminio, a través de la inhalación continua y a pequeñas dosis de este metal. Puede verse seriamente afectado el sistema respiratorio y también se ha asociado una afectación del sistema nervioso central.

Otros estudios experimentales han informado de la hepatotoxicidad y nefrotoxicidad de este metal en jerbos, en el que se demostraban cambios en los hepatocitos y las células de Kupffer en los jerbos del grupo experimental, en comparación con el grupo control, tras administrarles de forma sistemática cloruro de aluminio (Garrosa M., et al. 2011).

El uso de Deferoxamina, un agente quelante utilizado en el tratamiento para la eliminación de metales pesados, se fundamenta en la detección de altas concentraciones de aluminio en varias regiones cerebrales de pacientes que padecen la enfermedad de Alzheimer. En un estudio realizado por Crapper McLachlan, en que se administró este agente quelante vía intramuscular, se demostró que disminuyó la pérdida de destreza, un signo típico de la enfermedad de Alzheimer, y con ello parece que se frena o ralentiza la progresión de esta enfermedad neurodegenerativa.

El aluminio también está relacionado con varios trastornos del sistema nervioso central como son la encefalitis, pérdidas de memoria, enfermedad de Alzheimer y otros trastornos degenerativos, debido a su acumulación en áreas cerebrales. La intoxicación por aluminio tiene consecuencias significativas afectando a la programación genética de las células nerviosas. Hay que tener en cuenta la importancia que requiere el proceso de mielinización del sistema nervioso central durante el feto en gestación y su desarrollo en el neonato, ya que cantidades altas de aluminio pueden afectar seriamente a este proceso. Los axones aún no mielinizados pueden verse perjudicados en mayor proporción que los mielinizados. Por otro lado, se ha observado que el aluminio aumenta los niveles de IL-4 o Interleukina-4, que es una de las citokinas inhibitorias dominantes del sistema inmune y se asocia con la inhibición de la apoptosis y con la tolerancia oral de este metal. Se ha estudiado la relación del aluminio con las moléculas CD4 y CD8 y su posible respuesta inmune (Y.Z. Zhu et al. 2013). Las CD4 son unas moléculas que se expresan en la superficie de las células T y en las células dendríticas y su afectación influye en la respuesta inmunitaria. Después de varios estudios, se ha llegado a la conclusión de que el aluminio en dosis bajas no se acumula en el organismo y por tanto, no afecta a la regulación de los CD4. Las CD8 son unas moléculas que se encuentran en los linfocitos T citotóxicos encargados de la inmunidad celular. Estos linfocitos destruyen las células afectadas del organismo sin afectar a las células vecinas sanas. Algunos estudios han observado que en trabajadores expuestos al aluminio durante un periodo corto de tiempo, los linfocitos CD8 estaban aumentados. Sin embargo, en otros estudios comparados con grupos control no se establecieron diferencias. Como ocurre con los CD4, el aluminio permanece poco tiempo en el organismo y por tanto no influye en el correcto funcionamiento de los linfocitos CD8.

Signos y síntomas

En la intoxicación por aluminio se pueden observar una serie de signos y síntomas como son dolor óseo a nivel de la parrilla costal, hombros, pelvis y miopatía proximal.

También se produce un cuadro de anemia microcítica e hipocrómica, y en el caso de que la persona intoxicada ya padeciera de este trastorno, cursaría con un agravamiento de la misma.

Asimismo, valores superiores a 100 µg/dl están relacionados con casos de encefalopatía.

Intoxicación en población infantil y mujeres embarazadas.

Los niños pueden tener valores altos de aluminio en sangre, aun teniendo un correcto funcionamiento renal, debido al consumo de alimentos compuestos por aluminio. Los niños con más probabilidades de intoxicación por este metal son los recién nacidos de forma prematura, al no tener un sistema de defensa ni neurológico completamente desarrollados, y los niños con daños renales, ya que excretan en menor medida el aluminio y, por lo tanto, tiende a acumularse en el organismo.

Las mayores cantidades de aluminio se absorben sobre todo en el primer año de vida. Por este motivo hay que tener especial cuidado en su exposición a este metal y a determinadas fórmulas infantiles que contienen aluminio, en las que tiene que venir específicamente informado y se debe reducir en lo posible su uso.

