

Introducción

La mayoría de los metales se encuentran en la naturaleza en forma de combinaciones químicas. Se hallan en su estado elemental: cobre, platino, plata y oro. Presentan brillo metálico, son buenos conductores de electricidad y calor; son sólidos a temperatura ambiente. En grado variable poseen propiedades de maleabilidad (si se golpean o laminan en hojas delgadas) y ductibilidad (capacidad de estirarse en un hilo sin romperse).

Las menas son depósitos minerales que contienen metales solos o en forma de combinaciones químicas como óxidos de metales, sulfuros, haluros, carbonatos, salicatos y sulfatos. Los diversos procesos para la obtención de metales a partir de las menas conforman el campo de la metalurgia.

Inicialmente de la mena se elimina la “ganga” o minerales no deseados mediante un proceso de trituración, pulverización, fusión, recristalización y destilación.

Las aleaciones son mezclas de metales que buscan conseguir determinadas propiedades físicas o químicas como dureza, punto de fusión y resistencia a la corrosión.

Clases de metales

Metales alcalinos

Componen el grupo I A de la tabla periódica de los elementos químicos e incluyen al litio, sodio, potasio, rubidio, cesio y francio. El más pesado de ellos es el francio, que posee una vida media corta y es radioactivo.

Metales alcalinotérreos

Incluyen al berilio, magnesio, calcio, estroncio, bario y radio. Se encuentran en la naturaleza en forma de haluros, sulfuros y carbonatos. Son buenos conductores de electricidad. Estos metales al combinarse con oxígeno forman óxidos que en ocasiones pueden comportarse como anfóteros (actúan como ácidos en la presencia de una base y como base en la presencia de un ácido).

Metales del grupo III A

Son el aluminio, galio, indio y talio. El aluminio es el metal más abundante siendo sus menas más valiosas la bauxita y la criolita. El galio, talio e indio se encuentran en pequeña cantidad en las menas de aluminio y zinc. El hidróxido e hidróxido de galio y aluminio son anfóteros.

Metales del grupo IV A

Se incluyen el estaño y el plomo. El estaño se reduce a metal con carbón o coque y a temperatura ambiente es brillante, maleable y mal conductor de electricidad. Es muy utilizado en aleaciones como la soldadura (Sn33%, Pb76%), el peltre (Sn85%, Cu, Bi, Sb), el metal de babbit (Sn90%, Sb, Cu) y bronce (Sn 10-20%).

El plomo una vez obtenido posee una superficie brillante y posteriormente se torna gris. Es un metal blando, con puntos de fusión relativamente bajos.

Metales de transición

Son los lantánidos, comprendidos entre el cerio y el luteccio; y los actínidos. Los metales de transición son buenos conductores de calor y electricidad. Los elementos del grupo IB son el cobre, plata y oro. Dentro del grupo II B se incluyen el zinc, cadmio y mercurio. El cadmio se funde a temperatura de 321 GC y el zinc a 420 GC. Todos estos metales se disuelven en ácido.

Clasificación por familias

Familia del escandio

Comprende el escandio, itrio y lantano. El óxido de escandio es básico.

Familia del titanio

Son el titanio, hafnio y circonio. El titanio se encuentra en forma de ilmenita y de rotulio. Para la obtención del metal se tratan las menas con gas cloro y carbón caliente obteniéndose tetracloruro de titanio el cual se reduce a metal con el magnesio. A temperatura ambiente es inerte con los ácidos, excepto con el fluorhídrico. A temperaturas elevadas se disuelve con el ácido clorhídrico. Es utilizado en la industria de la aviación por su alto punto de fusión, gran resistencia y baja densidad. El dióxido de titanio es utilizado como pigmento blanco en las pinturas. El tetracloruro de titanio (líquido) se hidroliza con la humedad y forma densas cortinas de humo blanco.

Familia del vanadio

Conformada por el vanadio, niobio, tantalio. El vanadio es utilizado para fabricar ferrovanadio que es su aleación con el hierro. El vanadio puro es de muy difícil obtención debido a que reacciona con el oxígeno y el nitrógeno. Se parece al titanio en su dureza y por ser inerte a temperatura ambiente, se disuelve en ácidos nítrico, fluorhídrico y no con el sulfúrico y clorhídrico. El óxido de vanadio es utilizado como catalizador en la fabricación del ácido sulfúrico. El circonio y el hafnio se obtienen de sus menas por reducción de sus tetracloruros con magnesio.

Familia del cromo

Son el cromo, molibdeno y wolframio. Su importancia radica en el elevado punto de fusión y su extrema dureza. El molibdeno y el wolframio aumentan la dureza de los aceros a temperaturas extremas. El cromo existe en la cromita; es utilizado como

revestimiento protector y como componente del acero debido a su resistencia a la corrosión atmosférica. La adición de sales de cobre al ácido sulfúrico concentrado produce óxido de cromo: brillante, rojizo, soluble en agua y utilizado como poderoso oxidante para el lavado de material de laboratorio fabricado con vidrio.

Familia del manganeso

Conformada por manganeso, tecnecio y renio. La mena más importante de manganeso es la pirolusita que se reduce con carbón y con aluminio. Es utilizado en aleaciones de acero ya que le da resistencia y dureza. El permanganato de potasio, un potente oxidante, se obtiene a partir del manganato potásico.

Familia del hierro

Son el hierro, cobalto y níquel. El hierro es el segundo metal más abundante en la corteza terrestre. Sus menas más importantes son la hematita, limonita, siderita y magnetita. Se obtiene de sus menas a partir del carbón y la caliza.

Al quemarse produce hierro, dióxido de carbono y monóxido de carbono. El hierro puede transformarse a hierro dulce (maleable y dúctil), esponja de hierro (imanes, electricidad) y fundición. El acero, caracterizado por su gran dureza, es una aleación de hierro y carbono.

Familia del platino

Conformada por los miembros más pesados del Grupo VIII. Son el rutenio, rodio, paladio, osmio, iridio y platino. El platino es utilizado como catalizador para la oxidación de amoníaco con la obtención de ácido nítrico. Por su brillo es utilizado en la fabricación de joyas.

Familia del cobre

Son el cobre, plata y oro. Existen en forma libre y combinados. Las menas más importantes son la calcosina, cuprita, azurita y malaquita. Las principales menas de la plata son la argenita y la plata córnea. Son maleables, dúctiles y blandos. El cobre es muy utilizado en la fabricación de hilos para la industria eléctrica y en aleaciones con bronce y latón.

La plata y el oro son metales preciosos utilizados en la fabricación de joyas, cubiertos, vajillas y adornos. En la industria fotográfica se utiliza en emulsiones de bromuro de plata y cloruro de plata sobre las películas.

Familia del zinc

Conformada por el zinc, cadmio y mercurio. El zinc se obtiene de la blenda y la calamita. El mercurio se obtiene principalmente del cinabrio, calentándolo a 500 GC.

Neurotoxicidad por mercurio

En la mitología griega el hijo de Zeus y Maya, Mercurio, fue por su destreza y astucia el patrono de los ladrones, jugadores y oradores de los romanos. Fue prototipo de los atletas y en su honor se denominó el planeta más cercano al sol.

El mercurio es de los pocos metales que el hombre ha conocido desde la antigüedad. Ha sido encontrado en tumbas egipcias en el año de 1.500 a. C. Fue conocido por Aristóteles quien lo utilizó en el manejo de la sífilis. Paracelso en su época lo utilizó como diurético. Los romanos y los arabes le dieron el nombre de Azogue.

En la antigüedad también se le conoció como “hidrargyros” cuyo significado es plata líquida; de este nombre se derivó su símbolo químico (Hg). En América lo introdujeron los conquistadores españoles, lo que facilitó la minería en la época de la colonia. En 1.759 se reconoció como metal ya que se logró su congelación a -38.87°C que dio como resultado un sólido maleable.

El mercurio puede encontrarse en la naturaleza en forma libre aunque lo frecuente es observarlo en forma de mineral con el nombre de cinabrio o sulfuro mercuríco el cual abunda en las rocas de origen volcánico. Los principales yacimientos se encuentran en Europa, India, Yugoslavia y Norteamérica. Su número atómico es 80, peso atómico de 200,61 y densidad de 13,6. Es líquido a temperatura ambiente y presenta un punto de ebullición 356.5°C . Emite vapores a tan solo 18°C logrando alcanzar concentraciones hasta 360 veces por encima de los niveles permisibles. El mercurio no reacciona con el óxido nítrico, amoníaco, aire y oxígeno; y en frío tampoco lo hace con los ácidos sulfúrico y clorhídrico. Es disuelto por el ácido nítrico concentrado emitiendo entonces vapores nitrosos. Forma sales mercuriosas cuando se combina con halógenos y azufre.

El mercurio se ha utilizado a través de los años en diversas industrias, entre las que vale la pena resaltar: fulminantes para explosivos, pinturas marinas, lámparas de rayos ultravioleta, ampollas radiográficas, termostatos; y elementos de precisión como manómetros, termómetros, barómetros e instrumentos científicos en general. También se utiliza como catalizador y en la fabricación de pilas eléctricas. Para la fabricación de sombreros de fieltro, artes gráficas (fotograbado y fotografía industrial), grabado de acero, espejos y compuestos orgánicos de mercurio. En el campo de la metalurgia se utiliza para la extracción de plata y oro; y en la fabricación de perforadoras para pozos petroleros. Finalmente, hay que resaltar el hecho de que los profesionales de la odontología, especialmente los auxiliares, se constituyen en un grupo especial de riesgo ya que el tratamiento mecánico de las amalgamas de plata y estaño se basa en el mercurio. Así mismo los ingenieros de petróleos y demás trabajadores que tienen su actividad durante la perforación de los pozos pueden respirar cantidades importantes de vapores de mercurio y en este sentido se también se constituyen en un grupo de riesgo.

Existen tres clases de mercurio:

Mercurio elemental

Es más volátil que cualquier otro compuesto mercurial. Tiene una alta presión de vapor: a 20°C satura aproximadamente 15mgr de vapor de mercurio por metro cúbico. Una exposición de 0.7mgr/m³ por 5 horas al día, es asociada con toxicidad por mercurio.

Sales inorgánicas de mercurio

Existen en dos estados de oxidación: Las sales mercuriosas y las mercúricas, siendo más tóxicas éstas últimas. Las sales mercuriosas incluyen el cloruro mercurioso y el cloruro mercúrico que han sido utilizados como antisépticos. La exposición ocupacional al nitrato ácido de mercurio utilizado en la industria de sombreros de fieltro para el encurtido de los pelos de conejo se ha asociado con neurotoxicidad.

