

NÚMERO MONOGRAFICO



MONOGRAFICO
REVISTA GALLEGA DE PSIQUIATRIA
Y NEUROCIENCIAS



Trastornos Psiquiátricos por
Metales y Agentes Neurotóxicos
Exógenos

Santiago Agra Romero

GALICIA 2001

NÚMERO MONOGRÁFICO

MONOGRAFICO - REVISTA GALLEGA DE PSIQUIATRIA Y NEUROCIENCIAS

Edita: Asociación Gallega de Psiquiatría
Dirección y Redacción: José Ramón Martínez Villamarín
José Manuel Olivares Diez
Avelina Pérez Bravo

La Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias se publica por la Asociación Gallega de Psiquiatría. Todas las publicaciones incluyendo manuscritos para publicación, han de ser remitidos a los editores, Apdo. de Correos nº 8, Vigo (Pontevedra). Los números atrasados, así como las peticiones de suscripción, pueden pedirse a dicho apartado. La publicación de la Revista tendrá carácter semestral, además de un número monográfico anual.

El material publicado de la Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias no refleja directamente los puntos de vista de los editores.

Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias

Revista de la Asociación Gallega de Psiquiatría

Marzo 2001



Monográfico

Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias

Boletín Oficial de la Asociación Gallega de Psiquiatría

Edita: La Asociación Gallega de Psiquiatría

Comité de Dirección y Redacción

José Ramón **Martínez Villamarín**, José Manuel **Olivares Diez** y Avelina **Pérez Bravo**

Consejo Editorial

Acuña Castroviejo, José - SANTIAGO DE COMPOSTELA
Alamo, Cecilio - ALCALA DE HENARES
Alvarez Martínez, - Enrique - BARCELONA
Ayuso Gutiérrez, José - LUIS - MADRID
Baca Baldomero, Enrique - MADRID
Ballesteros Alcalde, Carmen - VALLADOLID
Ballús Pascual, Carlos - BARCELONA
Barcía Salorio, Demetrio - MURCIA
Bassols, Ramón - BARCELONA
Bermejo, Félix - MADRID
Bernardo Arroyo, Miguel - BARCELONA
Berrios, Germán - E. CAMBRIDGE (UK)
Bobes García, Julio - OVIEDO
Bousoño García, Manuel - OVIEDO
Bulbena Vilarasa, Antonio - BARCELONA
Carrasco, José Luis - SALAMANCA
Casais Martín, Leonardo - CADIZ
Casas Brugué, Miguel - BARCELONA
Cervera Enguíx, Salvador - PAMPLONA
Cirera Costa, Esteban - BARCELONA
Colodrón, Antonio - MADRID
Concheiro Carro, Luis - SANTIAGO DE COMPOSTELA
Conde López, Valentín - VALLADOLID
Cuenca Fernández, Eduardo - ALCALA DE HENARES
Cuesta Zurita, Manuel - PAMPLONA
Chinchilla Moreno, Alfonso - MADRID
de la Gándara Martín, Jesús - BURGOS
Dourdil Pérez, Federico - ZARAGOZA
Eguiluz Urruchurto, Iñaki - BILBAO
Fernández Rodríguez, José María - VIGO
Franch Valverde, Juan - VALLADOLID
Galana Ceta, Manuel - MURCIA
Gastó Ferrer, Cristobal - BARCELONA
Gibert Rahola, Juan - CADIZ
Giner Ubago, José - SEVILLA
Gómez Alonso, Juan - VIGO
González Monclús, Enrique - BARCELONA
González de Chaves, Manuel - MADRID
Gracia Marco, Ramón - LA LAGUNA

Guerrero Torre, José - SEVILLA
Guimón Ugartechea, José - GINEBRA (SUIZA)
Gurpegui Fernández de Longoria, Manuel - GRANADA
Gutiérrez Fraile, Miguel - VITORIA
Leal Cercós, Carmen - VALENCIA
Lieberman, Paul - E. CALIFORNIA (USA)
Llorca Ramón, Ginés - SALAMANCA
Lobo Satue, Antonio - ZARAGOZA
López Ibor, Juan José - MADRID
Luque Luque, Rogelio - CORDOBA
Martínez-Feduchi, Luis - BARCELONA
Massana Ronquillo, Joan - BARCELONA
Medina León, Antonio - CORDOBA
Micó, Juan Antonio - CADIZ
Montejo, Angel Luis - SALAMANCA
Morcillo Moreno, Lucio - MURCIA
Navarro, Carmen - VIGO
Noya García, Manuel - SANTIAGO DE COMPOSTELA
Obiols Llandarich, Joan - BARCELONA
Ortega-Monasterio, Leopoldo - BARCELONA
Otero Camprubí, Aurora - BARCELONA
Palomo Alvarez, Tomás - MADRID
Peralta, Victor - PAMPLONA
Quemada, Ignacio - BILBAO
Ríos Rial, Berta - MADRID
Roca Benassar, Miguel - PALMA DE MALLORCA
Rodríguez López, Antonio - SANTIAGO DE COMPOSTELA
Rojas Marcos, Luis - NUEVA YORK (USA)
Rosel Soria, Pilar - BARCELONA
Rubio Sánchez, José Luis - VALLADOLID
Ruiz Fernández, Eulalia - MURCIA
Sáiz Ruiz, Jerónimo - MADRID
Sala José, María - ZARAGOZA
Salvador Carulla, Luis - CADIZ
Sanchez Planell, Lluís - BADALONA
Toro Trallero, José - BARCELONA
Valdés Miyar, Manuel - BARCELONA
Vallejo Ruiloba, Julio - BARCELONA
Valls, José - CORDOBA
Villagrán Moreno, José María - CADIZ

Marzo 2001



Monográfico

Trastornos Psiquiátricos por metales y Agentes Neurotóxicos Exógenos



Indice

Prólogo.....	5
Trastornos Psiquiátricos por Metales y Agentes Neurotóxicos Exógenos	7
Primera Parte: Metales. Los Metales en el Cuerpo Humano	11
• Aluminio	21
• Bismuto	24
• Cobre.....	28
• Magnesio.....	33
• Manganeso.....	36
• Mercurio.....	40
• Plomo	44
• Rubidio.....	50
• Selenio	53
• Talio.....	56
• Telurio	59
• Vanadio	60
• Zinc.....	63
Segunda Parte: Agentes Neurotóxicos Exógenos.....	67
• Monóxido de Carbono	67
• Gasolina y otros derivados del Petroleo.....	68
• Gases, Disolventes y sus vapores.....	69
• Insecticidas	73
Tercera Parte.....	75
• Diagnóstico General	77
• Diagnóstico Diferencial.....	77
• Prevención	108



Prólogo

En Psiquiatría, quizá como en ninguna otra especialidad médica, el debate acerca de la causalidad de las enfermedades es muy intenso. Esto es debido, en parte, a nuestra falta de conocimiento de la etiología de la mayoría de los trastornos mentales, pero también, en gran medida, al hecho de que las enfermedades psiquiátricas se derivan de la acción conjunta de varios factores causales.

Es sorprendente, por ello, que en una civilización cada vez más inmersa en la utilización de múltiples sustancias químicas, la participación de éstas en la causalidad de diversos procesos patológicos haya sido, en general, infravalorada con respecto a otros agentes etiológicos. Todavía, si cabe, esta infravaloración ha sido más manifiesta en el ámbito de la Psiquiatría, cuyas enfermedades, como acabamos de manifestar, se caracterizan por un difícil diagnóstico etiológico. El espectacular avance de la Biología Molecular, con su atrayente búsqueda de las bases biológicas de las enfermedades, incluidas por supuesto las mentales, disminuirá muy probablemente, en el futuro, el ya escaso interés mostrado hasta el momento por las sustancias químicas exógenas como agentes de morbilidad neuropsiquiátrica.

Los efectos neurotóxicos de tales sustancias no son, sin embargo, en modo alguno infrecuentes y se manifiestan a varios niveles de la organización neurobiológica desde el molecular al conductual. Por otra parte, en Toxicología Experimental se investiga, cada vez más, sobre los efectos neurotóxicos a nivel molecular, celular y tisular. No obstante, las aportaciones a esta clase de patología desde la vertiente clínica son escasas y fundamentalmente de carácter anatomopatológico y clínico neurológico. Por ello, los trabajos como el que motiva esta presentación son desde luego interesantes, no solo por su aportación sistematizadora sino también por lo que significan de llamada de atención hacia un problema poco estudiado habitualmente en la clínica psiquiátrica. El autor, médico-psiquiatra con una dilatada experiencia clínica, es pues la persona idónea para abordar este aspecto de la Neurotoxicología.

En su revisión trata de un modo muy completo los metales. Estos, de hecho, son los tóxicos más antiguos conocidos por los seres humanos y se sabe que con anterioridad al año 500 A. D. las sales inorgánicas de mercurio, plomo, arsénico y cadmio fueron utilizadas como medicamentos o venenos. Aunque los metales son tóxicos sistémicos, algunos, cuando los seres humanos están sometidos a bajas concentraciones de los mismos de un modo prolongado, inducen características disfunciones neurológicas y psíquicas. Pero también la consideración de los metales, en tanto que elementos esenciales en algunos procesos bioquímicos y sin connotaciones toxicológicas, puede representar una vía de acceso a la comprensión de la génesis de ciertos procesos patológicos mentales, enfoque que el autor tampoco descuida en su trabajo.

El estudio de los efectos neurotóxicos no queda limitado a los metales y el autor lo amplía a otras sustancias de naturaleza orgánica que constituyen contaminantes habituales de nuestro medio y que tienen un amplio uso industrial o agrícola, como los hidrocarburos y los insecticidas.

El estudio pormenorizado de las diversos tóxicos se concluye con un apartado de diagnóstico general, que va a permitir a los psiquiatras disponer de un esquema para orientar su actuación en caso de sospecha de un posible origen tóxico de las dolencias del paciente.

La revisión efectuada suministra, de un modo claro y sistemático, una notable cantidad de información cuya lectura ha de favorecer, sin duda, el diagnóstico etiológico de ciertos trastornos psíquicos

que pueden llegar a la consideración del psiquiatra, bien directamente o por intermedio de los servicios de Medicina Interna, y en consecuencia posibilitar un correcto tratamiento de los mismos. Por todo ello, debemos agradecer al Dr. Santiago Agra Romero su estimable esfuerzo y felicitarle por el trabajo realizado.

Santiago de Compostela, Mayo de 2000

**Prof. Luis Concheiro. Catedrático de
Medicina Legal de la Universidad de
Santiago de Compostela.**

Trastornos Psiquiátricos por Metales y Agentes Neurotóxicos Exógenos

Santiago Agra Romero

Médico Psiquiatra. Unidade de Saúde Mental IV

Centro de Saúde de Conxo

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (A Coruña)

Introducción

La historia de los metales es la historia del origen del hombre y la historia de la civilización. Se cree que el primer protoplasma necesitó varios de ellos para poder constituirse: el zinc, para sintetizar proteínas (carbono, oxígeno, hidrógeno y nitrógeno); el cobre, para los procesos de oxidación; el hierro, para los procesos oxidación-reducción y posiblemente el manganeso para la división o reproducción celular. La evolución hacia organismos superiores y más complejos obligó a incorporar otros elementos como el boro, cobalto, molibdeno, cromo, vanadio, etc. Todos estos metales proceden del suelo, el aire y el agua y en el hombre se encuentran en forma de oligoelementos o «elementos traza». También decíamos que la historia de los metales es la historia de la civilización pues representa la lucha y el progreso del hombre para dominar y controlar la Naturaleza: a la «Edad de Piedra» le siguió la «Edad de los Metales», llamada así en referencia al descubrimiento del modo de trabajar y utilizar el metal; a su vez, la Edad de los Metales se subdividió en «edad de bronce» (aleación de cobre y estaño) y en «edad de hierro», dependiendo del metal predominante.

Desde la más remota antigüedad se ha intentado explicar el origen de la tierra y la formación de los metales; sumerios, caldeos y egipcios asimilaban cada metal a un determinado dios (plata/luna; oro/sol, etc) y así hasta siete metales, siete planetas y posteriormente siete días de la semana (Lunes/Luna/Plata; Martes/Marte/Hierro; Miércoles/Mercurio/Mercurio; Jueves/Júpiter/Estaño; Viernes/Venus/Cobre; Sábado/Saturno/Plomo; Domingo/Sol/Oro). En torno a 600 a. de c. los filósofos presocráticos propusieron las primeras hipótesis al atribuir el origen y la formación de la tierra, las rocas y los metales a la acción del aire, agua, vapor, calor, sequedad/humedad, etc. Aristóteles, en su obra «Meteorologica» opinaba que: «... los metales son el producto del hálito vaporoso y todos ellos son fundibles o dúctiles, por ejemplo, el hierro, el oro, el cobre y el plomo; todos ellos son producidos por la retención del hálito vaporoso, sobre todo dentro de las piedras, cuya sequedad los comprime y solidifica...».

Aparte de su significación histórica, los metales han tenido diferentes usos y aplicaciones: como ornamentos; como objetos de intercambio comercial (ya el profeta Ezequiel mencionó el plomo como una de las mercancías utilizadas por los mercaderes de Tarsis en sus transacciones comerciales); como herramientas y objetos de uso doméstico; como armas de guerra; como medicinas/venenos (sales de oro, de plata) e incluso como tabú: Frazer (1981) recoge la prohibición vigente en diferentes pueblos y civilizaciones de tocar al rey con algún objeto de hierro y también es sabido que los objetos de hierro no podían entrar en los templos griegos o que los judíos no usaron ninguna herramienta de hierro en la construcción del templo de Salomón. Por otra parte y hablando de reyes, recordar a Midas, rey de Frigia, quien convertía en oro todo lo que tocaba.

El saber aristotélico nos llegó transmitido a través de los árabes y así encontramos en el siglo VIII de nuestra era a un sabio árabe llamado Jabir Ibn Hayyan quien clasificaba los minerales en «espíritus» o sustancias volatilizables (azufre, arsénico, mercurio) y en «metales» o sustancias fusibles y maleables

(plomo, estaño, oro). Según este sabio: «...todos los metales están formados de sulfuro y mercurio sóficos... la formación de los diferentes metales se atribuye al hecho de que el sulfuro y el mercurio sóficos no siempre son puros y no siempre están unidos en la misma proporción. El oro, el más perfecto de los metales, solo se forma si los dos componentes sóficos son perfectamente puros y están combinados en el más completo y natural equilibrio.... se supone que los defectos en la pureza, especialmente si hay exceso de sulfuro, son la causa de la imperfección de los metales, resultando la formación de la plata, plomo, estaño o cobre.»

A través de los árabes desembocamos en la Edad Media en la que tiene lugar el máximo desarrollo de la alquimia, encarnada sobre todo por Paracelso (1493-1541) para quien «la alquimia es la ciencia que trata de la transmutación de los metales unos en otros; la alquimia es una ciencia y un arte capaz de obtener un polvo fermentador que transmuta los metales en oro y que sirve de remedio universal a todos los males naturales de los hombres, los animales y las plantas». Sin pretender entrar en el tema de la alquimia, señalar que la literatura sobre la transmutación de plomo en oro o plata es abundante e íntimamente ligada a ella se encuentran los esfuerzos por buscar un agente transmutador potente o universal: la piedra filosofal. Por otra parte, a Paracelso se debe una de las primeras descripciones del envenenamiento por mercurio.

Los metales han estado en la base de numerosos preparados de la farmacopea desde los siglos XVI y XVII y se han aplicado a diferentes afecciones; entre los primeros tenemos el acetato de plomo (contra las quemaduras, la erisipela y, en el caso de los flemones: «...medio escrúpulo de acetato de plomo líquido...»); los sulfatos de zinc y cobre así como el nitrato de plata contra el pterigion; «...astringentes como el acetato de plomo y el sulfato de zinc contra el estafiloma...»; para combatir el «humor gálico» se recomendaba «una píldora de seis granos de mercurio precipitado dulce durante nueve días alternos...», mientras que las «almendradas antigálicas», que contienen entre otras cosas doce granos de mercurio dulce precipitado «...son cuasi milagrosas para curar las gonorrhéas...»; también es conocida la utilización del oro y del mercurio en el tratamiento de la sífilis; la «mantequilla de plomo» contra las hemorragias; «...cuatro onzas de polvo subtilísimo de escoria de hierro...» para las obstrucciones; los «polveros hydróticos», que contienen oro diaforético, etc. La utilización de los metales con fines terapéuticos (metaloterapia) aparece vinculada también con Charcot, la histeria y el neomesmerismo.

La llegada de la Revolución Industrial supuso la utilización de los metales con fines industriales y la creación de nuevos agentes químicos, no siempre inocuos, de donde deriva el problema actual de la contaminación ambiental: el hombre a través de los procesos industriales ha alterado su distribución en la naturaleza sacándolos a la luz (extracción, elaboración, aplicaciones) para finalmente ocasionar nuevos problemas: la eliminación de los residuos, la exposición ambiental, la exposición industrial, la intoxicación laboral, la intoxicación accidental... Ejemplo de esto son los desastres de la bahía de Minamata, ocasionados por el vertido de mercurio; la mortal enfermedad de «itai-itai» ocasionada por el vertido de cadmio a los ríos y arrozales; las intoxicaciones colectivas de Guatemala e Irak debido al consumo de grano tratado con fungicidas derivados del mercurio, por no mencionar los efectos de accidentes nucleares tipo Chernobyl o la oleada de recién nacidos con anomalías dactilares detectada recientemente en las zonas industrializadas de Inglaterra. Para resaltar la trascendencia histórica que puede llegar a tener un problema de este tipo baste recordar que Nriagu (1983) ha aventurado la hipótesis de que la caída del Imperio Romano estuvo relacionada con el plomo: «Los romanos, por ejemplo, preservaban sus frutas y vegetales con sales de plomo, cocinaban en potas de plomo, y calmaban sus «dientes dulces» con el azúcar de plomo (saccharum saturni o acetato de plomo). Añadían

plomo a sus vinos para detener la fermentación posterior, para conferir color y sabor o para rebajar la acidez de un destilado imperfecto. Su agua era conducida por tuberías de plomo al mismo tiempo que eran muy populares y utilizados los cosméticos y medicamentos saturninos...Otras referencias indican que el envenenamiento por plomo fue el causante del fracaso reproductivo de la oligarquía dominante por su alta incidencia de esterilidad, por las tasas alarmantes de recién nacidos muertos y por la bien establecida incapacidad mental de la prole de los aristócratas.

Hoy en día la preocupación por la conservación del medio ambiente ha dejado de ser un patrimonio restringido y ha trascendido su proyección social como lo prueba el que han llegado a convertirse en términos de uso cotidiano la lluvia ácida, las mareas negras, el agujero de la capa de ozono, la ecología, el síndrome del edificio enfermo etc, e incluso materia de propaganda electoral. Dentro de nuestro terreno tampoco debe extrañarnos el tropezar con términos tales como «geopsicología» o «geopsicopatología» o que el mayor interés y la mayor sensibilización social hacia los temas ecológicos y medioambientales se acompañe de un incremento de los cuadros de tipo hipocondríaco o de tipo fóbico: metalofobia (fobia a los metales), ripofofia o rupofobia (fobia a la suciedad), misofobia (fobia al polvo) y, ¿por qué no? de lo que ya se denomina “fobia a la contaminación” o “fobia al medioambiente”.

Es en el marco de esta preocupación donde se ubica el presente trabajo: se hace una revisión actualizada de los principales cuadros clínicos ocasionados por metales y por otros agentes neurotóxicos exógenos cuyas descripciones apenas ocupan espacio en los textos de Psiquiatría. Se ha procurado seguir una sistemática en la exposición de cada metal o agente neurotóxico, aunque no siempre ha sido posible en virtud de la mayor o menor abundancia de datos relacionados con los mismos, lo que explica también la diferente extensión de cada capítulo. Por lo que respecta a los tóxicos industriales, nos encontramos todavía en época de expansión y desarrollo tanto en su fabricación como en sus aplicaciones, por lo que cabe esperar un mayor enriquecimiento de la clínica (es decir, un empeoramiento de la salud) dependiendo del ámbito de su utilización (doméstico, laboral, colectivo, etc).

Debido a las fuentes utilizadas, en algunas ocasiones no ha sido posible establecer con precisión alguno de los síntomas psiquiátricos. Señalar también la íntima relación sintomática neuro-psiquiátrica pues, como se verá, la mayor parte de los cuadros psiquiátricos se acompañan de una importante base neurológica.

Mencionar también que no todos los metales están presentes: uno de ellos, el litio, por ser el más conocido y por ser todavía objeto de numerosos trabajos y monografías; los otros, como el berilio, cadmio, cobalto, cromo, estaño, níquel, molibdeno, titanio, etc, por carecer de efecto conocido sobre el sistema nervioso central o por cursar con síntomas no psiquiátricos.

Bibliografía

1. Anónimo; Tesoro del pobre. Libro de oro o grandes secretos de medicina; copia facsímil año 1870; Librerías «París-Valencia», Valencia, 1995.
2. Bermejo Martínez, F; El Deterioro del Ambiente. Discurso Inaugural; Universidad de Santiago de Compostela, 1982.
3. Curbo Semmedo, J. Secretos médicos, y quirúrgicos; copia facsímil año 1730; Librerías «París-Valencia», Valencia, 1991.
4. Frazer, J.G.; La Rama Dorada. Magia y Religión; Fondo de Cultura Económica, México, 1981.
5. Lain Entralgo, P; Historia de la Medicina; Salvat Editores, S.A., Barcelona, 1990.
6. Mariel, P; Parcelso o el tormento del saber; EDAF, Madrid, 1976.
7. Nriagu, J.O.; Lead and Lead Poisoning in Antiquity; John Wiley & Sons, Inc., U.S.A., 1983.
8. Persinger, M.A.; Geopsychology and geopsychopathology: mental process and disorders associated with geochemical and geophysical factors; *Experientia*, 1987, 43/1 (92-104).

Correspondencia:

S. Agra Romero
Unidade de Saúde Mental IV
Centro de Saúde de Conxo
Rúa Ramón Baltar s/n;
15706 - Santiago (A Coruña)

Primera parte: Metales

Los metales en el cuerpo humano

1. Procedencia

En el cuerpo humano se encuentran presentes muchos elementos metálicos, unos en cantidades relativamente elevadas y otros solo detectables como «trazas» u oligoelementos, pero su presencia no debe resultar sorprendente si tenemos en cuenta su procedencia: los alimentos que consumimos tienen una cantidad variable de metales, lo que es reflejo de su distribución en el ambiente. Los suelos en los que crecen las plantas contienen metales que proceden de varias fuentes principalmente de las rocas de los que se forman, de los fertilizantes, lodos y otros materiales añadidos por el hombre. También pueden proceder de los procesos de extracción de los mismos y de actividades industriales, así como de otras fuentes de contaminación. El agua también contribuye a dispersarlos desde su fuente e influye en el grado de contaminación.

La cantidad existente de un metal en el suelo depende de la naturaleza de las rocas de las que se ha formado mientras que la distribución atmosférica de los metales y otros elementos es más el reflejo de la actividad industrial que de las estructuras geológicas. Las principales fuentes de contaminación atmosférica son: la quema de combustibles para producir energía; los tubos de escape de los vehículos y los gases residuales, polvo y calor de las instalaciones industriales (fábricas químicas, industria siderúrgica, fábricas de cemento y ladrillo, centrales eléctricas).

Las concentraciones de metales en aguas reflejan tanto la actividad industrial como la composición de las rocas y suelos que atraviesan. Además, el agua canalizada puede aumentar su contenido metálico dependiendo del tipo de tuberías y soldaduras empleadas: estudios recientes en USA han encontrado que las válvulas metálicas y los conectores son responsables de la contaminación del agua por plomo, cobre y zinc en las viviendas. Las principales fuentes de contaminación de las aguas son: los drenajes de terrenos agrícolas y de los vertederos de basuras; los derrames de petróleo e hidrocarburos («mareas negras») y los vertidos industriales.

El contenido de metales de los alimentos, tanto de origen animal como vegetal, depende de varios factores que van desde condiciones ambientales hasta métodos de producción y procesado de los mismos. Además existen algunos alimentos que pueden tener elevadas concentraciones de un determinado metal como es el caso del zinc en las ostras, que puede encontrarse en concentraciones de 1 hasta 1000 mg/kg o el níquel en carne, que puede variar desde 0 hasta 4.5 mg/kg. Por otra parte, el contenido de metal es diferente según las distintas partes del mismo.

El lugar de procedencia de los alimentos tiene también influencia en su contenido metálico debido a que existen grandes variaciones ambientales atribuidas principalmente a la composición del suelo. Los factores geográficos tienen considerable y a veces inesperada significación.

Finalmente, aunque se han encontrado muchos metales en el cuerpo humano solo un pequeño número de ellos son esenciales para la vida. Los metales esenciales se dividen en dos clases de acuerdo con las cantidades necesarias para el funcionamiento normal del organismo: los macronutrientes, como el calcio, potasio, sodio y magnesio, y los micronutrientes también llamados «elementos traza» u «oligoelementos» (Tablas 1 2 y 3). El déficit de alguno de estos tiene como consecuencia alteraciones bioquímicas celulares (Tabla 4) y la aparición de síntomas (Tablas 5 y 6).

Tabla 1. Clasificación de los metales en el cuerpo humano

Grupo	Meta	lg/70 kg
Macronutrientes esenciales	Calcio	1700
	Potasio	250
	Sodio	70
	Magnesio	42
Micronutrientes esenciales	Hierro	5
	Zinc	3
	Manganeso	<1
	Cobre	<1
	Molibdeno	<1
	Cobalto	1
	Cromo	<0.1
	Silicio	1
	Níquel	<0.1
	Selenio	<0.01
Metales posiblemente esenciales	Bario	<1
	Arsénico	<1
	Estroncio	<1
	Cadmio	<1
	Vanadio	<1
	Estaño	<1
Metales con función metabólica conocida	Plomo	<1
	Mercurio	<1
	Oro	<1
	Plata	<1
	Bismuto	<1
	Antimonio	<1
	Boro	<1
	Berilio	<1
	Litio	<1
	Galio	<1
	Titanio	<1
	Otros	<1

Tomado de Williams, D.R.; J.Intern. Metab. Dis.,1983, 6 Suppl. 1. 1-4.

Tabla 2. Algunos metales de utilidad terapéutica

Elemento	Sal	Utilidad Terapéutica
Mercurio	Cloruro, Yoduro, Salicilato, Oleato	Antiséptico, fumigante, desinfectante Antiparasitario
Indio	Radioactiva	Localización de tumores
Plomo	Acetato	Astringente tópico
Arsénico	Tartrato	Enf. nutricionales, de la piel, Leucemia Enf. Tropicales
Bismuto	Subcarbonato	Antiácido, protección gástrica

Tomado de Venugopal, B.; Luckey, T.D.; Chemical Toxicity of Metals and Metalloids; Plenum Press, New York, 1978.