El aluminio y las vacunas.

Algunas vacunas tienen como adyuvante componentes de aluminio como el hidróxido, el fosfato y el fosfohidróxido.

Algunas vacunas como las del tétanos, la difteria, la tos ferina, y la hepatitis A y B, llevan estos compuestos de aluminio, ya que se demostró que por sí solas, no eran lo suficientemente efectivas, y el aluminio ayuda a aumentar el efecto inmunológico y asegura su efectividad (Exley C. et al. 2009).

El aluminio, a través de vía subcutánea o intramuscular en las vacunas, se absorbe a través de la piel, pasa al torrente sanguíneo y se elimina por la orina sin presentar mayores complicaciones. Sin embargo, se han reportado casos en Francia de personas inmunizadas con vacunas que contenían aluminio y presentaban molestias y dolor no localizado alrededor de la zona de punción. Tras un estudio de esa área, se encontraron sales de aluminio en el músculo deltoides y en pocos casos, dio lugar a miofascitis macrofágica (MMF), presentada en forma de inflamación por necrosis de macrófagos (Lopez et al. 1994; Bergfors et al, 2003).

La MMF puede presentar signos y síntomas como son mialgias, artralgiyas, fiebre, debilidad muscular y astenia. Puede presentarse en pacientes con una determinada condición

genética presente, y puede desarrollarse y aparecer desde los pocos meses hasta los diez años (Israell et al.2011).

Según algunos estudios, la administración de vacunas con adyuvante de aluminio puede desencadenar eventos inmunológicos asociados al desarrollo del síndrome de fatiga crónica y MMF. Estos hechos se han observado en un grupo de varones de mediana edad que fueron vacunados con la vacuna del tétanos, difteria, y hepatitis A y B, según (Exley et. al.2009).

Por otro lado, el aluminio puede inducir hipersensibilidad tipo I a través de una exposición oral, después de observarse esta reacción en niños vacunados con algunas vacunas que contenían aluminio (Bergfors et al. 2014). Sin embargo estos resultados no permitieron establecer una relación causal sólida entre el aluminio de las vacunas y estos efectos no deseados, y por lo tanto de retirar el aluminio de las vacunas ni de cambiar su forma de administración.

Diagnóstico

Pueden realizarse diferentes pruebas como son la administración de Deferoxamina, para identificar acumulamientos de aluminio en el cerebro; radiografías de huesos largos; análisis de los niveles de sangre para identificar una exposición reciente; y biopsia ósea para medir los niveles de aluminio a más largo plazo.

Para el diagnóstico de una encefalopatía producida por la exposición al aluminio durante la diálisis se valoraran los siguientes parámetros:

- Mantenimiento de la diálisis durante, al menos, 18 meses o 150 sesiones de hemodiálisis.
- Excluir otras causas de síndromes neurodegenerativos.
- Contar con dos o más de las siguientes afecciones: dificultad en el lenguaje, convulsiones, mioclonías, dispraxia motora, más de cinco fracturas de huesos o pruebas de aluminio depositado en hueso.
- Tres o más de los siguientes criterios, además de las afecciones del párrafo anterior: cambios de humor y del comportamiento, deterioro intelectual, episodios de confusión durante la diálisis, niveles de aluminio en sangre mayores de 50 µg/dl y electroencefalograma anormal.

Tratamiento

El tratamiento de primera elección es eliminar el aluminio de la dieta, así como de utensilios de cocina que desprendan grandes cantidades de este metal, sobre todo durante procesos de cocción, ya que el aluminio se desprende con más facilidad.

Se puede administrar mesilato de Deferoxamina (DFO), que es un agente quelante para iones de hierro y aluminio trivalentes.

El tratamiento con Ranitidina reduce la absorción del aluminio que contienen algunos compuestos de este metal, disminuyendo así, la concentración de aluminio en sangre y la excreción vía renal después de un mes de tratamiento.

El tratamiento para la neurotoxicidad aguda del aluminio comprende disminuir las dosis de este metal; administrar dosis bajas, alrededor de 1g, de DFO vía intramuscular antes de cada sesión de hemodiálisis; administrar Diazepam en caso de convulsiones. El tratamiento para la neurotoxicidad crónica por aluminio incluye un tratamiento prolongado de DFO; manteniendo el tratamiento hasta la normalización del EEG.

