



**FACULTAD DE
FARMACIA**

GRADO EN FARMACIA

ASPECTOS BIOLÓGICOS Y TOXICOLÓGICOS DE LOS ELEMENTOS DEL GRUPO 12 DEL SISTEMA PERIÓDICO: *Zn, Cd y Hg*

CLARA DOMÍNGUEZ SMEED
D.N.I.: 31006671A

TUTORA: Dra. África Martínez Alonso

Convocatoria: 30 de junio

CURSO ACADÉMICO: 2014/2015



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	3-4
3. OBJETIVO DEL TRABAJO.....	5
4. METODOLOGÍA	5
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	5-16
5.1 ZINC.....	5-9
5.1.1 Efectos ambientales.....	5
5.1.2 Funciones biológicas.....	6
5.1.3 Metabolismo.....	7
5.1.4 Deficiencia y Excesos.....	9
5.2 CADMIO.....	10-12
5.2.1 Efectos ambientales.....	10
5.2.2 Metabolismo.....	10
5.2.3 Intoxicación.....	12
5.3 MERCURIO.....	13-16
5.3.1 Efectos ambientales.....	13
5.3.2 Metabolismo.....	15
5.3.2 Intoxicación.....	16
5.3.3 Análisis y tratamiento farmacológico del mercurialismo.....	16
6. CONCLUSIONES.....	17-18
7. BIBLIOGRAFÍA.....	19-20



1. RESUMEN

En este trabajo se ha realizado un estudio sobre la actividad de los metales del Grupo 12: Zinc (Zn), Cadmio (Cd) y Mercurio (Hg) en los seres vivos.

En primer lugar se ha estudiado la actividad y el comportamiento de estos metales en el medio ambiente. Los tres elementos se incorporan en los diversos compartimentos del medio no sólo a través de fuentes naturales, una gran parte es debido a actividades humanas.

Una vez estudiados los efectos ambientales, se ha realizado el estudio sobre las funciones biológicas, el metabolismo y la toxicidad de estos metales en el organismo. Éstas dependen en gran medida de sus características y propiedades:

- El zinc es un elemento traza esencial para los seres vivos, obteniéndose principalmente de alimentos de origen animal. Realiza diversas funciones: catalítica, estructural, genética, etc. El estado de Zn tiene un efecto directo en el crecimiento, el desarrollo neurológico y en el sistema inmune de los individuos.
- El cadmio y el mercurio son elementos tóxicos para el ser humano. El Cd se absorbe principalmente por vía inhalatoria, además de por la ingesta de alimentos. El Hg lo ingerimos principalmente a través del pescado, en forma de metilmercurio, afectando principalmente al sistema nervioso. En cambio, el Cd se acumula en hígado y riñón, produciendo afecciones renales, desmineralización ósea, enfisema pulmonar, etc.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Los elementos del *bloque d* del Sistema Periódico presentan carácter metálico, están en la naturaleza en diferentes proporciones, son moderadamente reactivos y presentan estados de oxidación variables, menos los del grupo 12¹.

El conocimiento inicial de la participación del Zn en los procesos biológicos data de 1869 cuando se demostró que era un elemento que se requería para la nutrición de las plantas. La primera evidencia del papel de dicho elemento en la nutrición animal y humana no fue publicada hasta 1934 y veinte años más tarde, Vallee y Neurath describieron una metaloproteína dependiente del Zn².

Por otro lado, en la década de los cincuenta en Japón se comenzó a asociar la exposición ambiental al Cd con una mayor probabilidad de padecer una enfermedad renal, caracterizada por disfunción tubular y osteomalacia; denominada enfermedad “*itai-itai*”³. Con la Revolución Industrial, la contaminación ambiental por Hg aumentó



notablemente y sus consecuencias se pusieron de manifiesto al final de la década de los 50, en la bahía de Minamata (Japón), donde cientos de personas sufrieron lesiones irreversibles, al consumir pescado procedente de aguas contaminadas con mercurio por vertidos de residuos industriales⁴.

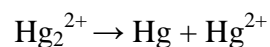
Zn, Cd y Hg pertenecen al bloque d del Sistema Periódico aunque no se les considera elementos de transición típicos ya que presentan una configuración electrónica del tipo $(n-1)d^{10}ns^2$ y en sus combinaciones mantienen la configuración electrónica d^{10} con un estado de oxidación (II), mientras que las propiedades características de los elementos de transición proceden de configuraciones electrónicas d^1 a d^9 . Las analogías químicas más acusadas en el grupo se establecen entre Zn y Cd, diferenciándose el Hg, único elemento metálico líquido a temperatura ambiente y con estados de oxidación (I) y (II).

Las características químicas de Zn y Cd que ofrecen interés biológico son:

- Actúan con estado de oxidación +2 formando los cationes Zn^{+2} y Cd^{+2} , de configuración d^{10} , por lo que no pueden intervenir en procesos redox biológicos (salvo que sea a través de coenzimas).
- Ambos cationes son moderadamente ácidos (pK_a $Zn^{2+}=9,6$; $Cd^{2+}=9,8$). Al unirse el Zn^{2+} con otros ligandos, las moléculas de H_2O que aún están coordinadas a él adquieren mayor carácter ácido. Así sucede con la anhidrasa carbónica cuyo $pK_a=7$.
- Ejercen gran poder polarizante actuando como ácidos de Lewis, por lo que catalizan reacciones enzimáticas hidrolíticas, ya que la del sustrato permite su ataque por reactivos nucleófilos (H_2O, OH^-).

