
Intoxicación por metales

Metal poisoning

A. Ferrer

RESUMEN

Los metales están entre los tóxicos más antiguos conocidos por el hombre. En el industrializado mundo actual las fuentes de exposición a metales son ubicuas tanto en el campo laboral como a partir de agua, los alimentos o el ambiente contaminados. Su toxicidad está caracterizada por el elemento metálico en cuestión pero se ve modificada por el tipo de compuesto, orgánico o inorgánico y sus características de hidro o liposolubilidad, que determina su toxicocinética y por tanto sus posibilidades de alcanzar sus dianas. Las biomoléculas más afectadas por los metales son las proteínas con actividad enzimática por lo que su patología es multisistema. Los principales sistemas afectados son el gastrointestinal, neurológico central y periférico, hemático y renal. Algunos de los compuestos metálicos son carcinógenos. Los metales se benefician de un tratamiento condicionado por su reactividad química. Pueden ser inactivados y eliminados mediante la administración de sustancias quelantes que producen con ellos moléculas complejas, atóxicas y excretables. Los principales agentes quelantes son: BAL (*British Anti-Lewisite* o dimercaprol), DMPS (ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico) y DMSA (ácido meso-2,3-dimercatosuccínico o Succimer), EDTA, Penicilamina (β,β -dimetilcisteína) y Desferoxamina. Se exponen a continuación las características toxicocinéticas, mecanismo de acción, clínica y tratamiento de alguno de los metales y metaloides más relevantes: plomo, mercurio y arsénico.

Palabras clave. Toxicidad. Metales. Plomo. Mercurio. Arsénico.

ABSTRACT

Metals are amongst the oldest toxic substances known to man. In today's industrialized world the sources of exposure to metals are ubiquitous both in the field of work and from polluted water, foodstuffs and the environment. Their toxicity is characterized by the metallic element in question, but this is modified by the type of compound, whether organic or inorganic, and its characteristics of hydrosolubility and liposolubility, which determines its toxicokinetics and thus the possibilities of it reaching its targets. The biomolecules most affected by metals are the proteins with enzymatic activity, which is why their pathology is multisystemic. The principal systems affected are the gastrointestinal, central and peripheral neurological, haematic and renal. Some metallic compounds are carcinogenic. Metals's treatment is conditioned by their chemical reactivity. They can be deactivated and eliminated by the administering of chelating agents that produce complex molecules, which are non-toxic and can be excreted. The principal chelating agents are: BAL (*British Anti-Lewisite* or dimercaprol) DMPS (2,3-Dimercapto-1-propanesulfonic Acid) and DMSA (meso-2,3-Dimercaptosuccinic or Succimer), EDTA, Penicilamine (β,β -dimethylcysteine) and Deferoxamine. Toxicokinetic characteristics, mechanism of action, clinical picture and treatment of some of the most relevant metals and metalloids: lead, mercury and arsenic, are considered.

Key words. Toxicity. Metals. Lead. Mercury. Arsenic.

ANALES Sis San Navarra 2003; 26 (Supl. 1): 141-153.

Unidad de Toxicología Clínica. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza.

Correspondencia:

Ana Ferrer Dufol
Unidad de Toxicología Clínica
Hospital Clínico Universitario
San Juan Bosco, 15
50009 Zaragoza
Tfno. 976 556400 (ext 3900)
Fax: 976 353620
E-mail: ltox-unidad@hcu-lblesa.es

INTRODUCCIÓN

Se llama metales a los elementos químicos situados a la izquierda y centro de la tabla del sistema periódico. Se clasifican en metales alcalinos y alcalinotérreos de los grupos I y II A, los metales de transición y los grupos III y IV A. Algunos elementos intermedios como el As del grupo VA se estudian habitualmente junto a los metales. En todos estos grupos se encuentran metales muy relevantes desde el punto de vista toxicológico.

Sus características químicas se basan en su estructura electrónica que condiciona las preferencias de enlace en que predominan el enlace metálico, que se establece entre átomos del mismo elemento, caracterizado por la formación de estructuras cristalinas en que cada átomo comparte los electrones de muchos de sus vecinos, y el enlace iónico, sobre todo entre los metales alcalinos y alcalinotérreos y los no metales¹.

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

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

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

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

En la actualidad las fuentes de exposición a estas sustancias se han ampliado mucho en relación con la actividad agrícola e industrial. Un ejemplo de ello es el espectacular aumento de plomo en la atmósfera que ha llevado a la contaminación del hielo de las zonas polares, relacionado con su empleo como antidetonante en las gasolinas².

Por otra parte hay que recordar que la mayoría de los oligoelementos considerados imprescindibles para el correcto funcionamiento del organismo en concentraciones traza son metálicos: Fe, Cu, Mn, Zn, Co, Mb, Se, Cr, Sn, Va, Si y Ni. Algunos de los alcalinos (Na, K) y alcalinotérreos (Ca) y el Mg son cationes de extraordinaria importancia para el correcto funcionamiento celular y se encuentran en alta concentración. Una de las principales funciones de los oligoelementos metálicos es formar parte de las denominadas metaloenzimas en las que intervienen como coenzimas. En algunos casos, como el Zn, estabilizan estados intermedios. En otros como el Fe o el Cu en la citocromooxidasa actúan en reacciones redox como intercambiadores de electrones³.