Es conveniente tener en cuenta que esta terapia con DFO no es definitiva y es común la recaída a niveles de aluminio en sangre después de terminar la terapia inicial.

10. DISCUSIÓN

Los datos arrojados acerca de la neurotoxicidad de estos metales son preocupantes, especialmente los datos del plomo, debido a la gran cantidad de población expuesta a altos niveles de este metal hoy en día. Aunque en la actualidad, la medicina haya avanzado y existan suficientes técnicas diagnósticas para prevenir y tratar la enfermedad, el crecimiento de la industria que arroja estos metales a la atmósfera es muy alto.

Por otro lado, existen suficientes datos acerca del plomo y el mercurio, pero sin embargo, toda la revisión bibliográfica acerca de la toxicidad del aluminio ha sido mucho menor respecto a los otros dos metales, y sus efectos neurotóxicos apenas están estudiados, por lo que creo necesario realizar más estudios acerca de este tema, debido a que este metal está ampliamente introducido en nuestra sociedad y está al alcance de todo el mundo.

La asociación de las vacunas que contienen mercurio con casos de autismo aún no está muy clara, y hay tantos autores que apoyan esta teoría como otros que la descartan (Stephen T. y Schultz, 2010). Aun así, la OMS ha declarado que el uso de Tiomersal en vacunas es totalmente seguro a las dosis en las que se presenta.

Los estudios que han encontrado relaciones causales entre la exposición al mercurio y la aparición o avance de la enfermedad de Alzheimer, apoyan datos que sostienen esta asociación, sin embargo, otros estudios no encuentran una relación estable entre ambas situaciones, por lo que el papel desencadenante del mercurio en la enfermedad de Alzheimer no está demostrada (Vance DE, et al. 1988; Hofman A. et al. 2006; Joachim Mutter et al. 2010).

Por último, el papel del aluminio y su neurotoxicidad es menos relevante, debido a que hace falta una dosis muy elevada para llegar a causar afectación del sistema nervioso central. Sin embargo hay que prestar especial atención a los niños expuestos a este metal durante su primer año de vida, ya que es en este periodo donde se absorbe la mayor cantidad de aluminio, principalmente procedente de las vacunas.

La asociación del aluminio presente en las vacunas, y reacciones inmunológicas y alérgicas, no está demostrada ya que hay varios estudios que descartan esta teoría y los datos aportados no tienen el suficiente peso científico para establecer una relación causal (Lopez et al. 1994; Bergfors et al, 2003; Exley C. et al. 2009; Isrraell et al.2011).

11. CONCLUSIONES

1º) El plomo es un potente neurotóxico para la población, que aún está muy extendido por áreas del planeta en vías de desarrollo.

2º) El mercurio ha demostrado ser también un potente neurotóxico en la actualidad, capaz de causar neurotoxicidad a través del consumo de alimentos contaminados y otras fuentes de exposición, afectando sobre todo a mujeres embarazadas y población infantil, debido a su mayor vulnerabilidad.

3º) El mercurio que se halla en diferentes cosméticos usados para el maquillaje de la piel, así como en amalgamas dentales debería sustituirse dado que existen alternativas perfectamente válidas.

4º) Si bien hay datos que apoyan los efectos neuropatológicos del aluminio, se hacen necesarios estudios más detallados que esclarezcan la neurotoxicidad de este metal.