El mercurio actúa con estados de oxidación (I) y (II):

- El mercurio (I) se presenta como un dímero Hg_2^{2+} , que dismuta según:



- El catión Hg^{2+} es muy ácido ($pK_a=3,7$) y se hidroliza con facilidad.
- El catión Hg^{2+} tiene un gran poder polarizante actuando como ácido de Lewis.

Desde el punto de vista de la coordinación, los cationes Zn^{+2} , Cd^{+2} y Hg^{+2} son ácidos blandos y forman complejos con gran número de ligandos, aumentando su afinidad con aquellos que contienen átomos dadores de S (bases blandas), de acuerdo al siguiente orden: $Hg^{+2} > Cd^{+2} > Zn^{+2}$. El Zn presenta también gran afinidad por ligandos con anillos de imidazol (N como átomo dador). Por este motivo, a nivel biológico los encontramos coordinados preferentemente a aminoácidos, péptidos o proteínas que contienen metionina o cisteína (grupos $-SH$) o a histidina (nitrógeno imidazólico)⁵.



3. OBJETIVO DEL TRABAJO

El objetivo principal del trabajo es realizar un estudio comparativo sobre la actividad de los metales del Grupo 12: Zinc (Zn), Cadmio (Cd) y Mercurio (Hg) en los seres vivos desde el punto de vista biológico y toxicológico.

4. METODOLOGÍA

El trabajo consiste en una revisión bibliográfica de los aspectos biológicos y toxicológicos de los tres metales ya citados. Para ello, se ha recurrido a libros de texto, artículos científicos y páginas webs especializadas en la materia.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 ZINC

El zinc se encuentra ampliamente distribuido en la corteza terrestre en forma de sulfuros, fosfatos y carbonatos. Sus usos más importantes lo constituyen las aleaciones y el recubrimiento protector para otros metales, lo cual le hace interesante en el sector de transportes e infraestructuras.

El Zn se encuentra de forma natural en el aire, agua y suelo, lo que ha facilitado su incorporación a los seres vivos, siendo un elemento traza esencial⁶.

5.1.1 Efectos ambientales

En las últimas décadas las concentraciones de Zn están aumentando debido a las actividades industriales, como la minería, la combustión de carbón y residuos y el procesado del acero.

El aumento de Zn en el agua se debe a su presencia en grandes cantidades en las aguas residuales de plantas industriales que no son depuradas correctamente. Una de las consecuencias es que en las orillas de los ríos se depositan fangos contaminados con Zn, lo que conlleva a un incremento de la acidez de las aguas. Algunos peces pueden acumular Zn en sus cuerpos, biomagnificándose en la cadena alimentaria. Por otro lado, su aumento en los suelos no sólo es perjudicial para plantas causando diversos efectos nocivos en ellas, sino también en animales que se alimentan de ellas⁷.

5.1.2 Funciones biológicas

En el cuerpo humano está ampliamente distribuido por todos los tejidos, fluidos y secreciones, participando en funciones estructurales, catalíticas y reguladoras; por ello:

- Es un elemento esencial para el crecimiento y desarrollo del ser vivo, pues regula la expresión génica, participa en la proliferación y diferenciación celular, en el metabolismo de ácidos nucleicos, proteínas y lípidos.
- Es un componente esencial de muchas proteínas, siendo indispensable para su estabilidad y/o función catalítica.
- Además de contribuir al desarrollo del sistema nervioso, actúa en su funcionamiento; así como en la respuesta al estrés y en la función inmune; en la espermatogénesis y proceso reproductor; en el metabolismo de diversas hormonas, en el mantenimiento del equilibrio ácido-base de los fluidos y por último, estabiliza las membranas.
- Actualmente es el metal del cual se conocen más metaloproteínas ($\approx 200-300$). Estas incluyen enzimas fundamentales que participan en la constitución (polimerasas, ligasas, transferasas) o degradación (hidrolasas) de proteínas, ácidos nucleicos, lípidos, etc. Se han reconocido diversas anomalías asociadas al metabolismo del elemento y, en especial, a las consecuencias de su deficiencia⁸.

Sus funciones biológicas se deben a:

- a) *Forma parte de metaloenzimas*, en las que el sitio activo es un complejo de Zn con átomos dadores de proteínas. Las metaloenzimas de Zn más importantes son: alcohol deshidrogenasa, lactato deshidrogenasa, malato deshidrogenasa y fosfatasa alcalina. En estas enzimas, el Zn puede desempeñar tres funciones: promotor de una estructura activa; servir de unión entre enzima y sustrato, y actuar como ácido de Lewis polarizando el sustrato.
- b) *Activador de enzimas* con las que no forma un complejo estable que se pueda aislar. Entre estas enzimas cabe mencionar: arginasa, tripsinasa, aminopeptidasa, etc.
- c) *Estabilizador de estructuras proteicas*, como por ejemplo en la insulina, la cual solo se puede cristalizar en presencia de Zn^{2+} debido a que este catión se absorbe en la superficie de la proteína⁹. En su papel estructural estabiliza la estructura terciaria de proteínas, dándoles una forma conocida como "dedos de zinc", las cuales se unen al ADN para la transcripción y expresión génica¹⁰.