Se consideran a continuación algunos aspectos de la toxicología de los metales que es común al conjunto de ellos y después se estudiarán en detalle tres de los elementos seleccionados entre los que presentan mayor interés toxicológico.

FUENTES DE EXPOSICIÓN CAUSANTES DE PATOLOGÍA HUMANA

En la actualidad la exposición a elementos metálicos se produce de forma específica en la actividad laboral, como ha sucedido a lo largo de la historia, pero además la población general entra en contacto con ellos a través del agua, los alimentos y el ambiente, donde su presencia se ha incrementado por la intervención de la actividad industrial humana sobre los ciclos hidrogeológicos⁴.

Un gran número de actividades industriales implica la manipulación de metales. Entre ellas hay que destacar la minería y las industrias de transformación, fundiciones y metalurgia en general. Actividades

específicas producen riesgos mayores frente a determinados elementos, como la exposición al plomo en las empresas de baterías o exposición al mercurio en las operaciones de electrólisis. Los trabajadores dentales han recibido una notable atención en las últimas décadas por su potencial exposición al berilio, mercurio y níquel.

Se encuentran elementos metálicos en el agua y en los alimentos. Esta presencia es imprescindible en el caso de muchos de ellos, mencionados como metales esenciales, pero resulta tóxica cuando la concentración excede determinados límites o cuando se trata de alguno de los elementos más peligrosos. Era clásica, por ejemplo, la presencia de plomo en el agua procedente de las tuberías. Algunas de las epidemias tóxicas alimentarias más graves han implicado elementos metálicos, como el Hg en la enfermedad de Minamata⁵ o de las producidas por compuestos organomercuriales empleados como fungicidas en el tratamiento del grano⁶. La fuente de exposición alimentaria mantiene su importancia como se ha demostrado en la epidemia de arsenicosis por consumo de agua de pozo con alta concentración de As en diversos países asiáticos a lo largo de los años 90⁷.

Otra fuente de exposición es la atmósfera potencialmente contaminada por diversos metales en forma de polvos, humos o aerosoles, con frecuencia de origen industrial, procedentes de combustiones fósiles y por su presencia en la gasolina⁴.

FACTORES TOXICOCINÉTICOS

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

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

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

En relación con la absorción y la distribución, los compuestos organometálicos se benefician de una mejor difusión por lo que se absorben bien por vía digestiva e incluso pueden absorberse por vía cutánea. La vía respiratoria es importante en el mercurio, que es el único metal volátil, y en la exposición a humos y vapores metálicos en condiciones extremas de temperatura y también a partículas, como en el caso del Pb que es fagocitado por los macrófagos alveolares. Las sales metálicas inorgánicas se absorben y difunden con mayor dificultad y algún compuesto, como el mercurio metal, no se absorbe por vía digestiva salvo a dosis muy altas.

El metabolismo de los compuestos metálicos afecta en general muy poco a su toxicidad. Los compuestos orgánicos tienden a transformarse en inorgánicos lentamente aunque en algún caso, como el As, sucede lo contrario.

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

MECANISMO DE ACCIÓN TÓXICA

La toxicidad de los compuestos metálicos se diferencia de la mayoría de las moléculas orgánicas por el hecho de depender de manera muy característica del elemen-

to metálico en cuestión, aunque, como se ha indicado, la expresión de esa toxicidad depende también de las modificaciones toxicocinéticas derivadas del tipo de molécula: por ejemplo, el mercurio orgánico es principalmente neurotóxico por su capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, mientras que el cloruro mercúrico es nefrotóxico al eliminarse por el riñón.

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

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

Las dianas de toxicidad de los metales son proteínas, muchas de ellas con actividad enzimática, afectando a diversos procesos bioquímicos, membranas celulares y orgánulos. Los efectos tóxicos de los metales se ejercen, salvo pocas excepciones, por interacción entre el ión metálico libre y la diana.

Son tóxicos eminentemente lesionales que afectan gravemente a funciones celulares fundamentales para su supervivencia por mecanismos complejos, no siempre bien conocidos. Entre ellos destacan:

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

CUADROS CLÍNICOS

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

La toxicidad aguda por metales es poco frecuente. Son muy escasas las intoxicaciones suicidas u homicidas por vía digestiva, capaces de producir cuadros clínicos muy graves o fulminantes, con afectación

digestiva, cardiovascular, neurológica o hepatorenal. Una situación clínica más frecuente es el cuadro de fiebre de los metales, tras exposición respiratoria en el medio laboral a humos metálicos.

Las intoxicaciones subagudas o crónicas, predominantemente de origen laboral, han disminuido con el control en las empresas de los valores límites ambientales para agentes químicos. Las exposiciones a dosis bajas a largo plazo, procedentes de fuentes alimentarias o ambientales, pueden producir los cuadros típicos de intoxicación crónica, como ha sucedido en el caso mencionado del As o manifestarse en forma de efectos aislados, como la disminución de CI en niños expuestos al Pb.

Otro posible efecto a largo plazo es la carcinogénesis⁸. La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) ha incluido en el Grupo I (Agentes carcinógenos en humanos) a: arsénico, berilio, cadmio, cromo (VI) y níquel. Circunstancias de exposición clasificadas en el mismo grupo son la producción de aluminio y la fundición de hierro y acero⁹.