12. REFERENCIAS

- Air quality criteria for lead, Research Triangle Park, NC: Environmental Protection Agency, office of Research and Development, Office of health and environmental assessment, environmental criteria and assessment office, 1986.
- ATSDR, Toxicological Profile For Lead, US Department of Health and Human Services, Washington, DC, USA, 2007.
- Bailer J, Rist F, Rudolf A, Staehle HJ, Eickholz P, Triebig G, et al. Adverse health effects related to mercury exposure from dental amalgam fillings: toxicological or psychological causes? *Psychol Med.* 2001;31(2):255–263.
- Bellinger DC, Trachtenberg F, Zhang A, Tavares M, Daniel D, McKinlay S. Dental amalgam and psychosocial status: the New England Children's Amalgam Trial. *J Dent Res.* 2008;87(5):470–474.
- Bergfors E, Hermansson G, Nyström Kronander U, Falk L, Valter L, Trollfors B. How common are long-lasting, intensely itching vaccination granulomas and contact allergy to aluminium induced by currently used pediatric vaccines? A prospective cohort study." *Eur J Pediatr.* 2014 Apr 22.
- Björkman L, Lundekvam BF, Laegreid T, Bertelsen BI, Moriild I, Lilleng P, et al. Mercury in human brain, blood, muscle and toenails, in relation to exposure: an autopsy study. *Environ Health* 2007; 6:30.
- Clarkson TW, Magos L. The toxicology of mercury and its chemical compounds. *Crit Rev Toxicol* 2006; 36:609-662.
- Costa LG, Aschner M, Vitalone A, Syversen T, Soldin PO. Development Neuropathology of Environmental Agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2004; 44:87-110.
- Crapper McLachlan DR, Dalton AJ, Kruck TP, Bell MY, Smith WL, Kalow W, Andrews DF. Intramuscular desferrioxamine in patients with Alzheimer's disease. *Lancet.* 1991 Jun 1;337(8753):1304-8. Erratum in: *Lancet* 1991 Jun 29;337(8757):1618.
- De la Torre JC (2004) Is Alzheimer's disease a neurodegenerative or a vascular disorder? Data, dogma, and dialectics. *Lancet Neurol* 3, 184-190.
- Dietrich K.N., Ware J.H., Salganik M. et al., "Effects of chelation therapy on the neuropsychological and behavioral development of lead –exposed children after school entry", *Pediatrics*, vol. 114, no.1, pp.19-26, 2004.
- Dobbs M.R., *Clinical Neurotoxicology: Syndromes, Substances, Environments*, Saunders, 2009.
- Dörea JG, Farina M, Rocha JB. J., Toxicity of ethylmercury (and Thimerosal): a comparison with methylmercury. *Appl Toxicol* 2013 Aug; 33(8): 700-11. doi: 10.1002/jat.2855. Epub 2013 Feb 11.
- Engler DE. Mercury "bleaching" creams. *J Am Acad Dermatol* 2005; 52 (6): 1113-1114.
- Erijman Mauricio.
http://www.quelacion.com.ar/sitio/index.php?option=com_content&task=view&id=337
- Exley C. et. al. "Aluminium adjuvants and adverse events in sub-cutaneous allergy immunotherapy." Exley C. et. al. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014 Jan 20;10(1):4. doi: 10.1186/1710-1492-10-4.
- Fung YK, Meade A, Rack E, Blotcky A, Classen JP, Beatty M, Durham T (1995) Determination of blood mercury concentration in Alzheimer's patient. *J. Toxicol Clin Toxicol* 33, 243-247.
- Garrosa M., Llanes F., and Gayoso M.J., Histopathological Changes in gerbil liver and kidney after aluminum subchronic intoxication. *Histol Histopathol* (2011) 26:883-892.
- Gayer RA, Clarksom WT, Toxic effects of metals. Klaassen CD Editor. Casarett and Doull's Toxicology. The basic science of poisons. New York: McGraw-Hill, 2001; 811-67.
- Goedert M, Spillantini MG (2006) A century of Alzheimer's disease. *Science* 314, 777-781.
- Goldstein G.W., "Evidence that lead acts as a calcium substitute in second messenger metabolism", *Neurotoxicology*, vol.14, nº.2-3, pp. 97-102, 1993.
- Goyer R.A., "Results of lead research: prenatal exposure and neurological consequences". *Environmental Health Perspectives*, vol. 104, no.10, pp.1050-1054, 1996.