Sales orgánicas de mercurio

Son ejemplos de estas sales los aril-mercuriales, alcoxilquil-mercuriales y alquil-mercuriales, siendo el más tóxico de estos últimos el metil-mercurio que altera de manera importante la actividad de la ornitina decarboxilasa lo que en la clínica se refleja como neurotoxicidad.

El mundo ha sido testigo de grandes desastres ecológicos basados en la toxicidad del mercurio, que a su vez aumentaron de manera importante la morbimortalidad por este tipo de tóxico en su momento. Vale la pena recordar:

Minamata: 1.953 y 1.960. Se intoxicaron más de 150 personas y fallecieron 43 al contaminarse el agua del río Minamata en el Japón con desperdicios de mercurio provenientes de una fábrica de plásticos (2).

Irak: A principios de los años setenta. Cerca de 500 personas fallecieron debido a que se trataron algunos cultivos de grano con mercurio que terminó contaminando la harina que se fabricó de éstos.

Colombia: En la década de los años ochenta. Se contamina la Bahía de Cartagena con metil-mercurio proveniente de algunas fábricas aledañas con un impacto importante sobre el ecosistema y múltiples casos de intoxicación y muerte, tal y como se comenta en el capítulo sobre neurotoxicidad asociada a enfermedades transmitidas por alimentos, en esta misma publicación.

Biotransformación

La vía inhalatoria se constituye en la principal vía de intoxicación si recordamos, como ya se comentó, que el mercurio emite vapores a tan solo 18GC.

Por vía oral el mercurio metálico no es muy tóxico debido a su mínimo porcentaje de absorción. Usualmente su ingesta se asocia con irritación gastrointestinal que cede al manejo sintomático. Por vía dérmica desencadena irritación local. El metil-mercurio atraviesa la barrera placentaria y se acumula en el feto. Las sales de mercurio a altas concentraciones son extremadamente tóxicas.

Una vez ingresa al organismo el mercurio se deposita en los tejidos ricos en lípidos como el sistema nervioso central, el hígado, el riñón y el pulmón. Produce efectos tóxicos sobre estos órganos por precipitación de proteínas e inhibición enzimática. Se une firmemente a los grupos sulfhidrilos y reacciona con enzimas y proteínas contenidas en estos grupos.

Los efectos tóxicos dependen de la vía de ingreso, el tiempo de exposición y la forma química del mercurio implicado. El mercurio orgánico bivalente (sales

mercuriosas) lo hace más soluble que el mercurio monovalente (sales mercúricas). La absorción de éste último es muy rápida y desencadena síndromes tóxicos graves. Los mercuriales orgánicos cruzan la barrera hematoencefálica y la placentaria. Pueden desencadenar alteraciones neurológicas y desordenes teratogénicos. Los vapores de mercurio elemental cruzan las membranas celulares con cierta facilidad debido a su alta liposolubilidad. El mayor compromiso en estos casos se observa sobre el riñón y el sistema nervioso central. Al ingresar al sistema nervioso central se presentan cuadros degenerativos, bloqueo de la transmisión sináptica y compromiso de la unión neuromuscular. Afecta principalmente la corteza cerebral, el cerebelo y la médula espinal en su asta anterior. El mercurio se elimina después de oxidado por vía renal, especialmente por secreción tubular que es menor a 10micras/día; y fecal, que también es menor a 10micras/día.

Cuadro clínico

Los signos y síntomas dependen del tiempo de exposición, la sensibilidad individual del sujeto y el tipo de mercurio implicado en la intoxicación.

Toxicidad aguda

La intoxicación aguda puede presentarse con exposición a 100 mgr/m³ de mercurio. Esta se caracteriza por hiporexia, astenia, pérdida de peso, fatiga crónica, mialgias, artralgias, fiebre y algunas manifestaciones propias de la intoxicación crónica que se discutirán más adelante. El consumo de mercurio por vía oral puede asociarse con irritación y dolor importante de la mucosa oral, faringe, esófago y estómago. Las sales de mercurio inorgánico por vía oral producen sabor metálico y un cuadro de hemorragia de vías digestivas caracterizado por epigastralgia severa, hematemesis, vómito con restos de mucosa gástrica (efecto cáustico), shock hemodinámico y muerte. El fulminato de mercurio, obtenido de su combinación con alcohol metílico, puede desencadenar irritación de las vías aéreas superiores, edema de labios y párpados, conjuntivitis y dermatitis que cursa con prurito intenso, lesiones papulares y vesiculares en la piel; y úlceras dolorosas localizadas en las extremidades superiores especialmente en manos, uñas y dedos.

Los compuestos organomercuriales son clasificados en dos grupos separados de acuerdo con la toxicidad de cada uno de ellos: Los aril-mercuriales, de cadena larga. Son compuestos que se metabolizan a iones mercúricos. En caso de toxicidad sus órganos blancos son el sistema gastrointestinal y el riñón, ejerciendo sobre ellos los mecanismos de toxicidad ya descritos. Y los alquil-mercuriales, de cadena corta que como el metil-mercurio si son consumidos por vía oral son absorbidos prácticamente en su totalidad y afectan de manera importante el hígado, el cerebro y el riñón. Su vida media es de 70-90 días aproximadamente. Su eliminación es lenta e irregular y se lleva a cabo fundamentalmente por las heces (90%).

Toxicidad crónica

Se presenta un cuadro neurológico que incluye cambios importantes del comportamiento, síndrome cerebeloso y enfermedad de motoneurona. Las principales características de este cuadro clínico, especialmente asociado a

metil-mercurio, pueden resumirse como sigue: a)- Temblor: Se trata de un temblor fino e inicialmente postural y de intención, que inicia en ojos, labios, lengua, dedos, miembros superiores e inferiores. Se instaura en forma progresiva y tiende a aumentar de intensidad con el tiempo. Usualmente la primera manifestación de este temblor es en la escritura, que se torna angulosa e ininteligible (Figura 1). Si el temblor compromete de manera importante la musculatura facial y de la lengua el cuadro clínico cursará entonces con disartria. c)- Eretismo Mercurial: Caracterizado por rubor, sudoración, gran labilidad emocional, ataques espontáneos de ira, irritabilidad, pérdida de la memoria; conflictos en las relaciones interpersonales en general. d)- Trastornos de la conducción cardíaca: Se presentan de manera muy ocasional y pueden ser muy diversos; en ocasiones su origen puede estar en un cuadro disautonómico. El cuadro clínico también puede cursar con parestesias que involucran las extremidades y la lengua y que sugieren un compromiso selectivo de los ganglios de la raíz dorsal y probablemente del trigémino.

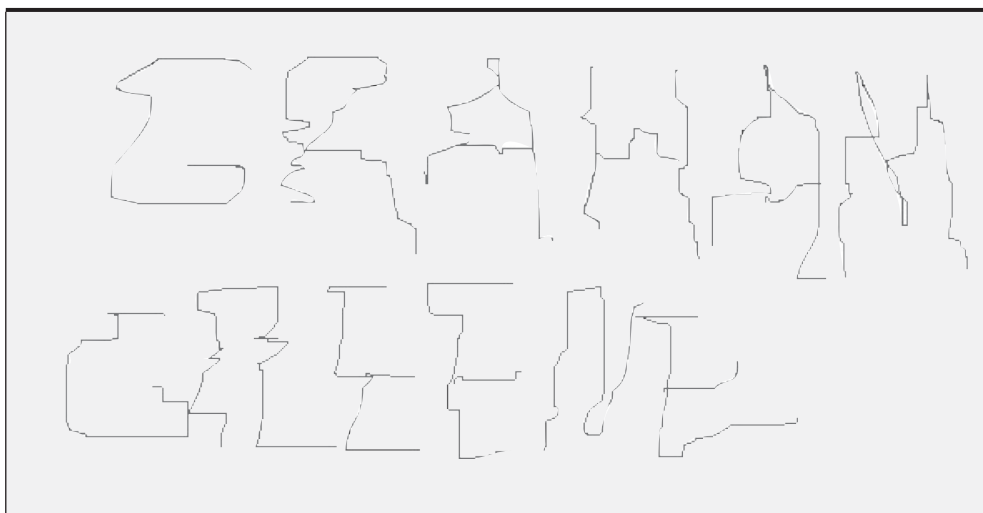


Figura 1. *Escritura Típica de un paciente con temblor mercurial. Paciente intoxicado accidentalmente por mercurio, a través de alimentos contaminados por los desechos de una fábrica aledaña a los cultivos. Esta muestra de su escritura se tomó durante la fase aguda de intoxicación (Casuística personal del doctor Manuel G. Uribe Granja).*

En general, puede decirse que el potencial tóxico y neurotóxico del mercurio depende del estado en que se encuentre. El mercurio inorgánico, por ser altamente hidrosoluble se absorbe fácilmente desde el intestino y es capaz de inducir signos y síntomas de orden sistémico y neurológico. El mercurio elemental, en cambio, por ser hidrosoluble puede inducir cuadros neurológicos graves sin compromiso sistémico evidente. Este potencial neurotóxico del mercurio elemental también depende del tipo de exposición y la vía de entrada del tóxico; cuando la intoxicación ocurre por vía oral, como sucede en los niños que ingieren por curiosidad el mercurio de los termómetros, usualmente no hay compromiso sobre el sistema nervioso y el cuadro clínico suele resolverse con medidas generales (no obstante, este concepto

puede variar de acuerdo con la dosis ingerida y la edad del niño). En cambio, en el ámbito ocupacional, Friberg y Norberg demostraron que se requiere un valor por encima de los 0,1mgr Hg/m³ en el ambiente laboral para que ocurra toxicidad; en este caso, la intoxicación ocurrirá por vía inhalatoria. Se han descrito muy pocos casos en la literatura en donde el compromiso neurológico derivado de la intoxicación por mercurio es exclusivamente periférico

Desde el punto de vista de patología, los estudios más importantes se adelantaron con base en los pacientes de Minamata. En ellos se observó especialmente atrofia importante del cerebelo y la corteza calcarina. En el sistema periférico se ha descrito compromiso axonal del nervio sural sin desmielinización secundaria, y de las raíces lumbares. De acuerdo con otros autores, el primer sitio de compromiso neurológico derivado de la exposición a mercurio sería el ganglio de la raíz dorsal en cuyo caso el cuadro clínico inicial correspondería a una neuronopatía. Algunos estudios con cultivos de células humanas han demostrado que el mercurio puede ser neurotóxico, especialmente para los ganglios de la raíz dorsal, a dosis de exposición muy bajas. Las alteraciones neuropsicológicas y neurooftalmológicas asociadas a la intoxicación por mercurio; y las ayudas diagnósticas que resultan útiles en estos casos se discutirán en los respectivos capítulos de esta obra.