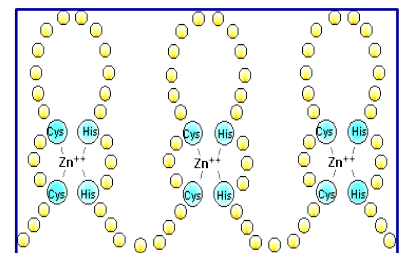


Imagen 1. Dedos de zinc

Su actividad se debe a que:

- Su fuerza ácida de Lewis se ve incrementada cuando está ubicado en sitios con bajos índices de coordinación, por ejemplo: unido a tres ligandos y a una molécula de agua lábil, en un entorno tetraédrico distorsionado.
- Su configuración electrónica hace que su efecto polarizante sea isotrópico, generando una gran flexibilidad de coordinación, pudiendo adoptar números de coordinación cuatro, cinco y seis; esta peculiaridad facilita mucho su reactividad e influye positivamente sobre la cinética de los procesos que cataliza.
- En su esfera de coordinación suele presentar una molécula de agua, ligando lábil, fuertemente polarizada, que facilita que tanto el H₂O como el OH⁻ pueden entrar y salir muy rápidamente de su esfera de coordinación, situación que también tiene un efecto positivo sobre las velocidades de reacción¹¹.

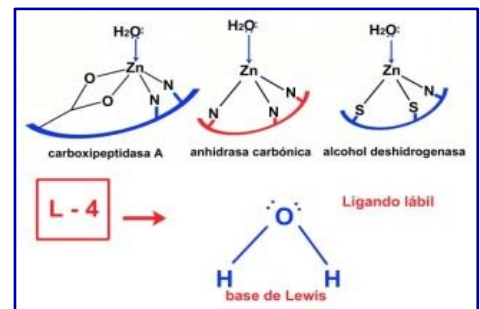


Imagen 2. Metaloenzimas de Zn

5.1.3 Metabolismo

El contenido total de Zn en el organismo humano es variable, aunque suele estar comprendido entre 1,5-2,5 gramos de zinc¹². Entre los tejidos de mayor riqueza destacan el músculo, esqueleto e hígado¹³. Para valorar su estatus en el organismo se usan principalmente como biomarcadores los niveles en suero, plasma y eritrocitos.

La situación fisiológica del individuo y la biodisponibilidad del elemento en la dieta, condicionan los requerimientos de Zn.

Tabla1. Ingesta recomendada de Zn ¹⁴.

Grupo de edad	Zn (mg/día)	Grupo de edad	Zn (mg/día)
Lactantes		Mujeres	
0-6 meses	2	9-13 años	8
7-12 meses	3	14-18 años	9
Niños		19-70 años	8
1-3 años	3	Embarazo	
4-8 años	5	≤ 18 años	12
Hombres		19-50 años	11
9-13 años	8	Lactancia	
14-70 años	11	≤ 18 años	13
		19-50 años	12



Se encuentra en una gran variedad de alimentos, pero las mayores concentraciones se dan en alimentos de origen animal: hígado y riñón (4,2-6,1 mgZn/100g), pescados y mariscos (0,5-5,2 mg Zn/100g), carne (2,9-4,7 mgZn/100g) y aves (1,8-3 mgZn/100g)¹⁵.

Las dietas alimentarias proporcionan de 10 a 15 mg de Zn al día, absorbiéndose un 40-50% del total ingerido. Su absorción por la mucosa intestinal depende de diversos factores:

- En primer lugar del tipo de dieta, ya que si predominan casi exclusivamente los vegetales, pueden producirse déficits de Zn, puesto que la presencia del ácido fítico, oxálico y exceso de fibra ejercen un efecto negativo sobre la biodisponibilidad del zinc, al formarse un complejo insoluble con los iones Zn^{2+} que impide su absorción.
- También depende del antagonismo con otros iones metálicos, así el empleo de dietas suplementadas con Cu^{2+} disminuye el nivel de Zn y viceversa, e igualmente una dieta rica en Ca^{2+} y P provoca un déficit de Zn¹⁶.
- Destacar también que el procesado de alimentos es una de las principales causas de la pérdida de Zn, por ejemplo, el proceso de refinado de los cereales¹⁷.

El zinc es absorbido a lo largo del intestino delgado, el cual juega un papel de suma importancia en el control homeostático de su metabolismo. Ante ingestas elevadas, los mecanismos de absorción responden disminuyendo su eficacia. El Zn también es aportado por los jugos digestivos. Las enzimas gastrointestinales actúan sobre los alimentos y sobre la secreción endógena y liberan dicho elemento¹⁸. El metal libre puede formar complejos de coordinación con distintos ligandos endógenos y exógenos, tales como aminoácidos, fosfatos y diversos ácidos orgánicos. Su absorción parece estar regulada por la metalotioneína intestinal, proteína de bajo peso molecular rica en cisteína, lo cual le confiere una elevada afinidad para reaccionar y almacenar metales (Zn, Cd y Hg). Esta proteína actúa como ligando que amortigua la absorción del Zn.