Tabla 3. Necesidades diarias y niveles tóxicos

Metal	Necesidades/Día	Nivel Tóxico (sangre)
Aluminio	5 mg	200 mg/L
Bismuto	5 mg	50 - 100 mg/L
Cobre	2 - 5 mg	—
Magnesio	300 - 350 mg	20 mg/L
Manganeso	2.5 - 5 mg	100 mg/día
Mercurio	0.3 mg /semana	1.2 - 8.5 mg/m ³ (aire)
Plomo	30 - 100 mg	35 - 40 mg/100ml
Selenio	50 - 200 mg	1 mg
Talio	2 mg	0.8 - 1.0 g
Vanadio	0.01 - 0.03 mg	0.02 - 0.9 mg/L
Zinc	15 mg	1 mg/kg/día

Tabla 4. Funciones de los elementos traza y consecuencias de su ausencia

Metal	Constituyente de	Ocasiona
Cromo	Biosíntesis del factor tolerante de la glucosa	Diabetes tipo II
Cobalto	Cobalamina (cofactor de 4 enzimas)	Anemia. Detención de la síntesis de ácidos nucleicos
Cobre	Citocromooxidasa. Ceruloplasmina Oxidasa del a. Ascórbico Lisinoxidasa Tirosinasa Superóxidodismutasa Monoaminoxidasa	Bloqueo de la respiración Falta de transporte de cobre Trastorno de las reacciones redox Detención de la formación de cartilago Albinismo Destrucción celular por radicales superóxidos Falta de síntesis de neurotransmisores
Yodo	Tiroxina (T3, T4)	Diferenciación celular defectuosa Disfunciones múltiples; Bocio
Hierro	Citocromos Catalasa, Peroxidasa. Hemoglobina	Bloqueo de reacciones oxidativas; Bloqueo de la respiración celular y de la producción de energía Hemólisis; Peroxidación lipídica múltiple Anemia; no hay transporte de oxígeno
Manganeso	Arginasa Enzima málica, Piruvatocarboxilasa Superóxidodismutasa Xantinaoxidasa	Intoxicación amoniaca por síntesis imposible de urea Bloqueo del ciclo del ácido cítrico Destrucción de mitocondrias por radicales oxígeno Formación imposible de ácido úrico
Selenio	Glutationperoxidasa	Acumulación de lípidos peróxidos; hemólisis
Estaño	Gastrina (?)	Trastornos digestivos y del crecimiento
Zinc	Fosfatasa alcalina Alcoholdehidrogenasa. Anhidrasa carbónica Carboxipeptidasa Glutamatodehidrogenasa Lactatodehidrogenasa Superóxidodismutasa	Trastornos metabólicos Intoxicación alcohólica Acidosis Bloqueo de la síntesis de proteínas; infertilidad Parada de las reacciones de transmetilación Acumulación de lactato; acidosis en músculos Destrucción celular por radicales superóxidos

Tabla 5. Clínica del déficit y la intoxicación por metales esenciales

Metal	Déficit	Intoxicación
<i>Aluminio</i>		Encefalopatía dialítica Degeneración neuronal
<i>Bismuto</i>		Encefalopatía mioclónica
<i>Cobre</i>	Enferm. de Menkes	Enfermedad de Wilson
<i>Magnesio</i>	Alcoholismo Trastornos neurológicos	
<i>Manganeso</i>		Encefalopatía mangánica
<i>Mercurio</i>		Mercurialismo Micromercurialismo
<i>Plomo</i>		Saturnismo Encefalopatía Infantil
<i>Selenio</i>		Confusión
<i>Talio</i>		Encefalopatía
<i>Vanadio</i>		Depresión
<i>Zinc</i>	Psicosis. Deterioro Cognitivo	

Tabla 6. Algunos hallazgos de laboratorio relacionados con metales y tóxicos

Orina	Coproporfirinas	umentado	Plomo
	Acido aminolevulínico	umentado	Plomo
	Aminopectidasa	umentado	Mercurio
	Acido hipúrico	umentado	Tolueno
	Calcio	umentado	Magnesio
	Proteínas	umentado	Varios
Sangre	Aminolevulínico deshidrogenasa	disminuido	Plomo
	Aminopectidasa	umentado	Tricloroetileno
	Nitrógeno no proteico	umentado	Varios
Plasma	Protoporfirina eritrocitaria	umentado	Plomo
	Glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa	disminuido	Varios
	Aldolasa	umentado	CO
		disminuido	Cobre
	Ceruloplasmina	umentado	Cobre
	Aminotransferasa	umentado	Gasolina
	GOT	umentado	CO
	Leucinaminopectidasa	disminuido	Varios
	Monoaminoxidasas	disminuido	Mercurio/Plomo
	Calcio	disminuido	Magnesio

2. Toxicocinética

La toxicocinética de un elemento depende de su cinética de interacción del elemento en su forma no ionizada o como compuestos orgánicos con el organismo humano. El potencial carácter tóxico o toxicidad final dependen del resultado de esta interacción, en la cual tanto el elemento tóxico como el organismo con sus características anatomofisiológicas tienen influencia mutua. Los procesos toxicocinéticos son absorción, destino y excreción.

Absorción:

a. Vía oral: los metales ingeridos por vía oral a través de los alimentos y la bebida o por ingestión de polvo o suelo contaminados son absorbidos principalmente en el tracto intestinal. Los mecanismos de su absorción todavía no se conocen con exactitud, sin embargo se cree que se realizan por procesos de difusión según el gradiente de concentración entre el lumen intestinal, las células de la mucosa y la sangre. Una vez superada esta barrera se produce la unión con las proteínas del plasma y las células sanguíneas y su rápida difusión al organismo. Las tasas de absorción pueden variar de un metal a otro: según su forma química, según su liposolubilidad, según la dieta y según factores constitucionales (la edad, por ejemplo). La absorción de los metales también puede verse alterada por la presencia de otros componentes de la dieta que actúan como inhibidores de la misma y lo mismo sucede en sentido contrario (los agentes quelantes y los ácidos pueden acelerar la absorción). También pueden darse procesos de competición entre diferentes metales: el cobre y el hierro; el zinc con el selenio y el mercurio; el molibdeno con el cobre.

b. Vía respiratoria: los metales y los compuestos metálicos pueden ser inhalados en forma de vapor o en forma de partículas de diferente tamaño. Los metales transportados por los vapores alcanzan las vías aéreas inferiores y a través de los alveolos pasan a la sangre debido al proceso de intercambio de gases; se calcula que por este procedimiento se absorbe el 80% de los metales contenidos en los vapores.

El depósito de las partículas en aerosol inhaladas en las vías aéreas puede ocurrir por impacto, por sedimentación o por difusión. El impacto consiste en que las partículas en aerosol se depositan en las paredes de las vías aéreas debido a la corriente del aire en el interior de las mismas y tiene lugar sobre todo en la región nasofaríngea. La sedimentación gravitacional es un mecanismo importante para el depósito en los pequeños bronquios, bronquiolos y espacios alveolares, o sea, cuando las vías aéreas se estrechan y la corriente de aire es baja; la sedimentación es el mecanismo propio de las partículas con diámetro entre 1 y 5 mm. La difusión es el mecanismo de depósito para las partículas menores de 1 mm, el cual tiene lugar en los alveolos. Las partículas depositadas en los alveolos por sedimentación o por difusión pueden ser removidas y drenadas a la circulación linfática o bien pueden ser disueltas y pasar al torrente circulatorio. Las partículas depositadas por impacto, las de mayor diámetro, suelen ser expulsadas por el moco traqueobronquial.

c. Vía cutánea: la entrada a través de la piel puede tener lugar por vía transepidérmica o por vía pilosebácea en forma de partículas, gas, vapor o solución, pudiendo dar lugar a una reacción local o general dependiendo de varios factores: las propiedades fisicoquímicas de la sustancia, el disolvente utilizado, la concentración de la sustancia y la superficie cutánea; la integridad de los tegumentos, la temperatura, el grado de hidratación de la piel y su pH, el lugar de la piel, etc.

d. Vía ocular: determinadas sustancias, sobre todo las más lipofílicas y muy tóxicas, utilizan esta puerta de entrada y dependiendo de la cantidad producirán efectos sistémicos o no.

e. Otras vías: placentaria, parenteral (inyecciones intravenosas, intraperitoneales, subcutáneas, intramusculares, intrarraquídeas); prótesis metálicas.

Transporte y distribución:

Una vez absorbidos por cualquiera de las vías los metales pasan a la sangre y son distribuidos rápidamente por todo el cuerpo, ligados a las proteínas del plasma y a las células sanguíneas. La tasa de distribución en los tejidos de cada órgano está determinado por el flujo sanguíneo en ese órgano; los metales y las moléculas hidrófilas difunden principalmente a través de los poros acuosos de las paredes capilares y de las membranas celulares. La transferencia de metales entre los espacios intravascular, intersticial e intracelular depende, por tanto, de la «fracción de difusión», por ejemplo, la fracción no ligada a las células sanguíneas o a las proteínas.

El hígado y los riñones tienen una gran capacidad para captar metales, lo que puede estar relacionado con el hecho de que el flujo sanguíneo a través de ellos es muy elevado y a que sus vasos sanguíneos son fácilmente permeables a los iones y moléculas hidrófilas. Ambos órganos son los depósitos principales de plomo, cadmio y mercurio. Los huesos y los dientes almacenan, entre otros, bario, berilio, plomo y estroncio. Por lo que respecta a la barrera hematoencefálica, existen tres razones anatómicas y fisiológicas por las que los metales tienen una reducida capacidad para entrar en el sistema nervioso central: primera, las células endoteliales de los capilares del sistema nervioso central están excesivamente próximas, por lo que apenas existen poros entre ellas; segunda, los capilares del sistema nervioso central están ampliamente rodeados por la glía; tercera, el contenido proteínico del espacio intersticial es mucho menor que en otros órganos. Sin embargo, estos tres factores no siempre actúan como mecanismo protector contra los metales, pues algunos de ellos consiguen atravesarlo: son los compuestos metálicos liposolubles, a los que pertenecen el tetraetilplomo y el metilmercurio.

Transformación:

Simplemente mencionar cuales son los procesos generales de las modificaciones de los tóxicos en el organismo: oxidación, reducción, hidrólisis, desmetilación, metilación y conjugación. Recordar también que las transformaciones metabólicas de los tóxicos no son siempre reacciones de detoxificación pues a veces son los metabolitos resultantes los que presentan mayor capacidad tóxica.

Excreción:

No todos los metales consumidos son retenidos, algunos ingresan y son eliminados rápidamente por las heces; sin embargo, la mayoría son absorbidos y se excretan por el sudor, la orina, la bilis, la leche o la saliva. Otros, en cambio, se almacenan en el pelo, la piel o los dientes. Los metales inhalados así como el mercurio elemental pueden ser eliminados por vía respiratoria (expectoración y espiración).

3. Mecanismos de acción tóxica

En primer lugar, señalar que todavía no son conocidos los mecanismos de acción no solo de todos los tóxicos sino que incluso de alguno de ellos sólo se conoce parcialmente. Por otra parte, a esta dificultad se añade la derivada de la constante aparición de nuevos tóxicos, lo que ocasiona un notable perjuicio a la hora de elaborar planes de prevención y de tratamiento en la lucha contra estos agentes. Por lo general los metales suelen presentar mecanismos de acción tóxica asociados y, por otra parte, suelen afectar a más de un órgano o sistema. No existe unanimidad a la hora de clasificar los mecanismos de acción tóxica; una de las más utilizadas es la siguiente:

1. Genotoxicidad: es la que tiene lugar directamente sobre la estructura cromosómica de la célula (mutagénesis) y entonces hablamos de tóxicos ADN-reactivos, o sobre la expresión cromosómica

y entonces hablamos de tóxicos epigenéticos. A su vez, aquellos pueden subdividirse en: directos, si actúan directamente sobre el material genético, e indirectos, si precisan de una alteración previa de este último. Las formas en que la mutagénesis se produce pueden ser: por alteración de las bases cromosómicas; por sustitución de las bases; por adición de las mismas; por ruptura de la cadena; por falta de disyunción cromosómica o por inhubición o alteración de los mecanismos de reparación cromosómica.

2. **Alteración del metabolismo celular:** puede producirse de dos formas o bien por alteración de la permeabilidad de la membrana celular o bien por alteración de la actividad enzimática; esta última puede ser o bien por inhibición, cuando se produce competición por lugares específicos en los enzimas, o bien por inducción, cuando se provoca una mayor producción de los enzimas.
3. **Alteración de la estructura celular:** algunos metales alteran los constituyentes celulares o bien se intercambian con algunos de ellos ocasionando una alteración de sus funciones que puede determinar la muerte celular.
4. **Alteración de la homeostasis:** algunos metales pueden ocasionar alteración de los mecanismos que regulan la homeostasis por afectación de un determinado órgano o sistema. El ejemplo más claro es el que se produce con el sistema inmunitario: los metales no solo no participan del mismo como constituyentes sino que también pueden dar lugar a reacciones de hipersensibilidad e incluso de tipo inmunodepresor.

4. Factores modificadores de la acción tóxica

Simplemente mencionarlos: dosis y concentración; composición; vía de administración; biotransformación; excreción; estado de salud; edad; sexo; factores genéticos e idiosincrásicos; factores ambientales: ritmos circadianos, temperatura, presión atmosférica, dieta, factores ocupacionales.

5. Formas y tipos de Intoxicación

En general se distinguen tres formas de intoxicación según la rapidez de aparición, la gravedad y duración de los síntomas y la rapidez de la absorción de la sustancia tóxica.

- a. **Intoxicación aguda:** se caracteriza por una exposición de corta duración y absorción rápida del tóxico seguida de la rápida aparición de los síntomas con rápido desenlace: curación o muerte.
- b. **Intoxicación subaguda:** es la resultante de exposiciones múltiples y repetidas a lo largo de días o semanas.
- c. **Intoxicación crónica:** es la resultante de exposiciones frecuentes durante un largo periodo de tiempo.

Por lo que respecta a los tipos de intoxicación, tenemos:

- a. **Intoxicación local:** cuando la acción tóxica ocurre en el lugar de contacto (piel, ojos, boca, garganta, etc).
- b. **Intoxicación general o sistémica:** cuando la acción tóxica trasciende el lugar de contacto y ocasiona manifestaciones en los distintos órganos y sistemas.

6. Interacciones entre agentes tóxicos

No hay que olvidar que los agentes tóxicos actúan entre sí y, a su vez, la mayoría de las sustancias químicas poseen más de una acción tóxica. Dependiendo de a qué nivel se produce la interacción podemos encontrar: interacciones físicoquímicas, cuando la interacción tiene lugar sobre la propia

acción tóxica ya sea incrementándola (sinérgico) ya sea disminuyéndola (antagonismo); interacciones toxicodinámicas, cuando la interacción ocurre en los lugares de acción primaria de los tóxicos; interacciones toxicocinéticas: cuando la interacción tiene lugar en los mecanismos de absorción y de eliminación. Así tenemos que el déficit de hierro incrementa la absorción de cadmio, plomo y aluminio mientras que el plomo reemplaza al zinc en los enzimas hem y el cadmio reemplaza al zinc en la metalotioneína. El selenio protege contra la toxicidad del mercurio y el metilmercurio e interfiere la del cadmio y la del talio.

7. Toxicología Neuroconductual

a. Hipótesis explicativa:

Se denomina *Sensibilidad Química Múltiple* al conjunto de síntomas ocasionados por la exposición a agentes neurotóxicos medioambientales. Por lo que respecta al sistema nervioso central algunos autores han intentado delimitar un modelo de sensibilización neural que explique la presencia de determinados trastornos psiquiátricos en dicho fenómeno. Para efectuar dicha delimitación han recurrido a dos de los modelos experimentales ya existentes: por una parte, a la Sensibilización témporo-dependiente, que consiste en la progresiva y persistente amplificación de la respuesta conductual, neuroquímica, endocrina y/o inmunológica ante estímulos intermitentes repetidos a lo largo del tiempo; por otra parte, a la Actividad prolongada (kindling) límbica parcial, propuesto para la epilepsia y que consiste en la disminución progresiva y continua del umbral para provocar postdescargas eléctricas, que no crisis motoras, en ciertas estructuras cerebrales tales como la amígdala y el hipocampo.

Con respecto a la existencia del modelo de sensibilización neural existe controversia; por un lado, sus defensores han intentado demostrar que los casos de Sensibilidad química múltiple presentan aumento en las tasas de depresión, pánico, trastornos de ansiedad y trastornos por somatización; por otro lado, sus detractores afirman que tales incrementos resultan de la amplificación de síntomas psicógenos y de la atribución errónea de los síntomas psiquiátricos a los agentes neurotóxicos medioambientales y despachan el tema tachando a dicho fenómeno de «versión siglo XX de la histeria».

b. Localización:

Se ha visto que los agentes neurotóxicos exógenos o medioambientales poseen una especial afinidad lesiva hacia el hipocampo, lo que explica la frecuente aparición de trastornos de la memoria y del aprendizaje en dichas intoxicaciones. En opinión de Bell *et al* (1996), las vías dopaminérgicas del cerebro y el eje adreno-hipotálamo-hipofisario están involucrados con toda probabilidad en la Sensibilización témporo-dependiente; la sintomatología de la Sensibilidad Química Múltiple que implica participación del SNC incluye las regiones límbicas que reciben aferencias de ambas vías: olfatoria (olor) y trigeminal (irritación). Las regiones cerebrales límbicas y mesolímbicas se encuentran entre las más sensibilizadas por estímulos medioambientales repetidos e intermitentes.

Bibliografía

1. Bell, I.R.; White paper: neuropsychiatric aspects of sensitivity to low-level chemicals: a neural sensitization model; *Toxicol Ind Health*, 1994, 36/8 (610-612).
2. Bell, I.R.; SCHWARTZ, G.E.; BALDWIN, C.M.; HARDIN, E.E.; Neural sensitization and physiological markers in multiple chemical sensitivity; *Regul Toxicol Pharmacol*, 1996, 24/1, II (s39-s47).

-
3. De La Gándara Martín, J.J.; Kindling: del modelo experimental a la clínica psiquiátrica; ELLA, Madrid, 1993.
 4. Giannetti, L.M.; Contamination-phobia: Cognitive-behavioural psychotherapy and pharmacotherapy; *Rass Int Clin Ter*, 1992, 72/8 (360-366).
 5. Goyer, R.A.; Toxic and essential metal interactions; *Annu Rev Nutr*, 1997, 17/- (37-50).
 6. Ladrón de Guevara, J.; Moya Pueyo, V.; Toxicología Médica. Clínica y Laboral; Interamericana McGraw-Hill, Madrid, 1995.
 7. Stoltenburg-Didinger, G.; Neuropathology of the hippocampus and its susceptibility to neurotoxic insult; *Neurotoxicology*, 1994, 15/3 (445-450).
 8. Warren, H.V.; Geology, trace elements and health; *Soc Sci Med*, 1989, 29/8 (923-926).

Aluminio

Generalidades

Según datos correspondientes a 1982, se extrajeron cerca de 70 millones de toneladas de bauxita (con una riqueza del 45-60% de óxido de aluminio) de las que el 28% procedían de Guinea, el 20% de Australia, el 11% de Brasil y el 8% de Jamaica. Quiere esto decir que el aluminio, después del oxígeno y del silicio, es el elemento más abundante en la naturaleza. Los usos principales a los que se destina el aluminio son: envasado de productos, construcción de viviendas, material de transporte, industria eléctrica, bienes de consumo y fabricación de maquinaria. En medicina se utilizan derivados del aluminio como tratamiento antidiarreico y antiácido. El cuerpo de un adulto humano contiene unos 61 mg de aluminio, de los que el 35% se encuentran en el esqueleto y el 20% en los pulmones. La ingesta diaria con la dieta para un adulto oscila entre 2 y 160 mg aproximadamente.

El aluminio ingresa en el organismo por vía inhalatoria, procedente de los humos industriales y, sobre todo, por vía oral a través del agua y de los alimentos; el tracto gastrointestinal constituye la mayor barrera a su absorción al transformar las sales de aluminio en $AlPO_4$ insoluble; si es evitada, como ocurre en el caso de la nutrición parenteral, puede llegar a producirse una gran acumulación corporal; esto también puede ocurrir con los pacientes urémicos que utilizan el agua doméstica contaminada con aluminio para la diálisis (en la diálisis el aluminio es transferido rápidamente al paciente a través de la membrana dializadora). Los riñones normales son capaces de excretar correctamente el aluminio absorbido pero si hay fracaso renal esto ya no puede ocurrir. Los pacientes con fracaso renal crónico suelen recibir geles que contienen hidróxido de aluminio para limitar la absorción del fosfato desde el tracto gastrointestinal; esto se hace para prevenir la acumulación de niveles altos de fosfato sérico, lo cual es síntoma de fracaso renal. Además, estos pacientes, con una inadecuada función renal y con una elevada ingesta de aluminio, pueden constituir un gran depósito corporal del metal.

Se ha comprobado que en algunos individuos a quienes se administraron grandes cantidades de aluminio por vía oral, parte del exceso fue absorbido por el cuerpo. La excreción urinaria está aumentada pero también se produce cierto almacenamiento; los tejidos más afectados son: hígado, riñón, bazo y huesos; en menor cantidad se encuentra en cerebro y corazón.

Toxicidad

La toxicidad del aluminio todavía es objeto de considerable controversia; se sabe que es tóxico en determinadas circunstancias para las plantas y los peces y hay evidencia de que también lo puede ser para el hombre; sobre este punto baste recordar dos de las intoxicaciones masivas más recientes: la contaminación accidental del agua potable por sulfato de aluminio en el pueblo de Camelford (North Cornwall, Inglaterra) en 1988 y los envenenamientos por fosfuro de aluminio al ser utilizado como pesticida en la India, donde también se han dado casos de intoxicación suicida con el mismo preparado.

A nivel del sistema nervioso central su etiopatogenia presenta todavía numerosos interrogantes, no obstante el aluminio podría actuar como un tóxico del sistema enzimático. Además, existen evidencias experimentales que le responsabilizan de algunos cambios de permeabilidad en la barrera hema-toencefálica y de la producción de cambios degenerativos en las neurofibrillas. Se pueden demostrar depósitos de fosfato de aluminio sobre todo en los pequeños vasos de la sustancia gris del cerebro de pacientes que murieron de encefalopatía aguda; estos depósitos vasculares de fosfato de aluminio probablemente son irreversibles y se cree que contribuyen a la demencia e insuficiencia cerebrovascular

observada a veces en pacientes hemodializados. Se ha postulado que la toxicidad del aluminio en los riñones comprende dos elementos, uno afecta la síntesis del colágeno y el otro afecta la matriz de mineralización. Estos efectos de la sobrecarga de aluminio en los riñones responden al tratamiento que reduce la exposición al aluminio.

La acumulación de aluminio en el cerebro se ha asociado con la enfermedad de Alzheimer; se ha informado que la demencia por diálisis resulta de la utilización de agua contaminada con aluminio en la diálisis renal así como por la ingestión de geles con aluminio como tampones de fosfatos en los enfermos renales. Elevadas ingestas de aluminio se han asociado con la osteomalacia y fracturas óseas. Otras enfermedades ligadas al aluminio incluyen: alcalosis metabólica, demencia-parkinsonismo y obstrucción intestinal. Todas estas enfermedades han sido asociadas con ingestas excesivas de ciertos productos farmacéuticos tales como geles antiácidos y tampones de fosfatos; a partir de fluidos contaminados con aluminio en la diálisis y la nutrición parenteral y al igual que en la excreción disminuida de aluminio en la enfermedad renal.

No se ha podido demostrar que por parte de sujetos normales la ingestión del aluminio incluido en la dieta conduzca a cuadros clínicos como los mencionados anteriormente.

Encefalopatía por diálisis

La primera comunicación del probable papel tóxico del aluminio en pacientes con insuficiencia renal crónica se debe a Berlyne et al, quienes en 1970 advirtieron sobre el riesgo de toxicidad oral de la ingestión de resinas de aluminio en el tratamiento de la insuficiencia renal crónica. La mayoría de los pacientes habían estado en hemodiálisis intermitente durante 6-7 años antes del inicio de los síntomas y todos ellos habían recibido de forma rutinaria geles con aluminio como tampones de los fosfatos al menos durante 2 años. Sin embargo, no fue hasta 1976 cuando Alfrey *et al.* describieron en pacientes en diálisis un cuadro de desenlace fatal caracterizado por síntomas semejantes a los observados en la demencia. Este cuadro fue llamado encefalopatía dialítica, en donde el depósito corporal de aluminio se incrementa de 10 a 20 veces y la cantidad de aluminio en sangre puede llegar a los 300 mg/litro.

Significar que la hiperalbuminemia y la encefalopatía dialítica pueden presentarse también en pacientes a tratamiento con diálisis peritoneal e incluso en pacientes no dializados, como es el caso de niños con fracaso renal que han estado tratados con hidróxido de aluminio.

El cuadro clínico comienza a manifestarse o bien por una encefalopatía aguda con síntomas neurológicos y psiquiátricos pronunciados o bien como osteomalacia aguda vitamina D-resistente en forma de fracturas. Los síntomas de la encefalopatía incluyen apraxia, disartria y anartria, amnesia anterógrada, trastornos de la atención, bradipsiquia, asterixis, mioclonus, crisis focales y una alteración característica del EEG (ondas lentas tipo delta).

Los cambios histopatológicos en cerebros de individuos con encefalopatía por diálisis son inconstantes pues no todos los autores refieren haber encontrado placas seniles y degeneración neurofibrilar. El diagnóstico diferencial en los pacientes dializados debe realizarse con la encefalopatía hipercalcémica por hiperparatiroidismo secundario. En el caso de la encefalopatía por aluminio, el tratamiento consiste en utilizar agua exenta de aluminio en la diálisis. En caso de hiperparatiroidismo, se puede recurrir a paratiroidectomía parcial. Como tratamiento sintomático de las mioclonias pueden usarse las benzodiazepinas.

Aluminio y degeneración neuronal

Aparte de la encefalopatía por diálisis existe otra enfermedad que parece estar asociada al aluminio en el cerebro: enfermedad degenerativa cerebral primaria asociada con la degeneración neurofibrilar tipo Alzheimer, en la que únicamente el cerebro contiene elevadas cantidades de aluminio. Sin embargo, el aluminio no induce alguna de las modificaciones histopatológicas observadas en la enfermedad de Alzheimer tales como la degeneración granulovacuolar, los cuerpos de Hirano, el depósito de sustancia amiloide perivascular y los núcleos amiloides en las placas neuríticas o los filamentos helicoidales emparejados.

Esclerosis lateral amiotrófica - Demencia y Parkinson de la isla de Guam:

En la isla de Guam hay una alta incidencia de esclerosis lateral amiotrófica y parkinsonismo asociado a demencia grave. Ambas condiciones neurodegenerativas están asociadas a degeneración neurofibrilar de tipo Alzheimer pero carecen de placas seniles con inclusiones amiloides. Comparativamente se han encontrado altos niveles de aluminio y bajos niveles de calcio y magnesio en el agua de bebida y en los suelos de Guam, lo mismo que en otras áreas geográficas como la península japonesa de Kii y el oeste de Nueva Guinea. Las neuronas con degeneración neurofibrilar tienen concentraciones de aluminio considerablemente altas tanto en el núcleo como en el citoplasma. Se tiene la certeza casi absoluta de que un cierto número de individuos afectados en Guam han experimentado privación de calcio en épocas tempranas de su vida; esto ha permitido especular con la posibilidad de que el aluminio pueda sustituir al calcio, o utilizar los mismos mecanismos de transporte que el calcio, para alcanzar el cerebro. Estos ejemplos de distribución geográfica de enfermedad neurodegenerativa sugieren que factores medioambientales y genéticos también pueden determinar la expresión de la toxicidad por aluminio.

Bibliografía

1. Cannata, J.B.; Intoxicación aluminica: análisis de una década clave en el conocimiento de los efectos biológicos de este elemento; Rev. Clin. Esp., 1989, 184/7 (371-375).
2. Gimeno, A.; Demencias y otros Trastornos de la Conciencia; Idepsa, Madrid, 1990.
3. Khosla, S.N.; Handa, R.; Khosla, P.; Aluminium phosphide poisoning; Trop Doct, 1992, 22/4 (155-157).
4. McLachlan, D.R.C.; Farnell, B.J.; «Aluminium and neuronal degeneration» en Metal Ions in Neurology and Psychiatry; S. Gabay, J.Harris, B.T. Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.
5. McMillan, T.M.; Dunn, G.; Colwill, S.J.; Psychological testing on schoolchildren before and after pollution of drinking water in North Cornwall; J Child Psychol Psychiatry Allied Discip, 1993, 34/8 (1449-1459).
6. Misra, U.K.; Tripathi, A.K.; Pandey, R.; Bhargwa, B.; Acute phosphine poisoning following ingestion of aluminium phosphide; Hum Toxicol, 1988, 7/4 (343/345).
7. Reilly, C.; «The packaging metals: aluminium and tin» en Metal Contamination of Food; Elsevier Applied Science, London, 1991.
8. Savory, J.; Wills, M.R.; «Aluminium» en Metals and their Compounds in the Environment; Ernest Merian Editor, VCH, New York, 1991.
9. Toledano Gasca, A.; Hypothesis concerning the aetiology of Alzheimer's disease, Pharmacopsychiatry, 1988, 21/suppl 1 (17-25).
10. Venugopal, B.; Luckey, T.D.; «Metal toxicity in mammals. 2.» en Chemical toxicity of metals and metalloids; Plenum Press, New York, 1978.