Otros hallazgos que pueden ayudar al clínico a sospechar una intoxicación por mercurio son:

Estomatitis mercurial

Cursa con sialorrea, gingivorragia, ulceraciones en el paladar y encías; sensación de dientes largos que se debilitan, se tornan dolorosos y finalmente se caen. Se puede observar el diente mercurial de Letulle y el ribete de Gilbert como parte de este síndrome. Este último se forma como consecuencia de los depósitos de sulfuro de mercurio producto a su vez del contacto del metal con los alimentos, y del mercurio depositado en las glándulas salivares. El cuadro clínico puede acompañarse de una faringitis eritematosa que dependiendo de su severidad puede acompañarse de disfagia para sólidos y líquidos.

Mercurialentis o signo de Atkinson

Se observa con la lámpara de hendidura y se caracteriza por una decoloración en la cápsula anterior del cristalino, que presenta un color pardo característico y opacidades puntiformes que son bilaterales, simétricas y no comprometen la agudeza visual.

Neuropatología de la enfermedad de minamata fetal

Resulta interesante dedicar algunas líneas a comentar la neuropatología de la enfermedad de Minamata fetal toda vez que la neuropatología de la misma ejemplifica adecuadamente el potencial neurotóxico del mercurio. Lamentablemente toda la información que se conoce la respecto se obtuvo con base en los hallazgos de muy pocas autopsias que se practicaron en su momento a algunas de las víctimas de este desastre. Estos hallazgos consistieron básicamente en atrofia e hipoplasia cerebelosa bilateral, con decremento importante o agenesia de las neuronas

corticales del cerebelo. Se observa también anormalidad de la citoarquitectura neuronal con desorganización y localización anómala de estas células; es decir, el mercurio es capaz de inducir trastornos de la migración neuronal en estos fetos expuestos. Al parecer este fenómeno tiene su origen en algunos cambios moleculares inducidos por el tóxico, tales como alteración en las moléculas de adhesión (NCAM, eNCAM y aCAM); y disrupción del citoesqueleto (microtúbulos). Se describió también hipoplasia del cuerpo calloso, desmielinización e hidrocefalia (Matsumoto y Takeuchi, 1.965). Con base en estos casos, y los de Irak, logró establecerse que la severidad del daño cerebral por mercurio y su distribución varía de acuerdo con la edad; entonces, es diferente en el feto, el niño de diferentes edades y el adulto.

A partir de estas descripciones surgió la preocupación de los posibles efectos del feto que es producto de madres expuestas a mercurio. Hoy se sabe que el mercurio es capaz de atravesar la barrera placentaria e intoxicar rápidamente al feto. Se ha planteado que, en estos casos, se encuentra 30% más de metil-mercurio en la sangre fetal que en la materna. Así mismo, algunos modelos animales han logrado establecer que la concentración de mercurio en el cerebro de los fetos es hasta dos veces mayor que la concentración del metal en el cerebro de las madres expuestas (Ami-Zaki et al, 1974).

No solamente por concepto de la permeabilidad de la barrera placentaria al mercurio es que el niño en desarrollo tiene contacto con el mercurio; también puede tener contacto con el a través de la leche materna (Ami-Zaki et al, 1974). Se ha visto, por ejemplo, que entre más largo sea el periodo de lactancia, más altas son las concentraciones de mercurio en el pelo de estos niños que están siendo amamantados.

Tratamiento de la intoxicación por mercurio

Comienza con retirar a la víctima de la exposición y, una vez reinsertada en su labor, brindarle unas medidas de protección adecuadas.

En el momento de la intoxicación aguda deben seguirse los siguientes pasos:

Medidas generales

Lavado gástrico con administración posterior de carbón activado, si la intoxicación ocurrió por vía oral. Se debe velar por mantener el adecuado equilibrio ácido-básico y hemodinámico del paciente. En los casos de ingesta del mercurio elemental de los termómetros, especialmente en pediatría, deberá vigilarse especialmente la posible ingesta de vidrios.

Quelación

La palabra “quelante” proviene del griego “chele” que significa uña o garra. Los quelantes son complejos cíclicos formados entre un metal y un compuesto con 2-6 sitios de enlace. Tienen la función de ligarse directamente con iones metálicos para formar complejos estables que remueven el metal por competición. El metal quelado es soluble en agua y excretado por el riñón. Aunque algunos de ellos tienen afinidad específica por algunos metales en particular, todos los quelantes

comparten algunas propiedades a saber: Mínimo grado de toxicidad y pocos efectos colaterales; presentan una gran afinidad por metales unidos a tejidos celulares; tienen capacidad de penetración a los tejidos en donde se encuentra depositado el metal; son resistentes a los mecanismos fisiológicos de degradación de fármacos; poseen baja afinidad por el calcio; son solubles en agua; son de fácil excreción.

Se debe realizar teniendo en cuenta el tipo de intoxicación, sensibilidad del paciente, grado de toxicidad y cronicidad del cuadro clínico.

En nuestro medio contamos con varias posibilidades para realizar la quelación en este tipo de intoxicaciones, las cuales se resumen a continuación:

Dimercaprol o BAL (British antilewisite)

Se describió durante la Segunda Guerra Mundial en respuesta a la necesidad de obtener una sustancia con alta afinidad por grupos sulfidrilos que pudiera controlar las intoxicaciones por el gas "Lewisite".

La dosis de BAL garantiza complejos 2:1 (2 moléculas de dimercaprol por 1 de metal) que son más estables y solubles en agua que los complejos 1:1. En caso de sensibilidad al medicamento o sobredosis pueden presentarse efectos colaterales hasta en el 50% de los pacientes, de los cuales vale la pena resaltar: dolor y signos de inflamación en los sitios de venopunción; hiperglicemia inicial con hipoglicemia posterior; fiebre, rinorrea y obstrucción nasal en los niños; lagrimeo, salivación y conjuntivitis; náuseas, vómito y dolor abdominal; ansiedad, hipertensión arterial y diaforesis; dolor urente en labios, boca, faringe, manos y pene. En un porcentaje menor de casos pueden observarse efectos neurológicos como convulsiones, cefalea y coma. En pacientes con manejo crónico debe vigilarse estrechamente la función tiroidea ya que el BAL puede quelar el yodo. En estudios realizados por Nishimura y Takagaki demostraron efectos teratogénicos, polidactilia y sindactilia en ratas que recibieron dosis por encima de 125mgr/Kgr.

La dosis recomendada de BAL para el manejo de este tipo de intoxicación es de 3-5mgr/Kgr/día por vía intramuscular hasta cuando los niveles de mercurio en orina de 24 horas se hayan negativizado o regresado al nivel ocupacionalmente permisible según sea el caso.

CaNa₂-EDTA

Sal cálcica disódica del ácido dietilenodiaminotetracético. Tiene capacidad de quelar metales tales como el plomo, hierro, zinc, manganeso, berilio, cobre, cadmio y vanadio. La sal cálcica disódica reduce de manera importante el riesgo de hipocalcemia y tetania a diferencia de la sal sódica del ácido dietilenoaminotetracético. En el manejo de la intoxicación por plomo resulta de gran utilidad debido a la capacidad del plomo para desplazar el calcio de la sal cálcica disódica. En la intoxicación por mercurio es menos recomendado debido a la dificultad del mercurio para desplazar el calcio del quelante en el organismo, aunque en estudios adelantados *in-vitro* ha resultado efectivo. El CaNa₂-EDTA tiene una vida media de 20-60 minutos después de su administración. Su excreción es renal hasta en un 95%. Se debe administrar en soluciones dextrosadas o solución salina. En dosis endovenosas directas y rápidas puede desencadenar hipocalcemia importante

y tromboflebitis. A dosis tóxicas puede producir daño tubular renal, hipotensión, bradicardia, bloqueos A-V, rinorrea, obstrucción nasal, epífora, reacciones de hipersensibilidad, PT prolongado, inversión de la onda T en el EKG. No se han demostrado efectos tóxicos sobre el embrión.

La dosis recomendada de EDTA para el manejo de este tipo de intoxicación es de 50 mgr/Kgr en infusión continua para doce horas empleando bomba de infusión. Se deja descansar al paciente durante 12 horas para volver a iniciar el mismo esquema durante el mismo tiempo. Se sigue esta misma rutina hasta que se hayan completado 48 horas de quelación, con lo cual en la mayoría de los casos es suficiente.

Penicilamina

Es la D-beta-betadimetilcisteina. Es un derivado de la penicilina que no posee acción antimicrobiana; su isómero L forma complejos quelantes. Es un buen quelante para cobre, zinc, mercurio y talio. Universalmente no ha sido aceptada del todo para el manejo de la intoxicación por plomo o mercurio.

Se absorbe adecuadamente por el tracto gastrointestinal alcanzando concentraciones plasmáticas adecuadas hacia las dos horas después de su ingesta. Se excreta fácilmente por la orina y puede utilizarse para tratamientos prolongados por vía oral lo que le representa ciertas ventajas sobre otros quelantes, al menos para el manejo del paciente crónico.

En dosis tóxicas puede desencadenar sintomatología similar a la que produce la deficiencia de piridoxina que suele revertir con el aporte controlado de vitaminas del grupo B. En pacientes sensibles al medicamento puede desencadenar reacciones de hipersensibilidad, astenia, adinamia, anorexia; leucopenia, agranulocitosis, y nefrotoxicidad especialmente en la forma de glomerulonefritis.

La dosis recomendada de penicilamina es de 500 mgr por vía oral cada 6 horas o cuatro dosis diarias de 20 mgr/Kgr hasta que los exámenes de control toxicológico se encuentren negativos o en límites permisibles según sea el caso.

Penicilina cristalina

Puede utilizarse cuando no se consigue fácilmente la penicilamina, como a veces ocurre en nuestro medio. Se busca aprovechar su metabolismo hepático a penicilamina para que funcione como ésta según se describió arriba. La dosis recomendada es de 500.000 UI/Kgr de peso en infusión continua de DAD al 10%, previa prueba de hipersensibilidad, hasta que se halla negativizado el metal en el organismo o éste haya alcanzado niveles permisibles en el caso de la intoxicación ocupacional. En estos casos debe acompañarse el tratamiento con Hiposulfito de sodio al 10%, una ampolla cada 6 horas y Gluconato de Calcio al 20%, una ampolla cada 8 horas por vía endovenosa ya que la penicilina sola no es suficiente para ejercer efectivamente el efecto quelante.

En pacientes hipersensibles a la penicilina deberá practicarse desensibilización con los métodos habituales para poder iniciar el tratamiento. En nuestra experiencia de la Clínica de Toxicología Ltda., Centro de Asesoramiento Toxicológico “Guillermo Uribe Cualla” de Bogotá D.C. no hemos observado complicaciones como convulsiones o insuficiencia renal con este protocolo de manejo.