TRATAMIENTO ANTIDÓTICO: QUELACIÓN

El conjunto de los elementos metálicos se beneficia de un tipo de tratamiento específico basado en su reactividad química que les capacita para la formación de complejos con diversas sustancias denominadas agentes quelantes¹⁰. Se forman compuestos coordinados atóxicos e hidrosolubles que se eliminan por la orina. La teoría de quelación de los metales indica que los cationes de metales blandos como el Hg²⁺, forman complejos estables con moléculas donantes de sulfuros (BAL-*British Anti-Lewisite*) mientras que los cationes de metales duros, alcalinos y alcalinotérreos tienen más afinidad por los grupos COO⁻ (EDTA) y los intermedios como el Pb²⁺ o el As³⁺ se acomplejan con ambos tipos de ligandos y los donantes de nitrógeno¹¹.

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

- BAL-*British Anti-Lewisite*- (dimercaprol): Se ha utilizado en las intoxicaciones por arsénico, mercurio y plomo¹¹.
- DMPS (ácido 2,3-dimercapto-1-propano-sulfónico) y DMSA (ácido meso-2,3-dimercatosuccínico o Succimer): derivados del BAL, hidrosolubles, empleados en la intoxicación crónica por los mismos agentes¹².
- Derivados del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA): la sal cálcico disódica es capaz de quelar diversos metales pesados pero se ha empleado sobre todo en las intoxicaciones por plomo¹³.
- Penicilamina (β,β -dimetilcisteína): Se emplea por vía oral para las intoxicaciones por plomo, arsénico y mercurio¹⁴.
- Desferoxamina: forma complejos con el hierro¹⁴.

PLOMO (Pb)

El plomo es un metal pesado, gris y blando muy difundido en la corteza terrestre. Se encuentra en la naturaleza como mezcla de 3 isótopos (206, 207 y 208). Su forma más abundante es el sulfuro (PbS), formando las menas de galena. Con frecuencia está asociado a otros metales, como plata, cobre, cinc, hierro y antimonio. Forma compuestos en estado de valencia 2+ y 3+, orgánicos, como acetato, tetraetilo y tetrametilo e inorgánicos, como nitrato, arsenato, carbonato, cloruro, óxidos y silicato¹. Por su bajo punto de fusión fue uno de los primeros metales empleados por el hombre y su intoxicación crónica, el saturnismo, se conoce desde la antigüedad.

La principal fuente ambiental de plomo ha sido la gasolina, de la que se está suprimiendo. La exposición al plomo en medio profesional se produce en actividades de minería, fundiciones, fabricación y empleo de pinturas, baterías, tuberías, plaguicidas, envases con soldaduras de plomo, vajillas y cerámicas. En los últimos años se ha prestado especial atención al impacto ambiental de los perdigones empleados en la caza. El uso de aditivos de plomo en las pinturas de uso doméstico se ha ido restringiendo en las últimas décadas, sobre

todo por el peligro que representan para los niños².

Aunque no suele producir intoxicaciones agudas, su acumulación en el organismo hace que la exposición a dosis bajas a largo plazo, en el medio laboral o a través del aire, el agua o los alimentos dé lugar a la expresión de una toxicidad crónica. Partiendo de que la exposición a una cierta concentración de plomo es inevitable, se considera que la concentración sanguínea de plomo normal en la población no especialmente expuesta es de 10 $\mu\text{g}/\text{dl}$ como máximo y que el nivel a partir del cual hay que tomar medidas en los niños es de 10-14 $\mu\text{g}/\text{dl}$ ¹⁵.

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

En la sangre, la mayor parte del plomo absorbido se encuentra en el interior de los hematíes. Desde aquí se distribuye a los tejidos alcanzándose una mayor concentración en huesos, dientes, hígado, pulmón, riñón, cerebro y bazo¹⁷. En los dos primeros territorios se acumula el 95% de la carga orgánica total de plomo. El hueso es el territorio preferente de acumulación, en substitución del Ca y, aunque no causa allí ningún problema, puede ser origen de reaparición de toxicidad crónica por movilización¹⁸. Así, la vida media del plomo en la sangre es de 25 días en el adulto (experimentos a corto plazo), 10 meses en el niño (exposición natural), 90 días en el hueso trabecular y 10-20 años en el cortical¹⁵.

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

La eliminación se produce sobre todo por orina y heces. La eliminación urinaria normal es de 30 µg/24 h. No está claro qué proporción del plomo detectado en las heces corresponde a la parte no absorbida.

Las principales dianas del plomo son una serie de sistemas enzimáticos con grupos tiol, sobre todo dependientes de zinc. Entre los de mayor expresión clínica destacan dos enzimas que intervienen en la síntesis del grupo hemo: la delta-aminolevulínico deshidrasa (ALA-D) y la ferroquelatasa. Su inhibición por el Pb interfiere con la síntesis del hemo y se traduce en un aumento de la coproporfirina urinaria y un aumento de la protoporfirina eritrocitaria¹⁹. Otros sistemas enzimáticos afectados se relacionan con alteraciones en la integridad de las membranas celulares. Estos dos tipos de efecto tienen como consecuencia una anemia normocrómica y normocítica que presenta un punteado basófilo característico en los hematíes. Este punteado está constituido por agregados de ARN degradado, normalmente eliminado por la enzima pirimidina-5-nucleotidasa, que se encuentra inhibida²⁰.