Una vez que el Zn ha atravesado la barrera intestinal, es conducido por vía portal hasta el hígado, principalmente unido a la albúmina. Desde allí se distribuye al resto de los tejidos.

Se elimina por varias vías, fundamentalmente por vía fecal. El metal expulsado por esta vía procede de la porción no absorbida de la dieta y de la excreción endógena, a la que contribuye la secreción pancreática, biliar y gastrointestinal. La mayor parte del micronutriente presente en la secreción endógena es reabsorbido y devuelto al organismo¹⁹⁻²⁰.



5.1.4 Deficiencias y Excesos

Concentraciones de Zn en plasma y cabello inferiores a 50 mg/100ml o 70 mg, respectivamente, son indicativas de deficiencia.

Los estados carenciales de Zn pueden estar causados por: ingesta insuficiente, problemas en la absorción intestinal y/o pérdidas corporales excesivamente elevadas, así como la presencia de determinadas enfermedades.

Se caracteriza por: disminución del crecimiento, 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 este metal como un factor importante en la patogenia de la esquizofrenia. Hay estudios epidemiológicos que sugieren que una deficiencia de Zn puede estar asociada con un incremento en el riesgo de padecer cáncer. Esto es debido a que tanto su participación en la función inmunológica, como sus propiedades antioxidantes y frente al estrés oxidativo proporcionan a este elemento una actividad preventiva frente al cáncer²¹.

La intoxicación por Zn se produce en escasas ocasiones debido a que la tolerancia a este metal suele ser alta²². Los episodios agudos consecuentes a una ingesta excesiva del mineral, tras el consumo de comidas o bebidas contaminadas, se caracterizan por dolor epigástrico, diarrea, náuseas, vómitos, debilidad y fiebre. La toxicidad crónica, producto de la exposición prolongada a una fuente del metal, origina igualmente una sintomatología gastrointestinal, incremento del colesterol, descenso de la función inmunitaria y del colesterol asociado a las HDL²³.



5.2 CADMIO

El Cadmio (Cd) es uno de los elementos más tóxicos al cual está expuesto el hombre; la exposición ambiental ocurre principalmente a través del humo de tabaco, el agua y alimentos como vegetales, cereales y moluscos. La acumulación de este metal en el organismo es gradual y se incrementa con la edad debido a su gran vida media, mayor de 20 años, por ser un metal de eliminación muy lenta, concentrándose principalmente en hígado, riñón y huesos²⁴.

5.2.1 Efectos ambientales

Hay que distinguir el Cd que llega al medio ambiente de forma natural, siendo la mitad de éste liberado a los ríos a través de la erosión de las rocas y otra gran parte liberado al aire a través de incendios forestales y volcanes. Y por otro lado, el procedente de las actividades humanas debido a su uso para aleaciones, soldaduras, pilas, pinturas, plaguicidas y fertilizantes. Entrando en el ambiente principalmente a través del suelo, ya que se encuentra en estiércol y pesticidas. El uso de fertilizantes fosfatados, hace que se acumule a lo largo de la cadena alimentaria en plantas y animales. Las lombrices y otros animales esenciales para el suelo son extremadamente sensibles al envenenamiento por Cd, incluso a concentraciones muy bajas, provocando graves consecuencias en la estructura del suelo.

El Cd de las corrientes residuales puede llegar también al aire a través de la quema de residuos urbanos y de combustibles fósiles.

Debido a la peligrosidad y toxicidad de este metal, las concentraciones del mismo en el agua están muy reguladas, sólo una pequeña cantidad de Cd entra en el agua a través del vertido de aguas residuales de industrias. En ecosistemas acuáticos puede bioacumularse en mejillones, ostras, gambas, langostas y peces²⁵.

5.2.2 Metabolismo

Algunos de los alimentos ricos en Cd son: patés, champiñones, mariscos, mejillones, cacao y algas secas. El tabaco es una fuente importante de Cd para el hombre. Este aporte adicional de Cd a través del tabaco puede llegar a ser más importante que el procedente de la dieta. De hecho, la cantidad de Cd encontrada en riñón e hígado de fumadores es, en general, aproximadamente el doble de la encontrada en no fumadores.



Se absorbe principalmente por vía inhalatoria, del 10-50% del total. Por ingestión sólo se absorbe el 6%²⁶. El Cd en los alimentos se encuentra unido a las proteínas metalotioneína y fitoquelatina (las fitoquelatinas intervienen en el confinamiento vacuolar de los metales pesados en los vegetales), que son degradadas por los jugos gástricos liberando al Cd para su absorción intestinal. Ésta se lleva a cabo por el transportador de metales divalentes-1 (DMT-1). Este se encuentra localizado en el duodeno, los eritrocitos, el hígado y las células del túbulo contorneado proximal (TCP); es la proteína transportadora de hierro (Fe) y muestra gran afinidad por otros metales divalentes como Cd, níquel (Ni), plomo (Pb), etc. La disminución en la ingesta de Fe y Zn ocasiona un incremento en la expresión del DMT-1, lo cual aumenta la absorción intestinal de Cd y favorece la toxicidad por este metal.