En el año de 1.979 el Grupo de Neurotoxicología de la Universidad Industrial de Santander (Bucaramanga, Colombia) estudió un esquema alterno con Penicilina Benzatínica por vía intramuscular para quelación. Aunque no resultó muy exitoso por las grandes dosis que debían administrarse y la absorción errática de las mismas, es de utilidad como prueba diagnóstica cuando los primeros análisis toxicológicos resultan negativos y persiste la sospecha de toxicidad por metales. En tales casos se administra una dosis de 4'800.000 UI IM al día durante 72 horas y se repiten las pruebas toxicológicas para verificar su positividad, en cuyo caso se hospitaliza al paciente y se quela con el esquema que se considere más adecuado de acuerdo con el metal involucrado en el cuadro tóxico¹.

Deferroxamina

Se aísla de *streptomyces pilosus*. Posee una alta afinidad por los compuestos ferrosos y el hierro férrico. Se ata firmemente al hierro de hemosiderina y ferritina, respetando el contenido de la transferrina. Su absorción es baja por vía oral y se excreta por vía renal dando un color rosáceo a la orina. Su acción quelante es mayor al alcalinizar el medio ya que esto favorece la oxidación de las sales ferrosas y férricas.

Sus efectos colaterales dependen básicamente de la histamina. Puede desencadenar urticaria, prurito, lesiones maculares y papulares de la piel; edema en el área de punción, hipotensión, taquicardia, fiebre, disuria; náuseas, vómito, diarrea y reacciones de hipersensibilidad tipos I y II.

La dosis recomendada es de 1 gramo intramuscular inicial seguido de 500mgr cada 6-12 horas. En pacientes con compromiso severo puede administrarse por vía endovenosa sin sobrepasar la dosis de 15mgr/Kgr/hora.

Succimer

Fue aprobado como quelante oral efectivo en 1.991. Su indicación principal es la intoxicación por plomo y se recomienda su uso si la plumbemia supera los 45 mcgr/dl. Químicamente es similar al BAL, siendo el succimer más hidrosoluble. Para determinar su efectividad se tienen en cuenta dos indicadores: la excreción renal de plomo y la normalización de la enzima ácido delta aminolevulínico dehidratasa en las células sanguíneas. Dentro de sus efectos tóxicos vale la pena resaltar: náuseas, vómito, diarrea y anorexia.

La dosis recomendada es de 10 mgr/Kgr o 350 mgr/m² de superficie corporal cada 8 horas durante 5 días, espaciando la dosis posteriormente a cada 12 horas durante 14 días. Si se va a manejar al paciente en forma ambulatoria, se recomienda una dosis de 700 mgr/m² de superficie corporal al día.

En el caso particular de la intoxicación por mercurio se recomienda utilizar el BAL o la Penicilina Cristalina y Penicilamina de acuerdo con cada paciente en particular y el criterio del médico tratante.

1. Puentes F, Arenas L, Vesga E, Jurado L. Método de Quelación UIS. Premio Nacional de la Academia Nacional de Medicina de Colombia, 1.979 (Nota del Editor).

Medidas generales encaminadas a prevenir la intoxicación por mercurio

- Examen médico al ingreso del personal expuesto, con elaboración de historia clínica completa que incluya antecedentes ocupacionales.
- Examen médico periódico del personal expuesto, que incluya laboratorio toxicológico y seguimiento de los valores obtenidos.
- Higiene individual que incluya limpieza bucal.
- No comer o fumar en el área de trabajo.
- Ropa de trabajo y calzado impermeables.
- Baño y cambio de ropa obligatorio al abandonar el lugar de trabajo.
- Control de la temperatura en el lugar de trabajo.
- Adecuada ventilación en el lugar de trabajo.
- Pisos y paredes sin tierra ni grietas o madera.
- “ Inclinación de las mesas de trabajo en dirección a un depósito o sifón con hiposulfito de sodio, para evitar la emisión de vapores.
- “ Limpieza permanente de las mesas de trabajo.

Neurotoxicidad por plomo

Conocido desde la antigüedad de acuerdo con algunos papiros egipcios encontrados que datan del año 1700 a de JC. Su símbolo químico es Pb y reviste una enorme importancia industrial. Es insípido e inodoro; se trata de un elemento maleable, blando y pesado que recién se obtiene presenta aspecto brillante y posteriormente adquiere un color grisáceo característico. Su número atómico es 82, peso atómico 207.21 y su gravedad específica 11.3. Pertenece a los metales del Grupo IV A y se utiliza en aleaciones como la soldadura (Sn33%, Pb76%). La mena más importante del plomo es la galena que contiene 86.6% de plomo y 13.4% de azufre. Otras menas son: la anglesita(sulfato de plomo), la cerucita(carbonato de plomo) y la piromorfita(clorofosfato de plomo).

Metalurgia

Su mena principal, la galena, es sometida a un proceso de flotación para eliminar el sulfuro de zinc y las impurezas. Posteriormente es tostada en un horno para oxidar el sulfuro y posteriormente reducirlo a temperaturas elevadas. Se realiza la primera fusión para extraer el plomo (plomo de obra) y retirarle las escorias. La segunda fusión consta de un tostado preliminar con cal viva para oxidarlo y posteriormente se reduce con carbón de coque, donde se separan las impurezas. El plomo fundido es vertido en moldes para la obtención de lingotes.

El plomo bruto contiene impurezas como el antimonio, hierro y arsénico que son oxidantes mediante calentamiento y separación. La plata y el oro se retiran adicionando zinc al 2%, fusión y separación de la superficie.

Propiedades físicas y químicas

En estado puro es blando y maleable, y no emite vapores tóxicos. Al reaccionar con el aire puro forma óxido de plomo que lo recubre y empaña. El aire seco no lo altera.

Compuestos de plomo

Compuestos inorgánicos. Sales: Como el sulfuro de plomo o galena, cloruro de plomo (blanco), yoduro de plomo (amarillo), acetato, nitrato, arseniato, fosfato, cromato de plomo; y carbonato básico de plomo o cerusa. Oxidos: El monóxido de plomo o masicote que fundido y triturado produce el litargirio, polvo denso y amarillo; el dióxido de plomo, también llamado óxido de pulga por ser un polvo de color pardo oscuro; el trióxido de plomo y el plomo rojo o minio.

Compuestos orgánicos. Sales de Ácidos Orgánicos: Laurato, octato, estearato, naftenato de plomo. Derivados etilados: Plomo Tetraetilo.

Usos industriales.

Plomo bendo y refinado: Utilizado en láminas y planchas, fabricación de acueductos, cañerías, material de conducción eléctrica, cables para telefonía. En construcción se utiliza para techados de edificios. La aleación de plomo con estaño o chapa de plomo es blanda y al calentarla sirve para soldadura.

Plomo duro o antimoniado: Se utiliza en la industria de la impresión, para fabricar juguetes, relleno de municiones, lubricantes de maquinaria, para absorber radiaciones de onda corta como las emanaciones de rayos-x. En las radiaciones de origen nuclear no es de utilidad ya que no retiene neutrones.

Otros usos: En la industria del caucho para acelerar el curado del mismo, protector anticorrosivo para pinturas (minio), aditivos secantes para pinturas, plásticos vinílicos y de polietileno. En esmaltes para decoración de cerámica y vidrio.

En su forma libre es utilizado para la fabricación de cañerías, balas, cables, soldadura, metal de imprenta, fabricación de baterías y acumuladores. El plomo tetraetilo es un aditivo para la gasolina ya que funciona como antidetonante y aumenta la eficacia de combustión de ésta. Aunque en la mayoría de países del mundo, incluido Colombia, se ha prohibido el uso del plomo como antidetonante de la gasolina, éste tipo de combustible se sigue utilizando en algunos casos particulares como la gasolina para avión de pistón. Este tipo de gasolina también se utiliza para el proceso de extracción de la base de coca o basuco en los laboratorios clandestinos, lo que aumenta la exposición y el potencial tóxico y neurotóxico de este metal ya que el hidrocarburo así tratado hará parte del cigarrillo que contiene la base de coca y el consumidor lo aspirará con ésta.

El plomo emite vapores tóxicos por encima de su punto de ebullición: 1525GC. Por ejemplo, los soldadores con soplete alcanzan temperaturas entre 2000 y 3000 GC. La toxicidad por compuestos orgánicos de plomo es menos frecuente que aquella mediada por compuestos inorgánicos.

La toxicidad crónica es común en la población trabajadora ocupacionalmente expuesta. Antes de la Segunda Guerra Mundial las pinturas contenían concentraciones de plomo superiores al 40%. Las leyes de reducción de las intoxicaciones en los Estados Unidos redujeron esta concentración al 1% inicialmente y luego hasta el 0,6%. No obstante en algunos países latinoamericanos aún se utilizan pinturas que contienen altas concentraciones de plomo, lo que aumenta la morbilidad por este concepto.

Los niños con pica, que experimentan placer con la ingesta de ralladura de pared, consumen también yeso; lápices, colores y papel pudiendo llegar

a alcanzar concentraciones tóxicas del metal en el organismo. Este tipo de toxicidad ocurre en niños entre 1-5 años de edad, generalmente con diagnóstico de poliparasitismo intestinal.

En Medellín (Colombia) se han descrito casos de intoxicación crónica o saturnismo por la persistencia de balas o balines en cavidades articulares en contacto con prótesis metálicas de cadera, con reportes de plumbemias hasta de 57,5mcgr/dl. En todos estos pacientes se descartó la presencia de otras posibles fuentes contaminantes.

Biotransformación

La principal vía de absorción del plomo es la inhalatoria, ocurriendo una rápida absorción alveolar una vez se ha tenido contacto con el metal. Una vez ingresa, es distribuido por la sangre a tejidos con alto contenido graso como riñón, hígado, bazo, pulmón y cerebro; y posteriormente depositado en dientes, cabello y hueso como plomo trifosfato. En el hueso se acumulan los mayores depósitos de plomo (aproximadamente el 90%).

La vía oral es poco importante. Se ingiere en forma directa a través de alimentos, bebidas, cigarrillos y manos contaminadas con plomo. Los adultos absorben aproximadamente del 10% del plomo ingerido en un día. Las sales de plomo no penetran muy bien a través de la piel. No obstante, el plomo tetraetilo es capaz de atravesar la piel intacta. Una vez absorbido el plomo se combina con los fosfatos del plasma formando los fosfatos plumbosos que se convierten en fosfatos plúmbicos que son poco solubles y se depositan en diferentes órganos. El plomo se une firmemente a los grupos sulfidrilos y a las proteínas moleculares inactivando sistemas enzimáticos vitales. Produce muchos cambios estructurales y funcionales en la mitocondria inhibiendo los procesos de respiración celular y lesionando tres sistemas de manera especial: hematopoyético, gastrointestinal y nervioso. La excreción del plomo es fundamentalmente renal, en un 76%. Un pequeño porcentaje se excreta por heces, especialmente en los niños.