La similitud química del plomo con el calcio, le permite interferir con diversas vías metabólicas en la mitocondria y en sistemas de segundos mensajeros que regulan el metabolismo energético, así como en los canales de Ca dependientes de voltaje²¹, que intervienen en la neurotransmisión sináptica, a los que inhibe, y en las proteína-quinasa dependientes de calcio, que activa²². Esta interferencia con el Ca, en las células endoteliales de los capilares cerebrales, está en la base de la encefalopatía aguda, ya que produce una disrupción de la integridad de las uniones intercelulares fuertes que caracterizan a la barrera hematoencefálica y da lugar a un edema cerebral. Las alteraciones del desarrollo psicomotor en los niños, relacionadas con exposiciones a bajas dosis de Pb, están condicionadas por la mayor permeabilidad al tóxico de los capilares inmaduros junto a las mencionadas alteraciones en la neurotransmisión, de mayor impacto en fases de desarrollo de la organización del SNC. Diversos sistemas de neurotransmisión afectados por el Pb son los regula-

dos por la acetilcolina, dopamina, norepinefrina, GABA y glutamato¹⁵.

Las alteraciones renales están relacionadas con disfunciones en la fosforilación oxidativa mitocondrial. Se observan además cuerpos de inclusión nucleares formados por complejos Pb-proteína. El Pb disminuye la eliminación renal de ácido úrico produciendo la "gota saturnina"¹⁵. Una disminución de la actividad de la ATPasa Na-K y un aumento de la bomba de intercambio Na-Ca produce cambios en la contractilidad del músculo liso vascular que desemboca en la hipertensión frecuentemente presente en la intoxicación crónica en el adulto. A ella pueden contribuir los cambios en el sistema renina-angiotensina²³. Una alteración similar en la musculatura lisa intestinal produce el típico cuadro gastrointestinal, con dolor cólico, anorexia, vómitos y estreñimiento.

Así mismo, se han descrito alteraciones endocrinas y reproductivas con infertilidad en ambos sexos, abortos, prematuridad y anomalías congénitas². Aunque se comporta como carcinógeno en modelos experimentales, no hay evidencia de carcinogenicidad humana^{2,8,9}.

Hay algunos casos descritos de cardiotoxicidad con aparición de miocarditis y disritmias²⁴.

Los síntomas de la intoxicación aguda son análogos a los que se describirán en el saturnismo clásico pero se presentan con un curso más rápido en relación con una exposición masiva inhalatoria, la ingestión de una dosis alta con intencionalidad suicida o, incluso la administración intravenosa de drogas de abuso contaminadas con Pb.

Se produce una encefalopatía aguda con insuficiencia renal, síntomas gastrointestinales graves y hemólisis¹⁵.

La intoxicación crónica por plomo, conocida clásicamente como saturnismo, tiene una sintomatología variada que refleja su acción en los diferentes órganos¹⁵:

- SNC: encefalopatía subaguda y crónica con afectación cognitiva y del ánimo. La cefalea y astenia son síntomas iniciales acompañados de insomnio, irritabilidad y pérdida de la libido. También se puede

producir una encefalopatía aguda si se alcanzan niveles hemáticos de Pb suficientemente altos (100 µg/dl) con ataxia, coma y convulsiones. Es la presentación clínica más grave en los niños. Pueden presentar una fase prodómica con vómitos y letargia unos días antes de la crisis.

- SNP: polineuropatía periférica de predominio motor sobre todo en extremidades superiores y en el lado dominante. La afectación comienza con una destrucción de las células de Schwann seguida de desmielinización y degeneración axonal.
- Sistema hematopoyético: anemia con punteado basófilo en los hematíes.
- Sistema gastrointestinal: dolor abdominal de tipo cólico. Anorexia, vómitos y crisis de estreñimiento alternando con diarrea. Puede aparecer un ribete gris o azulado gingival.
- Riñón: el plomo se acumula en las células tubulares proximales y produce insuficiencia renal. También se asocia con hipertensión arterial y gota.

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

Para el diagnóstico de la intoxicación por plomo se emplean dos tipos de procedimientos analíticos: 1.- Determinación directa de plomo en sangre y orina o tras provocación por quelación con EDTA; 2.- Biomarcadores de efecto, entre los que se cuentan la determinación de ALA y porfirinas, la hemoglobina y hematocrito y el punteado basófilo de los hematíes²⁵.

En el tratamiento¹⁴ de las intoxicaciones agudas por ingestión de sales solubles se practica lavado gástrico cuya eficacia puede comprobarse mediante una radiografía simple de abdomen, ya que el plomo es radio-opaco.

Los quelantes indicados en la intoxicación por plomo son el BAL¹¹, empleado a dosis de 3 mg/kg por vía intramuscular, seguido por la pauta de administración de

EDTA cálcico disódico²⁶ iniciada 4 horas después, a dosis de 935 mg en 500 ml de suero fisiológico a pasar en 6 horas, repetido cada 12 horas durante 5 días.

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

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

MERCURIO (Hg)

Es un miembro del grupo II de los elementos metálicos con un Pm de 200,6. Su símbolo químico procede del latín *hydrargyros* que significa plata líquida, lo que indica su aspecto. Es el único elemento metálico líquido y algo volátil a temperatura ambiente. Su forma más frecuente en la naturaleza es como cinabrio, mineral compuesto de sulfato mercuríco (HgS). Se encuentra en tres formas primarias: Hg elemental o metálico en estado de valencia 0, compuestos inorgánicos mercuriosos (1+) y mercurícos (2+) y compuestos orgánicos (alquilo, fenilo...) en que se une en enlace covalente a un átomo de C. El Hg elemental está presente en numerosos instrumentos de medida (termómetros, barómetros...), interruptores y tubos quirúrgicos especiales, así como en las amalgamas dentarias, en las que supone el 50%^{27,28}.