Bismuto

Generalidades

El bismuto tiene una amplia utilización en el campo industrial: electricidad, soldadura, reactores nucleares, pinturas, farmacia y cosmética.

Los niveles de bismuto en los alimentos son bajos; la ingesta dietaria normal se ha establecido en 5 mg/día. El bismuto y sus compuestos no se absorben de forma rápida aunque si lo es su excreción sobre todo por orina. No hay evidencia de que sea un nutriente esencial para el hombre y no se han comunicado casos de intoxicación debida al bismuto de la alimentación normal.

El bismuto y sus sales fueron utilizados ampliamente como tratamiento de la sífilis hasta la llegada de los antibióticos. Algunas de sus sales insolubles se administraban por vía oral por su acción antiácida y gastroprotectora, por su acción astringente en la diarrea y por su supuesto efecto antiséptico. Las sales hidrosolubles de bismuto son rápidamente absorbidas en el tracto gastrointestinal y se ligan a las proteínas del plasma desde donde se distribuyen a todos los tejidos, sobre todo riñón e hígado.

Toxicidad

La toxicidad del bismuto ocurre especialmente con sus sales solubles o preparados micronizados (p. ej., subnitrito y subgalato de bismuto), con la posibilidad de agravarse en caso de colostomía o ileostomía al estar disminuida la barrera digestiva, y generalmente después de más de cuatro años y medio de tratamiento continuado, aunque también puede aparecer en casos en los que se ha tomado de 5 a 10 g/día durante un mes. En los años 50 se han registrado casos en los que una simple inyección de bismuto ha causado intoxicaciones fatales en niños pues dichas sales forman coloides neutros en la sangre, por lo que se rompe el equilibrio físico de los coloides y se produce un shock coloidoclástico. En la actualidad se han publicado casos de intoxicación por pasta de parafina bismuto-yodoforme contenida en vendajes utilizados en cirugía ORL y neurocirugía.

Encefalopatía por Bismuto

Los primeros casos de encefalopatía mioclónica aguda secundaria al consumo prolongado y regular de sales insolubles de bismuto se comenzaron a describir a partir de 1973 en Australia y Francia. Desde entonces han sido publicados varios centenares de casos referidos sobre todo a enfermos que habían recibido terapéutica oral con sales de bismuto a veces durante sólo varias semanas, habitualmente por afecciones del aparato digestivo. Su comienzo y curso son variables y con una evolución dramática al exitus en semanas o meses. En la necropsia la totalidad de la mucosa del tracto intestinal aparece impregnada de sales de color negro. Su diagnóstico no ofrece dudas si el interrogatorio es minucioso y se comprueban tasas altas de bismuto en suero. Suspendido el tóxico, la remisión no es sistemática en los casos graves y en los restantes suele producirse de forma incompleta e irregular.

Saiz Ruiz *et al.* (1984) han descrito tres fases en el cuadro clínico de la encefalopatía por bismuto:

Primera Fase: Prodromos

- Duración de una semana a varios meses. Instauración insidiosa y progresiva.
- Sintomatología:
 - Neurológica:
 - Alteración del equilibrio y marcha

- Cefaleas y vértigos
- Temblor
- Mioclonias nocturnas

Psiquiátrica:

- Insomnio, onirismo
- Astenia
- Depresión
- Ansiedad
- Alucinaciones visuales
- Irritabilidad, cambio de carácter

Neuropsicológica:

- Trastornos de la escritura
- Trastornos de memoria
- Ideación lenta
- Trastornos de la atención

Otros:

- Lesiones eritematosas, prurito
- Edemas
- Agravación trastornos digestivos
- Trastornos conducta alimentaria (hiperfagia)

Friedlander et al han descrito un caso en el que también aparecían alteraciones de la función gustativa y olfatoria.

Segunda Fase: Estado

- Comienzo rápido, instauración de uno a cuatro días
- Sintomatología (constante a+b+c+d):
 - Síndrome confusional:
 - Fluctuante
 - Desorientación témporo-espacial
 - Trastorno de la memoria de fijación
 - Onirismo
 - Alucinaciones visuales.
 - Mioclonias:
 - Segmentarias
 - Presentes en reposo
 - Se acentúan con la actitud y por estímulos variados
 - Casos graves: en crisis generalizadas (sin traducción en EEG), sobre todo en miembros (proximales) y tronco (abdominal)
 - Trastornos de la estática y la marcha
 - Trastornos del lenguaje:
 - Parafasias

- Trastornos de la comprensión
- Lenguaje tipo jerga
- e. Crisis Convulsivas
- f. Temblor de actitud
- g. Incontinencia urinaria
- h. Hiperreflexia
- i. Agitación

Ante la aparición de esta clínica, sumada al antecedente de la ingestión de bismuto, el diagnóstico se confirma fundamentalmente por las tasas elevadas en sangre, líquido cefalorraquídeo y orina. Aunque con gran variabilidad entre los casos, se admiten como patológicas cifras de bismutemia superiores a 100 mg/L; 50 mg/L ó 20 mg/L.

Tercera Fase: De recuperación

- Inicio a los pocos días de suspender Bismuto.
- Relación descenso niveles de bismuto/clínica: variable.
- Regresión:
 - Formas benignas: cuatro semanas.
 - Formas graves: diez semanas o más

En general, la regresión es progresiva y total pero pueden quedar secuelas:

- trastornos de la memoria de fijación
- trastornos de la orientación espacial
- trastornos del cálculo
- apraxia constructiva
- temblor de actitud
- alteración de la escritura
- insomnio
- cefalea
- osteoartropatía: osteolisis de la cabeza del húmero y/o destrucción del cartílago articular de la articulación escapulo-humeral (1,3%-15% de las encefalopatías bismúticas)

Las exploraciones complementarias son de valor limitado: el TAC y el EEG no presentan alteraciones específicas del trastorno. El LCR es normal pero suele contener más de 20 mg/L de bismuto. En sangre y orina las cifras son superiores a 10 mg/L. Las radiografías de abdomen suelen mostrar las imágenes opacas propias del bismuto. En la necropsia la totalidad de la mucosa del tracto gastrointestinal aparece impregnada de sales de color negro.

El diagnóstico diferencial se plantea sobre todo con las encefalopatías mioclónicas y en especial con la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob, de curso evolutivo y etiología distintas. En este sentido Von Bose y Zaudig (1991) han informado que un síndrome clínico caracterizado por demencia subaguda, progresiva, con estados delirantes intermitentes y mioclonus, trastornos de la marcha y de la coordinación, así como todo tipo de trastornos mentales en un sujeto de mediana edad puede ser una manifestación de la enfermedad de Creutzfeldt-Jakob o de la enfermedad de Heidenhain, pero también advierten que ha sido descrito en relación con el carcinoma broncogénico, con enfermedad postinfecciosa

benigna (posiblemente vírica), con encefalitis viral o con intoxicación por metil bromo o bismuto. Casos similares han sido comentados por Gordon *et al.* (1995) y por Takahashi *et al.* (1997) entre otros. Por lo que respecta al tratamiento no existe otro más eficaz que la interrupción absoluta de la ingesta de bismuto, medida esta que puede complementarse con tratamientos sintomáticos y enemas de limpieza en una fase inicial.

Bibliografía

1. Boulenger, J.-P.; Bissierbe, J.-C.; Troubles psychiatriques d'origine médicamenteuse, alimentaire ou toxique; Encycl Méd Chir, Psychiatrie, Paris, 1983.
2. Buge, A.; Rancurel, G.; Dechy, H.; Bismuth-related myoclonic encephalopathy. Course and late durable or definite complications. 41 cases; Rev Neurol, 1977, 133/6-7 (401-415).
3. Carruzo, F.; L'encephalopathie myoclonique bismuthique: une intoxication insolite; Rev Med (Paris), 1980, 21/23 (1171-1177).
4. De Pedro Cuesta, J.; «Demencias Orgánicas - Encefalopatías Tóxicas» en Medicine. Tratado de Medicina Práctica; Idepsa, Madrid, 1979.
5. Fergusson, J.E.; «The toxicity of heavy elements to human beings» en The Heavy Elements. Chemistry, Environmental Impact and Health Effects. Pergamon Press, Oxford, 1990.
6. Friedland, R.P.; Lerner, A.J.; Hedera, P.; Brass, E.P.; Encephalopathy associated with bismuth subgallate therapy; Clin Neuropharmacol, 1993, 16/2 (173-176).
7. Gimeno, A.; Demencias y otros Trastornos de la Conciencia; Idepsa, Madrid, 1990.
8. Gomez, J.; Alvarez, J.; Boada, M.; Codina-Puiggros, A.; Encefalopatía mioclónica por bismuto; Rev Clín Esp., 1989, 184 (212).
9. Gordon, M.F.; Abrams, R.I.; Rubin, D.B.; *et al.*; Bismuth subsalicylate toxicity as a cause of prolonged encephalopathy with myoclonus; Mov Disord, 1995, 10/2 (220-222).
10. Martindale's The Extra Pharmacopoeia; James E.F. Reynolds Editor; The Pharmaceutical Press, London, 1982.
11. Reilly, C.; «Beryllium, Strontium, Barium and the other metals - Summing Up», en Metal Contamination of Food; Elsevier Applied Science, London, 1991.
12. Robertson, J.F.; Mental illness or metal illness? Bismuth subgallate; Med J Aus, 1974, 1/22 (887-888).
13. Saiz, J.; Anchustegui, C.; San Sebastian, J.; Sintomas alucinatorios persistentes en un caso de encefalopatía bismútica; Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr, 1984, 12 (427-433).
14. Sharma, R.R.; Cast, I.P.; Redfern, R.M.; O'Brien, C.; Extradural application of bismuth iodoform paraffin paste causing relapsing bismuth encephalopathy: a case report with CT and MRI studies; J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1994, 57/8 (990-993).
15. Takahashi, M.; Hashimoto, S.; Suenaga, T.; *et al.*; Creutzfeldt-Jakob like syndrome due to lithium intoxication - A case report; Clin Neurol., 1997, 37/4 (338-340).
16. Venugopal, B.; Luckey, T.D.; «Metal toxicity in mammals. 2» en Chemical Toxicity of metals and metalloids; Plenum Press, New York, 1978.
17. Von Bose, M.J.; Zaudig, M.; Encephalopathy resembling Creutzfeldt-Jakobs disease following oral, prescribed doses of bismuth nitrate. Brit J Psychiatry, 1991, 158 (278-280).
18. Weller, M.P.I.; Neuropsychiatric symptoms following bismuth intoxication; Postgrad Med J, 1988, 64/750 (308-310).

Cobre

Generalidades

El cobre es un nutriente esencial y está presente en todos los alimentos, tanto vegetales como animales, a través de los que ingresa en el organismo por vía oral. Entre los alimentos más ricos en cobre destacan las ostras, hígado, setas, nueces y chocolate. Se almacena en hígado, corazón, cerebro y riñones; alguna cantidad se pierde por la orina pero la mayoría se excreta con la bilis a las heces.

El cobre se compleja con las proteínas en la sangre y los tejidos: la ceruloplasmina es la principal proteína cúprica. El cobre forma parte de importantes enzimas: está íntimamente relacionado con la mielinización cerebral y funciona como cofactor en la dopamina-beta-hidroxilasa, un enzima relacionado con la conversión de la dopamina en norepinefrina. Estas catecolaminas neurotransmisoras han sido relacionadas con el mecanismo de acción de los fármacos antipsicóticos y con la patología neuropsiquiátrica. Del cerebro humano se han aislado dos glicoproteínas, las albocupreína I y II, las cuales no presentan actividad enzimática y se desconoce su significación fisiológica.

El cuerpo de un adulto normal contiene aproximadamente 100 mg de los que la tercera parte se encuentran en los músculos, siendo la ingesta media entre 4 y 5 mg/día.

Intoxicación por Cobre

Intoxicación Aguda

Las sales de cobre ingeridas en gran cantidad pueden producir reacciones tóxicas tanto en humanos como en animales. Tales efectos generalmente son reversibles si bien se han comunicado accidentes fatales tras ingestas masivas con finalidad suicida. Sin embargo, el cobre tiene un efecto emético y laxante por lo que resulta difícil retenerlo, como ocurre con el sulfato de cobre, y que produzca resultados fatales. El cobre introducido en el organismo a través de otras vías puede ocasionar también serias consecuencias, como es el caso de la inhalación de polvos y humos de cobre metálico y sus sales. El uso de tuberías y conexiones de cobre en las máquinas de diálisis dio como resultado la contaminación cúprica del dializado; por este mismo motivo también se han comunicado casos de anemia hemolítica.

Intoxicación Crónica

Si exceptuamos la enfermedad de Wilson, se han comunicado casos de cirrosis infantil en la India por excesivo acúmulo hepático como resultado del uso continuado del agua procedente de un grifo de cobre y por consumo de leche contaminada con plomo debido al uso de utensilios de cocina. Los síntomas de la intoxicación crónica son: náuseas, salivación, vómitos, dolor epigástrico, diarreas amarillentas, vértigos, debilidad general, ictericia y deposiciones verdes.

Déficit de Cobre - Enfermedad de Menkes

No está claro que el déficit de cobre contribuya a la teratogénesis en el hombre; a pesar de la falta de datos sobre la prevalencia del déficit de cobre materno, existen numerosos trabajos sobre el déficit de cobre en niños. En la mayoría de los casos se ha asumido que el déficit de cobre aumenta paulatinamente, en general como resultado de un prolongado consumo de leche de vaca, alimentos pobres en cobre o bien como consecuencia de hiponutrición grave debida a diarrea. Los trastornos que ocasiona se centran en la hematopoyesis (anemia y neutropenia) y en la desmineralización ósea y son corregibles enriqueciendo la dieta con cobre. No hay información sobre daño neurológico permanente asociado con déficit cúprico neonatal.

Mientras que el desarrollo cerebral anormal debido al déficit de cobre en la dieta no está claro que exista en la especie humana, si se sabe bien que una de las expresiones fenotípicas de la enfermedad de Menkes en el hombre es un desarrollo anormal del sistema nervioso central. La enfermedad de Menkes o «tricopoliodistrofia», trastorno ligado al gen X descrito en primer lugar en 1962 por Menkes y colaboradores, se caracteriza por pelo anormal, hipopigmentación cutánea, contracciones mioclónicas, trastornos psicomotores, crecimiento craneal anómalo, retraso mental grave, hipotermia, fragilidad vascular, defectos en el tejido conjuntivo y detención del crecimiento; la muerte puede ocurrir antes de los tres primeros meses de vida. A pesar del aumento del cobre sérico y de los niveles de ceruloplasmina gracias a la cupro-terapia, el pronóstico a largo plazo no ha mejorado sustancialmente. La patología cerebral específica asociada a la enfermedad de Menkes incluye amielinización y necrosis neuronal extensa. Existe también daño isquémico localizado como resultado de trastornos vasculares asociados al déficit de cobre.

Exceso de Cobre - Enfermedad de Wilson

El exceso de cobre también puede alterar el desarrollo y la función cerebrales. La neuropatía grave resultante de la toxicosis cúprica prolongada es evidente a partir de los estudios de pacientes con enfermedad de Wilson, una enfermedad autosómica-recesiva que ocasiona almacenamiento de cobre. El defecto genético de estos individuos consiste en un bloqueo de la excreción normal del cobre por el hígado a la bilis y consecuentemente al tracto gastrointestinal; tras un período de tiempo prolongado, el cobre hepático aumenta ocasionando daño hepático. Si los niveles de cobre alcanzan un punto crítico entonces puede ocurrir una necrosis aguda de una gran cantidad de hepatocitos ricos en cobre, lo que produce una repentina liberación del cobre en plasma, el cual puede ocasionar una anemia hemolítica aguda que muchas veces es la primera manifestación clínica de la enfermedad. Sin embargo, previamente a la crisis hemolítica puede haber una pérdida lenta desde el hígado al plasma y parte del mismo puede ser

captado por tejidos extrahepáticos sobre todo por el cerebro, donde puede ocasionar trastornos neurológicos que afectan particularmente al sistema motor: afectación de la musculatura facial y bulbar, disartria, disfagia, sialorrea y animia; temblor, fundamentalmente de actitud; distonía, rigidez, bradiquinesia y trastornos de la marcha. También puede presentarse epilepsia.

La presencia de síntomas psiquiátricos está bien reconocida en la enfermedad de Wilson pues el mismo autor en el artículo original publicado en 1912, advertía de lo fundamental de su existencia. Dening (1985), tras revisar los casi 650 casos publicados hasta esa fecha, propuso cuatro categorías principales según los síntomas predominantes en el cuadro clínico:

- a. Forma afectiva:** los síntomas afectivos y emocionales aparecen combinados; se han encontrado labilidad afectiva, afectividad incongruente, hipomanía, depresión franca y también depresión neurótica como reacción tras conocer la índole de la enfermedad.
- b. Forma conductual:** puede existir agresividad, conducta pueril y caprichosa, intentos autodestructivos y manifestaciones de tipo asocial. A veces la forma conductual semeja trastornos de personalidad de tipo esquizoide, histérico o psicopático.
- c. Forma esquizofreniforme:** a pesar de estar descritos en esta enfermedad, todavía existe controversia acerca de si realmente se trata de cuadros esquizofrénicos.
- d. Forma cognitiva:** en algunos casos aparece deterioro o disfunción cognitiva que puede ser de intensidad variable y a veces extrema como son la demencia y los trastornos del nivel de conciencia (confusión).

Dening y Berrios (1989) en un estudio retrospectivo de 195 casos encontraron que el 51% de los mismos presentaban trastornos emocionales o conductuales cuando fueron vistos en primer lugar por un especialista clínico. Refieren también que el 20% de los casos habían sido vistos inicialmente por un psiquiatra antes de confirmar el diagnóstico de la enfermedad. Las manifestaciones más comunes fueron los trastornos de conducta y personalidad mientras que las psicosis de tipo esquizofrénico fueron más raras (1%). Los trastornos de la afectividad, especialmente la depresión, y de la función cognitiva también aparecían como frecuentes; se desconoce cual puede ser el mecanismo que relaciona a la depresión con la enfermedad hepática por lo que incluso se cuestiona la existencia de una verdadera depresión psíquica en tales casos.

A pesar de todo todavía no se conoce la verdadera incidencia de los síntomas psiquiátricos en la enfermedad de Wilson sobre todo porque no se conoce cual es su tasa de morbilidad, como tampoco se conoce cual es el mecanismo relacionado con la producción de los síntomas psiquiátricos.

El EEG permite objetivar signos de disfunción mientras que la tomografía axial computerizada permite apreciar imágenes de dilatación ventricular y/o de cisternas con aumento de los surcos corticales así como hipodensidad de ganglios basales.

El examen histopatológico de las muestras cerebrales procedentes de la necropsia puede mostrar necrosis cavitaria de los cuerpos estriados y tinción positiva para el cobre.

El tratamiento básico consiste en la administración de D-penicilamina, que actúa como quelante del cobre y permite un aumento de la excreción urinaria del mismo. Dicho tratamiento debe ser realizado durante toda la vida para impedir empeoramientos del cuadro clínico. Como tratamientos complementarios se pueden utilizar benzodiacepinas para el insomnio y la ansiedad. Yudofsky *et al.* (1981) propusieron la administración de propranolol para controlar los accesos impulsivos. En los casos de psicosis están indicados los tranquilizantes mayores, incluso en forma depot, aunque hay que tener en cuenta su hepatotoxicidad y su repercusión extrapiramidal.

Cobre y esquizofrenia

Desde 1957 diferentes autores han comunicado elevaciones del cobre sérico y de los niveles de ceruloplasmina en la esquizofrenia; sin embargo, la significación de tales incrementos todavía es desconocida. Akerfeldt, en 1957, indicaba que los esquizofrénicos podían ser diferenciados de la gente normal sobre la base de una elevada actividad de la ceruloplasmina sérica; sin embargo, tales hallazgos no han sido corroborados en la actualidad: se han encontrado incrementos en algunas personas con esquizofrenia, retraso mental, epilepsia psicomotora, embarazo y otras situaciones; por otra parte, esta falta de especificidad hace que la medida de la ceruloplasmina tenga escaso valor diagnóstico.

Una de las teorías más extendidas sobre la etiología de la esquizofrenia es la que se refiere al papel de la dopamina. Se sabe que la mayoría de los medicamentos efectivos en el tratamiento de la esquizofrenia bloquean los receptores sobre los que actúa la dopamina. Al menos dos enzimas relacionados con la regulación dopaminérgica son cobre-dependientes: la dopamina-beta-hidroxilasa, que convierte la dopamina en norepinefrina, y la tirosin-hidroxilasa, que cataliza la hidroxilación de la tirosina para producir Dopa. El déficit de cobre puede estar asociado con la actividad reducida de estas enzimas. Existen varios estudios que demuestran elevación del cobre sérico en la esquizofrenia. Sin embargo, tal elevación puede ser no específica pues también se han observado incrementos similares en infarto de miocardio, stress agudo, linfoma, leucemia, déficit de hierro u otros factores dietéticos, enfermedad hepática, enfermedad renal, infecciones agudas y crónicas, terapia con estrógenos.

Más recientemente, Kornhuber *et al.* (1994) han publicado un artículo sobre la distribución regional de ciertos metales, el cobre entre ellos, en el cerebro post-mortem de pacientes esquizofrénicos, llegando a la conclusión de que no hay diferencias significativas entre dicho grupo y el grupo control.

Cobre y depresión

Narang *et al.* en 1991 informaron que los pacientes deprimidos presentaban una concentración plasmática de cobre mayor durante el período depresivo que en la fase de recuperación.

Cobre y conducta agresiva

La presencia de conducta violenta e impulsiva en niños emocionalmente trastornados, en delincuentes juveniles así como en pacientes con disfunción cerebral derivada de daño secundario a un traumatismo craneoencefálico, a otra enfermedad o a agentes químicos tóxicos, ha llevado a la investigación de la posible relación entre dicha conducta y la presencia de metales en sangre y pelo de aquellos sujetos; los resultados obtenidos no permiten establecer, por el momento, una evidencia concluyente con respecto al cobre pues también aparecen alteraciones de otros metales, por exceso o por déficit de los mismos.

Bibliografía

1. Barlow, P.J.; Sylvester, P.E.; Dickerson, J.W.; Hair trace metal levels in Down syndrome patients; *J Mental Def Research* 1981, 25/3 (161-168).
2. Cassiano, O.; Rivero, P.; Ricargni, F.; Betta, P.G.; An unusual route for the suicidal administration of copper salts; *Minerva Anestesiol* 1982, 48/6 (411-418).
3. Dening, T.R.; Psychiatric aspects of Wilson's disease; *Brit J Psychiatry* 1985, 147 (677-682).
4. Dening, T.R.; Berríos, G.E.; Wilson's disease: a prospective study of psychopathology in 31 cases; *Brit J Psychiatry* 1989, 155 (206-213).
5. Fabre, R.; Truhaut, R.; «Cobre» en *Toxicología*, Editorial Paraninfo, Madrid, 1977.
6. Gottschalk, L.A.; Rebello, T.; Buchsbaum, M.S.; *et al.*; Abnormalities in hair trace elements as indicators of aberrant behavior; *Compr Psychiatry* 1991, 32/3 (229-237).
7. Kornhuber, J.; Lange, K.W.; Kruzic, P.; *et al.*; Iron, copper, zinc, magnesium, and calcium in post-mortem brain tissue from schizophrenic patients; *Biol Psychiatry* 1994, 36/1 (31-34).
8. Menendez Gallego, M.; *Toxicología del cobre*; *Rev Toxicol* 1987, 4 (101-120).
9. Narang, R.I.; Gupta, K.R.; Narang, A.P.; Singh, R.; Levels of copper and zinc in depression; *Indian J Physiol Pharmacol*, 1991, 35 (272-274).
10. Olatunbosun, D.A.; Akindele, M.O.; Adadevoh, B.K.; Asuni, T.; Serum copper in schizophrenia in Nigerians; *Brit J Psychiatry* 1975, 127/8 (119-121).
11. Reilly, C.; «Transition Metals» en *Metal Contamination of Food*; Elsevier Applied Science, London, 1991.
12. Rogers, J.M.; Keen, C.L.; Hurley, L.S.; «Zinc, copper, and manganese deficiencies in prenatal and neonatal development, with special reference to the central nervous system» en *Metal Ions in Neurology and Psychiatry*; S. Gabay, J.Harris, B.T. Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.
13. Sempere, E.; Perez-Aguilar, F.; Burguera, J.A.; Berenguer, J.; Enfermedad de Wilson: dificultades en el diagnóstico y manejo terapéutico en nuestro país; *Rev Clin Esp* 1989, 185 (348-353).
14. Shore, D.; Potkin, S.G.; *et al.*; CSF copper concentrations in chronic schizophrenia; *Am J Psychiatry* 1983, 140/6 (754-757).
15. Tyrer, S.P.; Delves, H.T.; Weller, M.P.I.; CSF copper in schizophrenia; *Am J Psychiatry* 1979, 136/7 (937-939).
16. Venugopal, B.; Luckey, T.D.; «Metal toxicity in mammals. 2» en *Chemical toxicity of metals and metalloids*; Plenum Press, New York, 1978.
17. Yudofsky, S.; Williams, D.; Gorman, J.; Propranolol in the treatment of rags and violent behavior in patients with chronic brain syndromes; *Am J Psychiatry* 1981, 138 (218-220).

Magnesio

Generalidades

Aislado en 1808 por Davy, el magnesio era ya conocido por los griegos en forma de esteatita, mineral abundante en Magnesia (Tesalia). El magnesio es un nutriente esencial para el organismo y se encuentra disponible en numerosos alimentos (cereales, frutos secos, legumbres, leche, etc.) y en el agua. Es absorbido principalmente en el intestino delgado y se excreta sobre todo a través del riñón. Las necesidades diarias de magnesio para un adulto se han estimado entre 300 y 350 mg/día.

Las funciones del magnesio son diversas. A nivel intracelular actúa como cofactor o activador de varios sistemas enzimáticos (sobre todo de aquellos en los que el ATP interviene como sustrato), en el metabolismo intermediario de glúcidos, lípidos y proteínas, en la síntesis y degradación de los ácidos nucleicos, en la fosforilación oxidativa, en la transmetilación, en la permeabilidad transmembrana del sodio y del potasio y en la contracción muscular. Entre los enzimas magnesio-dependientes destacan las fosfatasa alcalina y ácida, las ATP-etasas, la fosfoglucomutasa, la enolasa, la piruvatoquinasa, la DNA-polimerasa I y la RNA-polimerasa.

En la sinapsis y en la unión neuromuscular la función del magnesio parece esencial ya que se opone a la liberación de los «cuanta» de acetilcolina e induce la síntesis de la acetilcolinesterasa.

Las acciones biológicas del magnesio también son diversas y entre ellas destaca la que realiza sobre el sistema nervioso central: desarrolla un efecto depresor (anticonvulsivante) y anestésico.

Déficit de magnesio (Hipomagnesemia, Tetania latente)

Etiología

El bajo contenido de magnesio en la dieta es fundamental en el déficit primario de magnesio, sin embargo, la causa de la Tetania Latente debida al déficit de magnesio es más compleja.

Sintomatología

- **Subjetiva:** los síntomas incluyen manifestaciones autonómicas inespecíficas centrales y periféricas de hiperexcitabilidad neuromuscular («espasmo-filia»). Los síntomas «centrales» o más bien «psíquicos» son ansiedad, hiperemotividad, astenia, dolor de cabeza, insomnio, mareos, crisis nerviosas, lipotimias, sensación de «bolo esofágico» y «falta de aire», aunque también puede presentarse: confusión con desorientación y apatía, ideas paranoides y alucinaciones. Entre los signos periféricos destacan: acroparestesias, fasciculaciones musculares, calambres y mialgias, siendo menos frecuentes los ataques tetánicos o tetanoides. Síntomas más localizados son: palpitaciones, dolor precordial, extrasístoles, síndrome de Raynaud, discinesia hepatobiliar, calambres gastrointestinales, espasmos y disnea asmática. Los trastornos tróficos son uñas, pelo y dientes quebradizos y en raros casos trastornos visuales debido a cataratas.
- **Objetiva:** al contrario que este patrón no específico, los signos de hiperexcitabilidad neuromuscular son de mucha mayor importancia; hay que buscar siempre el signo de Chvostek pues es positivo en el 85% de los casos; el signo de Trousseau, menos sensible que el de Chvostek, se aprecia únicamente en los casos de hiperexcitabilidad obvia. El test de hiperventilación puede completar la búsqueda del signo de Chvostek y puede dar mayor valor al signo de Trousseau (test de Von Bonsdorff).