Cuadro clínico

Intoxicación aguda

Se observa raramente en el adulto, siendo más frecuente en los niños. Los síntomas pueden ser inespecíficos y suelen caracterizarse por irritación gastrointestinal, sabor metálico, salivación, náuseas, vómito y dolor abdominal. En casos graves el cuadro clínico puede acompañarse de oliguria, por el compromiso renal resultante; y encefalopatía, que se considera de pésimo pronóstico. Esta última se caracteriza por confusión mental, psicosis, pesadillas y convulsiones. Aunque su etiología no está del todo clara, se piensa que puede consistir en una hiperestimulación de los sistemas gabaérgico y glutamatérgico (sobre los receptores NMDA) de neurotransmisión; el electroencefalograma (EEG) puede mostrar actividad lenta inespecífica y el líquido cefaloraquídeo (LCR) aumento del ácido delta-aminolevulínico (ALA). Si estos casos no se diagnostican a tiempo y se dejan pasar, pueden volverse crónicos.

Intoxicación crónica o saturnismo

Inicialmente puede observarse al paciente asintomático. Posteriormente puede aparecer un cuadro clínico muy diverso que se asocian con compromiso del sistema hematopoyético, el tracto gastrointestinal, el sistema nervioso central, el sistema neuromuscular y el riñón. Este cuadro clínico suele cursar con hiporexia, astenia, adinamia y constipación. En los niños puede aparecer diarrea. El espasmo gastrointestinal aumenta en frecuencia e intensidad desencadenando dolor abdominal severo tipo calambre y acompañado de sabor metálico.

Evolución del cuadro clínico del saturnismo

La sintomatología puede evolucionar de una forma bastante heterogénea. Esta evolución depende fundamentalmente de la susceptibilidad individual del paciente, la cronicidad de la exposición y la dosis recibida. Puede resumirse como sigue:

Impregnación o sobreexposición

Los signos clínicos pueden estar ausentes a excepción del ribete de Burton que en ocasiones puede observarse aun en estas fases tempranas. Se confirma mediante una plumbemia.

Saturnismo manifiesto

Cursa con los signos y síntomas ya descritos y se asocia con plumbemias por encima de los 77 microgramos por decilitro.

Saturnismo crónico

Además de lo descrito arriba, cursa con compromiso cardiovascular importante. El paciente puede mostrarse hipertenso, con compromiso renal asociado y encefalopatía, que en este momento tiene el mismo significado pronóstico que en la intoxicación aguda; y compromiso del sistema nervioso periférico. Este último ocurre en el contexto de la enfermedad sistémica y puede manifestarse como una polineuropatía aguda, subaguda o crónica. En cualquiera de estos casos, se observa un compromiso muy selectivo de los músculos extensores (especialmente de los dedos); ocasionalmente puede observarse radiculitis C8-T1 y pie caído (más en niños que en adultos). La patología muestra cuerpos de inclusión en las células de schwann, vasculitis y daño mitocondrial, siendo estos últimos parámetros los que definen el pronóstico. El compromiso del sistema nervioso autónomo es infrecuente (1-3%) de los casos y parece corresponder a un aumento en la sensibilidad de los vasos sanguíneos de estos pacientes, a las catecolaminas. El cuadro clínico puede cursar también con neuritis óptica (1% de los casos aproximadamente). En la Figura 2 se ejemplifica el compromiso del nervio periférico secundario a exposición a plomo, dependiendo de la dosis y el tiempo de exposición. Como puede observarse, cada una de estas variables se asocia con un tipo de compromiso diferente.

Factores dietarios asociados con el saturnismo

Algunos factores relacionados con la absorción del calcio, pueden estabilizar el plomo. Una dieta baja en fosfatos libera el plomo a la sangre mientras que las

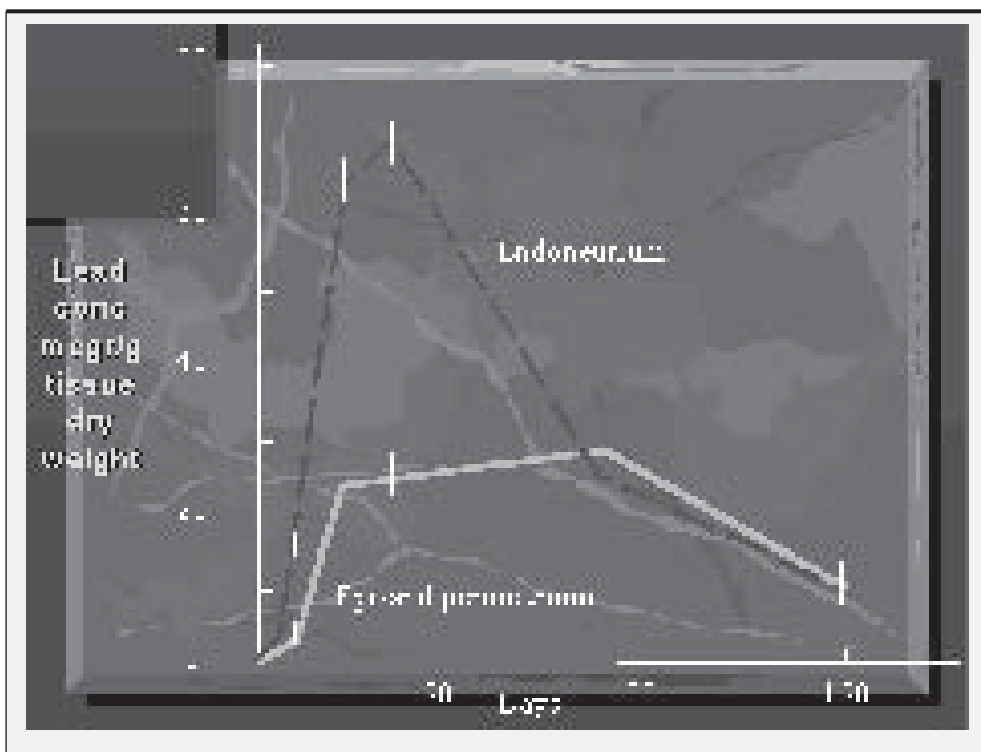


Figura 2. Compromiso del sistema nervioso periférico de acuerdo con la dosis y el tiempo de exposición. Tomado de Dyck PJ. *Peripheral Neuropathy*. Third Edition, WB. Saunders Company, 1993. New York. P; 1554.

ricas en éstos promueven su almacenamiento. La vitamina D promueve el depósito del plomo si la concentración de fosfatos es suficiente. La hormona paratiroidea promueve su liberación.

Tratamiento de la intoxicación por plomo

- Retirar al Individuo del ambiente contaminado.
- Medidas generales ante el paciente intoxicado.
- EDTA de acuerdo con el esquema sugerido al inicio de este capítulo.
- Hiposulfito de Sodio de acuerdo con el esquema sugerido al inicio del presente capítulo.
- Furosemida 20mgr I.V. cada ocho horas.
- Manejo de Síntomas y Complicaciones.

El tratamiento se continuará de acuerdo con lo establecido en los protocolos ya explicados y hasta que los valores de plumbemia se encuentren en el rango aceptado para población normal, que en el caso de Colombia es de 36mcgr/ml. En los niños se recomienda implementar un tratamiento mixto con EDTA y BAL; o Succimer. En nuestro país el grupo de Toxicología de la Universidad del Valle ha

presentado una experiencia importante y exitosa con el manejo de este último en el paciente pediátrico tanto en el manejo de la encefalopatía propia de la intoxicación aguda, como en casos de saturnismo.

Prevención de la intoxicación por plomo

- Examen de Ingreso y Egreso al ambiente laboral.
- Exámenes médicos periódicos en el personal expuesto.
- Control toxicológico periódico del personal expuesto.
- Adecuada higiene individual (especialmente aseo bucal).
- No comer ni fumar en los puestos de trabajo.
- Manejo adecuado de la ropa de trabajo.
- Baño y cambio de ropas al moverse entre el ambiente laboral y el exterior.
- Ventilación adecuada del sitio de trabajo.
- Uso de máscaras filtrantes en el ambiente laboral.

Plomo tetraetilo

Se trata de un líquido oleoso, volátil, soluble en solventes orgánicos y grasas en general. Todavía se utiliza en algunos países para mejorar el octanaje de la gasolina etilada en los motores de explosión, funcionando como antidetonante. Representa un riesgo especial durante la fabricación, etilación, distribución y utilización de este tipo de combustible.

Biotransformación

Debido a su alta liposolubilidad el plomo tetraetilo se absorbe principalmente por la piel. En menor grado por vía inhalatoria. Su dosis letal se estima en 700mgr/Kgr.

Mecanismos de toxicidad

El plomo tetraetilo suele iniciar su toxicidad por la piel generando una dermatitis de carácter crónico y de difícil manejo. Si continúa la exposición se absorbe al sistema y se impregna en el cerebro, principal responsable de la sintomatología.

Estos síntomas inician con un cuadro de excitación del sistema nervioso central, que cursa con cefalea, insomnio, vértigo, visión borrosa, diplopía y ataxia. En una segunda fase se presentan convulsiones, depresión importante del estado de conciencia y muerte.

Tratamiento

- Estabilización hidroelectrolítica y del estado ácido-básico.
- Ventilación asistida según criterio médico.
- Medidas generales de desintoxicación.
- Manejo sintomático de las crisis epilépticas.
- Diuresis forzada de acuerdo con los esquemas habituales.
- En este caso no se utilizan quelantes.

Una de las referencias más interesantes en español a cerca de la problemática del plomo en el mundo y especialmente en América está representada en el libro *El Plomo en América*; un magnífico documento que resultó de la última conferencia mundial acerca del problema del plomo en el mundo y que complementa muy bien, a juicio del autor, los temas aquí tratados. Se trata de una consulta que el lector debiera llevar a cabo si está interesado en profundizar sobre el tema. Igualmente, para revisar el concepto que se tiene en Colombia a este respecto, se recomienda al lector revisar la *Guía de Atención en Enfermedades Profesionales: Plomo*(GATI Plomo), documento realizado para el Ministerio de Salud de Colombia por la Subdirección de Acciones Prioritarias en Salud, en el año de 1.997 y que ya fue citado en este texto. También se elaboraron GATI para mercurio, plaguicidas y solventes.

Intoxicación por sulfato de talio

El talio es un metal pesado, blando, maleable y de aspecto brillante. Su símbolo químico es Tl; número atómico 81; densidad 11.8 y punto de fusión 303.5GC. Su principal mineral es la crockerita. De sus compuestos, los más utilizados son: acetato de talio, bromuro de talio, cloruro de talio, sulfuro talioso; óxidos talósicos y tálicos como el sulfato, carbonato, sulfito y acetato de talio.