La liberación antropogénica ambiental se calcula en 2.000 toneladas al año²⁹.

Las principales fuentes de contaminantes mercuriales han sido la actividad minera, residuos industriales de plantas cloroalcali o de fabricación de vinilo y fungicidas, pinturas antifúngicas, fotografía, pirotecnia, baterías secas y pilas, industrias papeleras y laboratorios médico-veterinarios y dentales³⁰.

Son más tóxicos los compuestos orgánicos por su mayor capacidad de penetración en el SNC.

Se consideran niveles normales de Hg en sangre los inferiores a 10 µg/l y en orina

de 20 µg/l. La dosis letal oral humana de cloruro mercuríco es de 30-50 mg/kg³¹.

La OMS considera aceptable una concentración en el agua de 0,001 mg/L y una ingesta semanal tolerable de 5 µg/kg de Hg total y 3,3 µg/kg de metilHg²⁷.

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

El Hg elemental se absorbe muy poco desde el tubo digestivo (menos del 0,01%). Su vía principal de absorción es por inhalación del vapor, que se produce de forma espontánea a temperatura ambiente, con una penetración a través de la membrana alveolo-capilar del 75% de la dosis inhalada³². Hay una débil penetración por vía cutánea. En la sangre difunde al interior de los hematíes donde es oxidado a ión mercuríco, al igual que en los tejidos, por una vía catalizada por catalasas peroxisomales, en un proceso que es reversible. El Hg no oxidado es capaz de penetrar a través de la barrera hematoencefálica y la placenta. En el SNC queda atrapado en forma de ión mercuríco. Su eliminación es urinaria y digestiva en forma de ión mercuríco. También se produce una cierta eliminación pulmonar del Hg vapor. Su vida media en el organismo es de 60 días³³.

La absorción digestiva del Hg inorgánico es algo más eficaz (2-10% de ClHg₂, menor en el ClHg)³⁰ y es la principalmente implicada en intoxicaciones agudas. También se han descrito intoxicaciones relacionadas con la aplicación cutánea de cremas o jabones que lo contienen. El cloruro mercuríco, cuyo mecanismo de transporte de membrana se desconoce, se distribuye en la sangre entre los hematíes y el plasma. No atraviesa la barrera hematoencefálica. Se elimina sobre todo por vía renal, con una vida media de 30-60 días³³.

Las formas orgánicas se absorben por todas las vías. Los derivados arilo y de cadena larga se comportan a partir de aquí de forma análoga a los inorgánicos. El Metil Hg se distribuye ampliamente en los distintos tejidos, con preferencia por los más ricos en lípidos como el cerebro y el tejido adiposo. Se elimina sobre todo por las heces experimentando ciclo enterohepático, lo que prolonga su vida media

hasta 70 días. Un 10% se transforma en el catión divalente y se elimina como él³⁴.

La toxicidad del Hg está determinada por su gran afinidad por los grupos SH- en que reemplaza al hidrógeno. También es capaz de reaccionar con grupos amida, carboxilo y fosforilo. Esto produce graves alteraciones en proteínas con actividad enzimática, con funciones de transporte y estructurales que se expresan en diferentes tejidos.

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

Las intoxicaciones por el mercurio y sus derivados, que han tenido un papel histórico muy importante en el campo de la toxicología laboral y como agentes de epidemias humanas muy graves, son raras en la actualidad. De cierta frecuencia en los servicios de Urgencias es la consulta por ingestión del mercurio metálico de un termómetro o de una disolución antiséptica como el mercurocromo, habitualmente por niños. En el primer caso no se produce absorción salvo en presencia de erosiones mucosas o úlceras amplias. En el segundo, no es de esperar toxicidad por debajo de una dosis de 20 ml de los preparados comerciales. También se han descrito casos de embolización pulmonar por inyección intravenosa y absorción desde tejidos blandos tras penetración a través de la piel¹⁴.

Se pueden producir intoxicaciones agudas por inhalación de Hg metálico³¹ en cuyo caso los síntomas iniciales son respiratorios con disnea, tos seca, fiebre y escalofríos. El cuadro puede evolucionar hacia una neumonitis intersticial con atelectasias y enfisema y a un SDRA. Se acompaña de síntomas digestivos inespecíficos con náuseas, vómitos y diarrea, sabor metálico, sialorrea y disfagia. Puede haber alteraciones visuales. A continuación pueden aparecer síntomas neurológicos, como temblor distal y facial, junto a una insuficiencia renal y gingivoestomatitis como

expresión de la conversión tisular a ión mercuríco.

El Hg inorgánico³¹, sobre todo en sus formas mercúricas, causa por vía oral un cuadro de causticación con necrosis de la mucosa oral, esófago y estómago, con gastroenteritis hemorrágica y masiva pérdida de líquidos, que puede producir la muerte por *shock* hipovolémico. En su fase de eliminación produce una afectación renal que puede llegar a la insuficiencia renal aguda, por necrosis tubular, y dejar como secuela una insuficiencia renal crónica.

La intoxicación subaguda o crónica³¹, algo más frecuente, afecta en todos los casos sobre todo al sistema nervioso central.