Exploración

Hay que hacer siempre tres exploraciones: dos neurofisiológicas, electromiograma y electroencefalograma, y una cardíaca, el electrocardiograma. Por lo que respecta al EEG, se registran trazados «irritativos difusos» sin cambios focales; los registros contienen puntas, sobre todo alfa y theta, ocasionadas más por la hiperventilación que por la estimulación fónica intermitente.

Test de Laboratorio: las investigaciones de rutina incluyen al menos: calcio plasmático, calciuria así como magnesio plasmático y eritrocitario.

Evolución

Si el déficit de magnesio es prolongado pueden persistir secuelas que van desde lesiones simples hasta tetania irreversible y prolapso mitral; si el déficit ocurre en la embarazada pueden presentarse trastornos muy graves, por ejemplo: ciertas psicosis infantiles, epilepsia, insuficiencia mitral aislada, arritmias e incluso muertes repentinas.

Diagnóstico

No existen signos patognomónicos de déficit de magnesio pero el diagnóstico generalmente depende de tres factores: uno o varios signos de Tetania Latente; normalidad de los factores metabólicos típicamente asociados a la tetania: hipocalcemia y/o hipercalcemia e incluso alcalosis; respuesta positiva al test de carga dinámica de magnesio oral.

Ante un cuadro inespecífico de neurosis, síndrome de hiperventilación, distonía neurovegetativa y tetania idiopática o enfermedad de Barlow, uno debe pensar en un déficit primario de magnesio y contrarrestarlo con el tratamiento específico.

Tratamiento

En caso de déficit, el tratamiento consiste en añadir magnesio a la dieta siendo la dosis habitual de 5 mg de Mg²⁺/kg/día. Si existe depleción, hay que utilizar «agentes fijadores» (vitaminas B y D); si estos agentes fallan se puede administrar el magnesio parenteralmente, aunque puede ocasionar hipermagnesemia.

Exceso de magnesio

El exceso de magnesio carece de clínica propiamente psiquiátrica.

Magnesio y enfermedad mental

Alcoholismo

Los alcohólicos crónicos frecuentemente padecen una deficiencia de magnesio debida a la combinación de varios factores: ingestión deficiente, cetosis por ayuno prolongado, vómitos, sudoración excesiva, malabsorción por pancreatitis crónica o bien por incremento de la excreción urinaria. El magnesio a menudo se encuentra disminuido en el síndrome de abstinencia por interrupción del consumo de alcohol y puede contribuir a los signos y síntomas presentes en esa situación. Su deficiencia aumenta la deficiencia de tiamina y los alcohólicos pueden no responder a la administración de tiamina hasta que no se logre una repleción simultánea de este catión.

Psicosis afectivas

Las primeras hipótesis sobre el magnesio y las psicosis afectivas se basaban en su posible valor predictivo en el tratamiento de dichas enfermedades; sin embargo, este valor predictivo no pudo ser confirmado posteriormente ni en la manía ni en la depresión.

Frazer *et al.* (1983) han medido el sodio eritrocitario y plasmático así como el magnesio plasmático libre y total y el magnesio eritrocitario en pacientes con trastornos afectivos y en sujetos control sanos, pero no han podido demostrar ninguna anomalía fisiológicamente importante en el metabolismo del magnesio o del sodio tanto en los pacientes depresivos como en los maníacos.

Por su parte, George *et al.* (1994), después de estudiar dos grupos: un grupo de 173 pacientes con trastornos afectivos y libres de medicación y otro grupo de 59 voluntarios sanos, llegan a la conclusión siguiente: si existe alguna alteración del magnesio en pacientes con trastornos afectivos, tal alteración no es fácilmente detectable.

Autismo infantil

Martineau *et al.* (1985) y Rimland (1988) informaron de mejorías apreciables en niños autistas tras la administración de magnesio y vitamina B6 en asociación pero no cuando se administraron separadamente.

Esquizofrenia

Cho y Meltzer (1974) determinaron la actividad de la ATPasa dependiente del Mg^{++} en eritrocitos de esquizofrénicos y observaron que la elevada actividad de la ATPasa Mg^{++} en los tejidos neuronales podría afectar a su excitabilidad y tener al mismo tiempo una considerable significación en la etiología de los estados psicóticos.

Rybakowski y Lehmann (1994) procedieron a determinar la actividad de las ATPasas eritrocitarias en pacientes deprimidos, esquizofrénicos y en sujetos sanos (ATPasa Na-K; ATPasa Mg; ATPasa Ca-Mg) encontrando que su actividad era significativamente más baja en aquellos que en los sujetos sanos; dentro del grupo de los pacientes esquizofrénicos destacaba una menor actividad de la ATPasa Na-K en los paranoides. A la vista de los resultados contradictorios informados por otros autores a cerca de si el magnesio plasmático estaba aumentado o disminuido en los esquizofrénicos, Daly y Gold (1976) realizaron la determinación del magnesio plasmático en 30 esquizofrénicos y no encontraron diferencias significativas en comparación con los controles sanos.

Gattaz *et al.* (1983) han especulado con que el descenso del magnesio y el calcio podría ser visto como una las posibles vías por las que los neurolépticos podrían restaurar el balance colinérgico-dopaminérgico en la esquizofrenia. Esto se apoya en el hallazgo de una correlación negativa entre la concentración de electrolitos y el GMP cíclico en el grupo total de pacientes y más concretamente en el subgrupo de pacientes con neurolépticos.

Más recientemente Levine *et al.* (1996) procedieron a determinar los niveles séricos y en líquido cefalorraquídeo de calcio y magnesio en pacientes esquizofrénicos en fase aguda y en fase de remisión, estableciendo que los pacientes esquizofrénicos agudos presentaban un nivel de magnesio cerebrospinal significativamente más bajo.

Bibliografía

1. Carney, M.W.P.; Sheffield, B.F.; Sebastian, J.; Serum magnesium, diagnosis, ECT and season; Brit J Psychiatry 1973, 122 (427-429).
2. Cho, H.W.; Meltzer, H.Y.; Mg^{++} dependent adenosine triphosphate activity in erythrocyte ghosts of schizophrenic patients; Biol Psychiatry 1974, 9/2 (109-116).
3. Daly, R.M.; Gold, G.; Serum magnesium levels in nonacute schizophrenia; N Y St J Med 1976, 76/6 (188-189).
4. Durlach, J.; «Neurological disturbances due to magnesium imbalance» en Metal Ions in Neurology and Psychiatry; S. Gabay, J.Harris and B.T. Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.

-
5. Frazer, A.; Ramsey, T.A.; Swann, A *et al*; Plasma and erythrocyte electrolytes in affective disorders; *J Affect Disord* 1983, 5/2 (103-113).
 6. Gattaz, W.F.; Kattermann, R.; Gattaz, D.; Beckman, H.; Magnesium and calcium in the CSF of schizophrenic patients and healthy controls: correlations with cyclic GMP; *Biol Psychiatry* 1983, 18/8 (935-939).
 7. George, M.S.; Rosenstein, D.; Rubinow, D.R.; *et al*; CSF magnesium in affective disorder: lack of correlation with clinical course of treatment; *Psychiatry Res* 1994, 51/2 (139-146).
 8. Levine, J.; Rapaport, A.; Mashiah, M.; Dolev, E.; Serum and cerebrospinal levels of calcium and magnesium in acute versus remitted schizophrenic patients; *Neuropsychobiology* 1996, 33/4 (169-172).
 9. Martineau, J.; Barthelemy, C.; Garreau, B.; Lelord, G.; Vitamin B6, magnesium, and combined B6-Mg: therapeutic effects in childhood autism; *Biol Psychiatry* 1985, 20/5 (467-478).
 10. Rimland, B.; Controversies in the treatment of autistic children: vitamin and drug therapy; *J Child Neurol* 1988, 3/suppl (S68-S72).
 11. Rybakowski, J.K.; Lehmann, W.; Decreased activity of erythrocyte membrane ATPases in depression and schizophrenia; *Neuropsychobiology* 1994, 30/1 (11-14).

Manganeso

Generalidades

El manganeso es relativamente abundante, representa el 0.1% de la litosfera; de entre los metales pesados, solamente el hierro es más abundante que el manganeso. Es un metal blanco-grisáceo o blanco-rojizo, duro y quebradizo. En el Egipto faraónico se explotaban yacimientos de este metal para su aplicación como pigmento.

El manganeso tiene importantes aplicaciones industriales: desde 1839 se usa para la producción de acero y otras aleaciones, en la manufactura de acumuladores eléctricos y en una amplia variedad de aplicaciones en la industria química. Desde hace pocos años se ha introducido en algunos países como sustitutivo de los aditivos del plomo orgánico en las gasolinas. El manganeso también se usa en pigmentos, barnices, preparados domésticos y farmacéuticos entre otros productos.

El manganeso está presente en todos los tejidos animales y vegetales, en el agua y en el polvo así como en todos los tejidos del cuerpo humano. Es un nutriente esencial para personas y animales, aunque en los humanos no se ha comprobado que su déficit ocasione enfermedad. Se ha establecido un requerimiento diario para los humanos de 2 a 9 mg. Son alimentos ricos en manganeso los cereales, las legumbres y en menor medida las frutas.

El manganeso es un componente de algunas enzimas celulares importantes como la piruvato de carboxilasa, enzima mitocondrial que cataliza la carboxilación del piruvato en oxalacetato, o como la arginasa cuya actividad depende de la concentración de manganeso en los tejidos: su actividad decrece si hay déficit de manganeso; participa también en otras enzimas relacionados con el metabolismo de los ácidos nucleicos. El manganeso estimula la actividad de la adenilciclase en el tejido cerebral.

El manganeso ingresa en el organismo por dos vías: la dieta (alimentos como cereales, pescado, leche, vegetales, etc) y el agua y mediante la inhalación de polvo contaminado en las minas y la industria.

Las sales de manganeso en alguna ocasión se han utilizado por su supuesto efecto en el incremento de la acción hemática del hierro en el tratamiento de la anemia microcítica.

Deficit de Manganeso

Según Rogers *et al.* (1985) la importancia de las observaciones sobre los efectos del déficit de manganeso en la función cerebral de los animales de experimentación es subrayada por algunos autores quienes encontraron que el manganeso total de la sangre era significativamente más bajo en los pacientes epilépticos

que en los controles y que la concentración sanguínea de manganeso estaba relacionada con la frecuencia de los ataques: pacientes con pocos ataques al año tenían niveles de manganeso sanguíneo similares a los de los controles mientras que los que sufrían ataques frecuentes (1-3 al mes) presentaban bajas concentraciones. Afirmaban también que la medicación anticóncil no influía en dichas concentraciones. Sólomente se ha comunicado un caso de déficit dietario de manganeso en humanos y se trataba de un déficit voluntario y entre los síntomas que presentaba no existía ninguno de tipo neurológico.

Intoxicación aguda

El envenenamiento agudo debido a ingestión es raro a causa de su pobre absorción intestinal: aproximadamente el 3 ó 4% del total ingerido. Sin embargo, Taylor y Price (1982) han publicado un caso de intoxicación aguda en una paciente en diálisis; el cuadro clínico cursó sin síntomas psiquiátricos.

Locura mangánica (Encefalopatía por manganeso)

El exceso de manganeso se introduce en el cuerpo sobre todo como polvo de óxido a través de los pulmones y también a través del tracto gastrointestinal a partir de la contaminación medioambiental. Los pulmones aparentemente actúan como un depósito desde el cual el manganeso se absorbe de forma continuada. El envenenamiento por manganeso se caracteriza por un trastorno psiquiátrico grave (locura mangánica) que recuerda a la esquizofrenia, seguida de un trastorno neurológico permanente clínicamente similar a la enfermedad de Parkinson.

Cuadro clínico

Las primeras observaciones fueron realizadas por Couper en 1837 en trabajadores que manejaban mineral de manganeso quienes presentaban hipocinesia, acinesia, rigidez, temblor y facies inexpressiva. Es habitual que la encefalopatía aparezca sólo después de exposiciones de uno o varios meses. El inicio de la intoxicación se acompaña de cefaleas, dolor de articulaciones y somnolencia; dado que el manganeso tiene una especial afinidad por el pallidum produce una gran rigidez en extensión de los miembros inferiores, con otras distonías (la rigidez produce a veces una marcha digitigrada, llamada «marcha del gallo»). Aparecen asimismo acinesia, ataxia y calambres musculares, aunque no temblor de reposo (temblores en la lengua). Otros síntomas son anorexia, astenia, apatía y somnolencia.

Con menor frecuencia (cerca del 20%) se manifiesta deterioro mental (deterioro de la inteligencia general y de la visuopercepción así como deterioro de la destreza manual y disminución en la rapidez de la respuesta) y también episodios de psicosis confusional marcados por una gran inquietud o excitación eufórica (júbilo y risa o llanto incontrolables) y actividad delirante-alucinatoria. Según Mena (1980) los síntomas psicóticos son invariablemente los primeros en aparecer en los casos producidos en Chile pero están notablemente ausentes de los informes de los casos norteamericanos producidos en las industrias. Los síntomas en Chile se caracterizan por alucinaciones, delirio y compulsión. En muchos casos los pacientes son conocedores de la naturaleza anormal de estos fenómenos. La psicosis dura entre 1 y 3 meses aunque los pacientes sean retirados inmediatamente de las minas. Hacia el fin del período psicótico o incluso un poco más tarde surgen los síntomas neurológicos extrapiramidales característicos (pérdida de expresión facial, rigidez, bradicinesia, disminución de los reflejos posturales y pérdida del habla; algunos pacientes desarrollan «distonia musculorum deformans»). En un estudio sobre trabajadores de una planta trituradora en Estados Unidos la rigidez estuvo notablemente ausente mientras que los síntomas predominantes fueron la bradicinesia y el deterioro del equilibrio.

Signos y Síntomas de la Intoxicación Manganésica Crónica:

Mena encontró los siguientes síntomas y signos en un grupo de 13 pacientes que presentaban intoxicación manganésica crónica: astenia, trastornos del habla, torpeza de movimientos, impotencia, insomnio, dificultad de memoria, dolor lumbar y calambres musculares, marcha anormal, retropulsión, propulsión, signo luminoso, hipertonia de extremidades superiores e inferiores, signo de la rueda dentada, facies inexpressiva, temblores, lagrimeo, sialorrea, sudoración profusa y micrografía. Como síntomas psiquiátricos encontró: irritabilidad, actos compulsivos, alucinaciones, pesadillas, accesos de risa y depresión.

Neurotoxicidad

La intoxicación por manganeso presenta similitudes con la enfermedad de Parkinson pues el daño estructural del cerebro se caracteriza por disminución de la melanina en la sustancia negra, lo que probablemente precede a la muerte celular. La vía dopaminérgica nigro-estriado muestra una disminución de su contenido en dopamina lo que conduce a un marcado descenso en la concentración de

dopamina dentro del mismo estriado. Estos hallazgos metabólicos han sido replicados en la intoxicación manganésica experimental.

Exploraciones Complementarias

El LCR es normal y el EEG está discretamente alterado.

Tratamiento

En primer lugar, no hay un tratamiento específico de la intoxicación por manganeso y en segundo lugar, la supresión del tóxico proporciona una mejora considerable de los trastornos pero no evita los déficits irreversibles en algunos casos.

Las similitudes entre los síntomas del Parkinson y los de la intoxicación manganésica sugieren que el tratamiento con L-dopa debería beneficiarles también a estos últimos. Muchos de los pacientes manganésicos están rígidos y bradicinésicos, con pérdida de reflejos posturales y alteración de la marcha. Responden al L-dopa administrado a altas dosis, más de 3 g/día, con una reducción evidente, que incluso puede ser total, de la rigidez, mejoría de los reflejos posturales y marcha así como corrección de la bradicinesia (Mena *et al.*, 1970). Sin embargo, no hay mejoría del habla. Los efectos terapéuticos duran tanto como el tiempo de administración de L-dopa, con una importante corrección de la función motora y en algunos casos una mejoría de la facies inexpresiva. Los efectos conductuales del tratamiento se caracterizan por una marcada alerta mental y por la desaparición de la torpeza sin aparición de euforia. También hay una notable ausencia de efectos secundarios tales como movimientos involuntarios, anomalías mentales o pérdida intermitente de efectos terapéuticos (fenómeno on-off) en estos pacientes.

Por otra parte, Donaldson y Barbeau (1985) citan a Greenhouse quien, al estudiar algunos casos de manganismo derivado de la exposición ocupacional no obtuvo resultados favorables con la L-dopa y a pesar de la evidencia contraria de otros autores, consideraba que la terapia con quelantes está justificada y puede ser terapéuticamente útil en el manejo de la intoxicación manganésica, concretamente la penicilamina.

Manganeso y conducta violenta

Partiendo de la base de que la conducta violenta e impulsiva puede derivar de una disfunción o daño cerebral secundario a traumatismo craneal, enfermedad o sustancia químicas tóxicas, se han realizado investigaciones para examinar las relaciones entre metales potencialmente tóxicos y conductas aberrantes, especialmente la actividad violenta, a través de la técnica no intrusiva del análisis del pelo para los elementos traza en un grupo de presos y un grupo control. Gottschalk *et al.* (1991) encontraron niveles de manganeso significativamente más elevados en el pelo de los violentos que en el de los no violentos ($P < .0001$). Una revisión de los efectos del manganeso a niveles deficitarios y tóxicos no proporciona una respuesta simple a por qué los niveles de manganeso están elevados en el pelo de individuos que han sido encarcelados por conducta violenta. Otros factores tales como alcohol, dieta, o factores psicosociales podrían influir en el nivel de manganeso en pelo o alguno de estos factores podría funcionar en combinación con una leve toxicidad manganésica para contribuir a la conducta aberrante.

Bibliografía

1. Aston, B.; Manganese and man; J Orthomol Psychiatry, 1980, 9/4 (237-249).
2. Banta, R.G.; Markesbery, W.R.; Elevated manganese levels associated with dementia and extrapyramidal signs; Neurology (Minneapolis), 1977, 27/3 (213-216).

-
3. Boulenger, J.-P.; Bisserbe, J.-C.; «Troubles psychiatriques d'origine médicamenteuse, alimentaire ou toxique»; *Encycl Méd Chir, Psychiatrie*, Paris, 1983.
 4. Donaldson, J.; Barbeau, A.; «Manganese neurotoxicity: possible clues to the etiology of human brain disorders» en *Metal Ions in Neurology and Psychiatry*; S. Gabay, J. Harris, B.T. Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.
 5. Gimeno Alava, A.; *Demencias y otros Trastornos de la Conciencia*; Idepsa, S.A.; Madrid, 1990.
 6. Gottschalk, L.A.; Rebello, T.; Buchsbaum, M.S. et al; Abnormalities in hair trace elements as indicators of aberrant behavior; *Compr Psychiatry*, 1991, 32/3 (229-237).
 7. Hua, M.-S.; Huang, C.-C.; Chronic occupational exposure to manganese and neurobehavioral function; *J Clin Exp Neuropsychol*, 1991, 13/4 (495-507).
 8. Kolb, L.C.; Brodie, H.K.; «Síndromes cerebrales asociados con alteraciones endocrinas» en *Psiquiatría Clínica*; Nueva Editorial Interamericana, México, 1985.
 9. Martindale's *The Extra Pharmacopoeia*; James E.F. Reynolds Editor; The Pharmaceutical Press, London, 1982.
 10. Mena, I.; «Manganese» en *Metals in the Environment*; H.A. Waldron Editor; Academic Press, London, 1980.
 11. Reilly, C.; «Transition Metals» en *Metal Contamination of Food*; Elsevier Applied Science, London, 1991.
 12. Rogers, J.M.; Keen, C.L.; Hurley, L.C.; «Zinc, copper, and manganese deficiencies in prenatal and neonatal development, with special reference to the central nervous system» en *Metal Ions in Neurology and Psychiatry*; S. Gabay, J. Harris, B.T. Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.
 13. Taylor, P.A.; Price, J.D.; Acute manganese intoxication and pancreatitis in a patient treated with contaminated dialysate; *CMA J* 1982, 126 (503-505).

Mercurio

Generalidades

El mercurio es un metal ampliamente distribuido en la corteza terrestre aunque en bajas concentraciones. Su uso médico en la actualidad es muy reducido siendo más importante en la industria de extracción de oro, en la fabricación de pulpa de papel y sombreros de fieltro; como fungicida de cereales; en la industria eléctrica y química.

Las vías de entrada en el organismo son la oral, la inhalatoria y la cutánea. Una vez absorbido, el mercurio pasa a la sangre y cruza la barrera hematoencefálica. El riñón es el órgano donde tiene lugar la mayor acumulación de mercurio. Las principales vías de excreción son la orina y las heces.

Toxicidad

Varios compuestos mercuriales son tóxicos muy potentes. Los compuestos que contienen mercurio divalente por lo general son más tóxicos que los *monovalentes*. La toxicidad de los compuestos de mercurio inorgánico se incrementa con el aumento de la solubilidad por lo que en algunos casos resultan menos tóxicos que los compuestos de mercurio orgánico. La toxicidad del mercurio se basa en su acción a nivel celular y protoplasmático (uniéndose a los grupos sulfhidrilos de las proteínas; desnaturalizando las proteínas; dañando las membranas; reduciendo el contenido de RNA de las células) lo que provoca el bloqueo de varios sistemas enzimáticos.

Las formas en las que puede ingresar el mercurio en el organismo son:

- 1. Vapor de Mercurio:** la inhalación prolongada de vapor de mercurio en concentraciones del orden de 0.1 mg Hg/m³ o superiores da lugar al mercurialismo en una elevada proporción de personas expuestas.
- 2. Compuestos Mercuriales Inorgánicos:** la ingestión de sales solubles ya sea de forma accidental o con fines suicidas ha sido más frecuente en épocas pasadas. Los efectos neurológicos son los mismos que los vistos en las otras formas de intoxicación mercurial.
- 3. Compuestos de Metil-mercurio:** los cuadros clínicos de envenenamiento por compuestos de metil-mercurio han sido extensamente descritos después de los desastres de Minamata en los años 50 (pescado y marisco contaminados) y de Iraq en 1971 y 1972 (cereales contaminados).
- 4. Compuestos de Etil-mercurio:** los principales síntomas del envenenamiento por los compuestos alifáticos de cadena corta son similares a los del envenenamiento por metil-mercurio.
- 5. Compuestos de Fenil y Alquil-mercurio:** aunque se han comunicado pocos casos de envenenamiento por este tipo de compuestos y se desconoce su repercusión neuropsicológica, se sabe que los compuestos de alquil-mercurio son mutagénicos, teratogénicos y embriotóxicos.

Intoxicación Aguda

La ingestión de sales solubles de mercurio ya sea de forma accidental o con fines suicidas ha sido algo frecuente en épocas pasadas; el tóxico ingerido suele ser el sublimado o cloruro mercuríco. Accidentalmente pueden ocurrir intoxicaciones agudas tras la ingesta involuntaria (confusiones) del citado sublimado o también del cianuro, sulfatos o nitrato de mercurio. Los calomelanos (Cl₂Hg₂) en otro tiempo fueron causa de no raros casos de intoxicación mercurial terapéutica (en niños laxados

repetidamente con ellos) y lo mismo aconteció con las irrigaciones vaginales efectuadas con preparados de mercurio. La dosis tóxica del sublimado es de 0,1-0,2 g y la mortal de 0,5 g. Las soluciones al 1% para lavados e irrigaciones pueden ya ser tóxicas.

Inicialmente causa dolor abdominal superior y vómitos, lo que puede ser suficiente para limitar la acción corrosiva al tracto gastrointestinal superior; si en el intestino delgado entran sales de mercurio en cantidad suficiente se produce diarrea grave con pérdida de sangre y necrosis epitelial, lo que puede acompañarse de colapso circulatorio y muerte. La supervivencia puede ser seguida de un fracaso renal agudo en las 24 horas siguientes, fracaso anunciado por oliguria y anuria.

Intoxicación Crónica (Mercurialismo, Hidrargirismo)

Las intoxicaciones crónicas son de tipo profesional o medicamentoso. Las primeras inciden en quienes inhalan vapores o polvos con mercurio, por ejemplo, los que trabajan en minas de cinabrio (sulfuro mercúrico); los que rellenan termómetros y barómetros; los que trabajan en industrias de electrotécnica o laboratorios químicos o manejan el nitrato de mercurio para fabricar el fieltro; obreros y empleados en la fabricación de amalgamas y espejos o lámparas con vapores de mercurio, colorantes; dentistas que manipulan amalgamas con mercurio. Son intoxicaciones medicamentosas las que siguen a la inyección repetida, a veces durante años, de diuréticos mercuriales, sobre todo en asistólicos y edematosos cirróticos. Las que seguían a la aplicación cutánea de pomadas mercuriales hoy no se ven, pues el valor del mercurio como antisifilítico ha sido superado.

Clínica

Las características del mercurialismo son: gingivitis, salivación, temblor y eretismo. En los períodos iniciales de la intoxicación hay síntomas no específicos tales como: anorexia, insomnio, sudoración e inquietud. El eretismo o «enfermedad del sombrerero loco», descrito por Pearson en 1809 es un trastorno mental peculiar del mercurialismo que se caracteriza por timidez impropia asociada con rubor, lagrimeo, indecisión o, por el contrario, hiperreacción a las críticas con pérdida de autocontrol; también puede presentarse insomnio. En los casos de elevada exposición se apreciaron depresión con tendencias suicidas y también se han descrito demencias y encefalopatías mercuriales (hiperexcitabilidad, cefalálgica con vértigos, amnesia de fijación, angustia, confusión mental, lenguaje escandido, temblores de los dedos, párpados y lengua; delirios, alucinaciones).

Según Vallejo (1979), como en tantos síndromes de deterioro orgánico de cerebro, puede dar lugar a un Korsakov con la típica amnesia de fijación y tendencia a la fabulación, faltando las polineuritis de los alcohólicos, pero enmascarándolas los síntomas neurológicos que hemos mencionado. Entre los trastornos deficitarios del Korsakov mercurial pueden intercalarse episodios de agitación ansiosa. La evolución del cuadro psíquico semeja la de una depresión pues aparecen problemas de atención, memoria, déficit intelectual y, más raramente, manifestaciones confusionales y alucinaciones. El cese de la intoxicación se acompaña de una lenta mejoría.

Los signos orales del mercurialismo son: gingivitis acentuada por mala higiene bucal y por un peculiar gusto metálico; las encías se tornan esponjosas y sangran con facilidad, pudiendo llegar a caer los dientes, junto con salivación abundante. Puede apreciarse una línea azul en las encías, cerca de la raíz, y también una pigmentación azul-pizarra distribuida desigualmente por la mucosa oral y palatina. También puede presentarse faringitis.

El temblor del mercurialismo se aprecia primero cuando el paciente está cansado o excitado y suele ser transitorio; puede ser variable en su forma e intensidad pero es un temblor característicamente intencional; generalmente comienza por los dedos pero también puede ser apreciado en los párpados.

dos, labios o lengua y en los casos más graves puede alcanzar a todo el cuerpo. La articulación de la palabra puede verse afectada, desarrollando una especie de «staccato» o bien puede volverse lento y monótono. La frecuencia básica del temblor es del orden de 5 ciclos/segundo, aunque pueden tener lugar repentinas oscilaciones de mayor amplitud; también puede ser tan grave que el paciente se sienta molesto al ser observado cuando necesita las dos manos para coger un vaso y beber. Hace años en los trabajadores de las minas de mercurio de Almadén se apreció un síndrome parkinsoniano con temblor en reposo, marcha inestable, equilibrio dificultoso y facies inexpressiva. El temblor de los trabajadores expuestos a los vapores de mercurio en las fábricas de sombreros de fieltro se le llamó «saludo de sombrerero» y «saludos Danbury». Tampoco es raro observar parálisis neuríticas (crurales, cúbito-radiales, extensoras del miembro superior, etc.) con posible caquexia asociada.