El talio se oxida con gran facilidad tomando una coloración gris verdosa; reacciona con el alcohol formando epóxidos y con el ácido sulfúrico forma el sulfato de talio. De sus compuestos, los más tóxicos son las sales: tálicas y taliosas. Dentro de ellas las más importantes son el sulfato de talio y el acetato de talio.

Antaño fue utilizado para el manejo empírico de la sífilis e infecciones micóticas. También como antisudoral y depilatorio.

Usos industriales.

Se utiliza en la fabricación de vidrios y cristales en la forma de bromoyoduro de talio. En esta misma forma puede utilizarse en la fabricación de lentes, prismas y espectrofotómetros. Se utiliza también para fabricar tintes, dispositivos infrarrojos; fuegos artificiales en la forma en la forma de nitrato de talio; el carbonato de talio era utilizado como fungicida. En Colombia aún se utiliza el sulfato de talio como rodenticida doméstico.

Biotransformación

En el ambiente laboral puede absorberse por vía dérmica e inhalatoria. La intoxicación por vía oral resulta frecuente en las tentativas suicidas con rodenticidas domésticos y en el paciente pediátrico cuando ingiere accidentalmente el cebo preparado para las ratas. Igualmente, en nuestra práctica de la Clínica de Toxicología Ltda., Centro de Asesoramiento Toxicológico "Guillermo Uribe Cualla" de Santa Fe de Bogotá D.C. hemos observado algunos casos de intoxicación oral en tentativas criminales a mediano y largo plazo en las que se administran dosis mínimas del metal en los alimentos. En estos casos el tóxico es fácilmente detectable en muestras biológicas. Su dosis letal se estima entre 10-16 mgr/Kgr.

Una vez ingerido su absorción es rápida; pueden encontrarse concentraciones plasmáticas importantes después de 3 horas de ingerido. Se distribuye por todo el organismo depositándose especialmente en el riñón, hipófisis, glándula tiroidea, músculo, hueso, testículos y la zona germinativa de los folículos pilosos; inhibe la formación de queratina engrosando el colágeno con destrucción de las glándulas sebáceas y atrofia de los folículos pilosos. Puede atravesar las barreras placentaria y hematoencefálica.

El Talio se combina con los grupos sulfhidrilos e inactiva sistemas enzimáticos vitales para la economía. Induce cambios importantes en la mitocondria, especialmente en lo relacionado con la fosforilación oxidativa. Se intercambia por el potasio intracelular.

Manifestaciones clínicas

Inicialmente predomina un cuadro gastrointestinal inespecífico que cursa con diarrea, náuseas, vómito y que suele desaparecer en poco tiempo así no se haya instaurado tratamiento alguno. Por esta razón muchos pacientes no consultan en la fase aguda o el médico la subestima dándoles de alta con un falso criterio de mejoría. En las primeras dos semanas que siguen a esta circunstancia se inicia el cuadro manifiesto que de acuerdo con sus signos y síntomas más relevantes, se ha dividido en los siguientes síndromes.

Síndrome dermatológico

- **Alopecia**, generalmente en dirección parieto-occipital y frontal. Suele ser reversible y respeta el vello púbico.
- **Hiperhidrosis inicial**, con posterior xerostomía.
- **Líneas de Mees**: Líneas ungueales, transversas y blanquecinas que se observan especialmente en los cuadros crónicos.

Síndrome neurológico

El síndrome neurológico cursa con manifestaciones muy diversas tanto sobre el sistema nervioso central como sobre el periférico. Sobre este último, puede comprometer la inervación colinérgica de las glándulas sudoríferas; tal vez con base en este mecanismo es que en alguna época se utilizó para el manejo de la sudoración nocturna propia de los pacientes con tuberculosis. Fue cuando se utilizaba con esta indicación que se describió por primera vez el efecto depilatorio de este metal. Desde 1.934 ya no se volvió a recomendar el talio con fines terapéuticos. Aunque el compromiso del sistema nervioso periférico suele observarse después de la primera semana de evolución, puede aparecer entre las primeras 24 y 48 horas de ocurrida la intoxicación aguda. Inicialmente aparece el dolor, más evidente en los segmentos distales de los miembros inferiores y circunscrito a las articulaciones; en esta fase el paciente experimenta parestesias concomitantes. Posteriormente aparece debilidad y atrofia. En casos severos la neuropatía puede incluir los nervios craneales y los músculos respiratorios. Esta neuropatía puede progresar durante varias semanas después de que la persona ha ingerido el talio.

El compromiso sobre el sistema nervioso central se observa especialmente

en los pacientes que han sido víctimas de envenenamiento a pequeñas dosis, durante mucho tiempo. El cuadro clínico consiste en ansiedad, psicosis, cambios del comportamiento, convulsiones, coma y trastornos del movimiento. Puede también observarse neuritis óptica, especialmente en niños y disautonomía.

En el ámbito celular se ha logrado demostrar que el talio actúa de manera similar a como lo hace el potasio. En términos físicos, las sales de talio y las sales de potasio forman cristales mixtos. En muchos sistemas de membranas biológicas ambos iones se intercambian, particularmente en cuanto al transporte a través de la membrana y que depende de ATP-etas. La primera reacción celular que se ha observado en células humanas cultivadas, al ser expuestas a talio, es hinchazón de las mitocondrias. En estos modelos, la hinchazón mitocondrial no se asoció con deterioro funcional de la célula; no obstante, algunos autores piensan que este sería el primer paso para que se presente posteriormente el daño axonal irreversible que puede observarse en la intoxicación por talio. También se ha postulado que el talio puede interferir con el metabolismo de riboflavina en el axón. En algunos pacientes que han fallecido como consecuencia de una intoxicación por talio, se ha observado degeneración de los nervios sural y vago, especialmente de este último. En otros pacientes se ha logrado evidenciar compromiso del asta anterior de la médula espinal, sugiriendo un proceso de degeneración retrógrada del axón. En estos casos los reflejos osteotendinosos pueden encontrarse normales o exaltados.

Síndrome psiquiátrico

- Irritabilidad.
- Labilidad emocional.
- Trastornos esquizoparanoides.
- Conflictos interpersonales.

Síndrome gripal:

- Decaimiento, astenia, adinamia.
- Hiporexia y Anorexia.
- Cefalea.
- Mialgias.
- Artralgias.

Su presentación durante la evolución natural de esta enfermedad puede ser variable, pero suele presentarse entre la fase gastrointestinal y los demás síndromes descritos.

Sobre el sistema cardiovascular puede producir taquicardia, depresión de la Onda T en varias derivaciones e hipertensión arterial sistólica. A cerca del compromiso renal, se ha descrito la nefritis tállica que cursa con oliguria, cilindruria, leucocituria, aminoaciduria, proteinuria y ocasionalmente hematuria. En la literatura también se describen otros trastornos asociados a la intoxicación crónica por sulfato de talio, como oligospermia, azoospermia y alteraciones en la ovulación.

Tratamiento de la intoxicación por talio

- Medidas generales ante el paciente intoxicado.
- Evacuante de tipo oleoso (como norma de excepción).
- Quelación con BAL, Penicilamina o Penicilina Cristalina a las dosis explicadas al inicio de este capítulo.
- Hiposulfito de sodio.
- Gluconato de calcio.
- Diuresis forzada.
- Reposición de potasio.
- Neostigmine: 0,5mg IM cada 8 horas en caso de estreñimiento.
- Manejo del dolor neuropático: antidepresivos tricíclicos, especialmente amitriptilina e imipramina; y antiepilépticos como la carbamazepina, oxcarbacepina y gabapentin a sus dosis habituales.
- Rehabilitación.

Intoxicación por arsénico

El arsénico (AS) es un metaloide que se extrae de minerales como la arsenolita, cobalita y oropigmento. Al calentar los materiales a 172°C se desprenden vapores en forma de sales sulfurosas. Con el aire el arsénico se convierte en ácido arsenioso, que entre más impuro resulta más tóxico.

También puede encontrarse arsénico en el agua, suelo, algunos vegetales y ciertas especies de peces marinos. Hay que recordar que el arsénico ha sido el veneno por excelencia y su historia estuvo ligada por mucho tiempo a la de la humanidad ya que, como en el caso del talio, perteneció a la farmacopea en alguna época, con especial indicación para el tratamiento de la malaria, artritis, asma y corea y tuberculosis, entre otras dolencias. Después de 1.937, cuando se describió el potencial tóxico del arsénico, dejó de recomendarse su uso con fines médicos.

Usos del arsénico

Antaño se utilizó en medicina para el manejo empírico de síndromes febriles, como antianémico; para el manejo de la enfermedad de Hodgkin y de algunas leucemias. También se ha utilizado para el manejo de la psoriasis, la sífilis y el lupus eritematoso sistémico. Actualmente se utiliza como fungicida y herbicida para preservar cultivos como el de algodón.

Biotransformación

Cualquiera que sea la forma del arsénico, sus acciones importantes puede atribuirse a su forma trivalente. En los organismos vivos ha logrado demostrarse que las formas pentavalentes se reducen rápidamente a formas trivalentes que finalmente ejercen la toxicidad.

El arsénico inorgánico se absorbe significativamente por la piel. La absorción en el tracto digestivo depende de su solubilidad. Entre más soluble el compuesto se absorbe mejor en el tracto gastrointestinal y a través de diferentes membranas del

organismo, incluidas las pulmonares. Después de su absorción a través de cualquier superficie, el 99 % del arsénico se combina con la globina en los glóbulos rojos de donde sale aproximadamente en 24 horas para depositarse en el hígado, riñón, pulmón, paredes del tracto gastrointestinal y bazo. Una mínima cantidad se deposita en músculo y sistema nervioso. Después de dos semanas de exposición el metal comienza a acumularse en piel, pelo y huesos. El arsénico atraviesa la barrera placentaria. El arsénico se combina con los grupos sulfidrilos y proteínas celulares en general. Por este mecanismo pueden alterar la fosforilación oxidativa induciendo un daño mitocondrial importante y de características similares al que ya se ha descrito para otros metales. La principal vía de excreción para el arsénico es la urinaria. El arsénico se elimina también por piel, pelo, uñas, sudor, heces y leche materna. La dosis letal del trióxido de arsénico se estima en 2-3 mgr/Kgr. En los alimentos puede admitirse hasta 3.5 ppm de arsénico.