Es metabolizado en el hígado, donde se une a metalotioneínas (MT). La función principal de las MT es la de almacenar en el medio intracelular metales esenciales como el Zn y Cu y transferirlos a metaloproteínas, factores de transcripción y enzimas. Las MT también participan en la eliminación de radicales libres y en procesos de reparación y regeneración celular. El incremento en los niveles intracelulares de Cd aumenta la expresión de MT.

La liberación a la sangre de este complejo es lenta. Entre el 50 y el 85% del Cd absorbido se acumula en hígado y riñón. El complejo es transportado por la sangre hasta el riñón, donde es filtrado y reabsorbido por las células tubulares proximales donde las lisozimas lo degradan y liberan el Cd libre al citoplasma transportado por el DMT-1 lisosomal. La corteza renal resulta ser el mayor depósito de Cd en el organismo.

La activación de la proteína cinasa C incrementa la expresión del transportador DMT-1 y por lo tanto la toxicidad tubular del Cd.

El Cd libre se acumula en la mitocondria inhibiendo la cadena respiratoria en el complejo III; esto provoca una disfunción mitocondrial y la formación de radicales libres, lo cual activa las enzimas caspasas y el desarrollo de apoptosis. También se une a los grupos sulfhidrilo de las proteínas afectando su estructura y función. Se ha demostrado que el Cd interfiere con las actividades enzimáticas del complejo calcio/calmodulina, inhibe la acción de la Na/K-ATPasa y estimula la actividad de las MAPquinas. Se elimina fundamentalmente por las heces.

5.2.3 Intoxicación

El Cd puede acumularse en el cuerpo humano y provocar diversos efectos; la intoxicación crónica puede causar: daño renal, desmineralización ósea, hipertensión arterial, alteraciones de la función pulmonar principalmente de tipo obstructivo y diferentes tipos de cáncer (vejiga, pulmón). Al alterarse la función renal, se pierden aminoácidos, glucosa, minerales, calcio y fósforo por la orina.

Su actividad tóxica se relaciona con la inhibición de diferentes proteínas y/o sistemas enzimáticos de los cuales forman parte otros metales, tales como el Zn^{2+} o el Ca^{2+} a los cuales sustituye de forma isomórfica impidiendo el normal funcionamiento de estos, dando lugar a anomalías relacionadas con la deficiencia de estos elementos.

Los marcadores de daño tubular como la $\alpha 1$ -microglobulina, $\beta 2$ -microglobulina, NAG y KIM-1 (*kidney injury molecule-1*) son de utilidad para la detección de daño tubular temprano. La medición de Cd en sangre refleja una exposición aguda, mientras que la medición urinaria refleja la concentración renal de este compuesto y es de utilidad para valorar la exposición crónica.

La prevención es el factor más importante para manejar la exposición a este metal. En cuanto al tratamiento, el agente quelante de elección es el EDTA²⁷.



Imagen 3. La enfermedad itai-itai produce fracturas dolorosas producidas por osteomalacia.



5.3. MERCURIO

Es un metal pesado, ligeramente volátil y cuando aumenta su temperatura produce vapores que son corrosivos y altamente tóxicos para los organismos vivos, produciendo efectos adversos por inhalación, ingesta y contacto. Se puede encontrar en tres estados de oxidación:

- Estado de oxidación (0) o elemental (Hg^0), como se encuentra su forma líquida plateada. Es volátil y se puede liberar en forma de gas.
- Estado de oxidación (I). Pierde un electrón transformándose en ión monovalente que se encuentra en forma dímica (Hg_2^{2+}), conocido como mercurio mercurioso.
- Estado de oxidación (II) (Hg^{2+}), conocido como mercurio mercúrico. Es el responsable de la formación de casi todos los componentes orgánicos e inorgánicos del Hg, siendo un producto del metabolismo del vapor de mercurio inhalado, de los compuestos orgánicos y también de la liberación a partir de los iones mercuriosos. Tiene un papel clave en la toxicología de la mayoría de las formas de mercurio.

5.3.1 Efectos ambientales

Las fuentes naturales de emisión de Hg al medio ambiente son aquellas originadas por actividades volcánicas o por erosión de las rocas, y por los incendios forestales. En cambio, se consideran tres fuentes principales de emisión antropogénica: la minería, la industria (siendo la industria química la mayor emisora) y la agricultura; siendo éstas las responsables del aumento significativo del mercurio en la atmósfera. Dentro de la industria química, las plantas de fabricación de cloro y de sosa cáustica que usan el Hg como cátodo líquido, son las que más contribuyen. Otras fuentes importantes de emisión son las que lo usan como catalizador, pinturas, insecticidas, etc. En la agricultura se utilizan sus formas orgánicas, que son las más tóxicas.

El Hg emitido, tanto de forma natural como antropogénica, está en forma inorgánica, predominantemente en forma de vapor de mercurio metálico (Hg^0). Sin embargo, en ambientes acuáticos puede transformarse en orgánico.