La proteinuria puede ocurrir en ciertos casos pero sólo en unos pocos progresa hacia un síndrome nefrótico. La anatomía patológica descubre desmielinización de los troncos nerviosos y especialmente del cerebelo.

Es frecuente el aborto en mujeres. El SNC del feto parece ser especialmente sensible a los efectos tóxicos del metilmercurio. Las mujeres embarazadas que se han expuesto a dosis de metilmercurio sin efecto aparente han tenido hijos que sufrieron parálisis cerebral. Otras manifestaciones de daños neurológicos incluyen corea, ataxia, temblores, crisis epilépticas y retardo mental.

Micromercurialismo

La existencia de síntomas psiquiátricos ha sido informada en personas con una exposición prolongada al vapor de mercurio a niveles tan bajos como 0.01-0.03 mg/m³ y descritos como «micromercurialismo» o «síndrome asténico-vegetativo». Los síntomas característicos de este síndrome son: fatiga, irritabilidad nerviosa, pérdida de autoconfianza, pérdida de memoria, debilidad muscular, depresión, tristeza, apatía, inhibición) y pérdida de capacidad laboral; se ha informado también de incremento de la captación de yodo radiactivo por el tiroides en forma similar a la del hipertiroidismo leve. Los casos de micromercurialismo no son fáciles de evaluar objetivamente, sobre todo si se desconoce el antecedente de exposición al mercurio.

El cuadro clínico se caracteriza por la afectación neurológica, sobre todo ataxia cerebelosa y trastornos visuales. Otros síntomas son: la parestesia con hormigueo y entumecimiento de manos y pies, la zona peribucal y a veces la cara anterior del tórax; la sensación de debilidad o inestabilidad de miembros inferiores seguida de caídas repetidas; dolores persistentes de extremidades y de cabeza, dificultades del habla, erupciones cutáneas, dificultad para comer y vestirse y pérdida de capacidad auditiva.

Tratamiento

La primera medida esencial en el tratamiento de cualquiera de las formas de envenenamiento por mercurio es el alejamiento de la fuente de exposición. Las secuelas neurológicas derivadas de la inhalación de vapor de mercurio elemental remiten satisfactoriamente tras el alejamiento aunque su desaparición sea lenta y el temblor no llegue a desaparecer por completo. Aparte de las medidas de apoyo, el tratamiento tiene que estar dirigido hacia la remoción o inactivación del mercurio existente en los órganos de depósito; con este fin se han usado los agentes quelantes con éxito variable y a continuación de la ingestión de alquil-mercurio se ha intentado prevenir su absorción desde el intestino delgado mediante la interrupción de la circulación enterohepática. Los agentes quelantes más efectivos han sido el dimercaprol o BAL, d-penicilamina y N-acetil-dl-penicilamina, mientras que el uniofil que es un derivado soluble en agua del dimercaprol, también puede utilizarse.

Otros tratamientos empleados han sido la diálisis extracorpórea con cisteína. Otro intento se hizo con la administración por vía oral de una resina de intercambio iónico con el propósito de unirse al mercurio secretado en el intestino e interrumpir la circulación enterohepática e incrementar la excreción fecal del mercurio y evitar su reabsorción. A pesar de reducirse los niveles de mercurio paralelamente no se produjo la mejoría clínica. La misma línea de razonamiento sugiere que el drenaje de la vesícula biliar por medio de una fístula proporciona una disminución más apreciable del metilmercurio almacenado en el organismo. En el Iraq también se ha utilizado la transfusión sanguínea, que si bien fue seguida inicialmente de un marcado descenso del mercurio sanguíneo continuó con un incremento hasta los niveles del pretratamiento en cuestión de horas y posteriormente con un descenso más lento. A veces los profundos trastornos locales y generales inducidos por el mercurio exigen la adopción de medidas sintomáticas, que pueden ser muy variadas según los casos (tratamiento del shock, hipocloremia, acidosis, anuria, infecciones secundarias, insuficiencia hepática, etc.).

Bibliografía

1. Chang, L.W.; «Neuropathological effects of toxic metal ions» en *Metal Ions in Neurology and Psychiatry*; S. Gabay, J. Harris, B.T. Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.
2. Erill Saez, S.; «Enfermedades por agentes químicos. Intoxicaciones. Toxicología Clínica» en *Tratado de Medicina Interna*, Tomo II; Editorial Marín, Barcelona, 1973.
3. Fergusson, J.E.; «The toxicity of heavy elements to human beings» en *The Heavy Elements. Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*; Pergamon Press, Oxford, 1990.
4. Gimeno Alava, A.; *Demencias y otros trastornos de la conciencia*; Idepsa, Madrid, 1990.
5. Gisbert Calabuig, J.A.; «Intoxicaciones por el mercurio» en *Medicina Legal y Toxicología*; Fundación García Muñoz, Valencia, 1977.
6. Kazantzis, G.; «Mercury» en *Metals in the Environment*; H.A. Waldron Editor; Academic Press Inc., Londres, 1980.
7. Klaassen, C.D.; «Los metales pesados y sus antagonistas» en *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*; Goodman y Gilman Editores; Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1982.
8. Sanz Gallen, P.; Nogue Xarau, S.; Intoxicación por metales de origen alimentario; *Med Clin (Barc)* 1990, 94 (215-217).
9. Vallejo-Nágera, A.; «Otras psicosis tóxicas e intoxicaciones» en *Introducción a la Psiquiatría*; Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1979.

Plomo

Generalidades

En el siglo XVI Georgio Agrícola en su obra «De Re Metallica» describía al plomo como un «metal pestilente y nocivo». Sin embargo, Agrícola no fue la primera autoridad, y ciertamente no será la última, en advertir sobre los problemas con este metal: 400 años a. de C., Hipócrates describió una enfermedad a la que llamó *saturnismo* caracterizada por síntomas que iban desde cólicos hasta delirios y parálisis y que se presentaba en personas que trabajaban con plomo. Cuatro siglos más tarde se observó que aquellos trabajadores de astilleros que pintaban con un pigmento blanco hecho de plomo, llevaban puestas máscaras para protegerse de la intoxicación por plomo, es decir, del plumbismo. En la actualidad es probable que se trate del metal que mayor atención está recibiendo y del que más se está escribiendo debido a su importancia como contaminante inorgánico tanto de los alimentos como del medioambiente.

El plomo es uno de los metales más extendidos y abundantes y sus aplicaciones se realizan en dos grandes grupos: como metal y como compuesto químico (baterías eléctricas, cables, tuberías, proyectiles, soldaduras, aleaciones, pinturas, cerámica, etc).

El plomo está presente en prácticamente todos los órganos y tejidos del cuerpo humano. Su cantidad total varía con la edad, el tipo de trabajo e incluso con la raza. El plomo ingresa en nuestro organismo a través de los alimentos, el agua y el aire y se absorbe en el tracto gastrointestinal desde donde pasa a la sangre y es transportado por ella ligado en su mayor parte a los eritrocitos mientras que una pequeña parte es transportada al cerebro.

El plomo es eliminado a través de las heces, la orina y el sudor (el 90% del plomo ingerido se elimina por las heces).

Intoxicación Aguda

Los síntomas del envenenamiento agudo por plomo debido a la ingestión de elevadas cantidades del metal son bien conocidas. Sin embargo se sabe menos acerca de los efectos crónicos que ocurren después de la acumulación del metal en el organismo al cabo de mucho tiempo. Los efectos principales se encuentran en los cuatro grandes sistemas: hematopoyético, nervioso, gastrointestinal y renal. El envenenamiento agudo por plomo se observa raramente, correspondiendo los casos estudiados a intoxicaciones infantiles o a intentos abortivos (síndrome digestivo, cólicos intestinales, hepatonefritis grave...) y se manifiesta sobre todo a nivel gastrointestinal: anorexia, dispepsia y estreñimiento seguidos de cólico con dolor abdominal paroxístico intenso que puede ser confundido con el de la apendicitis aguda (es el «cólico de Devonshire» llamado así por haber sido descrito en los bebedores de sidra de dicha zona y causado por la utilización del plomo en los procesos de fermentación y destilación).

Cuando la intoxicación se debe al plomotetraetilo el cuadro difiere bastante pues predominan las manifestaciones de insuficiencia circulatoria: hipotensión, bradicardia e hipotermia. En las formas más graves pueden producirse accidentes vasculares cerebrales.

El tratamiento de emergencia incluye abundante lavado gástrico y catarsis inducida por sulfato de magnesio para acelerar el paso del hierro por el tracto intestinal.

Intoxicación Crónica (Saturnismo)

En esta fase de la intoxicación ya constituida, el intoxicado presenta una coloración pálida, a veces amarillo-gris por la impregnación cutánea de plomo y la subictericia. Hay malestar general, lasitud y cefaleas; anorexia que hace adelgazar grandemente al sujeto. Pulso pequeño, duro y bradicárdico; hipertensión. Da la impresión de un sujeto gravemente enfermo. Sobre este estado se intercalan episodios agudos de cólico saturnino debidos al espasmo de la musculatura lisa intestinal.

Los trastornos neurológicos son muy característicos del saturnismo:

- 1. Parálisis saturnina:** Es una polineuritis tóxica de predominio motor, que se localiza sobre todo en los antebrazos, en donde afecta al nervio radial, con la peculiaridad de no interesar algunos músculos como el supinador largo. Afecta inicialmente a los extensores de los dedos y del pulgar, por lo que el enfermo con el antebrazo horizontal puede elevar el índice y el meñique pero no el medio y el anular («hacer cuernos»); en períodos más avanzados se hace imposible la extensión de la mano, que pende flácida.
- 2. Encefalopatía saturnina:** Se producen cuadros meningo-encefalicos atípicos con cefalea, vértigos, amaurosis, sorderas o afasias transitorias y convulsiones; no son raros cuadros delirantes e incluso comatosos que evolucionan de forma mortal.
- 3. Alteraciones psíquicas:** En ocasiones se producen cuadros histeriformes, delirantes o confusionales; las verdaderas psicosis son raras. Para Kolb y Brodie (1985) los síntomas mentales asociados al envenenamiento con plomo tienden a ser de dos tipos: a) episodios agudos de delirio, y b) deterioro mental progresivo. El tipo delirante puede aparecer tanto en el envenenamiento agudo como en el crónico. Su iniciación brusca se caracteriza por confusión, insomnio, inquietud, temblores, miedo, explosiones de violencia, alucinaciones visuales e ideas delirantes que con frecuencia son de contenido persecutorio (psicosis saturninas). Pueden aparecer convulsiones y acompañarse de un delirio en el cual el paciente experimenta alucinaciones visuales aterradoras. En la forma crónica se observan con frecuencia apatía o depresión, defectos en el habla, tendencia a olvidar los detalles y a veces fabulación que sugiere un síndrome de Korsakoff. El deterioro mental progresivo puede sugerir parálisis general. Ocasionalmente el cuadro clínico es de neurastenia: el paciente está irritable, deprimido y se queja de debilidad, fatigabilidad y mareo. Junto a los trastornos mentales habitualmente hay antecedentes de cólicos, estreñimiento y vómitos. Los cólicos son casi siempre más graves en los adultos que en los niños. En los adultos se pueden observar depósitos negros en los bordes gingivodentales piorreicos. Esto rara vez se ve en los niños. Habitualmente hay anemia hipocrómica asociada, con granulaciones basófilas. En los niños puede haber ligera glucosuria renal. Es común que la intoxicación por plomo se acompañe de coproporfirinuria. En los niños, las radiografías muestran bandas radiopacas densas que penetran en la diáfisis de los huesos largos. El contenido protéico del líquido cefalorraquídeo aumenta a niveles que varían entre los 15 y los 200 mg por 100 ml.

La intoxicación por tetraetil-plomo, un aditivo antidetonante de los carburantes, representa una forma diferente de saturnismo. Se ha descrito en aquellos que manejan plomotetraetilo o petróleo con plomo si bien los casos industriales son muy raros debido al extremo cuidado con que se trabaja; algunos casos han ocurrido en personas que utilizaron petróleo con plomo como disolvente en espacios mal ventilados. Los signos principales de la intoxicación son los de una psicosis confusional con una actividad onírica intensa y terrorífica acompañada a veces de crisis convulsivas.

Después de los prodromos aparecen anorexia, ansiedad, irritabilidad, insomnio, pesadillas y astenia. La evolución generalmente es favorable hacia la curación sin secuelas y en cuestión de semanas. Se ha visto en estos casos que la concentración sanguínea total del metal puede ser normal y que no hay elevación de la excreción urinaria de ALA o coproporfirinas mientras que la protoporfirina eritrocitaria está moderadamente aumentada.

El índice de mortalidad en los pacientes con compromiso cerebral es aproximadamente 25 % y alrededor del 40 % de los sobrevivientes tiene secuelas neurológicas como retardo mental, anomalías del EEG o crisis francas, parálisis cerebral, atrofia óptica o distonía muscular deformante.

Efectos Neuropatológicos

En el sistema nervioso periférico el plomo puede producir desmielinización segmentaria, degeneración axonal o ambas a la vez. En los adultos la neuropatía periférica es el efecto neurotóxico predominante de la intoxicación por plomo en la actualidad y esta asociada a una exposición crónica en torno a los 60 mg Pb/100 ml de sangre. Tal neuropatía se ha descrito sobre todo como una neuropatía motora; la desmielinización es la lesión predominante aunque también puede presentarse degeneración axonal; algunos estudios han informado de cambios en la velocidad de conducción de los nervios periféricos, aunque el significado funcional de tales cambios no está claro.

El estudio más valioso sobre la neuropatología de la encefalopatía por plomo en el hombre fue el realizado por Blackman en 1937, quien examinó los cerebros de 22 niños con envenenamiento por plomo. El confirmó la presencia de tumefacción cerebral, aplanamiento de las circunvoluciones y sustancia blanca edematosa; en ocasiones se aprecia macroscópicamente hemorragia puntiforme muy difusa. Microscópicamente se observó numerosas lesiones vasculares tanto en la sustancia blanca como gris: capilares dilatados y estrechados, vasos necróticos, capilares trombosados, hemorragias diminutas, focos de necrosis con glia reactiva así como edema perivascular y difuso.

Las principales lesiones encontradas en la encefalopatía por plomo son: edema cerebral, con obliteración de las circunvoluciones normales del cerebro, y hemorragia perivascular; también hay pérdida de conexiones neuronales con proliferación de la glia y áreas de desmielinización.

Los cambios morfológicos más comunes en el cerebro son edema cerebral, proliferación y agrandamiento de células endoteliales, proliferación de la glia y necrosis o degeneración focal; con frecuencia también se observa proliferación astrocítica difusa en las sustancias blanca y gris.

Los cambios patológicos apreciados en el envenenamiento por plomo pueden no ser debidos únicamente al plomo per se sino que pueden ser secundarios a la inhibición de la síntesis de la hem y la consiguiente hiperproducción de precursores de la hem. Existe alguna evidencia de que las manifestaciones de la porfiria intermitente aguda son causadas por excesivas cantidades de ALA y PBG.

Efectos Neuroquímicos

Según recoge Waldron (1980) el plomo interfiere con el normal metabolismo de algunos neurotransmisores centrales, incluyendo acetilcolina y catecolaminas. Otros efectos que han sido descritos incluyen inhibición de la oxidación de la NAD(P)H citoplasmática en la mitocondria cerebral y también inhibición de la adenilciclasa.

Aunque la mayoría de los efectos neuroquímicos precisan tejidos cerebrales frescos para análisis, es posible estudiar aspectos del metabolismo de los neurotransmisores con técnicas no invasivas aplicables a la investigación en humanos. Los metabolitos amínicos en orina han sido bien estudiados en niños

y adultos. Los incrementos observados en los metabolitos urinarios de niños fueron interpretados como sugestivos de cambios relacionados con el plomo en la neuroquímica cerebral. Sin embargo, las múltiples fuentes de ácido homovanílico (HVA) y de ácido vanilmandélico (VMA) urinarios hacen imposible adscribir los incrementos exclusivamente o en su mayor parte a los efectos del plomo en el sistema nervioso central. Más aún, no es posible llegar a la conclusión de si los cambios apreciados en el ácido 5-hidroxiindolacético en orina de los trabajadores expuestos al plomo eran reflejo del plomo sobre la función 5-hidroxitriptaminérgica en el sistema nervioso central.

La interacción entre plomo y metabolismo tetrahidrobiopterino también ha sido objeto de atención; los niveles séricos de derivados biopterinos han sido positivamente correlacionados con niveles de plomo sanguíneo en pacientes humanos.

Niveles de Plomo y cambios encefalopáticos

Clínicamente se estableció que la encefalopatía por plomo se inicia en los niños cuando los niveles sanguíneos superan los 100 mg Pb/100 ml. Sin embargo, la naturaleza del trastorno cerebral en casos documentados con relativamente bajos niveles en el rango encefalopático es inconstante y los informes sugieren múltiples procesos patológicos en algunas instancias. Algunos autores opinan que en los niños pueden existir niveles considerablemente altos sin afectación del sistema nervioso (casos con 310 mg Pb/100 ml y 288 y 380 mg Pb/100 ml, respectivamente). Los niveles elevados también pueden asociarse con sintomatología nerviosa central mínima en adultos (alrededor de 1000 mg Pb/100 ml). La relación entre el inicio de la encefalopatía y el nivel sanguíneo de plomo es improbable que sea de tipo simple; la edad, la duración de la exposición así como enfermedades intercurrentes son solamente tres de los factores que justifican la variación individual.

Es sabido que la mayoría de los casos de encefalopatía no fatal no revierten al estado neurológico normal, solamente en torno al 20 % de los niños muestran una recuperación completa. Esta observación está en relación con la visión de que la encefalopatía por plomo es debida a cambios estructurales en el cerebro, presumiblemente sobre una base vascular como la ya descrita anteriormente. Mientras que los datos clínicos sugieren la posibilidad de que tales cambios estructurales pueden ocurrir a niveles sanguíneos de plomo en torno a 100 mg Pb/100 ml, niveles tres veces mayores pueden no producir necesariamente daño cerebral y niveles por encima de 800 pueden ser alcanzados en niños con encefalopatía.

No se han llevado a cabo ningún otro tipo de estudios neuroquímicos en humanos expuestos al plomo.

Diagnóstico

Las ayudas más útiles para el diagnóstico son: la historia ocupacional, el cuadro clínico y las exploraciones complementarias.

El análisis bioquímico de sangre y orina es útil en los casos sospechosos pues aunque falten los síntomas patognomónicos, la combinación de: primero, concentraciones elevadas de plomo en sangre y orina; segundo, las consecuencias de la inhibición de la síntesis de hemoglobina y del acortamiento de la vida media de los eritrocitos circulantes (la inhibición de la actividad ALA-D en los eritrocitos, la elevación del nivel de protoporfirina eritrocitaria así como la excreción de elevadas cantidades de ALA y coproporfirina en la orina) todas ellas son suficientes para evitar dudas diagnósticas: el plomo se encuentra por encima de 160 mg/L en sangre y aumentan el delta-amino-levulínico y las coproporfirinas urinarias. Las cifras normales son de 4 mg/L para el primero y de 30 gammas/gramo de extracto seco para las segundas.

El EEG suele mostrar una lentificación difusa y la TAC lesiones en la sustancia blanca, edema y a veces lesiones hipodensas corticales que se refuerzan con el contraste.

Encefalopatía infantil

En los niños, el envenenamiento por plomo se presenta muchas veces como encefalopatía y sus síntomas son similares a los de los adultos. La encefalopatía aguda es una de las más serias consecuencias del plumbismo y es la más común en los niños. Los síntomas más característicos de la encefalopatía por plomo incluyen: vómitos esporádicos, ataxia, apatía, coma y convulsiones. La mayor parte de los casos deberían diagnosticarse en presencia de encefalopatía inexplicable junto con examen radiográfico de los terminales de crecimiento de los huesos largos para buscar las líneas de plomo; estas líneas son bandas de densidad aumentada en las metafisis de los huesos y son resultado de un modelado óseo defectuoso si bien no representan la concentración de plomo de dichos huesos.

La exposición al plomo produce ocasionalmente un deterioro mental definido y progresivo en los niños. Los antecedentes de los afectados indican un desarrollo normal durante los primeros 12 a 18 meses de vida o más, seguido de una pérdida sostenida de las habilidades motoras y del habla. Pueden tener severos trastornos hiperkinéticos y conducta agresiva y convulsiones mal controladas. La falta de percepción sensitiva deteriora gravemente el aprendizaje. Las concentraciones de plomo en la sangre exceden las 60 mg/dl de sangre entera, y las radiografías pueden mostrar múltiples bandas gruesas de mayor densidad en los huesos largos en crecimiento. Hasta hace poco se creía que esta exposición al plomo se limitaba en gran parte a los habitantes de barrios pobres urbanos, pero todos los niños están expuestos crónicamente a niveles de plomo en su dieta, en el mismo aire que respiran y en el polvo y la tierra de los lugares donde juegan. Esto se refleja en elevadas concentraciones de plomo en la sangre de muchos niños (30 a 60 mg/dl) y puede ser causa de sutil toxicidad para el SNC. Lo más característico en la encefalopatía crónica de los niños es una falla en el desarrollo cerebral que se hace patente por defectos en la atención, en el juicio, en el autocontrol y en el aprendizaje visual. De los niños que sobreviven, muchos sufren daño cerebral irreversible que limita su maduración: se han visto algunas secuelas irreversibles neurológicas y psicológicas que se aprecian tanto en la conducta como en el aprendizaje, con o sin acompañamiento de retraso mental.

Tratamiento

La parte más importante del tratamiento de la intoxicación por plomo consiste en la identificación y eliminación de la fuente de plomo en el entorno del paciente. Es importante no permitir que la persona que ha sufrido una intoxicación por plomo vuelva a trabajar nuevamente con el mismo. Ocurre a veces que una vez identificada la fuente contaminante, esta no pueda ser evitada: ejemplo, el plomo contenido en algunas pinturas aplicadas a la madera.

Los posibles tratamientos aplicables, siguiendo a Gisbert (1977), son:

- a. **Evacuante-neutralizante:** sólo está justificado en la intoxicación aguda y consiste en la administración de vomitivos o en practicar un lavado gástrico para evacuar el tóxico.
- b. **Tratamiento antidótico:** el antídoto ideal es el EDTA cálcico disódico (quelato cálcico de la sal disódica del ácido etilen-diamino-tetraacético). Esta sustancia intercambia el ión calcio por el ión plomo, con el que forma un quelato o complejo interno, hidrosoluble y no iónico; remueve el metal de sus depósitos y facilita su eliminación por orina. Sin lugar a dudas es el agente terapéutico de

elección en las intoxicaciones plúmbicas, tanto agudas como crónicas. Otros quelantes utilizables son la d-penicilamina y el dimercaprol (BAL).

c. Tratamiento sintomático: en las intoxicaciones agudas, mantener el aparato cardiocirculatorio, vigilar la función renal y facilitar la diuresis con administración de líquidos. En las intoxicaciones crónicas las medidas sintomáticas son variadas e incluyen: vitaminoterapia (B12, B1, ácido nicotínico); regulación del tránsito intestinal, ejercicio físico, masajes; prevención de la insuficiencia hepática; alivio de los cólicos, etc. Para la encefalopatía, neurolépticos y tranquilizantes; si aparecen convulsiones deberá recurrirse a los anticomiciales.

d. Tratamiento profiláctico: en los trabajadores sometidos a riesgo saturnino son imprescindibles las medidas higiénicas en los lugares de trabajo, limpieza cuidadosa de las manos antes de las comidas y una alimentación rica en ácidos y pobre en grasas.

Bibliografía

1. Chang, L.W.; «Neuropathological effects of toxic metal ions» en Metal Ions in Neurology and Psychiatry; S. Gabay, J. Harris and B.T. Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., London, 1985.
2. Gimeno Alava, A.; Demencias y otros trastornos de la conciencia; Idepsa, Madrid, 1990.
3. Gisbert Calabuig, J.A.; «Intoxicaciones por el plomo» en Medicina Legal y Toxicológica; Fundación García Muñoz, Valencia, 1977.
4. Kolb, L.C.; Brodie, H.K.; Psiquiatría Clínica; Nueva Editorial Interamericana, México, 1985.
5. Reilly, C.; «Lead» en Metal Contamination of Food; Elsevier Applied Science, London, 1991.
6. Vallejo-Nágera, A.; «Otras psicosis tóxicas e intoxicaciones» en Introducción a la Psiquiatría; Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1979.
7. Waldron, H.A.; «Lead» en Metals in the Environment; H.A. Waldron Editor; Academic press, London, 1980.
8. Winder, C.; Lewis, P.D.; «The experimental neurotoxicity of lead: neuropathological and neurochemical aspects» en Metal Ions in Neurology and Psychiatry; S. Gabay, J. Harris and B.T. Ho, Editors; Alan R. Liss, Inc., London, 1985.

Rubidio

Generalidades

El rubidio, nombre derivado del latín “rubidus”, que significa “rojo oscuro” pertenece a la misma serie periódica que el sodio, potasio, litio y cesio. Se encuentra en prácticamente todos los sistemas biológicos; fisiológicamente, el rubidio recuerda al potasio y ambos elementos presentan un elevado grado de intercambiabilidad. Las sales de rubidio son rápida y totalmente absorbidas en el tracto digestivo, distribuyéndose a continuación por los tejidos blandos, sobre todo músculo, hígado, riñón y cerebro. La excreción de rubidio también es rápida, sobre todo por vía urinaria (el 75% aproximadamente). El rubidio no se acumula con la edad; el cuerpo de un adulto sano se estima que contiene unos 320 mg, siendo precisa una ingesta diaria de 1.5 mg.

Su empleo mayoritario tiene lugar en el ámbito de la investigación. Se desconoce cual es su función en animales y plantas, aunque en las cantidades a las que se encuentra como ión no resulta tóxico.

El rubidio con fines médicos fue utilizado por primera vez en el siglo pasado como bromuro para la epilepsia y como yoduro para la sífilis. Los trabajos de Meltzer *et al.* inauguraron en 1969 las investigaciones sobre el empleo de las sales de rubidio en psicofarmacología: el rubidio y el litio tienen propiedades bioquímicas, EEGráficas y conductuales opuestas. Informaron de que el rubidio incrementaba la frecuencia prevalente del EEG de los monos y alteraba el comportamiento en el sentido de aumentar la actividad y sugerían que el rubidio, al igual que el litio, podría tener aplicación en la terapia psiquiátrica moderna, concretamente en los trastornos afectivos. El litio, por el contrario, se vio que producía un enlentecimiento del EEG de los pacientes maníacos y no maníacos. Fieve *et al.* (1973) señalan que estos hallazgos fueron rápidamente seguidos de los estudios de las aminas biógenas a cargo de Stolk *et al.*, quienes indicaron que el rubidio aumentaba la recaptación de norepinefrina en ratas en las que estaba inhibida la biosíntesis de norepinefrina.

Rubidio y depresión

Entre 1971 y 1976 Fieve *et al.* realizaron y publicaron varios trabajos relacionados con el uso del rubidio como antidepresivo; los estudios incluían 25 pacientes con depresión unipolar y bipolar, la mayoría de los cuales había fracasado con tratamientos anteriores. El diseño experimental consistió en 10 días con placebo seguido de 2 a 4 semanas con rubidio y a continuación varias semanas otra vez con placebo. Durante el estudio se recogió la orina de 24 horas para la medición diaria de sodio, potasio y rubidio; los electrolitos de plasma y eritrocitos se determinaron dos veces por semana; el potasio corporal total se estimó dos veces por semana mientras que el personal auxiliar diariamente registraba humor, conducta, sueño, ansiedad, agresividad y socialización. El valor mayor de rubidio en plasma fue de 0.44 mEq/L con una sustitución máxima del potasio total por rubidio del 12%. Los efectos antidepresivos del rubidio se incrementaron significativamente a lo largo de la duración de la prueba: a las 2 semanas, 45%; a las 3 semanas, 57% y a las 4 semanas el 70% de los pacientes habían experimentado de buen a excelente alivio de la depresión.