El Hg metálico y sus derivados inorgánicos y arilos se comportan de forma similar. El cuadro clínico, que aparece a lo largo de semanas, meses o años, se caracteriza por un temblor involuntario de extremidades y lengua que aumenta con los movimientos voluntarios y desaparece durante el sueño. Se acompaña de alteraciones de conducta y estado de ánimo (ansiedad, irritabilidad, depresión) que se han descrito como una mezcla de neurastenia y eretismo, y de alteraciones mucosas (estomatitis y gingivitis con pérdida de piezas dentarias). Otros síntomas neurológicos son una polineuropatía mixta sensitivo-motora, anosmia, constricción del campo visual y ataxia.

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

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

La patología humana producida por el metilmercurio se puso de manifiesto en la enfermedad de Minamata, en que el Hg

inorgánico vertido al agua fue metilado por microorganismos y acumulado en los peces, y en las numerosas epidemias por organomercuriales empleados como antifúngicos para tratar el grano^{5,6}.

La acrodinia es un cuadro cutáneo descrito en niños tratados con productos de aplicación tópica que contienen mercurio inorgánico. Se trata de una induración hiperqueratósica de la cara, palmas de las manos y plantas de los pies acompañada de un *rash* rosáceo. Se atribuye a una hipersensibilidad idiosincrásica^{35,36}.

El tratamiento varía con las condiciones de la exposición¹⁴. La ingestión de mercurio metal de un termómetro no requiere tratamiento. Sólo en casos excepcionales de ingestión de dosis masivas deberá procederse a la evacuación digestiva gástrica e intestinal mediante administración de PEG.

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

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

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

ARSÉNICO (As)

El As se encuentra en la tabla periódica entre el P y el Sb, y tiene propiedades similares al fósforo. Es un metaloide, es decir, con propiedades intermedias entre metales y no metales; por ello forma aleaciones con metales, pero también enlaces cova-

lentes con el carbono, hidrógeno y oxígeno. Forma compuestos trivalentes inorgánicos (trióxido arsenioso, arsenito de Na), y orgánicos (arsfenamina) y pentavalentes inorgánicos (pentaóxido arsénico, arseniato de Pb, ácido arsénico). En la naturaleza está ampliamente distribuido en una serie de minerales como compuestos de cobre, níquel y hierro, y sulfuro y óxido de arsénico. En el agua se suele encontrar en forma de arsenato o arsenito, ambas muy hidrosolubles^{37,38}.

Por su alta toxicidad, ubicua presencia y propiedades organolépticas ha representado un papel central en la historia de la Toxicología.

Debido a que su uso ha disminuido mucho en los últimos años, el número de intoxicaciones y envenenamientos también se ha reducido considerablemente en los países desarrollados. Sin embargo, el consumo de agua de pozo con altas concentraciones de arsénico es un problema sanitario muy grave en algunos países como India⁷.

Los compuestos del arsénico se han empleado como plaguicidas en la agricultura, como conservantes de la madera y como aditivos alimentarios para el ganado, en la industria de vidrio y cerámica, en aleaciones de cobre y plomo y como medicamentos. Los alimentos marinos, ricos en arsénico, son una fuente de cierta importancia en la dieta. La combustión de carbón y la fundición de metales son las principales fuentes de arsénico en el aire^{37,38}.

La toxicidad del arsénico depende de su estado de oxidación y su solubilidad. El As pentavalente es 5-10 veces menos tóxico que el trivalente y los derivados orgánicos son menos tóxicos que los inorgánicos.

La dosis letal oral probable en humanos de trióxido de arsénico está entre 10 y 300 mg³⁸. La concentración considerada normal en sangre es inferior a 5 µg/l³⁹.

La OMS fija el límite máximo del As en agua en 10 µg/l, aunque es frecuente que el agua subterránea exceda mucho esta concentración³⁷.

El arsénico se absorbe por todas las vías con la eficacia suficiente para producir toxicidad aunque la preferente es la

vía digestiva con una eficacia superior al 90%. A través de la piel intacta la absorción es escasa aunque se facilita con la irritación que la propia sustancia produce. En la sangre se encuentra en el interior de los hematíes y unido a las proteínas plasmáticas. El aclaramiento desde la sangre se produce en tres fases: la primera rápida, con una desaparición del 90% en 2-3 h; la segunda, de hasta 7 días; y la tercera, más lenta⁴⁰. Tras una dosis aguda se produce una distribución a todos los órganos con una mayor concentración en hígado y riñón. Tras exposición crónica se alcanzan altas concentraciones en piel, pelo y uñas por su rico contenido en cisteínas.

La vía metabólica de las formas inorgánicas es la metilación mediante metiltransferasas produciéndose ácido metilarsónico y dimetilarsínico. La forma pentavalente debe ser primero reducida a trivalente.

La principal ruta de eliminación es la orina, y una pequeña cantidad lo hace por las heces, bilis, sudor, células descamadas, pelo y leche⁴¹.

Los mecanismos fundamentales de acción tóxica del arsénico son:

- Interacción con los grupos sulfhidrilos de las proteínas, alterando varias rutas enzimáticas: el arsénico trivalente inhibe el complejo piruvato deshidrogenasa, con disminución de la producción de acetilcoenzima A y de la síntesis de ATP en el ciclo del ácido cítrico³⁹.
- Sustitución del fósforo en varias reacciones bioquímicas: el As pentavalente compite con el fosfato en los sistemas de transporte intracelular y desacopla la fosforilación oxidativa llegando a formar ADP-arsenato en lugar de ATP⁴².