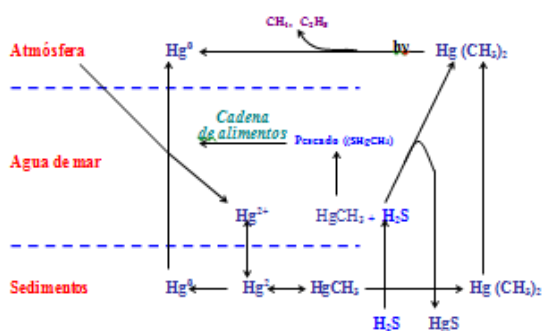
Tiene diversas aplicaciones: fungicida, bactericida, también se utiliza en odontología (amalgamas) y en fármacos (mercurocromo); en termómetros y en aparatos de medir la tensión debido a su alta densidad y baja presión gaseosa. Su buena conductividad eléctrica se aprovecha para la fabricación de interruptores, lámparas y fluorescentes²⁸. Las bombillas de bajo consumo pese a reducir el gasto de energía, contienen Hg, lo que supone un peligro para la salud cuando se rompen y sus gases son inhalados²⁹.

La contaminación por Hg en el medio ambiente se facilita por su volatilidad y su capacidad de sufrir transformaciones biológicas, producidas por bacterias, para dar compuestos orgánicos.

- *Contaminación de ambientes terrestres.* El mercurio se distribuye en los suelos formando complejos solubles con el azufre. De esta manera, su solubilidad en las capas más profundas es pequeña, permaneciendo disponible en este ambiente de 36 a 3600 años. Puede ser transferido al agua por la lluvia y la erosión, pasando al ambiente acuático en la forma inorgánica o asociada a la materia orgánica.
- *Contaminación de ambientes acuáticos.* Es la que más preocupación causa debido tanto a las cantidades emitidas como a los efectos que puede llegar a causar sobre la salud humana.
- *Contaminación atmosférica.* Principalmente de origen antropogénico. El Hg puede participar en la atmósfera en varios procesos e interacciones de naturaleza química, física o fotoquímica, que posibilitan su transferencia a los suelos y las aguas³⁰.

Ciclo biogeoquímico

El mercurio es emitido a la atmósfera en forma de vapor de mercurio metálico (Hg^0). El Hg^0 puede transformarse en Hg^{2+} , que es arrastrado por el viento y la lluvia, pudiendo llegar a los océanos. Puede ser reducido otra vez a Hg^0 y volver a la atmósfera o incorporarse a los sedimentos oceánicos, donde puede unirse a iones sulfuro formando el cinabrio (HgS). La reacción de oxidación del Hg^0 es la principal reacción responsable



del depósito de Hg^{2+} en la superficie terrestre y en el medio acuático, debido a la hidrosolubilidad de éste y a su baja volatilidad. Una vez en los sistemas acuáticos y en presencia de oxígeno, casi todas sus formas (incluida la metálica) pueden oxidarse a Hg^{2+} .

Imagen 3. Ciclo biogeoquímico del Hg

Este puede reducirse para dar Hg^0 en un ambiente anaerobio. En el agua y en el suelo, las bacterias metanógenas, a través de un proceso de metilación transforman el Hg^0 en metilmercurio (MeHg), la forma más tóxica de este metal. Esta modificación lo hace más lipófilo, pudiendo atravesar las membranas de los organismos con facilidad, por lo que se incorpora rápidamente a las cadenas tróficas acuáticas. Es bioacumulativo³¹.



5.3.2 Metabolismo

El mercurio es uno de los elementos de mayor toxicidad existente debido a que presenta acción acumulativa, especialmente en su forma orgánica (MeHg), depositándose en los tejidos, causando lesiones graves e irreversibles, y en el caso de mujeres embarazadas, los fetos tienen grandes posibilidades de nacer con graves problemas neurológicos. La principal fuente de exposición al MeHg es a través de la dieta, fundamentalmente mediante el consumo de pescado.

Los efectos tóxicos varían en función de la especie química:

- *Mercurio metálico* Hg^0 . Sus vapores entran a través de la vía respiratoria; atraviesa la membrana alveolo-capilar, pasando a la circulación sanguínea, donde se une a las células sanguíneas. El cuerpo humano presenta una retención del 80% de los vapores mercuriales. Una vez absorbido, se distribuye con facilidad a través de diferentes tejidos debido a su alta solubilidad en lípidos. Se acumula en el sistema nervioso central (SNC). En las células, interacciona con diferentes moléculas a través de grupos sulfhidrilo (-SH) libres.
- *Mercurio inorgánico*. Sus vapores entran por vía respiratoria y puede oxidarse, pasando a Hg^{2+} en los eritrocitos mediante la enzima catalasa, perdiendo la capacidad de difundirse, quedando retenido en los glóbulos rojos, SNC y riñones. En el caso de la ingestión de sales de mercurio produce síntomas gastrointestinales.
- *Mercurio orgánico*. Una vez ingerido, atraviesa la membrana gastrointestinal debido a su solubilidad lipídica, pasando directamente a la circulación sistémica. Una vez en la sangre, el metilmercurio se asocia a moléculas con grupos sulfhidrilo tales como proteínas, péptidos o aminoácidos. Puede distribuirse por todos los tejidos y atravesar la barrera placentaria.