Carolei *et al.* (1975) estudiaron a 30 pacientes depresivos quienes fueron randomizados unos con RbCl, sobre 540 mg/día (5.3 mEq/día) o imipramina, sobre 200 mg/día durante 4 semanas. La depresión fue evaluada con la Hamilton Depression Rating Scale y encontraron que el rubidio se mostró más efectivo que la imipramina, con efectos específicos en el foco depresivo y una tasa de respuesta del 65% en los síntomas endógenos.

Paschalis *et al.* (1978) administraron una dosis única de RbCl (50 g/L, 410 mmole) a 5 pacientes «cicladores rápidos», quienes no habían respondido al litio, a la TEC, a los neurolepticos ni a los antidepresivos. El rubidio produjo una prolongación de la fase maníaca mientras que acortaba la fase depresiva y reducía la intensidad de las variaciones del humor, tanto manía como depresión. No se presentaron efectos secundarios graves.

Calandra y Nicolosi (1981) informaron de una clara superioridad del RbCl sobre la imipramina en 28 pacientes deprimidos. Su estudio fue del tipo doble-ciego randomizado; este efecto lo apreciaron cuando los niveles de rubidio plasmáticos estaban entre 0.012 y 0.32 mEq/L, lo cual tuvo lugar a los 30 días, usando las escalas de evaluación de Hamilton y Whittenborn. Las ventajas del rubidio radicaban en el número de remisiones inducidas, en la mejoría de los items de depresión y ansiedad de las escalas y en la rapidez del inicio de la acción. El rubidio tenía pocos efectos secundarios más que la clorimipramina.

Placidi *et al.* (1988) refieren mejoría significativa en el BPRS y en la Hamilton Depression Scale al cabo de dos semanas de tratamiento con 180-720 mg/día de cloruro de rubidio en un grupo de 31 pacientes depresivas. Por otra parte, registraron efectos secundarios como diarrea, poliuria e inquietud, todos ellos de carácter leve.

Torta *et al.* (1993) opinan que el cloruro de rubidio presenta una marcada y rápida acción de tipo antidepresivo aunque reconocen que la mejoría clínica no se acompaña del correspondiente nivel sanguíneo de rubidio. Como efectos secundarios, aunque de carácter leve, registraron diarrea e irritación cutánea (rush).

En opinión de Brundusino y Cairolí (1996) la acción antidepresiva del rubidio se debe a su efecto estimulador de la dopamina.

Además el rubidio puede ser beneficioso en pacientes que no responden a las pautas de tratamiento habituales de la depresión o de la depresión asociada a la esquizofrenia. Es posible administrar rubidio sin efectos secundarios significativos; sin embargo, no debe administrarse en caso de diarrea persistente, vómitos o bien en cualquier circunstancia que ocasione trastornos electrolíticos importantes. Para mejorar los resultados se requiere administrarlo durante largo período de tiempo, pero es necesario tener en cuenta su larga vida media (entre 50 y 60 días). Dado que el rubidio parece prolongar la duración de la fase maníaca y acortar la fase depresiva, deberían realizarse estudios controlados en los casos de depresión unipolar recurrente y en la depresión esquizoafectiva. En particular hay que estudiar a los pacientes con este último diagnóstico y a los depresivos unipolares cicladores rápidos, pues los tratamientos habituales sólomente son efectivos en algunos de tales casos.

Rubidio y esquizofrenia

Fieve *et al.* (1985) mencionan a Chouinard y Annable quienes han estudiado los efectos del rubidio en la esquizofrenia. En el primer estudio añadieron uno de cada cuatro niveles de dosis de rubidio (0.5 g; 1 g; 1.5 g; 2 g) a la medicación antipsicótica habitual. Este estudio doble-ciego placebo-control tuvo una duración de 56 días, sugiriéndose que había una relación dosis-respuesta en la elevación del humor y que el máximo beneficio tendría lugar 3 semanas después de la administración. Sus resultados indicaron que 1 g era beneficioso pero 2 g empeoraban la depresión y la ansiedad. Sus estudios, al igual que los de Fieve y Carolei, no encontraron toxicidad significativa. Su segundo estudio duró 12 semanas con protocolo doble-ciego y placebo-control con 24 pacientes esquizofrénicos crónicos añadiendo 1 g de rubidio al mes a la medicación antipsicótica habitual. Dos semanas después de la tercera dosis los pacientes tratados con rubidio comenzaron a mostrar mejoría en relación con el

grupo placebo. El factor supresión-retardo de la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) mostraba correlación significativa con los niveles séricos de rubidio después de 2 semanas; el factor de trastorno de pensamiento del BPRS mostraba correlación significativa sólomente después de 8 semanas pero se mantuvo así el tiempo que duró el estudio.

Bibliografía

1. Boulenger, J.-P.; Boutillier, H.; Dachary, J.-M.; Goujet, M.A.; *et al.*; Point actuel sur le Rubidium; L'Encéphale 1977, III (333-356).
2. Brundisino, A.O.; Cairoli, S.; Azione del cloruro di rubidio nella depressione; Minerva Psichiatr 1996, 37/1 (45-49).
3. Calandra, C.; Nicolosi, M.; Comparison of 2 antidepressive drugs, rubidium Chloride and clomipramine; Form Psichiatr 1981, 2 (213-257).
4. Carolei, A.; Sonsini, U.; Casacchia, M.; *et al.*; Azione farmacologica del chloruro di Rubidio. Effetto antidepressivo confronto con l'imipramina; Clin Ther 1975, 75 (469-478).
5. Fieve, R.R.; Meltzer, H.; Dunner, D.L.; *et al.*; Rubidium: biochemical, behavioral, and metabolic studies in humans; Am J Psychiatry 1973, 130 (55-61).
6. Fieve, R.R.; Jamison, K.R.; Goodnick, P.J.; «The use of lithium and experimental rubidium in Psychiatry» en Metal Ions in Neurology and Psychiatry; Sabay, Harris and Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.
7. Meltzer, H.L.; Fieve, R.R.; «Chronic administration of rubidium to depressed patients: prediction of its plasma level and displacement of total body potassium» en Neuropsychopharmacology; Excerpta Medica, Amsterdam, 1975 ICS N° 359.
8. Placidi, G.; Lenzi, A.; Lazzarini, F.; *et al.*; Exploration of the clinical profile of rubidium chloride in depression: a systematic open trial; J Clin Psychopharmacol 1988, 8/3 (184-188).
9. Torta, R.; Ala, G.; Borio, R.; *et al.*; Il cloruro di rubidio nel trattamento della depressione maggiore; Minerva Psichiatr 1993, 34/2 (101-110).
10. Venugopal, B.; Luckey, T.D.; «Metal toxicity in mammals.2.» en Chemical toxicity of metals and metalloids; Plenum Press, New York, 1978.

Selenio

Generalidades

Aunque no es muy abundante, el selenio está ampliamente distribuido en la corteza terrestre. Tiene un importante número de usos industriales, siendo los principales la manufactura de células fotoeléctricas, las aleaciones, la fabricación de vidrio, cerámica, etc.; las industrias farmacéutica y de alimentación animal utilizan el selenio como suplemento alimenticio pues es un elemento traza esencial para los animales y el hombre. Bajo condiciones fisiológicas el selenio protege a los animales de experimentación contra el efecto tóxico de algunos metales pesados tales como mercurio y cadmio al formar complejos insolubles.

Las múltiples formas y las complejas vías metabólicas y bioquímicas del selenio son un obstáculo para la fácil comprensión de sus propiedades biológicas, sin embargo se sabe que el selenio es un componente del enzima glutatión-peroxidasa que cataliza la descomposición de los peróxidos e impide su acumulación dentro de las células. Estas sustancias tóxicas pueden estar formadas por peroxidación lipídica durante el metabolismo de los lípidos poliinsaturados. Junto con la vitamina E y otros antioxidantes, la glutatión-peroxidasa estabiliza las membranas celulares y otros compuestos ricos en ácidos grasos poliinsaturados.

Intoxicación Aguda

En 12 casos de intoxicación a causa de la ingestión de pastillas de selenio los síntomas más comunes han sido náuseas, vómitos, cambios en las uñas, fatiga e irritabilidad. Las dosis estimadas de selenio ingerido oscilaban entre 27 y 2310 mg. Casi la mitad de los pacientes presentaron alopecia y casi un tercio perdieron las uñas. Otros síntomas incluían diarrea acuosa, calambres abdominales, sequedad del pelo, parestesias y olor a ajos. Los análisis de laboratorio de 8 de los 12 casos no mostraron anomalías en los valores hemáticos ni plasmáticos. Las pruebas de función renal y hepática fueron normales. La cantidad adecuada y segura de selenio ingerido oscila entre 50 y 200 mg/día.

Matoba *et al.* (1988) citan un caso de suicidio por envenenamiento con selenio: se supone que la paciente ingirió 90 mg/kg de ácido selénico y 60 mg/kg de sulfato cúprico. La DL 50 en animales para estos metales es de 5 y 960 mg/kg, respectivamente. La paciente presentó vómitos y diarrea y estuvo confusa e inquieta; en las 8 horas siguientes a la ingestión de las sustancias tóxicas permaneció en anuria e hizo una parada cardíaca. En la autopsia se encontraron edema pulmonar, congestión de riñones y mucosa gástrica erosionada y hemorrágica. Se encontraron niveles tóxicos de selenio en sangre y tejidos; los valores tisulares más altos se encontraron en riñón e hígado.

Intoxicación Crónica

Se ha informado de la existencia de selenosis crónica en trabajadores expuestos al selenio industrial: en un estudio que comprendía a 62 trabajadores de una planta rectificadora de selenio, 35 de ellos presentaban dificultades de memoria y 25 dolor de cabeza; otros síntomas acompañantes eran: insomnio, irritabilidad, anorexia e inflamación de mucosas. También se han descrito casos de intoxicación crónica debido al consumo de alimentos contaminados con selenio llegando a presentar algunos de ellos convulsiones y parálisis. Otros síntomas encontrados son: depresión, marcada palidez, anemia hemolítica, lengua saburral y respiración con olor a ajo. La intoxicación continuada lesiona riñones, hígado y bazo.

Selenio y enfermedad mental

Alertsen *et al.* (1986) determinaron las concentraciones séricas y sanguíneas de selenio en un grupo de pacientes psiquiátricos y en 35 controles sanos. El grupo de pacientes psiquiátricos estaba constituido por 14 esquizofrénicos, 7 paranoicos, 6 manícodepresivos, 4 psicosis reactivas, 11 demencias seniles, 17 neuróticos y 2 con delirium tremens, habiendo encontrado valores normales en todos los grupos excepto en los 2 casos de delirium tremens en quienes estaban disminuidos tanto en suero como en sangre.

Brown (1994) intenta explicar la alta tasa de esquizofrenia en U.S.A. mediante la «geología médica», o sea, la distribución de los elementos traza en suelos y alimentos aplicada a la epidemiología, mientras que Berry (1994) propone un modelo explicativo de un subtipo de esquizofrenia, la caracterizada por el predominio de los síntomas negativos, el daño cerebral y la ausencia de ideación delirante primaria, que consistiría en una alteración de la proteína transportadora de selenio, la selenoproteína P, lo que daría lugar a una alteración en cadena de los sistemas enzimáticos.

Otros autores han estudiado el papel que desempeña el selenio en el síndrome de Down (trisomía 21) encontrando que si bien el nivel plasmático del mismo en dichos pacientes es bajo, se desconoce su significación aunque parece poco probable que esté relacionado con una baja ingesta del mismo. Otras enfermedades en las que ha sido estudiado el comportamiento del selenio son la demencia y el alcoholismo, sin que por el momento se haya aclarado su significación. Por otra parte, Benton y Cook (1990) observaron una sustancial mejoría del humor en sujetos a los que se les había administrado selenio suplementario durante cinco semanas, mejoría medida con la escala Profile of Moods States (P.O.M.S.); hay que añadir que la muestra estaba constituida por población normal, no por enfermos con trastornos afectivos.

Bibliografía

1. Alertsen, A.R.; Aukrust, A.; Skaug, O.E. *et al.*; Selenium concentrations in blood and serum from patients with mental diseases; Acta Psychiatr Scand 1986, 74/2 (217-219).
2. Anneren, G.; Gebre-Medhin, M.; Gustavson, K.-H.; Plantin, L.-O.; Selenium in plasma and erythrocytes in patients with Down's syndrome and healthy controls. Variation in relation to age, sex and glutathione peroxidase activity in erythrocytes; Acta Paediatr Scand 1985, 74/4 (508-514).
3. Benton, D.; Cook, R.; Selenium supplementation improves mood in a double-blind crossover trial; Psychopharmacology 1990, 102/4 (549-550).
4. Berry, T.; A selenium transport protein model of a sub-type of schizophrenia; Med Hypotheses 1994, 43/6 (409-414).
5. Brown, J.S.Jr.; Role of selenium and other trace elements in the geography of schizophrenia; Schizophr Bull 1994, 20/2 (387-398).
6. Clausen, J.; Demential syndromes and the lipid metabolism; Acta Neurol Scand 1984, 70/5 (345-355).
7. Dutta, S.K.; Miller, P.A.; Greenberg, L.B.; Levander, O.A.; Selenium and acute alcoholism; Am J Clin Nutr 1983, 38/5 (713-718).
8. Dworkin, B.M.; Rosenthal, W.S.; Gordon, G.G.; Jankowski, R.H.; Diminished blood selenium levels in alcoholics; Alcohol Clin Exp Res 1984, 8/6 (535-538).
9. Gromadzinska, J.; Wasowicz, W.; Sklodowska, M.; Strozinski, H.; Glutathione peroxidase activity, lipid peroxides and selenium status in blood in patients with Down's syndrome; J Clin Chem Clin Biochem 1988, 26/5 (255-258).
10. Matova, R.; Kimura, H.; Uchima, E.; *et al.*; An autopsy case of acute selenium (selenious acid) poisoning and selenium levels in human tissues; Forensic Sci Int 1986, 31 (87).
11. Neve, J.; Vertongen, F.; Cauchie, P. *et al.*; Selenium and glutathione peroxidase in plasma and erythrocytes of Down's syndrome (trisomy 21) patients; J Ment Defic Res 1984, 28/4 (261-268).

-
12. Reinicke, C.; «Metals - Selenium» en Side Effects of Drugs Annual 10; M.N.G. Dukes, Editor; Elsevier Science Publishers B.V., 1986.
 13. Sinet, P.M.; Neve, J.; Nicole, A.; Molle, L.; Low plasma selenium in Down´s syndrome (trisomy 21); Acta Paediatr Scand 1984, 73/2 (275-277).
 14. Van Riel, P.L.C.M.; «Metals - Selenium» en Side Effects of Drugs Annual 12; M.N.G. Dukes y L. Beeley, Editores; Elsevier Science Publishers B.V., 1988.
 15. Venugopal, B.; Luckey, T.D.; «Metal toxicity in mammals.2.» en Chemical toxicity of metals and metalloids; Plenum Press, New York, 1978.

Talio

Generalidades

Poco abundante en la naturaleza, su producción anual ronda las 5 toneladas, aproximadamente. En la actualidad tiene amplia utilidad industrial (aleaciones, electrónica, minería, vidrio, pintura) y agrícola, aunque sus primeras aplicaciones tenían origen terapéutico: a finales del siglo pasado las sales de talio se recomendaban como tratamiento de los sudores nocturnos de los enfermos tuberculosos y, paradójicamente, como alopeciante en las micosis del cuero cabelludo: el talio destruye el folículo piloso y permite el nacimiento de pelo sano. Su declive como agente terapéutico se debió a la proliferación de intoxicaciones accidentales como la de California en 1932 o la de Turquía en 1955. Desde 1920 se utiliza como rodenticida y desde hace pocos años el cloruro de talio-201 administrado por vía intravenosa como sustancia radiactiva para los estudios de SPECT. Poco se sabe sobre los niveles de talio en alimentos y dieta aunque se suponen bajos: 2 mg/día. La contaminación por talio del ambiente y la dieta es de origen industrial.

El talio es rápida y totalmente absorbido tanto por vía digestiva como respiratoria y excepcionalmente por vía dérmica (sales de talio en pomadas). Se cree que el metal se acumula en el organismo con la edad. Es un elemento altamente tóxico, con efectos iniciales en el sistema nervioso central (talotoxicosis aguda y crónica): comparte muchas características químicas con el K⁺ por lo que despolariza la membrana de las neuronas y del corazón, antagoniza los efectos del calcio en el corazón. Según Kennedy y Cavanagh (1976), desde el punto de vista anatomopatológico, el efecto del talio sobre el SNC ocasiona cambios degenerativos en los cordones dorsales, ventrales y medulares con cromatolisis, tumefacción y degeneración grasa en las astas anteriores y posteriores, con degeneración walleriana severa de las fibras motoras y sensitivas periféricas. Por otra parte, el talio puede atravesar la barrera placentaria actuando como abortivo.

Intoxicación Aguda

El talio forma parte de varios preparados raticidas, hormiguicidas y depilatorios, por lo que muchas intoxicaciones son accidentales, al ingerir cebada o trigo mezclados con sulfato de talio. La dosis letal de sulfato de talio es de 1 gramo, lo que se corresponde con niveles séricos de 0.5 - 10 mg/dl.

El sulfato de talio es muy peligroso. Como no es selectivamente tóxico para los roedores y muchas personas se han envenenado con talio, su uso está actualmente sujeto a reglamentaciones estrictas en muchos países. Las sales de talio se empleaban hasta hace pocos años en Dermatología para el tratamiento de las tiñas y micosis del cuero cabelludo. En estos tratamientos las dosis útiles para la alopecia estaban relativamente próximas a las dosis tóxicas, y los errores de dosificación producían cuadros de intoxicación, rara vez tan graves como los que ahora ocurren accidentalmente por la ingestión de raticidas que contienen talio. De forma periódica se producen incrementos de envenenamiento por talio, generalmente por consumo de grano contaminado, y más raramente por suicidio o por envenenamiento criminal (cinco de los siete miembros de una familia en Florida en 1988; algún caso de heroína contaminada con talio). El primer caso de intoxicación criminal que se conoce se remonta a 1927 y fue descrito por Kaps.

Los principales efectos de la intoxicación aguda están en el tracto gastrointestinal y en el sistema nervioso; los síntomas incluyen: dolor abdominal, estomatitis, vómitos, diarrea, hemorragia gastroin-

testinal, convulsiones, coma, trastornos del ritmo cardíaco, neumonía y fracaso respiratorio. Algunos de los efectos neurológicos son: encefalitis, tumor cerebral, epilepsia, polineuritis, atrofia óptica y neural y parestesias en extremidades, Las personas con envenenamiento por talio presentan una gran sensibilidad de las extremidades al tocarlas. Los signos de la intoxicación por talio no se presentan de forma inmediata sino que tardan entre varios días y varias semanas. Dependiendo de la dosis, los síntomas pueden comenzar a aparecer a las 12-48 horas y los síntomas neurológicos de 2 a 5 días más tarde. La pérdida de pelo (alopecia) puede establecerse a los 10 días.

Sintomatología

Farreras (1972) cita a Reed, para quien los síntomas más observados son, de mayor a menor frecuencia: polineuritis, alopecia, trastornos digestivos, encefalopatía y neuritis retrobulbar. Cuando se toman dosis altas, los primeros síntomas son: ansiedad, irritabilidad, insomnio, gastroenteritis, dolores abdominales, vómitos, estreñimiento o diarreas con o sin hemorragia gastrointestinal, taquicardia y dolores de cabeza y de pies, que generalmente aparecen a las 12-14 horas.

Pasados de dos a cinco días, aparecen síntomas neurológicos que, si la intoxicación es grave, consisten en delirio, alucinaciones, convulsiones y coma, pudiendo sobrevenir la muerte por parálisis respiratoria al cabo de cinco a diez días.

Si se han tomado dosis más pequeñas, las principales manifestaciones pueden ser ataxia y parestesias; estas suelen ser más pronunciadas en las extremidades inferiores y pueden avanzar hasta constituir una neuropatía periférica franca con violentos dolores neurálgicos, debilidad y atrofia de la musculatura. Las dosis subletales ingeridas durante cierto tiempo enrojecen la piel y causan alopecia, signos característicos del envenenamiento por talio. Generalmente se observan también temblor, corea, atetosis, mioclonus, signos de encefalopatía (alteraciones mentales y cambios del estado de la conciencia) y afección de los nervios craneales (particularmente neuritis retrobulbar). Algunos adoptan la forma de parálisis facial pseudobulbar con nistagmo. Los peroneos laterales o ciático poplíteo externos son muy afectados.

Intoxicación Crónica

Los efectos crónicos del talio se manifiestan sobre todo en el sistema nervioso produciendo polineuritis periféricas y parálisis de las extremidades. Aparece también daño en el hígado, riñón (albuminuria y hematuria), y corazón (hipertensión y angor). Existe alguna evidencia de efecto teratogénico cuando la madre ingirió talio después del tercer mes de embarazo.

El síntoma más conocido de la intoxicación crónica por el sulfato de talio es la alopecia. La caída del pelo empieza alrededor de diez días después de la ingestión del tóxico y al cabo de un mes, aproximadamente, la depilación es completa. El hecho insólito de que no se caiga el pelo de las axilas y el de la cara, incluido el tercio interno de las cejas, ha conducido a la teoría de que el sulfato de talio produce su efecto por intermedio de una lesión del sistema nervioso simpático; pero no parece que esto sea cierto; lo más probable es que obre directamente sobre los folículos pilosos.

Diagnóstico

El sulfato de talio se elimina lentamente por el riñón y se puede encontrar en la orina hasta dos meses después de ingerido. Este es el mejor procedimiento diagnóstico: cualquier cantidad de talio que se encuentre en la orina es anormal.

Tratamiento

1. Eliminación inmediata del sulfato de talio ingerido (eméticos, lavado gástrico).
2. Administración de un agente quelante. El único efectivo en este caso es la ditizona (difeniltiocarbazona), que debe administrarse por vía oral a dosis de 10 mg/kg durante cinco días. Es importante supervisar el metabolismo hidrocarbonado, dada la posible acción diabetógena de la ditizona. El dimercaprol (BAL) es poco útil.
3. Diuresis forzada, para promover la excreción del tóxico por la orina: a) líquidos en abundancia (2 a 3 litros diarios); b) 3 a 5 g de cloruro potásico diarios durante cinco a diez días o bien con Azul de Prusia, que es un ferrocianuro de potasio: el potasio es reemplazado por el talio y mediante la diuresis forzada se excreta la sal de talio con el azul de Prusia.
4. Laxantes
5. Hemodiálisis
6. Tratamiento sintomático.

Secuelas

Para Thompson *et al.* (1988) los estudios de seguimiento se limitan al de Reed *et al.* quienes encontraron secuelas únicamente en el sistema nervioso central. Estas fueron ataxia, temblor, movimientos anormales, convulsiones y trastornos visuales. No se hace mención de trastornos intelectuales persistentes y, más aún, la lectura de la literatura sugiere que esta complicación ha sido raramente comunicada. Thompson *et al.* (1988) comunicaron el caso de un estudiante de Química que fue tratado a causa del envenenamiento por talio quien siete meses después de lo sucedido presentaba deterioro intelectual grave sobre todo de memoria y realización de habilidades, medido por tests de inteligencia. Trece meses después mostraba una pequeña mejoría general.

Bibliografía

1. De Castro, C.; Tentativa de suicidio e Talioxicose; *Neurobiologia*, 1975, 38/3 (291-304).
2. Fabre, R.; Truhaut, R.; «Talio» en *Tratado de Toxicología*, tomo II. Editorial Paraninfo, Madrid, 1977.
3. Farreras, P.; «Enfermedades por agentes químicos. Intoxicaciones. Toxicología clínica» en *Medicina Interna*, tomo II. Editorial Marín, Barcelona, 1972.
4. Fergusson, J.E.; «The toxicity of heavy elements to human beings» en *The Heavy Elements. Chemistry, Environmental Impact and Health Effects*; Pergamon Press, Oxford, 1990.
5. Kennedy, P.; Cavanagh, J.B.; Spinal changes in the neuropathy of thallium poisoning. A case with neuropathological studies; *J Neurol Sci*, 1976, 29 (295-301).
6. Klaasen, C.D.; «Tóxicos ambientales no metálicos: contaminantes del aire, solventes, vapores y plaguicidas» en *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*; Goodman y Gilman Editores, Editorial Panamericana, Buenos Aires, 1982.
7. Nogue, S.; Mas, A.; Pares, A. *et al.*; Acute Thallium poisoning: an evaluation of different forms of treatment; *J Toxicol Clin Toxicol*, 1982/83, 19/10 (1015-1021).
8. Reilly, C.; «Beryllium, Strontium, Barium and the other metals - Summing Up» en *Metal Contamination of Food*. Elsevier Applied Science, London, 1991.
9. Thomson, C.; Dent, J.; Saxby, P.; Effects of thallium poisoning on intellectual function; *Brit J Psychiatry* 1988, 153 (396-399).
10. Vallejo-Nágera, A.; «Otras psicosis tóxicas e intoxicaciones» en *Introducción a la Psiquiatría*; Editorial Científico-Médica, Barcelona, 1979.

Telurio

Generalidades

El telurio es un metal de la familia del azufre relativamente raro. Es extraído conjuntamente con el cobre y otros metales. Se utiliza con fines industriales, sobre todo en la metalurgia.pues mejora las propiedades del acero y de otras aleaciones, así como en la fabricación de cristal y plásticos, productos químicos y explosivos.

El telurio ingresa en el organismo a través de una gran variedad de alimentos; se ha calculado la ingesta diaria en torno a los 100mg. La mayoría del telurio ingerido es rápidamente excretado por heces y orina, siendo escasa la acumulación en el organismo, generalmente en los huesos. Se supone que actúa de forma similar al selenio en la fosforilación oxidativa. El telurio atraviesa la barrera hematoencefálica y ocasiona daño neurológico.

Toxicidad

En general, el telurio es menos tóxico que el selenio debido a que sus compuestos tienden a ser menos solubles a pH fisiológico. Los compuestos de telurio son rápidamente reducidos por bacterias para producir un metal telurio menos tóxico. La mayoría de las intoxicaciones por telurio se producen por inhalación o ingestión accidental en el ámbito laboral.

Intoxicación Aguda

Se caracteriza por gusto metálico, náuseas, inquietud, vértigo, insomnio, cefalea, hiporeflexia, temblores, convulsiones y coma.

Intoxicación Crónica

Se desarrolla tras la ingesta de pequeñas cantidades durante largos periodos de tiempo; se caracteriza por olor a ajos, sequedad de boca, enlentecimiento psicomotriz, pérdida de apetito y náuseas.

Bibliografía

1. Fergusson, J.E.; "The toxicity of heavy elements to human beings" en The heavy elements, chemistry, environmental impact and health effects; Pergamon Press, Oxford, 1990
2. Reilly, C.; Metal contamination of food; Elsevier Applied Science, Londres, 1991

Vanadio

Generalidades

Hasta la fecha los metales relacionados con las Psicosis Afectivas han sido tres: el litio, el rubidio y el vanadio; los dos primeros han sido y están siendo utilizados con fines terapéuticos, aunque con diferentes resultados, mientras que al vanadio se le ha adjudicado un papel relacionado con la etiología de dichas Psicosis. El interés por este metal deriva de los éxitos previos sobre todo con el litio y su relación con la llamada «bomba de sodio», hipótesis esta que se ha utilizado para explicar su funcionamiento bioquímico.

El vanadio se encuentra muy difundido en la naturaleza y se utiliza en la manufactura de aceros y de aleaciones ferrosas, como catalizador en la fabricación de ácido sulfúrico, en las industrias de colorantes, tintas, resinas y plásticos y también como catalizador en la industria petroquímica.