Es un tóxico de los capilares muy potente, destruyendo la integridad microvascular y provocando con ello exudación de plasma, edemas e hipovolemia³⁸.

Muchos otros enzimas se inhiben por el As: monoamino-oxidasa, lipasa, fosfatasa ácida, arginasa hepática, colinesterasa y adenilciclase, aunque tienen menos importancia clínica.

El As es un agente carcinogénico humano (Grupo 1), causante de tumores epidermoides en la piel y el pulmón^{8,9,37}.

Se pueden producir intoxicaciones agudas y crónicas⁴³. Las primeras, muy graves, son ahora muy poco frecuentes, mientras que las crónicas han adquirido un nuevo protagonismo debido al problema causado en numerosos lugares por el consumo de agua de pozo con alta concentración de As.

La intoxicación aguda³⁹, frecuentemente homicida en tiempos pasados, suele producirse ahora por exposición accidental o con fines suicidas. La sintomatología es la misma para derivados inorgánicos y orgánicos, aunque éstos son menos tóxicos y requieren más dosis. Las manifestaciones clínicas suelen aparecer a los 30 minutos de la exposición y evolucionan con rapidez.

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

La intoxicación aguda se caracteriza por la aparición de un cuadro gastroenterítico grave con vómitos, dolor abdominal y diarrea coleriforme, con sequedad y ardor en la boca y garganta y disfagia. Produce un *shock* hipovolémico por deshidratación y vasodilatación generalizada. Además, por acción directa, se produce una disminución de la contractilidad miocárdica con taquiarritmias. Los síntomas neurológicos comienzan con debilidad y calambres musculares, con depresión del SNC y coma. También puede haber una insuficiencia hepática y renal y el fallecimiento se produce por fallo multiorgánico. Si el paciente no fallece puede aparecer una polineuropatía mixta 1 ó 2 semanas después. Entonces aparecen también lesiones cutáneas con eritema, hiperpigmentación e hiperqueratosis.

La intoxicación crónica⁴³ ha sido observada en medio profesional, en pacientes tratados a largo plazo con medicaciones arsenicales y por consumo habitual de

agua de pozo con alta concentración de arsénico⁷.

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

Los trastornos cutáneos son similares a los descritos en la fase tardía de la intoxicación aguda. La polineuropatía puede terminar con un cuadro de ataxia y parálisis. Hay anemia con leucopenia, fenómenos de malabsorción e insuficiencia hepática lesional con esteatosis, necrosis centrolobular y cirrosis. También es frecuente la ictericia obstructiva provocada por el incremento de tamaño del hígado. Puede aparecer una miocardiopatía y una insuficiencia renal. Existe una arteriopatía generalizada con necrosis distales.

En el estudio de los pacientes afectados por el consumo de agua de pozo se ha descrito un cuadro clínico en tres estadios⁷:

Preclínico:	Fase hemática o lábil. Fase tisular o estable.
Clínica cutánea:	Queratosis y melanoqueratosis.
Clínica sistémica:	Hepatotoxicidad. Encefalopatía y neuropatía. Arteriopatía con gangrena. Tumores cutáneos y otros.

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

El tratamiento de la intoxicación aguda debe ser muy enérgico dada su alta mortalidad¹⁴. El paciente debe ser siempre tratado en la UCI con rehidratación, administración de bicarbonato y monitorización cardiaca.

En intoxicaciones por vía oral hay que realizar lavado gástrico seguido de administración de carbón. El quelante de elección es el BAL a dosis de 3 mg/Kg/IM cada 4 horas durante 5 días. La penicilamina