El 90% del MeHg absorbido se elimina en forma iónica con la bilis y, unido a la cisteína, realiza circulación enterohepática. Un porcentaje es desmetilado por la flora intestinal y se excreta por heces. La excreción urinaria y por leche materna es menor. Los lactantes tienen capacidad de eliminación limitada pues carecen de las bacterias que producen la desmetilación.

La vía de excreción más importante es la digestiva y, en menor porcentaje, la urinaria, respiratoria y sudorípara. En orina, la semivida es de 40-90 días. Este dato es importante pues se considera un marcador biológico de las exposiciones crónicas.



5.3.3 Intoxicación

- La intoxicación aguda se caracteriza por la acción del ión mercurio en las paredes capilares y especialmente en los lugares por donde es excretado (riñón, colon y boca); se puede observar gusto metálico, estomatitis con halitosis, glositis, inflamación de las encías y sialorrea. Producen también fatiga, edema pulmonar, temblores e inestabilidad emocional, necrosis de células epiteliales del riñón y del túbulo contorneado proximal.
- La intoxicación crónica por mercurio elemental en forma de vapor produce el síndrome asténico-vegetativo con neurastenia, hipertrofia de la tiroides, incremento de la captación de iodo radioactivo por la tiroides, taquicardia. La exposición crónica al Hg metálico puede producir efectos nocivos en la función reproductora de la mujer.
- La intoxicación por mercurio orgánico se produce principalmente a través del consumo de pescado; puede cruzar la barrera placentaria y se acumula en el feto. En adultos puede afectar la secreción bronco-alveolar. También genera úlceras gastrointestinales, arritmias y cardiopatías³². El sistema nervioso es el blanco primario de los efectos del metilmercurio, produciendo parestesia, disartria, malacia, sordera, constricción del campo visual, alteraciones olfatorias y del paladar, temblores y trastornos emocionales³³.

5.3.4 Análisis y tratamiento farmacológico del mercurialismo

El mercurio puede ser analizado en muestras de distinta naturaleza: orina, sangre, pelo, cada una de ellas con distinta finalidad. El mercurio en sangre refleja la exposición al Hg orgánico, incluidos el MeHg así como el Hg⁰ y el inorgánico³⁴.

En cuanto al tratamiento, podemos distinguir:

- *Para el mercurio inorgánico elemental:*
 - DMPS: (2,3 dimercaptopropano-1-sulfonato).
 - Succimer (Ácido Dimercaptosuccínico): Quelante hidrofílico con excelente absorción digestiva y baja frecuencia de efectos adversos.
 - BAL: (British Anti Lewisite) (2,3-dimercaptopropanol). Solución oleosa al 10% que se aplica por vía intramuscular.
 - N-acetil-D-penicilamina. De amplio espectro. Presenta efectos secundarios graves como fallo renal, leucopenia y trombocitopenia.



- Para el metilmercurio y otros compuestos orgánicos:
 - En intoxicación ocupacional, N-acetil-DL-penicilamina, a dosis de 2-4 g/día.
 - Si se presentase insuficiencia renal, administrar ácido 2-3-dimercaptosuccinico y L-cisteína a grandes dosis, complementando con hemodiálisis³⁵.

7.- CONCLUSIONES

Tabla 2. Resumen de los aspectos más destacados de los elementos del Grupo 12.

ELEMENTO	Importancia/daño	Aplicaciones	Fuentes de contaminación	Fuentes para el hombre
Zn (+2) Esencial	Forma parte de metaloenzimas: crecimiento, función inmune, proliferación celular	Recubrimiento protector de otros metales, aleaciones	Minería, combustión de acero, aguas residuales de industria	Carne roja, pescado, marisco
Cd (+2) Tóxico	Daño renal, enfisema pulmonar, osteomalacia	Aleaciones, plaguicidas, fertilizantes, pinturas	Incendios, volcanes, erosión de rocas	Tabaco, cereales, vegetales
Hg (+I,+2) Tóxico	Problemas neurológicos en recién nacidos, cardiopatías, alteración visual, abortos	Fertilizantes, pinturas, industria química, interruptores, termómetros	Volcanes, incendios, minería, industria química	Pescado (caballa, tiburón, atún, emperador)

- A pesar de que estos elementos pertenecen al mismo grupo de la tabla periódica, el Zn es un elemento esencial para los seres vivos mientras que Cd y Hg son tóxicos.
- Su presencia en el medio ambiente es debido tanto a fuentes naturales como antropogénicas, siendo las actividades humanas las causantes del aumento de la concentración en los distintos compartimentos del medio.
- Son tres elementos con numerosas y variadas aplicaciones, siendo significativamente llamativos los casos del Cd y Hg, ya que son altamente tóxicos y aun así se utilizan de manera cotidiana, desde componentes de las pilas hasta de las bombillas.