- Goyer R.A., Transplacental transport of lead. *Environmental Health Perspectives*, vol.89, pp.101-105, 1990.
- Graziano J.H., Popovac D., Factor-Litvak O., et al., "Determinants of elevated blood lead lead during pregnancy in a population surrounding a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia", *Environmental Health Perspectives*, vol.89, pp.95-100, 1990.
- Gwaltney-Brant SM. Heavy metals. Haschek WM, Rosseaux CG, Walling AM, editors. *Handbook of toxicology Pathology*. New York. Academic Press. 2002:701-32.
- Hofman A, de Jong PTVM, Van Duijn CM, Breteler MMB (2006). Epidemiology of neurological diseases in elderly people: what did we learn from the Rotterdam Study? *Lancet Neurol* 5, 545-550.
- Hudson PJ, Vogt RL, Brondum J, Witherell L, Myers G, Paschal DC. Elemental mercury exposure among children of thermometer plant workers. *Pediatrics* 1987; 79:935-938.
- Hursh JB, Clarkson TW, Nowak TV, Pabico RC, McKenna BA, Miles E, et al. Prediction of kidney mercury content by isotope techniques *Int* 1985; 27 (6):898-907.
- Hwang L., Environmental stressors and violence: lead and polychlorinated biphenyls. *Reviews on Environmental Health*, vol. 22, no.4, pp.313-328, 2007.
- Israell.E, Agmon-Levin.N, Blank.M, Shoenfeld.Y. 2011. Macrophagic myofasciitis a caccine (alum) autoimmune-related disease. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 41, 163-168.
- Järup L. Hazards of heavy metal contamination. *Brit Med Bull* 2003; 68:167-82.
- Jung-Duck Park, Wei Zheng. Human exposure and health effects of Inorganic and elemental Mercury. *J Prev Med Public Health* 2012;45:344-352.
- Khalil N.,Morrow L.A., Needleman H.,Talbot E.O.,Wilson J.W., and Cauley J.A.. Association of accumulative lead and neurocognitive function in an occupational cohort", *Neuropsychology*, vol.23, no.1,pp.10-19, 2009.
- Kingman A, Albertini T, Brown LJ. Mercury concentrations in urine and whole blood associated with amalgam exposure in a US military population. *J Dent Res* 1998;77(3): 461-471.
- Kostyniak PJ. Mercury as a potential hazard for the dental practitioner. *NY State Dent J* 1998;64 (4):40-43.
- Kumar S., Jain S., Aggarwal C.S., and Ahuja G.K., Encephalopathy due to inorganic lead exposure in an adult. *Japanese Journal of Medicine*, vol.26, no.2, pp.253-254, 1987.
- Lee MJ, Jang BK, Choi JH, Shim HJ, Lee JW. Determinants of urinary mercury concentration among dental hygienists. *J Korean Soc Occup Environ Hyg* 2011; 21 (2): 90-98.
- Lione A. (1985)Aluminum toxicology and the aluminum-containing medications. *Pharmacol. Ther*, 29, 255-285.
- Liu J, Goyer RA, Waalkes MP. Toxic effects of metals. In: Casarett LJ, Doull J, Klaassen CD, editors. *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 7th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. Pp.931-979.
- Llop S, Lopez-Espinosa MJ, Rebagliato M, Ballester F. "Gender differences in the neurotoxicity of metals in children", *Toxicology*. 2013 Sep 6;311(1-2):3-12.doi:10.1016/j.tox.2013.04.015. Epub 2013 Apr 28.
- Lopez, S., Pelaez, A., Navarro, L.A., Montesinos, E.,Morales, C.Cardá, C.,1994.. Aluminum allergy in patients hyposensitized with aluminum-precipitated antigen extracts. *Contact Dermatitis* 31, 37-40.
- Mahaffey K.R. and Annett J.L., "Association of erythrocyte protoporphyrin with blood lead level and iron status in the Second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980", *Environmental Research*, vol.41, no.1, pp.329-338, 1986.
- Mahaffey K.R., "Factors modifying susceptibility to lead toxicity", in *dietary and Environmental Lead: Human Health Effects*, M.R.Mahaffey, Ed.,pp.373-420, Elsevier, New York, USA, 1985.
- Mattson MP (2004) Pathways towards and away from Alzheimer's disease. *Lancet* 363, 631-639.
- Mutter Joachim, Curth Annika, Naumann Johannes, Deth Richard and Walach Harald. Does Inorganic Mercury Play a Role in Alzheimer's Disease? A Systematic Review and an Integrated Molecular Mechanism. *Journal of Alzheimer* 22. 357-374. 2010.