podría también ser útil pero hay que tener en cuenta la intolerancia digestiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. COTTON FA, WILKINSON G. *Advanced Inorganic Chemistry*. 5ª Ed. New York: Wiley and sons. 1988.
2. WHO. *Lead. Environmental Health Criteria*. 3. Geneva: WHO, 1977.
3. MATHEWS CK, VAN HOLDE KE. *Bioquímica*. 2ª Ed. Madrid: McGraw-Hill, 1998.
4. SULLIVAN JB, KRIEGER GR. *Environmental Sciences: Pollutant Fate and Transport in the Environment*. En: Sullivan JB, Krieger GR, editors. *Clinical Environmental Health and Toxic Exposures*. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2001: 6-30.
5. KURLAND LT, FARO SN, SIEDLER H. *Minamata Disease. The Outbreak of a Neurologic Disorder in Minamata, Japan, and Its Relationship to the Ingestion of Seafood Contaminated by Mercury Compounds*. *World Neurol* 1960; 1: 370-395.
6. FERRER A, CABRAL R. *Collective poisoning by pesticides: mechanism of production-mechanism of prevention*. *Rev Environ Toxicol* 1993; 5: 161-201.
7. RAHMAN MM, CHOWDHURY UK, MUKHERJEE SCH, MONDAL BK, PAUL K, LODH D et al. *Chronic arsenic toxicity in Balgladesh and West Bengal, India- A review and commentary*. *Clin Toxicol* 2001; 39: 683-700.
8. TOMATIS L. *Cancer: Causes, Ocurrence and Control*. IARC scientific publications nº 100. Lyon: WHO IARC, 1990.
9. <http://www.iarc.fr>.
10. AASETH J. *Recent advances in the therapy of metal poisoning with chelating agents*. *Hum Toxicol* 1983; 257-272.
11. HOWLAND MA. *Antidotes in Depth. Dimercaprol (BAL)*. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1274-1276.
12. HOWLAND MA, GRAZIANO JH. *Antidotes in Depth. Succimer (2,3-Dimercaptosuccinic Acid, DMSA)*. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editores. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1310-1314.
13. HOWLAND MA. *Antidotes in Depth. Calcium Disodium Edetate*. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1310-1314.
14. NOGUÉ S. *Protocolos de tratamiento de las intoxicaciones de la Sección de Toxicología Clínica de la Asociación Española de Toxicología*. wzar.unizar.es/stc/index.htm
15. HENRETIG FM. *Lead*. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1261-1273.
16. Agency for Toxic Substances and Disease Control. *The nature and extent of lead poisoning in children in the United States: A report to Congress*. Atlanta: ATSDR 1988.
17. KEOGH JP, BOYER LV. *Lead*. En: Sullivan JB, Krieger GR, editors. *Clinical Environmental Health and Toxic Exposures*. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2001: 879-889.
18. SILBERGELD EK, SCWARTZ J, MAHAFFEY K. *Lead and osteoporosis: Mobilization of lead from bone in post-menopausal women*. *Environ Res* 1988; 47: 79-94.
19. LANDGAN P. *Current issues in the epidemiology and toxicology of occupational exposure to lead*. *Environ Health Perspect* 1990; 89: 61-66.
20. PAGLIA DE, VALENTINE WN, DAHLGNER JG. *Effects of low level lead exposure on pyrimidine-5'-nucleotidase and other erythrocyte enzymes*. *J Clin Invest* 1976; 56: 1164-1169.
21. AUDESIRK G. *Electrophysiology or lead intoxication: Effects on voltage-sensitive ions channels*. *Neurotoxicology* 1993; 14: 137-147.
22. MARKOVAC J, GOLDSTEIN GW. *Picomolar concentrations of lead stimulate brain protein kinase C*. *Nature* 1988; 334:71-73.
23. VANDER AJ. *Chronic effects of lead in rennin-angiotensin system*. *Environ Health Perspect* 1988; 78: 7-83.
24. KOSMIDER S, PETELENTZ T. *Electrocardiographic changes in elderly patients with chronic lead poisoning*. *Pol Arch Med Wewn* 1962; 32: 437-442.
25. LAUWERYS R. *Toxicologie Industrielle et Intoxications professionnelles*. 3ª ed. Paris: Masson, 1990: 198-228.
26. HOWLAND MA. *Antidotes in Depth. Calcium Disodium Edetate*. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. *Goldfrank's Toxicologic Emergencies*, 6ª edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1315-1317.

27. WHO. Mercury. Environmental Health Criteria 1. Geneva: WHO, 1976.
28. YIP L, DART RC, SULLIVAN JB. Mercury. En: Sullivan JB, Krieger GR, editors. Clinical environmental health and toxic exposures. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2001: 867-879.
29. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Potential for human exposure. En: Toxicological profile for mercury. Atlanta: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, ATSDR, 1992.
30. LAUWERYS R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 3^a ed. Paris: Masson, 1990: 170-191.
31. SUE Y. Mercury. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6^a edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1320-1331.
32. HURSH JB, CLAKSON TW, CHERIAN MG, VOSTAL JJ, MALLIE RV. Clearance of mercury (Hg-197, Hg-203) vapor inhaled by human subjects. Arch Environ Health 1976; 31: 302-309.
33. MAGOS L. Mercury. En: Sella HG, Sigel H, editors. Handbook on toxicity of inorganic compounds. New York: Marcel Dekker, 1988: 419-436.
34. WINSHIP KA. Organic mercury compounds and their toxicity. Adv Drug React Ac Pois Rev 1986; 3: 141-180.
35. GIMENEZ E. Experiencia Argentina: niños expuestos al acetato de fenilmercurio por vía percutánea. Sociedad Argentina de Toxicología 1981; 12: 12-17.
36. WARKANY J HUBBARD DM. Adverse mercurial reactions in the form of acrodynia and related conditions. Am J Dis Chil 1951; 81: 335-373.
37. WHO. Arsenic. Environmental Health Criteria 18. Geneva: WHO, 1981.
38. YIP L, DART RC. Arsenic. En: Sullivan JB, Krieger GR, editors. Clinical environmental health and toxic exposures. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2001: 858-866.
39. FORD M. Arsenic. En: Goldfrank LR, Flomenbaum NE, Lewin NA, Weisman RS, Howland MA, Hoffman RS, editors. Goldfrank's Toxicologic Emergencies, 6^a edición. Stamford: Appleton and Lange, 1998: 1261-1273.
40. MEALEY J, BROWNELL GL, SWEET WH. Radioarsenic in plasma, urine normal tissues and intracranial neoplasms. Arch Neurol Psychiatry 1959; 8: 310-320.
41. MATHIEU P, BUCHET JP, ROELS HA, LAUWERYS R. The metabolism of arsenic in humans acutely intoxicated by As₂O₃: its significance for the duration of BAL therapy. Clin Toxicol 1981; 18: 1067-1075.
42. GRESSER MJ. ADP-arsenato: Formation by sub-mitochondrial particles under phosphorylating conditions. J Biol Chem 1981; 256: 5981-5983.
43. LAUWERYS R. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. 3^a ed. Paris: Masson, 1990: 119-129.