- El Zn forma parte de numerosas enzimas en el cuerpo humano, pudiendo tener una función catalítica, estructural o reguladora. Está demostrada su función esencial en la estimulación de la transcripción de polinucleótidos y por lo tanto, en el proceso de expresión génica, lo que puede explicarse por los "dedos de zinc".
- La deficiencia de Zn produce alteraciones en el crecimiento, en el sistema inmune, dermatitis; incluso hay estudios que lo relacionan con mayor riesgo de padecer cáncer.
- La principal fuente de Cd es el tabaco, se va acumulando en el organismo, principalmente en hígado, riñón y hueso. Sustituye isomórficamente entre otros al Ca^{2+} o al Zn^{2+} inhibiendo la actividad enzimática de los sistemas en los que estos participan provocando alteraciones principalmente óseas, que dan lugar a la enfermedad conocida como "itai-itai". El Cd puede producir diversos tipos de cáncer (vejiga, pulmón).
- El Hg tiene tres estados de oxidación (0, 1 y 2). La contaminación por Hg viene determinada por su volatilidad y facilidad para sufrir transformaciones biológicas a su forma orgánica (más tóxica). En el ser humano se acumula principalmente esta forma orgánica, mediante el consumo de pescado, afectando principalmente al sistema nervioso.



8.- BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Sharpe A.G. *Química inorgánica*. Ed. Reverté S.A. Barcelona, 1993. Páginas 501-503.
- ² Herrero E, Vigil. A. *Metodología recomendada para la medición del contenido de zinc en especímenes biológicos* Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular. *Química Clínica*. 2003; 22 (1) 13-18.
- ^{3, 24, 27} Sobath E. Robles-Osorio M.L. Medio ambiente y riñón: nefrotoxicidad por metales pesados. *Nefrología* [Internet] Madrid. 2012; 32 (3). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952012000500002
- ⁴ División de la Salud y Seguridad Medioambiental, Ministerio del Medio Ambiente de Japón. *Enseñanzas de la Enfermedad de Minamata y el Manejo del Mercurio en Japón*. [Internet] Tokio, 2013. Disponible en: http://www.env.go.jp/chemi/tmms/pr-m/mat01/es_full.pdf
- ^{5, 9, 12, 16} Doadrio, A., *Química Bioinorgánica*. Ed. L.A.E.F. Madrid. 1997.
- ⁵ Página V1-V2; ⁹ Página V4; ¹⁹ Páginas V2-V3.
- ⁶ Nordberg G. *Metales: Propiedades químicas y toxicidad*. Enciclopedia de salud y seguridad en el trabajo. [Internet] 2001; Volumen 2, Parte IX, Capítulo 63, 51-52. Disponible en: <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Documentacion/TextosOnline/EnciclopediaOIT/tomo2/63.pdf>
- ⁷ Agencia para Sustancias Tóxicas y el Registro de Enfermedades (ATSDR), Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU, Servicio de Salud Pública. *Toxicológica del zinc*. [Internet] 2005. Disponible en: http://www.atsdr.cdc.gov/es/toxfaqs/es_tfacts60.html
- ^{8, 11} Barán E. *Química Bioinorgánica*. Ed. Mcgraw-hill/interamericana de España. Madrid, 1994. ⁸ Página 123. ¹¹ Página 124
- ¹⁰ Klug A. *The Discovery of Zinc Fingers and Their Applications in Gene Regulation and Genome Manipulation*. *AnnuRevBiochem*. 2010; 79:213-31. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20192761>
- ^{13, 15, 18, 20} López de Romaña D. Castillo C. Diazgranados D. *El zinc en la salud humana*. [Internet] *Revista chilena de nutrición*. 2010, 37 (2); 234-239. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182010000200013
- ^{14, 17, 19, 21, 23} Rubio C. González D. Martín-Izquierdo R.E. Revert C. Rodríguez I. Hardisson A. *El zinc: oligoelemento esencial*. *Nutr. Hosp*. [Internet] 2007, 22 (1). Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v22n1/alimentos1.pdf>



- ²² Institute of Medicine/Food and Nutrition Board. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academy Press. [Base de datos en línea] Washington DC, 2001. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK222317/#ddd00653>
- ²⁵ John Wright. *Química medioambiental* [Internet] 2003. Disponible en: <http://www.lenntech.es/periodica/elementos/cd.htm>
- ²⁶ Ramírez A. *Toxicología del cadmio, conceptos actuales para evaluar la exposición ambiental u ocupacional con indicadores biológicos*. Universidad Nacional Mayor San Marcos, Facultad de Medicina. [Internet] 2002; 63 (1). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/anales/v63_n1/pdf/toxicologia_cadmio.pdf
- ²⁸⁻³⁴ Ferreira L. Durán R. Pallares, MA. *El mercurio como contaminante ambiental y agente neurotóxico*. [Internet] Ed. Universidad de Vigo, Vigo, 2010.
- ²⁸ Páginas 1,4,5,7-11; ³⁰ Páginas 17-20; ³¹ Páginas 15-17; ³² Páginas 71-88; ³³ Página 103; ³⁴ Página 80
- ²⁹ GreenFacts. Comité Científico de los Riesgos Sanitarios y Medioambientales. *El mercurio en las bombillas de bajo consumo*. [Internet] Disponible en: www.greenfacts.org/es/mercurio/
- ³⁵ Ramírez. A. *Biomarcadores en monitoreo de exposición a metales pesados en metalurgia*. [Internet] An. Fac. med. 2006; 67 (1). Disponible en: <http://www.ladep.es/ficheros/documentos/Intoxicaci%F3n%20ocupacional%20por%20mercurio.%20Augusto%20V%20Ram%EDrez%20%202008.pdf>