El vanadio ingresa en el organismo a través de la vía respiratoria, en el caso de la exposición industrial (gases, polvos), y a través de la vía oral por el agua y los alimentos. Se ha calculado que la ingesta diaria de vanadio oscila entre 10 y 30 mg. Los compuestos de vanadio (pentóxido de vanadio; vanadato de sodio y amonio) son absorbidos desde el intestino y eliminados a través de las heces y de la orina. Se ha estimado que la cantidad de vanadio absorbida desde el intestino y que pasa a la sangre representa el 0.1 - 2%; esta es la razón por la que la mayoría de los tejidos contiene tan bajas concentraciones de vanadio siendo el riñón donde tiene lugar la mayor acumulación. No se ha detectado vanadio en cerebro, músculo, ovarios y testículos.

El vanadio tiene una amplia variedad de efectos biológicos: inhibidor de la síntesis de colesterol, protector de la caries (interviene en el proceso de mineralización de los dientes) y sobre todo destaca por ser un poderoso inhibidor de la Na-K-ATP-asa (Sodio-potasio adenosíntrifosfatasa), que actúa en el interior de la membrana celular. La mayor parte del vanadio intracelular de los eritrocitos se encuentra en forma de ion vanadilo, pero en esta forma es menos inhibidor de la Na-K-ATPasa que el vanadato. También es capaz de modificar la actividad de la tirosínquinasa, relacionada con los factores de crecimiento, la oncogénesis, las fosfatasa y los receptores de insulina.

El vanadio de la dieta no parece ser tóxico para el hombre y tampoco se han visto síntomas por déficit del mismo. La exposición industrial al mismo (gases y polvos) produce irritación ocular y pulmonar así como inhibición de la acción del enzima colinesterasa, que ocasiona déficit de colina, y trastornos del metabolismo de la cisteína. Se ha informado también de casos que han cursado con dermatitis y anorexia.

Bases de la Hipótesis Etiológica

Se ha visto que en las Psicosis Depresivas el sodio intracelular está disminuido, probablemente como consecuencia de una reducción del transporte activo del sodio a través de la membrana celular. En los eritrocitos la reducción del transporte activo del sodio es probablemente secundario a la reducción de la actividad de la Na-K-ATPasa pero no a la reducción en el número de moléculas de Na-K-ATPasa. Se ha sugerido que este cambio en el transporte de sodio es secundario al aumento de la concentración tisular de vanadio (el vanadio inhibe la Na-K-ATPasa) en la enfermedad depresiva. Las bases sobre las que asienta tal hipótesis son:

Primera: Las concentraciones elevadas de vanadio parecen tener importancia etiológica puesto que los métodos aplicados para reducirlas son antidepresivos: Naylor y Smith (1981) informaron de resultados preliminares de un estudio cruzado doble-ciego acerca de la comparación de ingesta normal y de ingesta reducida de vanadio en sujetos maníacos y depresivos llegando a la conclusión de que tanto los maníacos como los depresivos mejoraban si la ingesta de vanadio era reducida.

Según los mismos autores (Naylor y Smith, 1981) el azul de metileno cataliza la reducción de vanadato a ion vanadilo por la NADH y el ion vanadilo inhibe menos la Na-K-ATPasa que el vanadato por lo que la mejoría obtenida por el azul de metileno administrado a pacientes con psicosis maniaco-depresiva se debería a la acción del vanadio. Para avalar esta hipótesis dichos autores comunican también el resultado de la administración experimental de EDTA (edetato cálcico de sodio) por vía parenteral en animales: se recuperaban de la intoxicación por vanadio, mientras que la administración de EDTA por vía oral reducía la absorción de vanadio y protegía a los animales de experimentación cuando era administrado a dosis tóxicas.

Segunda: La importancia etiológica del vanadio parece avalada por el comportamiento de alguno de los fármacos utilizados: Naylor (1985) estudió «in vitro» el efecto de concentraciones terapéuticas de carbamazepina sobre la inhibición ocasionada por el metavanadato de amonio en la Na-K-ATPasa de eritrocitos de controles normales y de maniaco-depresivos, observando que la inhibición causada por el vanadato era invertida ampliamente por la carbamazepina.

Tercera: Dick *et al.* (1982) estudiaron la concentración media de vanadio plasmático en un grupo de 9 sujetos normales (grupo control) y un grupo de 8 pacientes diagnosticados de psicosis maniaco-depresiva, unos en fase depresiva y otros en fase de recuperación. Las diferencias encontradas entre ellos eran estadísticamente significativas. También encontraron correlaciones estadísticamente negativas entre la concentración de vanadio plasmático y la relación de Na-K-Mg-ATPasa y Mg-ATPasa en 2 pacientes maniaco-depresivos pero no en el grupo control.

Hallazgos similares a los anteriores han sido comunicados por Naylor *et al.* (1984): el contenido de vanadio en pelo de pacientes maníacos era significativamente superior al de los pacientes en fase de recuperación y al de controles normales. Por otra parte, Simonoff *et al.* (1986) informaron que los niveles plasmáticos de vanadio eran superiores en los pacientes depresivos que en los sujetos normales, pero no por Ali *et al.* (1985) quienes no encontraron diferencias en el vanadio sanguíneo de pacientes deprimidos, en fase de recuperación y en los controles.

Naylor *et al.* (1987) realizaron un triple estudio: en el primero, estimaron la concentración de vanadio mediante análisis de activación neutrónica en pelo, sangre total, plasma y orina de 13 pacientes diagnosticados de psicosis depresiva que estaban en fase de recuperación encontrando que la concentración de vanadio en pelo, sangre total y plasma disminuía de manera apreciable durante la recuperación pero no se acompañaba de cambio significativo ni en la excreción de vanadio en orina de 24 horas ni en el aclaramiento renal del mismo. En el segundo estudio estimaron la concentración de vanadio mediante análisis de activación neutrónica en plasma y orina de 31 pacientes con psicosis depresiva y de 27 controles sanos, encontrando que el aclaramiento renal medio de vanadio era significativamente bajo y que la concentración media plasmática era significativamente mayor en los pacientes deprimidos que en los controles. La excreción media de vanadio en 24 horas no difería en los dos grupos. En el tercer estudio se estimó la actividad de la Na-K-ATPasa de los eritrocitos y la concentración plasmática media de vanadio en 58 pacientes,

encontrando una fuerte correlación negativa entre ambos, lo cual apoya la idea de que los cambios en la concentración tisular de vanadio pueden explicar los cambios en el transporte de sodio que tienen lugar en la psicosis depresiva.

Bibliografía

1. Ali, S.A.; Peet, M.; Ward, N.I.; Blood levels of vanadium, caesium and other elements in depressive patients; *J Affect Disord* 1985, 9 (187-191).
2. Byerrum, R.U.; «Vanadium» en *Metals and Their Compounds in the Environment*; Ernest Merian, Editor; VCH, Weinheim, 1991.
3. Dick, D.A.T.; Naylor, G.J.; Dick, E.G.; Plasma vanadium concentration in manic-depressive illness; *Psychol Med (London)* 1982, 12/3 (533-537).
4. Naylor, G.J.; Smith, A.H.W.; Methylene blue. A new treatment for manic depressive psychosis; *Ircs Med Sci* 1981, 9/12 (1154-1155).
5. Naylor, G.J.; Smith, A.H.W.; Bryce-Smith, D.; Ward, N.I.; Elevated vanadium content of hair and mania; *Biol Psychiatry* 1984, 19/5 (759-764).
6. Naylor, G.J.; Reversal of vanadate-induced inhibition of Na-K-ATPase. A possible explanation of the therapeutic effect of carbamazepine in affective illness; *J Affect Disord* 1985, 8/1 (91-93).
7. Naylor, G.J.; «Vanadium and affective disorders» en *Metal Ions in Neurology and Psychiatry*; Gabay, Harris and Ho Editors, Alan R. Liss, Inc., 1985.
8. Naylor, G.J.; Corrigan, F.M.; Smith, A.H.W.; *et al*; Further studies of vanadium in depressive psychosis; *Brit J Psychiatry* 1987, 150 (656-661).
9. Reilly, C.; «The other transition metals and zinc» en *Metal Contamination of Food*; Elsevier Applied Science, London, 1991.
10. Simonoff, M.; Conri, C.; Simonoff, G.; Vanadium in depressive states; *Acta Pharmacol Toxicol* 1986, 59/suppl 7 (463-466).

Zinc

Generalidades

El zinc es un elemento esencial en la nutrición y sus trazas están presentes en muchos alimentos. Es un constituyente de muchos sistemas enzimáticos, incluyendo anhidrasa carbónica, alcohol dehidrogenasa y fosfatasas alcalinas y está presente con la insulina en el páncreas. Después del K, Ca y Mg es el metal con mayor concentración intracelular.

El contenido total de zinc del cuerpo humano adulto se aproxima a los 2 gramos. Junto con el hierro el zinc es el metal más concentrado en el cerebro: los niveles mayores de zinc se encuentran en el hipocampo. El zinc juega un papel muy importante en la transmisión sináptica y axonal y se ha implicado su déficit en la alteración de la síntesis de proteínas, DNA y RNA durante el desarrollo cerebral. Por estas razones el déficit de zinc durante el embarazo y la lactancia se relaciona con muchas anomalías congénitas del sistema nervioso: anencefalia, espina bífida, acondroplasia, bajo peso al nacer.

Con respecto a sus aplicaciones terapéuticas, reseñar que Stoll y Oepen (1994) han informado de resultados favorables con sales de zinc (sulfato y gluconato de zinc) en el tratamiento de cinco pacientes psiquiátricos que presentaban trastornos de la función olfatoria y gustativa.

Intoxicación crónica

El envenenamiento crónico por zinc en el hombre no ha sido identificado con certeza; se ha asociado a anemia que remite al suspender el aporte de zinc y con terapia sintomática. La toxicidad aguda de las sales solubles de zinc está asociada a su acción corrosiva.

Deficit de zinc

McLoughlin y Hodge (1990) mencionan que Prasad ha demostrado el déficit de zinc en niños iraníes y egipcios en los que describió dwarfismo, hipogonadismo, dermatitis y letargia mental. Un estado de déficit más profundo fue descrito posteriormente y comprendía síntomas gastrointestinales, lesiones cutáneas, letargia y trastornos del humor en pacientes con acrodermatitis enteropática. El tratamiento con suplementos de zinc permitió la recuperación completa. Por consiguiente, el déficit ha sido descrito en relación con un cierto número de trastornos psiquiátricos específicos que incluían: psicosis, deterioro cognitivo, anorexia nerviosa y dislexia. Por otra parte, McLoughlin y Hodge (1990) citan a Aggett quien resumió las manifestaciones clínicas del déficit de zinc como depresión, labilidad afectiva, falta de concentración, pérdida de gusto y olfato y pérdida de apetito. Se dice que estos son síntomas iniciales del déficit de zinc y se resuelven corrigiendo tal déficit. Todos pueden presentarse asociados a la depresión biológica.

Zinc y enfermedad mental

Depresión

McLoughlin y Hodge (1990) determinaron el zinc plasmático en 14 pacientes con trastorno afectivo primario en el momento del ingreso y encontraron que 9 de dichos pacientes presentaban incremento de los niveles de zinc plasmático en el momento de ser dados de alta.

Por otra parte, Maes *et al.* (1994), tras efectuar la determinación de zinc sérico en 48 pacientes depresivos, encontraron que sus valores estaban más disminuidos de forma significativa en los pacientes depresivos que en los casos control. Según estos autores los hallazgos sugieren que la hipozincemia en la depresión mayor puede estar relacionada con la activación de la inmunidad celulo-dependiente en esta enfermedad.

Demencia

El hipocampo es la zona cerebral con mayor contenido de zinc, pero se ha visto que en la enfermedad de Alzheimer el zinc cerebral estaba disminuido sobre todo en dicha zona; basándose en este hallazgo Constantinidis (1990) desarrolló la teoría de que el zinc intervendría en el origen de las lesiones anatomopatológicas típicas de dicha enfermedad (placas seniles, ovillos neurofibrilares y degeneración neuronal).

Por otra parte, Czerwinski *et al.* (1974), realizaron un estudio doble-ciego de 30 pacientes geriátricos con demencia senil; 16 de ellos recibieron cápsulas de sulfato de zinc en cantidad de 200 mg (equivalente a 50 mg de zinc) tres veces al día durante 24 semanas mientras que 14 recibieron placebo. Aunque los tests psicológicos y las escalas psiquiátricas no demostraron ninguna ventaja del sulfato de zinc sobre el placebo, algunos tests conductuales indican que los pacientes que recibieron sulfato de zinc se deterioraban menos rápidamente.

Sahu *et al.* (1988) han realizado la determinación de zinc en LCR de pacientes con demencia tipo Alzheimer no encontrando diferencias significativas entre los pacientes y los controles. Licastro *et al.* (1990) midieron los niveles de zinc en jóvenes y en pacientes con demencia senil tipo Alzheimer y no Alzheimer y llegaron a la conclusión de que los niveles de zinc disminuyen con la edad y no encontraron diferencia entre el grupo control y los pacientes con demencia.

El estado actual de los conocimientos sobre el papel del zinc en las demencias no permite aclarar si los hallazgos son la causa o la consecuencia de la alteración del zinc.

Esquizofrenia

Richardson y Andrews (1990) han propuesto la hipótesis de que la esquizofrenia estaría causada por la acción del déficit de zinc durante la gestación en fetos genéticamente susceptibles. La psicosis se debería a la combinación de un déficit de zinc relacionado con la dieta o de otro origen y la falta de capacidad liberadora del zinc en el hipocampo. Sugieren un defecto inmune no genético pero transmisible como relevante para la psicosis y un patrón no mendeliano de herencia del trastorno.

Smith (1992) ha encontrado bajas concentraciones de PGE-1, ácidos grasos n-6, vitamina C y zinc así como niveles elevados en cerebro de dopamina y niveles plasmáticos muy elevados de receptores interleucina-2; según este autor, tales hallazgos estarían en consonancia con la teoría del origen inmunitario de la esquizofrenia y la apoyaría.

Por otra parte y volviendo al zinc y al hipocampo, Kornhuber *et al.* (1994) tras estudiar la distribución regional de varios metales, entre ellos el zinc, en el cerebro postmortem de pacientes esquizofrénicos y en sujetos control no encuentran diferencias significativas en ambos grupos. Concretándose en el zinc, Adams *et al.* (1996) han realizado estudios postmortem del hipocampo de pacientes esquizofrénicos comparándolos con otros enfermos mentales y con sujetos sanos encontrando resultados similares en los tres grupos, por lo que concluyen afirmando que la pérdida de zinc en el hipocampo no parece formar parte de la patología de la esquizofrenia.

Como curiosidad, citar el caso de un paciente esquizofrénico que falleció como consecuencia de la ingestión masiva de 461 monedas en cuya composición entraba el zinc.

Anorexia nerviosa

Diversos autores han involucrado el déficit de zinc en la patogenia de la anorexia nerviosa por considerar que su ingesta podría ser insuficiente; así, Bryce-Smith y Simpson (1984), Humphries *et al.* (1989) y Safati-Kutti (1990) entre otros comunicaron casos de anorexia nerviosa que mejoraron con la suplementación de zinc oral. Lask *et al.* (1993) tienen una opinión contraria: la disminución del zinc es secundaria a la depauperación y aquella se restablece sin necesidad de suplementación y de forma paralela a la mejoría.

Síndrome de Down

También se ha involucrado al déficit de zinc con esta enfermedad; los primeros hallazgos se remontan hacia 1974 cuando se observó que dicho déficit podía estar relacionado con el desarrollo de trastornos emocionales en estos pacientes; el déficit podría deberse o bien a una ingesta insuficiente o bien a una malabsorción. Por otra parte, otros autores han comunicado una notable corrección de la pica en pacientes con retraso mental tras la suplementación de zinc.

Bibliografía

1. Adams, C.E.; Demasters, B.K.; Freedman, R.; Regional zinc staining in postmortem hippocampus from schizophrenic patients; *Schizophr Res*, 1996, 18/1 (71-77).
2. Bennet, D.R.; Baird, C.J.; Chan, K-M.; *et al.*; Zinc toxicity following massive coin ingestion; *Am J Forensic Med Pathol*, 1997, 18/2 (148-153).
3. Bryce-Smith, D.; Simpson, R.I.D.; Case of anorexia nervosa responding to zinc sulphate; *Lancet*, 1984, 2/8398 (350).
4. Constantinidis, J.; Alzheimer's disease: The zinc theory; *Encephale*, 1990, 16/4 (231-239).
5. Humphries, L.; Vivian, B.; Stuart, M.; McClain, C.J.; Zinc deficiency and eating disorders; *J Clin Psychiatry* 1989, 50/12 (456-459).
6. Kornhuber, J.; Lange, K.W.; Kruzic, P.; *et al.*; Iron, copper, zinc, magnesium, and calcium in postmortem brain tissue from schizophrenic patients; *Biol Psychiatry*, 1994, 36/1 (31-34).
7. Lask, B.; Fosson, A.; Rolfe, U.; THOMAS, S.; Zinc deficiency and childhood-onset Anorexia nervosa; *J Clin Psychiatry* 1993, 54 (63-66).
8. Licastro, F.; Savorani, G.; Sarti, G.; *et al.*; Zinc and thymic hormone-dependent immunity in normal ageing and in patients with senile dementia of the Alzheimer type; *J Neuroimmunol* 1990, 27/2-3 (201-208).
9. Lofts, R.H.; Schroeder, S.R.; Maier, R.H.; Effects of serum zinc supplementation on pica behavior of persons with mental retardation; *Am J Ment Retard* 1990, 95/1 (103-109).
10. Maes, M.; D'Haese, P.C.; Scharpe, S.; *et al.*; Hypozincemia in depression; *J Affect Disord*, 1994, 31/2 (135-140).
11. Martindale's The Extra Pharmacopoeia; James E.F. Reynolds Editor. The Pharmaceutical Press, London, 1982.
12. McLoughlin, I.J.; Hodge, J.S.; Zinc in depressive disorder; *Acta Psychiatr Scand* 1990, 82 (451-453).
13. Matin, M.A.; Sylvester, P.E.; Edwards, D.; Dickerson, J.W.T.; Vitamin and zinc status in Down syndrome; *J Ment Defic Res* 1981, 25/2 (121-126).
14. Pfeiffer, C.C.; Braverman, E.R.; Zinc, the brain and behavior; *Biol Psychiatry* 1982, 17/4 (513-532).
15. Piggott, L.; Caldwell, D.; Oberleas, D.; Zinc deficiency, disturbed children, and civil rights; *Biol Psychiatry* 1974, 9/3 (325-327).
16. Richardson, A.R.C.; Unification of the findings in schizophrenia by reference to the effects of gestational zinc deficiency; *Med Hypotheses* 1990, 31/2 (141-153).
17. Rogers, J.M.; Keen, C.L.; Hurley, L.S.; «Zinc, Copper, and Manganese deficiencies in prenatal and neonatal development, with special reference to the central nervous system» en *Metal Ions in Neurology and Psychiatry*; S. Gabay, J. Harris and B.T. Ho Editors; Alan R. Liss, Inc., New York, 1985.

-
18. Safai-Kutti, S.; Oral zinc supplementation in anorexia nervosa; *Acta Psychiatr Scand* (suppl) 1990, 82/361 (14-17).
 19. Sahu, R.N.; Pandey, R.S.; Subhash, M.N. *et al.*; CSF zinc in Alzheimer´s type dementia; *Biol Psychiatry* 1988, 24/4 (480-482).
 20. Smith, R.S.; The GI T-lymphocyte theory of schizophrenia: Some new observations; *Med Hypotheses*, 1992, 37/1 (27-30).
 21. Stoll, A.L.; Oepen, G.; Zinc salts for the treatment of olfactory and gustatory symptoms in psychiatric patients: A case series; *J Clin Psychiatry*, 1994, 55/7 (309-311).
 22. Venugopal, B; Luckey, T.D.; «Metal toxicity in mammals. 2.» En *Chemical Toxicity of metals and metalloids*; Plenum Press, New York, 1978.

Segunda Parte

Agentes Neurotóxicos Exógenos

La denominación “agentes neurotóxicos exógenos” agrupa una elevada cantidad de agentes nocivos para el sistema nervioso central y son el resultado de los procesos de industrialización así como de los intentos del ser humano por mejorar sus condiciones de vida. Dichos agentes están presentes en nuestro entorno de forma poco aparente aunque su repercusión sobre la salud en general es notable: baste recordar las intoxicaciones fraudulentas por metílico o más recientemente la adulteración del aceite de colza, los suicidios por aspiración de monóxido de carbono, los accidentes laborales por aspiración de humos, gases o vapores, la utilización de disolventes y pegamentos como drogas de abuso (esnifadores de tolueno); la gran capacidad teratogénica de alguno de ellos; el fosfato de triortocresilo, que es un ester del ácido fosfórico, produce degeneración de la médula espinal y neuropatía periférica. Se sabe también que entre los efectos tóxicos y psicológicos de la contaminación del aire, aparte del “síndrome del edificio enfermo”, se encuentran la ansiedad, cambios del estado de ánimo así como trastornos cognitivos y conductuales hasta el punto de que, en opinión de algunos autores, los incrementos del nivel de contaminantes en el aire se acompañan de un incremento de los ingresos psiquiátricos y de las demandas de atención psiquiátrica urgente.

La nómina de agentes neurotóxicos no deja de crecer día tras día por lo que debemos permanecer atentos a las variaciones que puedan sufrir los cuadros clínicos psiquiátricos. Los agentes neurotóxicos exógenos proceden de: polvos, minerales, vegetales o de origen animal, plásticos, pesticidas (insecticidas, rodenticidas, herbicidas, fungicidas, helicidas, molusquicidas); disolventes; combustibles; aditivos alimentarios y medicamentos; el propio hospital no está libre de riesgos de intoxicación (citostáticos; óxido de etileno; formaldehído y glutaraldehído; anestésicos; disolventes en el laboratorio, etc).

En nuestro caso hemos revisado la sintomatología psiquiátrica producida por alguno de los tóxicos exógenos más comunes tanto a nivel industrial como doméstico: monóxido de carbono; gasolina y derivados del petróleo; gases (bromuro y cloruro de metilo); disolventes (tetracloruro de carbono, tricloroetileno, tetracloroetileno, benceno, tolueno, metanol, etilenglicol y propilenglicol, sulfuro de carbono); insecticidas (organoclorados y organofosforados).

Con respecto a la tóxicocinética, a los mecanismos y los factores modificadores de la acción tóxica y a la toxicología neuroconductual, es válido lo dicho en el apartado de “metales”.

Finalmente, añadir que un avance de esta segunda parte ha sido publicado en forma de artículo: “Agentes neurotóxicos exógenos y trastornos psiquiátricos”; Revista Gallega de Psiquiatría y Neurociencias, 1998,1:2 (16-23)

I - Monóxido de Carbono

Constituye a nivel universal la causa más común de mortalidad por un tóxico exógeno. En nuestro medio ocupa uno de los primeros lugares entre las intoxicaciones por productos de uso doméstico y es también el segundo agente etiológico, por detrás de la sobredosis por drogas de abuso, responsable de todas las muertes por intoxicación. Su fama como tóxico le lleva a ser utilizado frecuentemente como método suicida. Las fuentes de contaminación más importantes son, en primer lugar el gas ciudad, que contiene hasta un 9% de CO y en segundo lugar, la combustión incompleta de cualquier producto que contenga carbono. Otras fuentes con menor importancia son: los incendios, los gases de escape de motores de explosión, procesos industriales, humo de tabaco, etc.

El CO es un gas que carece de color, sabor y olor lo cual aumenta su peligrosidad como tóxico, al no poder ser detectado por las posibles víctimas. Una vez inhalado el CO se combina con la hemoglobina formando la carboxihemoglobina y dando lugar a una hipoxia tisular.

Cuadro Clínico:

a. Intoxicación Aguda: los síntomas psíquicos no son relevantes, sin embargo, antes de la pérdida de conciencia o después del despertar de esta (y más raramente en lugar de ella), a veces surgen trastornos del tipo de reacción exógena aguda: agitación, estados semejantes a la embriaguez simple o a la patológica (la llamada embriaguez oxicarbonada), estados crepusculares, delirios.

En algunas intoxicaciones agudas con recuperación aparentemente completa, aparece después de un intervalo libre (a partir de dos semanas), el denominado «síndrome tardío», mezcla de síntomas neurológicos y psiquiátricos que van desde el parkinsonismo y el mutismo acinético, afectación de pares craneales y neuritis periféricas hasta síntomas como el déficit de memoria, disminución de la capacidad de concentración, desorientación, trastornos de la personalidad con irritabilidad, malhumor y agresividad, depresión, retraimiento y apatía. La frecuencia de su aparición varía entre un 10 y un 15%, siendo la edad, el coma, la acidosis y la hipodensidad del globus pallidus en la TAC craneal inicial los factores predictivos más relacionados con su desarrollo. Algunos autores postulan que un tratamiento temprano y varias sesiones de oxigenoterapia hiperbárica previenen su aparición.

b. Intoxicación Crónica: la exposición a bajas concentraciones de CO durante períodos prolongados da lugar a una intoxicación crónica con síntomas tan diversos y poco específicos como cefalea continua, vértigo, náuseas, diarrea, dolor abdominal, fatiga, parestesias, palpitaciones, bradipsiquia insomnio pertinaz y trastornos visuales. El estadio final está caracterizado por la asociación del síndrome demencial y el parkinsonismo, los cuales son irreversibles aún cesando la exposición al tóxico.

Diagnóstico:

Se basará en la valoración de: la sintomatología, de la fuente de exposición y la tasa plasmática de carboxihemoglobina (el método más fiable de diagnóstico de intoxicación por CO es la medida directa mediante espectrofotometría).

Tratamiento:

En primer lugar, separar al paciente del ambiente tóxico; después, reanimación respiratoria inmediata (oxigenoterapia, intubación traqueal), tratamiento del colapso vascular y de la acidosis metabólica, vigilancia cardiovascular y mantenimiento de las funciones vitales.

II - Gasolina y otros derivados del petróleo

Los hidrocarburos saturados acíclicos se hallan en los petróleos en proporción variable según el origen. Del petróleo se extraen: ésteres, gasolinas de varios tipos, aceites pesados, fuel-oil y gas-oil entre otros productos. Las intoxicaciones, detectadas inicialmente en las refinerías, se denominaron equivocadamente “bencinismo” debido al término alemán “benzin” (bencina) referido a la gasolina. *Intoxicación Aguda:* tras su ingestión accidental o deliberada aparecen de inmediato síntomas leves: vómitos y diarrea, pero si la ingesta ha sido copiosa (más de 2 mL/kg), después de un periodo de latencia variable pueden observarse incoordinación, inquietud, agitación, confusión, desorientación y

delirio, que evoluciona a somnolencia, ataxia y letargia y raramente a coma y convulsiones. La muerte suele ocurrir por depresión respiratoria en caso de inhalación de vapor a altas concentraciones.

La gravedad de la sintomatología viene condicionada por la aparición de la neumonitis química, debida a la traqueoaspiración directa del tóxico, más probable en destilados de menor viscosidad (aceite para el barnizado de muebles).

Intoxicación Crónica: se caracteriza inicialmente por una acentuada anestesia y vértigos seguida de trastornos respiratorios y digestivos (eructos con sabor a petróleo).

La terapéutica básica es de apoyo. Están contraindicadas la evacuación digestiva, la administración de carbón activado, la adrenalina y el aceite mineral o vegetal. Puede intentarse el aspirado gástrico, previa intubación endotraqueal. Otras medidas son: corticoides, oxígeno y antibióticos cuando existan signos de irritación pulmonar.

III - Gases, disolventes y sus valores

1. Gases: Bromuro y Cloruro de Metilo

Son derivados halogenados de los hidrocarburos alifáticos. Son insolubles en agua y solubles en lípidos y en la mayoría de disolventes orgánicos. Son inodoros y más pesados que el aire. Se usan en la industria farmacéutica, del frío y de los colorantes. Se utilizan habitualmente como fumigantes de grandes naves y bodegas de barcos para combatir las plagas, principalmente de roedores.