Intoxicación aguda

Durante las primeras 24 horas que siguen a la ingesta de una dosis de arsénico se desencadena un cuadro gastrointestinal caracterizado por vómitos en proyectil y diarrea profusa cuya apariencia se describe clásicamente en los libros como en "agua de arroz". El arsénico afecta especialmente el área esplácnica; se presenta hipoperfusión y transudación del plasma. Si el cuadro continúa su evolución natural puede comprometerse severamente el miocardio. La muerte asociada con la intoxicación aguda se presenta usualmente entre el primero y el decimocuarto día y es precedida de deshidratación severa y shock hipovolémico especialmente dado por hipotensión severa. Este tipo de intoxicación puede también cursar con encefalopatía y, en los pacientes que sobreviven, puede dejar una neuropatía sensitiva muy dolorosa como secuela.

Intoxicación crónica

La intoxicación crónica se caracteriza por un cuadro gastrointestinal de naturaleza inespecífica acompañado de un cuadro respiratorio caracterizado por coriza y catarro. Usualmente este cuadro se acompaña de una polineuropatía mixta, principalmente sensitiva, que suele comenzar por los miembros inferiores. Esta neuropatía es simétrica y suele empezar entre 5 y 10 días después la ingesta y puede persistir durante semanas. El primer síntoma suele ser dolor en los dedos de las manos y los pies. En casos severos de intoxicación el cuadro clínico puede debutar con una neuralgia del trigémino. Posteriormente aparece la debilidad, inicialmente distal en manos y pies, pero que puede ascender hasta comprometer los músculos del tronco y la respiración; los reflejos osteotendinosos generalmente están conservados. La recuperación usualmente es lenta y puede tardar de meses a años, siendo esperable que persistan secuelas motoras y sensitivas. Los efectos sobre el sistema nervioso central pueden incluir mareo, confusión, psicosis orgánica, paranoia, alucinaciones. Cuando la dosis es lo suficientemente importante estos signos y síntomas pueden presentarse en menos de 24 horas, durante la fase aguda, y culminar con la muerte del paciente. Resulta interesante observar que el arsénico interfiere con los procesos dependientes de la enzima piruvato-deshidrogenasa, que

a su vez depende de tiamina para su adecuado funcionamiento. Se ha propuesto que esta sería la explicación de por qué la intoxicación por arsénico resulta más severa en sujetos con diagnóstico de alcoholismo. Este metal también interfiere con diferentes etapas de la glicolisis y, en tal sentido, desacopla la fosforilación oxidativa. Puede decirse que el arsénico interfiere con el metabolismo energético celular, especialmente en el pericarión de la neurona lo que a su vez podría explicar la degeneración axonal que se describió arriba. Este daño axonal puede llegar a comprometer la motoneurona tal y como se ha descrito para los otros metales; esta es la explicación de por qué algunos de estos pacientes pueden cursar con signos de motoneurona superior, como el signo de Babinski.

Lo más característico de la intoxicación crónica por arsénico es el compromiso cutáneo, que se caracteriza por: 1)- Espesamiento córneo palmo-plantar (queratodermia) que suele ser punteada a manera de verrugas. 2)- Aumento del pigmento melánico de la piel (melanodermia) que puede tener aspecto reticulado difuso o punteado. Esta piel con altas concentraciones de arsénico tiene una alta predisposición a desarrollar cáncer. Los pacientes intoxicados con arsénico también presentan mayor incidencia de cáncer pulmonar, laríngeo y digestivo.

Además de los efectos carcinogénicos se han informado también efectos mutagénicos y teratogénicos que pueden manifestarse como abortos espontáneos, muerte fetal y malformaciones de diversa índole. Algunos autores piensan que las lesiones genéticas desencadenadas por este tóxico podrían heredarse por varias generaciones, sin que se haya establecido hasta la fecha un patrón específico para ello.

En el paciente crónico también pueden observarse las “*Estrías de Mess*” que corresponden a unas líneas cutáneas blancas por depósito de arsénico y que pueden aparecer hasta seis semanas después de una exposición importante.

Tratamiento de la intoxicación por arsénico

- Medidas generales ante el paciente intoxicado(en el cuadro agudo).
- **Reposición adecuada de líquidos y electrolitos:** Debe brindarse especial atención al volumen intravascular ya que, como se comentó arriba, una de las complicaciones de esta intoxicación es el shock hipovolémico.
- **Dopamina:** entre 5-10mcgr/Kgr/hora si la hipovolemia lo amerita por compromiso hemodinámico importante.
- **Quelación con BAL:** a las dosis explicadas al inicio de este capítulo. Algunos autores proponen un tratamiento mixto con penicilamina. En la intoxicación crónica podría ensayarse solamente penicilamina por vía oral a las dosis habituales para facilitar el manejo ambulatorio del paciente.
- **Hemodiálisis:** se propone para la intoxicación aguda con compromiso de la función renal, para facilitar así la eliminación del complejo quelante-metal.
- **Manejo de la Neuropatía Periférica:** con medicamentos como antidepresivos tricíclicos (especialmente amitriptilina e imipramina) y antiepilépticos como la carbamazepina, oxcarbacepina y gabapentin.
- Manejo sintomático y de las complicaciones: según criterio médico.

Neurotoxicidad por oro

Las sales de oro, especialmente el aurotiomalato de sodio, se utilizan exclusivamente en el tratamiento de la artritis reumatoidea. Esto ha dificultado definir adecuadamente la neuropatía por oro puesto que esta enfermedad puede también cursar con neuropatía periférica lo que puede originar signos y síntomas superpuestos que logran confundir al clínico. Los primeros síntomas, consistentes en parestesias distales en las extremidades, pueden aparecer incluso después de la administración de la primera inyección del medicamento. Posteriormente aparece una debilidad proximal y simétrica acompañada de sensación de quemazón y calor facial. El cuadro progresa rápidamente en días o semanas y puede llegar a cursar con pie caído bilateral y tetraparesia. De acuerdo con varios autores una de las mejores formas para determinar que la neuropatía es por el oro y no por la artritis reumatoidea consiste en la remisión del cuadro neurológico al suspender el medicamento o implementar la quelación. En la neuropatía asociada con la artritis reumatoidea esto sería poco probable considerando su etiología angiopática. Se ha descrito la presencia de mioquimias y disautonomía en estos pacientes; se ha descrito aumento de las proteínas en el líquido cefalorraquídeo en estos casos. La patología muestra compromiso tanto axonal como desmielinizante de los nervios comprometidos. Algunos de estos pacientes han desarrollado un cuadro clínico compatible con una polineuropatía desmielinizante aguda, de curso monofásico; no hay consenso en la literatura a cerca de si esta última correspondería más al medicamento o a la enfermedad de base, mediante un fenómeno inmunológico asociado. El tratamiento consiste en suspender el tratamiento con oro y, de acuerdo con el criterio del médico tratante, quelación con BAL.

Neurotoxicidad por platino

Al igual que ocurre con los metales que se han comentado arriba, el platino también ha tenido su papel en la farmacopea, aún en nuestros días. Este metal hace parte de la fórmula de algunos fármacos que se utilizan especialmente para el tratamiento del cáncer; se ha descrito polineuropatía asociada con el uso de este medicamento. El cuadro se instaura con parestesias distales en las extremidades que progresa rápidamente a pérdida de la sensibilidad en todas sus modalidades. Los síntomas aparecen entre la primera y séptima dosis de cisplatino y progresan de manera insidiosa durante varias semanas. El compromiso motor y autonómico resulta exótico y el pronóstico una vez suspendida la medicación es incierto.

Neurotoxicidad por manganeso.

El manganeso es un metal ampliamente utilizado en la industria, especialmente en la fabricación de acero, aluminio y magnesio. También se utiliza en la fabricación de baterías y la producción de hidroquinona. Algunos derivados del manganeso también se utilizan como aditivos para diversos tipos de combustible. El cuadro

clínico neurológico más frecuentemente observado se conoce como encefalopatía por manganeso y se deriva de la exposición crónica. Rodier describió las diferentes fases de esta encefalopatía, a saber: a)- Fase prodrómica: la persona se torna hiperactiva y con comportamiento social inapropiado y afecto fluctuante; b)- compromiso de los ganglios basales y que se caracteriza especialmente por parkinsonismo, muy difícil de diferenciar semiológicamente de la enfermedad de Parkinson idiopático. El SPECT con glucosa se constituye en el método diagnóstico ideal para establecer este diagnóstico diferencial ya que, en el caso del Parkinson idiopático, va a resultar normal mientras que en el parkinsonismo inducido por manganeso, va a mostrar hipocaptación de la glucosa en algunas áreas del cerebro; c)- Exacerbación del parkinsonismo, especialmente del temblor y la rigidez. El tiempo estimado de exposición para que se generen los síndromes neurotóxicos oscila entre 1 y 10 años, lo que en el concepto de los autores sugiere que la idiosincrasia del individuo juega un papel protagónico. Algunos autores han descrito que la neurotoxicidad por manganeso se potencia con el consumo de alcohol y enfermedades de base como neurolúes, malaria, tuberculosis y deficiencia de vitaminas. Los hallazgos neuropatológicos observados en pacientes fallecidos con diagnóstico de encefalopatía por manganeso incluyen degeneración neuronal de la corteza cerebral, ganglios basales (especialmente del globo pálido) y cerebelo.

Neurotoxicidad por bismuto

El bismuto se emplea farmacológicamente para el manejo de algunas enfermedades crónicas de colon y el intestino delgado. La encefalopatía por bismuto tiene como pródromos depresión, ansiedad, irritabilidad y temblor; estos pródromos pueden permanecer durante semanas a meses antes de que se evidencie algún otro tipo de compromiso clínico. Se ha descrito un deterioro súbito en este sentido, sin previo aviso, después de muchos años de exposición. En el concepto de los autores este hecho destaca la importancia de un adecuado programa de seguridad industrial que permita detectar a tiempo al trabajador expuesto con el fin de que sea retirado o reubicado antes de que el cuadro sea irreversible. En la tomografía axial computarizada pueden observarse hiperdensidades en la sustancia gris (corteza, ganglios basales y cerebelo).

Neurotoxicidad por organotinas

Las organotinas son utilizadas como rodenticidas y plaguicidas. En los trabajadores expuestos a ellas se ha observado trastorno del comportamiento y cuadros severos de depresión que pueden persistir por días a semanas - de acuerdo con algunas series - hasta 9 a 34 meses después de haber cesado la exposición. No existe un consenso en la actualidad a cerca de si estas manifestaciones neurológicas son consecuencia directa de la acción del tóxico o corresponden a otras circunstancias como estrés postraumático después de la exposición; o exacerbación de algunos rasgos premórbidos de la personalidad como consecuencia de la exposición al tóxico. En algunas series se ha documentado que estos

trabajadores también pueden quejarse de trastornos del sueño, fatiga y disminución de la libido.