- Nour Eddine D, Miloud S, Abdelkader A. Effect of lead exposure on dopaminergic transmission in the rat brain. *Toxicology* 2005; 207: 363-8.
- Papanikolaou CN, Hatzidaki GE, Belivaniss, Tzanakakis GN, Tsatsakis Ma. Lead toxicity update. A brief review. *Med Sci Monit* 2005; 11:RA 329-36.
- Pocock S.I., Smith M., and Baghurst P.. Environmental lead and children's intelligence: a systematic review of the epidemiological evidence. *British Medical Journal*, vol.309, no.6963, pp.1189-1197, 1994.
- Research Triangle Institute; Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Toxicological profile for mercury. Atlanta: US Department of Health and Human Services; 1999.
- Rhodes D., Spiro A. III., Arp A., and Hu h., Relationship of bone and blood lead levels to psychiatric symptoms: the normative ageing study. *Journal of occupational and environmental medicine*, vol.45, no.11, pp.1144-1151, 2003.
- Rogan W.J., Dietrich K.N, Ware J.H., et al., "The effect of chelation therapy with succimer on neuropsychological development in children exposed to lead", *The New England Journal of Medicine*, vol.344, no.19, pp. 1421-1426, 2001.
- Rothenburg S.I., Karchmer S., Schnaas L., Penoni E., Zea F., and Fernandez Alba I. Changes serial blood lead levels during pregnancy. *Environmental Health Perspectives*, vol.102, no.10, pp.876-880, 1994.
- Schwartz B.S., Stewart W.F., Bolla K.I., et al. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function. *Neurology*, vol.55, no.8, pp.1144-1150, 2000.
- Six K.M. and Goyer R.A., "The influence of iron deficiency on tissue content and toxicity of ingested lead in the rat", *The Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, vol.79, no.1, pp.128-136, 1972.
- Spencer AJ. Dental Amalgam and mercury in dentistry. *Aust Dent J* 2000; 45 (4):224-234.
- Stephen T. Schultz. Does thimerosal or other mercury exposure increase the risk for autism? A review of current literature University of Texas, Health Science School, San Antonio, TX, USA; *Acta Neurobiol Exp* 2010, 70: 187-195.
- Stewart W.F., Schwartz B.S., Davatzikos C., et al. Past adult lead exposure is linked to neurodegeneration measured by brain MRI. *Neurology*, vol.66, no.2. pp.253-254, 1987.
- Tlacuilo-Parra A, Guevara-Gutiérrez E, Luna-Encinas JA. Percutaneous mercury poisoning with a beauty cream in Mexico. *Jam Acad Dermatol* 2001; 45 (6): 966-967.
- Tsering Jan van der Kuijp, Lei Huang and Christopher R Cherry. Van der Kuijp et al. Health hazards of China's lead-acid battery industry: a review of its market drivers, production processes, and health impacts. *Environmental Health* 2013, 12:61.
- Vance DE, Ehmann WD, Markesbery WR (1988) Trace elements imbalances in hair and nails of Alzheimer's disease patients. *Neurotoxicology* 9, 197-208.
- Villeda-Hernández J, Barroso-Moguel R, Méndez-Armenta M, Nava-Ruiz C, Huerta Romero R, Ríos C. Enhanced brain regional lipid peroxidation in developing rats exposed to low level lead acetate. *Brain Res Bull* 2001; 55:247-51.
- Weldon MM, Smolinski MS, Maroufi A, Hasty BW, Gilliss DL, Boulanger LL, et al. Mercury poisoning associated with a Mexican beauty cream. *West J Med* 2000; 173 (1):15-18.
- Winneke G., Lilienthal H., and Krämer U. The neurobehavioural toxicology and teratology of lead. *Archives of Toxicology*, vol.18, pp.57-70, 1996.
- Woolf AD, Goldman R, Bellinger DC. Update on the clinical management of childhood lead poisoning. *Pediatr Clin North Am*. 2007;54:271-294.
- World Health Organization; International Program on Chemical Safety. Inorganic mercury: environmental health criteria 118. Geneva: World Health Organization; 1991.
- Zhu Y.Z., Liu D.W., Liu Z.Y., Li Y.F., Impact of aluminum exposure on the immune system: A mini review. *Environmental toxicology and pharmacology* 35 (2013) 82-87.
- Zimmer H, Ludwig H, Bader M, Bailer J, Eickholz P, Staehle HJ, et al. Determination of mercury in blood, urine and saliva for the biological monitoring of an exposure from amalgam fillings in a group with self-reported adverse health effects. *Int J Hyg Environ Health*. 2002;205(3):205-211.