Son fundamentalmente tóxicos sobre el SNC al ser muy liposolubles; en el caso del bromuro de metilo las lesiones se localizan, simétricas y bien delimitadas, en los cuerpos mamilares y en los tubérculos cuadrigéminos. En cuanto a su acción tóxica en una primera fase son excitantes y euforizantes y posteriormente son depresores del SNC. A altas concentraciones producen inestabilidad hemodinámica y shock. El tratamiento es sintomático, debiendo tener en cuenta que las lesiones sobre el SNC pueden tardar meses en resolverse, no siendo infrecuentes las secuelas.

a. Bromuro de Metilo:

El bromuro de metilo o bromometano es un gas incoloro y prácticamente inodoro, soluble en agua y dada la generalización de su uso como insecticida y fumigante, supone un gran riesgo de intoxicación en el ámbito agrícola.

La *intoxicación aguda* da lugar, por una parte, a irritación de piel y mucosas (dermatitis irritativa), llegando incluso al edema agudo de pulmón; por otra parte, a una embriaguez caracterizada por trastornos de coordinación, sensación de mareo, visión borrosa y/o visión doble, vértigo, náuseas y vómitos. Los síntomas de la intoxicación aguda suelen aparecer al cabo de un periodo de latencia variable pero no superior a 48 horas para luego atenuarse o desaparecer y recidivar con mayor intensidad. Las lesiones anatomopatológicas se localizan en los cuerpos mamilares y en los tubérculos cuadrigéminos.

La *intoxicación crónica* ocasiona, a parte de la dermatitis irritativa, parestesias, debilidad de miembros, pesadillas, trastornos de conducta, disminución de la capacidad de concentración, procesamiento de información, aprendizaje y memoria y cuadros demenciales, todo ello relacionado con la acumulación de bromo en el SNC (bromismo): somnolencia, excitación paradójica, desorientación, disminución del nivel de conciencia, alucinosis, delirium.

Las secuelas son frecuentes y consisten en temblor de manos, trastornos del carácter, sordera, etc.

b. Cloruro de Metilo:

El cloruro de metilo o clorometano es un gas incoloro e inodoro, que se absorbe fácilmente por vía respiratoria; la ausencia de olor favorece, por tanto, la intoxicación accidental.

La *intoxicación aguda* se caracteriza por un cuadro de embriaguez similar al del bromuro de metilo, pero a diferencia de la embriaguez etílica, la producida por el cloruro de metilo carece de la «fase de euforia» y suele ser de mayor duración; son muy importantes los síntomas oculares (miosis, ptosis, nistagmus, diplopia, estrabismo, miopía) y los digestivos (náuseas, vómitos, diarrea). Dependiendo de la dosis, la fase de embriaguez puede continuar con un cuadro de confusión y delirio y finalizar en coma y muerte. El tratamiento de esta intoxicación consiste en retirar al sujeto de la exposición al tóxico, siendo la recuperación total al cabo de horas («resaca») o días (dolor de cabeza, sensación de mareo).

La *intoxicación crónica* ocasiona deterioro neurológico de tipo demencial irreversible así como lesiones hepáticas y renales importantes.

2. Disolventes

a. Hidrocarburos Halogenados:

Tetracloruro de Carbono

Se encuentra en los extintores de incendios, productos de limpieza, insecticidas, etc, y puede ser responsable de intoxicaciones accidentales o suicidas tanto en el medio doméstico como laboral. Se introduce en el organismo por vía respiratoria o digestiva. La exposición a elevadas concentraciones durante un corto periodo de tiempo ocasiona irritación de las vías de entrada (ocular, nasal y orofaringe), náuseas y vómitos, cefaleas, vértigos, temblores, ataxia y confusión mental. Este cuadro clínico cede si cesa la exposición al tóxico. En caso de exposición prolongada aparecen síntomas de depresión del SNC que pueden llegar al coma y causar la muerte por fibrilación ventricular o depresión de los centros bulbares vitales.

El tratamiento de urgencia consiste en retirar al sujeto del lugar donde tiene lugar la intoxicación y a continuación lograr una buena función respiratoria; si el disolvente se ha ingerido, se debe vaciar el estómago. La administración precoz de un antídoto como la N-acetilcisteína por vía endovenosa contribuye a paliar las complicaciones hepatorenales.

Tricloroetileno

Se utiliza como disolvente de las grasas y ceras (limpieza de ropas, quitamanchas, etc). Ingresa en el organismo por vía inhalatoria transformándose en hidrato de cloral y posteriormente en tricloroetanol y ácido tricloroacético.

- *Intoxicación Aguda*: pueden aparecer ataxia, diplopia, vértigos, cefaleas, vómitos, euforia, agitación y posteriormente depresión con estupor y somnolencia, hipotensión y arritmia, que puede conducir en ocasiones a coma hipotónico con arreflexia osteotendinosa y, si no se interrumpe la inhalación o se ha ingerido alcohol, sobreviene la muerte. En ocasiones el primer síntoma de la intoxicación es una pérdida de conocimiento, de la que se recupera en poco tiempo.

En el caso de *intoxicaciones repetidas* puede producirse un estado confuso-delirante con inquietud, irritabilidad, alucinaciones visuales y auditivas, fugas y comportamiento impulsivo.

- *Intoxicación Crónica*: uno de los primeros síntomas es el llamado «rubor del desengrasador» que consiste en el enrojecimiento de cara, cuello y porción superior del tronco, acompañada de sen-

sación de calor y mareo. Los síntomas subjetivos más frecuentes son: cefalea, vértigos, pérdida de memoria, déficit de atención y neurastenia.

En caso de ingestión reciente puede practicarse un lavado gástrico precoz y si no fuese posible se recurrirá a la intubación endotraqueal e hiperventilación para despejar las vías aéreas superiores y asegurar una correcta oxigenación miocárdica.

Tetracloroetileno

Es un líquido neutro, muy poco soluble en agua, con un olor similar al del cloroformo; se emplea como disolvente en la fabricación de sedas artificiales, perlas artificiales y barnices, siendo el ámbito laboral donde se producen la mayoría de las intoxicaciones.

La *intoxicación aguda* se caracteriza por síntomas similares a la embriaguez alcohólica y dependiendo de la dosis de vapor inhalado puede ocasionar coma y muerte por parálisis respiratoria.

La *intoxicación crónica* cursa con síntomas digestivos, ictericia y polineuritis; los síntomas psíquicos consisten en trastornos del nivel de conciencia y delirio.

b. Hidrocarburos aromáticos o cíclicos

b.1. Benceno

Es un excelente disolvente, aunque en la actualidad está prohibido por la legislación española. Es un líquido que produce vapores más pesados que el aire, los cuales son fuente de intoxicación por vía inhalatoria.

Los principales efectos tóxicos inciden sobre el SNC. Los síntomas correspondientes a una *intoxicación moderada* incluyen: vértigos, debilidad muscular y temblores, euforia (embriaguez bencénica), cefaleas, náuseas, vómitos, opresión torácica (broncoespasmo) e incoordinación motora con marcha inestable. Si la exposición es muy *intensa* los síntomas progresan y aparece visión borrosa, temblores, taquipnea, arritmias, pérdida de fuerzas y disminución del nivel de conciencia. La manifestación más destacada de la *intoxicación crónica* al benceno es la anemia aplásica pero también se presentan: cefalea, palidez, pérdida de apetito, fatiga desproporcionada, somnolencia e intranquilidad.

b.2. Tolueno

Es ampliamente utilizado como disolvente de pinturas, barnices, lacas, colas y esmaltes, al mismo tiempo que se trata de un producto intermedio de la síntesis de compuestos orgánicos. Es un depresor del SNC y por su efecto euforizante es utilizado como tóxico (esnifadores de pegamentos); también se acompaña de cefaleas, astenia, vértigos e insomnio; a bajas concentraciones produce debilidad, fatiga y confusión. La exposición habitual al tolueno ocasiona: irritabilidad, apatía, labilidad afectiva, deterioro de la memoria y a veces confusión con alucinaciones de tipo táctil, psicosis paranoide y una mayor incidencia de epilepsia del lóbulo temporal.

El tratamiento de las intoxicaciones por estos hidrocarburos aromáticos es sintomático: reanimación respiratoria (intubación e hiperventilación) y cardiovascular. Hay que evitar la provocación del vómito; el lavado gástrico deberá realizarse después de la intubación endotraqueal.

c. Alcoholes alifáticos

El metanol o alcohol metílico o alcohol de madera tiene aplicación en la industria y en los laboratorios como disolvente, aunque también se ha usado como adulterante de bebidas alcohólicas y sustituto del alcohol etílico. Ocasiona efectos sobre el SNC similares a los del etanol y, dependiendo

de la dosis absorbida, puede presentarse de varias formas: *leve*: caracterizada por náuseas, molestias epigástricas, vértigo, cefalea y visión borrosa; la repetición de las intoxicaciones leves ocasiona una progresiva pérdida de la agudeza visual pudiendo llegar a la ceguera total por atrofia del nervio óptico; *moderada*: vómitos, dolor abdominal de tipo cólico, taquicardia y depresión del SNC, piel fría y sudorosa, taquipnea e hipotensión arterial; *grave*: cianosis, respiración rápida y superficial, contracturas musculares y disminución del nivel de conciencia, que en algunos casos deriva en coma y muerte.

El hallazgo neuropatológico característico de la intoxicación por metanol es la necrosis bilateral del putamen; también se han identificado lesiones en la sustancia blanca frontal y occipital.

El tratamiento de esta intoxicación se realiza a base de etanol junto con hemodiálisis, con la doble finalidad de retardar el metabolismo del metanol y de forzar la eliminación activa del metanol no metabolizado y de sus metabolitos ya formados. Debe corregirse la acidosis con bicarbonatos y pueden administrarse ácido fólico y ácido fólico.

d. Glicoles:

d.1. Etilenglicol

Es un líquido incoloro, inodoro y de sabor dulce que se emplea como disolvente y como anticongelante en los radiadores de automóviles, y son estos productos los que usualmente se ven implicados en los casos de intoxicación (ingestión accidental en niños; suicida en adultos e incluso epidémica como la registrada en Suecia en el año 1987: de 36 casos, 30 ocurrieron en un periodo de cinco meses).

El cuadro clínico característico de la *intoxicación aguda* consiste en primer lugar en síntomas digestivos tales como dolor gástrico, náuseas y vómitos seguidos de debilidad de miembros inferiores y de un cuadro de embriaguez sin fase de euforia, con disminución del nivel de conciencia (de estupor hasta coma), convulsiones, insuficiencia renal aguda y acidosis metabólica. El tratamiento consiste en la administración de bicarbonato sódico por vía intravenosa para corregir la acidosis metabólica y en la administración de etanol. También puede recurrirse a la hemodiálisis.

En ocasiones y a pesar del tratamiento persisten secuelas neurológicas en forma de trastornos motores o deterioro demencial; los trastornos motores se refieren a parálisis y disfunciones de los pares craneales y su etiología es desconocida aunque se ha relacionado con depósitos de cristales de oxalato o con alteraciones de la piridoxina inducidas por etilenglicol.

d.2. Propilenglicol

Por ser menos tóxico que el etilenglicol se utiliza como disolvente para drogas, cosméticos y lociones, entre otros usos. Los síntomas de intoxicación por propilenglicol son similares a los del etanol, con la salvedad de que se elimina más lentamente que este y por tanto sus efectos son más duraderos.

e. Sulfuro de Carbono

El sulfuro de carbono es un líquido incoloro y de olor débil. Se utiliza como disolvente (extracción de azufre y materias grasas, vulcanización del caucho) o como agente de síntesis química (industria textil). Es muy liposoluble, lo que favorece su fijación en los tejidos ricos en grasas; esta característica es la que provoca entre otras cosas su toxicidad a nivel del SNC: al impedir el aprovechamiento de la vitamina B1 ocasiona una alteración del metabolismo de los hidratos de carbono.

-
- **Intoxicación Aguda:** suelen ocurrir en los centros de trabajo y de forma accidental; la inhalación de dosis masivas acarrea la muerte fulminante. En el resto de los casos el cuadro se caracteriza por una tríada sintomática característica: cefalea, somnolencia y astenia, seguida de la “borrachera sulfocarbonada”: síntomas de embriaguez e incoordinación motriz, delirio, agitación psicomotriz, alucinaciones visuales y auditivas así como síntomas digestivos (gastralgias, náuseas y vómitos). Todas estas manifestaciones desaparecen si se retira al sujeto del lugar de contaminación; en caso contrario, desemboca en coma y muerte.
 - **Intoxicación Crónica:** generalmente se distingue un periodo de inicio y un periodo de latencia; el periodo de inicio se caracteriza por el predominio de síntomas poco específicos: fatiga muscular, astenia, somnolencia, vértigos, cefaleas, alteraciones del gusto y del olfato, náuseas y vómitos. La cefalea es frontal y comienza en la base de la nariz y se extiende a ambas sienes. El periodo de latencia se caracteriza por la importancia de los trastornos psíquicos: son los más frecuentes y están presentes en el 50 % de los casos; cursan en dos fases consecutivas, la primera de excitación maniaca y la segunda de depresión. En la fase de excitación maniaca aparecen: verborrea, agitación psicomotriz, irritabilidad, risa y llanto incoercible e insomnio. A continuación se presenta: astenia, inhibición, tristeza, anorexia, enlentecimiento psicomotriz y torpeza mental, que puede desembocar en un cuadro confusional típico. Esta fase se acompaña de polineutritis, síndrome estriopalidal, trastornos oculares, auditivos y vasculares.

IV - Insecticidas

Los compuestos químicos con acción insecticida más conocidos son los organoclorados (DDT, HCH y Lindano, Dieldrín, etc) y los organofosforados (Parathion y Malathion)

a. Insecticidas Organoclorados:

Han sido los más usados hasta 1970; desde entonces ha decaído su uso al descubrirse su persistencia en el medio ambiente. Los más conocidos son el DDT, el Hexaclorociclohexano o HCH y el Lindano. Pueden ser absorbidos tanto por vía cutánea, como digestiva o respiratoria. Son muy liposolubles, lo que por una parte favorece su acción a nivel del SNC por interferencia del transporte de Na/K en la membrana, y por otra parte favorece su depósito en el tejido adiposo, donde permanece almacenado (se ha estimado que la concentración en el SNC ronda el 1% y en el hígado en torno al 9%).

- **Intoxicación aguda:** se caracteriza por trastornos de la marcha, fatiga, náuseas y vómitos, parestesias y temblores en párpados, cabeza y cuello; estado confusional, inquietud, irritabilidad e insomnio; pueden presentarse convulsiones y si la dosis fue muy alta el coma y la muerte.
- **Intoxicación Crónica:** parestesias, inquietud, disminución de la libido, alteración de la capacidad de concentración, insomnio.

b. Insecticidas Organofosforados:

Son los insecticidas que ocasionan mayor número de intoxicaciones accidentales. Aún siendo más tóxicos que los organoclorados, su uso está más extendido debido a su mayor degradación y, por tanto, menor permanencia medioambiental. Se absorben bien por vía cutánea, respiratoria y oral. Algunos de ellos no tienen una acción tóxica directa en tanto no se produzca su biotransformación en los diferentes órganos: hígado, riñón, pulmón o intestino: el parathion, que no es activo frente a la colinesterasa, se transforma en paraoxón, que es un potente inhibidor de la misma. La inhibición de

la acetilcolinesterasa es la principal acción tóxica, con el consiguiente aumento de la disponibilidad de acetilcolina y su acumulación en el SNC.

- **Intoxicación Aguda:** puede presentarse de tres formas: el llamado síndrome clásico, el intermedio y el retardado. En el síndrome clásico aparece en primer lugar el síndrome muscarínico (calambres abdominales, náuseas, vómitos, diarreas, broncoespasmo, visión borrosa, cefalalgias, sialorrea, sudoración, etc); a continuación, el síndrome nicotínico (fibrilación muscular, debilidad muscular, ataxia,) y finalmente los síntomas debidos a la acumulación de la acetilcolina en el SNC (ansiedad, vértigos, cefalea, convulsiones e incluso coma y muerte por parada respiratoria)

El síndrome intermedio puede presentarse a continuación del anterior, entre 24 y 96 horas y se caracteriza por una parálisis que afecta a extremidades, cuello, algunos pares craneales y músculos respiratorios. El síndrome retardado, que no es causado por todos estos pesticidas, aparece al cabo de 10 ó 15 días y se caracteriza por ataxia y parálisis flácida de extremidades.

- **Intoxicación Crónica:** suele ser de tipo leve y la más frecuente; se caracteriza por disnea, vértigo, visión borrosa, náuseas, vómitos, diarrea y dolores cólicos. Los síntomas psíquicos consisten en ansiedad, trastornos del comportamiento, trastornos afectivos y confusión.

Bibliografía

1. Bleuler, E.; «Trastornos mentales que dependen estrictamente de enfermedades somáticas» en Tratado de Psiquiatría; Espasa-Calpe, S.A., Madrid, 1971.
2. Byrne, A.; Kirby, B.; Zibin, T.; Ensminger, S.; Psychiatric and neurological effects of chronic solvent abuse; Can J Psychiatry, 1991, 36/10 (735-738).
3. Espino, M.; Barrios, V.; Alteraciones neurológicas por inhalación de pegamentos; Rev Esp Neurol 1988, 3, 1 (25-30).
4. Jimeno, A.; Cañas, M.T.; Jimeno, N.; Ruiz, I.; Un caso de psicosis tóxica por tricloroetileno; Arch de Neurobiol, 1989, 52/4 (198-202).
5. Karlson-Stiber, C.; Persson, H.; Ethylene glycol poisoning: experiences from a epidemic in Sweden; J Toxicol Clin Toxicol, 1992, 30/4 (565-574).
6. Klaasen, C.D.; «Tóxicos ambientales no metálicos: contaminantes del aire, solventes, vapores y plaguicidas» en Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica; Goodman y Gilman Editores; Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1982.
7. Marruecos, L.; Nogue, S.; Nolla, J.; Toxicología Clínica, Springer-Verlag Ibérica, Barcelona, 1993.
8. Proudfoot, A.T.; Intoxicaciones Agudas. Diagnóstico y Tratamiento; Ediciones Doyma, Barcelona, 1985.
9. Repetto, M.; Toxicología Fundamental; Editorial Científico-médica, Barcelona, 1988.
10. Spillane, L.; Roberts, J.R.; Meyer, A.E.; Multiple cranial nerve deficits after ethylene glycol poisoning; Ann Emerg Med, 1991, 20/2 (208-210).
11. Struwe, G.; Knave, B.; Mindus, P.; Neuropsychiatric symptoms in workers occupationally exposed to jet fuel - a combined epidemiological and casuistic study; Acta Psychiat Scand 1983, 67, suppl 303 (55-67).
12. Struwe, G.; Wennberg, A.; Psychiatric and neurological symptoms in workers occupationally exposed to organic solvents - results of a differential epidemiological study; Acta Psychiat Scand 1983, 67, suppl 303 (68-80).
13. Sydney Smith, J.; Brierley, H.; Brandon, S.; Akinetic mutism with recovery after repeated carbon monoxide poisoning; Psychol Med 1971, 1 (172-177).

Tercera Parte

Diagnostico General

De lo visto anteriormente se desprende que los cuadros clínicos producidos por los metales y los tóxicos industriales son variados y pueden afectar a diferentes órganos y sistemas, por lo que el examen clínico a veces no permite establecer la verdadera causa de la enfermedad y ocasiona el que estas intoxicaciones puedan pasar desapercibidas, lo que es más frecuentemente en el caso de las intoxicaciones crónicas.

Por tanto, el diagnóstico debe basarse en: la anamnesis, la exploración física, la exploración neurológica, la exploración psiquiátrica, la exploración cognitiva y las pruebas complementarias.

1. Anamnesis:

- **Determinación de la naturaleza del tóxico:** en muchos casos, una historia de exposición a un metal o a un tóxico industrial puede proporcionar una pista importante; esta información debe ser corroborada por los familiares y/o los compañeros de trabajo, máxime cuando se sospeche de una intoxicación laboral. En el ámbito doméstico, sin embargo, es más difícil de establecer esta posibilidad por lo que habrá que tener en cuenta la existencia de tóxicos químicos o farmacéuticos presentes en el domicilio y en la proximidad a una fuente de contaminación ambiental y en el consumo de agua o alimentos contaminados.
- **Historia Laboral:** la profesión del paciente puede orientarnos hacia el diagnóstico en caso de sospecha de intoxicación; sobre este punto es importante la información que la familia o los acompañantes puedan proporcionar.
- **Intencionalidad de la intoxicación:** accidental (ambiental, alimentaria, iatrogénica, infantil, laboral) suicida, homicida, por abuso; no siempre es fácil determinar la intencionalidad de una intoxicación, excepto en el caso de una intoxicación por abuso (esnifadores de disolventes y pegamentos, sobre todo tolueno). En nuestro país la intoxicación eutanásica se considera homicidio.

2. Exploración Física:

Observar el acompañamiento de respuesta a los contaminantes químicos: respuesta irritante; respuesta asfijante; respuesta alérgica. Estado de las pupilas, coloración de piel, sudoración, tensión arterial y ritmo cardíaco, etc. El olor: en la intoxicación por metanol la orina despiden olor a formaldehído; el olor del tricloroetileno recuerda al del cloroformo.

3. Exploración Psiquiátrica:

La presencia de bradipsiquia, la disminución de la capacidad de concentración, la disminución del nivel de conciencia, el deterioro general de la memoria, los cambios bruscos de humor, deben hacernos pensar en la existencia de trastornos mentales que dependen de enfermedades somáticas:

- **Síndrome Amnésico:** deterioro de la memoria reciente, desorientación temporoespacial sin disminución del nivel de conciencia, irritabilidad, apatía signos neurológicos.
- **Delirium:** disminución de la capacidad de concentración, confusión con fluctuaciones a lo largo del día y empeoramiento nocturno, desorientación temporoespacial, deterioro global de la memoria, alucinaciones, inquietud, agitación psicomotriz, alteración del ciclo sueño-vigilia.

4. Exploración Neurológica:

Debe incluir: pares craneales, reflejos, sistema motor, sensibilidad, marcha y equilibrio.

5. Exploración Cognitiva:

Se puede recurrir a: Mini-Mental State Examination; Test giestáltico visuomotor de Bender; Escala de memoria de Weschler; Figura compleja de Rey-Osterrieth; Test de las cartas de Wisconsin; CAMCOG (Examen de la función cognitiva de Cambridge); Sistema de Evaluación Neuroconductual (NES2).

6. Exploraciones Complementarias:

Análítica de sangre y orina: sus resultados pueden no orientar hacia el diagnóstico de intoxicación, sin embargo pueden ser fundamentales para determinar el estado de funcionamiento de los diversos órganos y sistemas.

Análítica Toxicológica: se realizará en caso de sospecha de intoxicación y sobre todo para determinar el origen médico-legal de dicha intoxicación. La analítica toxicológica urgente tiene valor tanto para confirmar como para descartar ciertas intoxicaciones.

En una segunda fase puede recurrirse a la determinación tanto en sangre como en orina de aquellos parámetros cuya alteración es más propia de los metales o tóxicos exógenos (Tabla 6), aunque si no hay dudas puede recurrirse directamente a las determinaciones específicas de los mismos (Tabla 7), lo que correspondería a la tercera fase del estudio. Puede ocurrir que o bien ha cesado con anterioridad la exposición al tóxico o bien se ha eliminado rápidamente y no se encuentra resto alguno en sangre ni orina; en estos casos y si la sospecha de intoxicación se mantiene, se puede recurrir a su determinación en pelo o uñas, generalmente a cargo de centros especializados dada la complejidad de las técnicas de determinación (Tabla 7).

Tabla 7. Técnicas de determinación de metales en medios biológicos

Metal	Técnicas
Aluminio	Espectrometría de absorción atómica Análisis por activación neutrónica Espectrometría de emisión de plasma y Plasma Acoplado por Inducción - Espectrometría de Masas
Bismuto	Espectrometría de absorción atómica
Cobre	Espectrometría de absorción atómica Análisis por activación neutrónica
Magnesio	Espectrometría de emisión atómica
Manganeso	Espectrometría de absorción atómica Análisis por activación neutrónica
Mercurio	Espectrometría de absorción atómica de vapor frío(mercurio inorgánico) Cromatografía de gases (mercurio orgánico)
Plomo	Espectrometría de absorción atómica
Rubidio	Espectrometría de emisión atómica Espectrometría de absorción atómica

Selenio	Espectrometría de absorción atómica Análisis por activación neutrónica Espectrometría de emisión de plasma y Plasma Acoplado por Inducción - Espectrometría de Masas
Talio	Métodos electroquímicos Espectrometría de emisión de plasma y Plasma Acoplado por Inducción - Espectrometría de Masas
Vanadio	Espectrometría de absorción atómica Análisis por activación neutrónica Espectrometría de emisión de plasma y Plasma Acoplado por inducción - Espectrometría de Masas
Zinc	Espectrometría de absorción atómica

Otras Exploraciones: radiografías simples de cráneo y tórax, en caso de disminución del nivel de conciencia, y de abdomen (esta última es útil en caso de ingestión de hidrocarburos pues pueden apreciarse sobrenadando en el contenido gástrico); EEG, TAC, RNM, PET, SPECT, EMG.

Diagnóstico diferencial

Por lo general la anamnesis, la historia laboral y profesional suelen orientar el diagnóstico hacia la existencia de trastorno mental de base orgánica, pero pueden existir dudas respecto a varias enfermedades:

- **Depresión:** la bradipsiquia y la disminución de la capacidad de concentración pueden hacernos sospechar de una depresión, sin embargo, los cuadros clínicos ocasionados por los metales y tóxicos cursan con ausencia de los síntomas típicos de la depresión.
- **Demencia:** la edad y el deterioro cognitivo del paciente pueden hacernos sospechar de una forma de comienzo de la demencia, sin embargo, el deterioro de la memoria suele ser reversible.
- **Esquizofrenia:** no están presentes las fluctuaciones del cuadro clínico por intoxicación; por otra parte, están ausentes los trastornos de pensamiento propios de la esquizofrenia.

Prevención

Aunque no es misión propia del psiquiatra, bueno es recordar cuales son las medidas preventivas que se pueden poner en marcha:

1. Continuar con la labor de identificación y valoración de los agentes neurotóxicos exógenos o medioambientales. Hasta la fecha se conocen unos setenta mil productos químicos pero solamente se ha evaluado la toxicidad de un 10% de los mismos.
2. Realización de estudios epidemiológicos para la identificación de la población expuesta a la acción de los neurotóxicos.
3. Programas de detección de cambios estructurales y/o funcionales en dicha población mediante la utilización de baterías de tests neuropsicológicos, lo cual permitirá la identificación de aquellos pacientes que cursan con deterioro neuropsicológico subclínico y evitar una evolución clínica desfavorable.

Necrológica

In Memoriam

En el presente año dos “clásicos” ilustres de la psiquiatría Gallega, han desaparecido, uno con ejercicio en Vigo, el Dr. José Ramón Martínez Díaz y otro en Orense, el Dr. Nicandro Pérez Vázquez.

Los dos, pioneros de la psiquiatría en Galicia; coincidieron e intimaron en la Clínica San José en Vigo que dirigió el Profesor Don José Pérez y López Villamil, uno el Dr Martínez Díaz, siguió sus derroteros profesionales en Vigo; el otro, el Dr. Nicandro, abrió su sanatorio Psiquiátrico en Orense, con su amigo y socio el Dr. Cabaleiro Goas, primero en el barrio del Couto y luego en el Pazo de Guizamonde.

Los dos (José Ramón y Nicandro) ejercieron desde los años 40, cuando “los locos” tenían que ser encerrados en los manicomios y ejercieron, con una gran sensibilidad el problema de la locura; el tratamiento moral, quizás influenciados por el Dr. Villamil y la obra de Pinel, con un halo de humanitarismo científico extraordinario; vivieron y manejaron con destreza la vieja y nueva psicofarmacología y todos los tratamientos biológicos desde la acetilcolina a la electronarcosis pasando por las curas de Sakel, y participaron en el acercamiento de la asistencia psiquiátrica a las necesidades sociales, viviendo el nuevo desarrollo de la organización asistencial psiquiátrica.

Descansen en paz.

A sus hijos y en especial al Dr. José Ramón Martínez Villamarin y José Luis Pérez-Cid nuestra más sentida condolencia

P.D.: Después de escribir éstas líneas nos llega la triste noticia de la desaparición de otro entrañable psiquiatría el Dr. Trabazo. Extendemos nuestra condolencia a toda su familia.