En la Tabla 1 se resumen los usos más frecuentes de los metales, sus hallazgos clínicos más relevantes y su agente quelante de elección.

Tabla 1. Resumen de los usos más frecuentes de los metales pesados, sus hallazgos clínicos más relevantes y su agente quelante de elección.

Metal	Usos	Sintomatología	Quelante de elección
<p><i>Mercurio</i></p>	<p><i>Fulminantes para explosivos; pinturas marinas, lámparas de rayos ultravioletas, termostato, elementos de precisión, pilas eléctricas, pirograbado.</i></p> <p><i>Extracción de plata y oro. Odontología. Industria del Petróleo.</i></p>	<p>Intoxicación Aguda: <i>Astenia, adinamia, anorexia, artralgias, fiebre. Irritación gastrointestinal, síndrome cutáneo.</i></p> <p>Intoxicación Crónica: <i>Trastornos del comportamiento, síndrome cerebeloso, síndrome de motoneurona. Estomatitis, temblor, eretismo, cardiotoxicidad, neurotoxicidad y mercurialentis.</i></p>	<p>BAL de 3-5mgr/Kgr/día, por vía intramuscular.</p>
<p><i>Plomo</i></p>	<p><i>Fabricación de acueductos, cables para telefonía, soldadura, impresión, municiones, juguetes, protección de los rayos-x; curado del caucho, pinturas y anticorrosivos, cerámica y vidrios, acumuladores eléctricos y radiadores; antidetonante para gasolina.</i></p>	<p>Intoxicación Aguda: <i>Irritación gastrointestinal, sabor metálico, dolor abdominal, oliguria, encefalopatía.</i></p> <p>Saturnismo: <i>Inicialmente asintomático. Posteriormente compromiso multisistémico. Impotencia sexual y Frigidez.</i></p>	<p>CaNa2-EDTA: 50mgr/Kgr/día IV. Por 48 horas; descanso 48 horas y se repite el ciclo una vez más.</p>
<p><i>Talio</i></p> <p><i>Arsénico</i></p>	<p><i>Fabricación de vidrios y cristales; fabricación de lentes, prismas y espectrofotómetros; tintas y fuegos artificiales; fungicida y rodenticida doméstico.</i></p> <p><i>Como herbicida y Fungicida. Puede encontrarse en agua y alimentos en concentraciones bajas.</i></p>	<p><i>Síndrome gastrointestinal, fase asintomática, síndrome gripal, síndrome dermatológico, síndrome neurológico, nefritis tálca. En casos crónicos: compromiso cardiovascular.</i></p> <p>Intoxicación Aguda: <i>Cuadro gastrointestinal con diarrea profusa; hipotensión severa, encefalopatía y neuropatía.</i></p> <p>Intoxicación Crónica: <i>Cuadro gastrointestinal, coriza y catarro; queratodermia y melanodermia; carcinogénesis; estrias de Mess.</i></p>	<p>BAL de 3-5mgr/Kgr/día, por vía intramuscular.</p> <p>Penicilamina: 20mgr/Kgr/día.</p> <p>BAL de 3-5mgr/Kgr/día, por vía intramuscular, en el paciente agudo.</p> <p>Penicilamina: 20mgr/Kgr/día, en el paciente crónico.</p>

Bibliografía

- **Goldfrank's LR, Flomenbaum NE, Lewin LA.** Toxicologic Emergencies. 5th Edition. Appleton and Lange. California, 1.994.
- **Takeushi, T.** Neuropathology of Minamata disease in Kumamoto: Specially at the chronic stage. In Roizin, L., Shiraki, H., and Grcevik, N(eds): Neurotoxicology. New York, Raven Press, 1977: 235.
- **Friberg L, Norberg, GF.** Inorganic mercury -relation between exposure and effects. In Friberg, L., and Vostal, J.(eds.): mercury in environment. Cleveland, CRC Press, 1.972: 113.
- **Ross AT.** Mercuric polineuropathy with albuminocytologic dissociation and eosinophilia. *JAMA* 1964: 188:830.
- **Swaiman KF, Flagler DG.** Penicillamine therapy of the Guillain-Barré Syndrome caused by mercury poisoning. *Neurology*, 1971: 21:456.
- **Takeushi T, Eto K.** Pathology and pathogenesis of Minamata disease. In Tsubaki, T., and Irukayama, K(eds.): Minamata Disease: methylmercury poisoning in Minamata and Nigata, Japan. Amsterdam, Kodansha and Elsevier, 1.977: 103.
- **Somjen GG, Herman SP, Klein R, et al.** The uptake of methyl-mercury in different tissues related to its neurotoxic effects. *J. Pharmacol. Exp. Ther* 1973: 187:602.
- **Somjen GG, Herman SP, Klein R.** Electrophysiology of methyl mercury poisoning. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973;180:579.
- **Windebank AJ.** Specific inhibition of myelination by lead in vitro; comparison with arsenic, thallium, and mercury. *Exp Neurol* 1986;94(1): 203.
- **Gossel TA, Bricker JD.** Principles of Clinical Toxicology. Third Edition. Raven Press, New York. 1.994.
- **LaDou J.** Occupational Medicine. Appleton and Lange. Prentice Hall International Inc. USA. 1.990.
- **Leikin JB, Paloucek FB.** Poissoning & Toxicology Handbook. Second Edition. Lexi-comp Inc.Hudson, Ohio. 1.997.
- **Uribe Granja MG.** Guías de Atención Integral en enfermedades profesionales: Plomo. Ministerio de Salud: Dirección General de Promoción y Prevención: Subdirección de Acciones Prioritarias en Salud, 1.997.
- **Quer Brossa S.** Toxicología Industrial. Salvat Editores S.A., Barcelona (España). 1.983.
- **Carmona La Rosa G.** Manual de Toxicología Pediátrica. Segunda Edición. Alfa Impresores. Caracas, Venezuela. 1.993: 284-291.
- **Córdoba P. Darío.** Toxicología. Cuarta Edición. L.Vieco e Hijas, Medellín (Colombia). 1.996:185-228.
- **Adams Raymond, Víctor Maurice.** Principales de Neurology. Fifth edition. 1995. International edition. p; 920-967
- Society of Toxicology. The Toxicologist. Volume 30, No. 1 Part 2, March 96.
- **Seto DS.** Lead neuropathy in child. *Am. J. Dis. Child*, 1964:107:337.
- **Ohnishi A, Dyck PJ.** Retardation of Schwann cell division and axonal regrowth following nerv crush in experimental lead nouropathy. *Ann Neurol* 1981: 10:469.
- **Howson CP, Hernández-Avila M, Rall DP.** El Plomo en América. Instituto Nacional de Salud Pública de México e Instituto de Medicina de los Estados Unidos de América. 1.996.
- **Conde JV.** Guías de Atención Integral en enfermedades profesionales: Mercurio
- Ministerio de Salud: Dirección General de Promoción y Prevención: Subdirección de Acciones Prioritarias en Salud, 1.997.
- **Uribe González Camilo.** Manual de Toxicología Clínica. Primera Edición. Editorial Temis. Santa Fe de Bogotá, D.C. 1.989.
- **Uribe Granja Manuel G.** Complicaciones Neurológicas de las Intoxicaciones Agudas. Trabajo de Ascenso a Residente III de Neurología Clínica: Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Facultad de Medicina (Hospital de San José). 1.993. Biblioteca de la Facultad de Medicina.
- **Munch JC.** Thallotoxicosis. *JAMA* 102: 1.929, 1934.
- **Cavanagh JB, Fuller NH, Johnson HRM, Rudge P.** The effects of thallium salts with particular reference to the nervous system changes. *QJMed* 1974;43:293.
- **Grossman H.** Thallotoxicosis: report of a case and a review. *Pediatrics*, 1955;16:868.
- **Reed D, Crawley J, Faro SN, et al.** Thallotoxicosis: acute manifestations and sequelae. *JAMA* 1963;183:516.
- **Spencer PS, Peterson ER, Madrid R, Raine CS.** Effects of thallium salts on neuronal mitochondria in organotypic cord-ganglia-muscle combination cultures. *J Cell Biol* 1973;58:79.
- **Le Qesne PM, McLeod JG.** Perpheral neuropathy following a single exposure to arsenic. *J Neurol Sci* 1977;32:437.
- **Cobb S, Coggeshall HC.** Neuritis. *JAMA* 1934;103: 1608.
- **Dyck PJ, Conn DL, Okasaki H.** necrotizing angiopathic neuropathy: three-dimensional morphology of fiber degeneration related to sites of occluded vessels. *Mayo Clinic Proc* 1972;47: 461.
- **Gilg G, Vraa-Jensen G.** Histological examination of the central nervous system after gold treatment. *Acta Psychiat Neurol Scand* 1958;33:174.
- **Meyer M, Haecki M, Ziegler W, et al.** Autonomic dysfunction and myokymia in gold neuropathy. In Canal, N., and Pozza, G.(eds.): Peripheral neuropathies. Proceedings of the international symposium of peripheral neuropathy, Milan, 1.978. Amsterdam Elsevier/North-Holland, 1.978:475.
- **Katrak SM, Pollock M O' brien CP, et al.** Clinical and morphological features of gold neuropathy. *Brain* 1980;103: 671.
- **Maroni M, Marco C.** Biological monitoring of neurotoxic compounds. In Bleecker, M. Occupational Neurology and Clinical Neurotoxicology. Williams and Wilkins, Baltimore. 1994:43.
- **Lauwerys R.** Biological criteria for selected industrial toxic chemicals: a review. *Scand. J Work Environ Health* 1975; 11:139-172.
- **Michael R, Trimble Ennapadam S, Krishnamoorthy.** The role of toxins in disorders of mood and affect. In: Albers, J.W., Barrent, S., (eds.): Neurologic Cli-

- nics: *Clinical Neurobehavioral Toxicology*, 2000; 18: 649-664.
- **Buge A, Supino-Viterbo V, Rancurel G, et al.** Epileptic phenomena in bismuth toxic encephalopathy. *J Neurol Neurosurg. and Psychiat* 1981;44:62-67.
 - **Matsumoto H, Takeushi T.** Fetal Minamata disease: a neurological study of two cases of intrauterine intoxication by a methylmercury compound. *J Neuropath Exp Neurol* 1965;24: 563-574.
 - **Ami-Zaki L, El-Hassani SB, Mageed MA, Clarkson TW, Doherty RA, Greenwood KR.** Studies of infants postnatally exposed to methylmercury. *J Pediatr* 1974;85: 81-84.
 - **Uribe MG, Trillos D.** Neurotoxicidad por Metales Pesados. En: Uribe, M.G. (ed.) *Neurotoxicología* (Asociación Colombiana de Neurología). Exlibris Editores S.A. Bogotá, D.C. 2001:97-116.

