

Elementos traza

M. Rodamilans Pérez y M. Bachs Carré

Los elementos traza, también denominados oligoelementos, microelementos y microconstituyentes, se encuentran en nuestro organismo a pequeñas concentraciones; en unos niveles que pueden oscilar ampliamente entre algunos ppm y escasos ppb según nuestro conocimiento y desarrollo tecnológico actual.

La definición de elementos traza está condicionada por la composición mayoritaria de la estructura que estamos estudiando. En el caso de la corteza terrestre el carbono y el nitrógeno son minoritarios, a diferencia de lo que sucede en los seres vivos, en los que estos elementos, no son solamente mayoritarios, sino que son constituyentes fundamentales de su estructura estática y dinámica. El aluminio, que es mayoritario en la corteza terrestre, se encuentra en el hombre a niveles de ppb.

Estas diferencias de composición mayoritaria entre los seres vivos y el mundo mineral pueden detectarse a nivel de esencialidad entre plantas y animales. Así el boro, elemento esencial para las plantas, constituye para el hombre un elemento no esencial; al igual que el aluminio, antimonio, arsénico, bario, bismuto, cadmio, estaño, litio, mercurio, níquel, oro, platino, plomo, silicio, talio, etc.

Traza no esencial.

Aunque a veces es importante definir el concepto de

elementos traza no esenciales, y separarlos claramente de los esenciales, en la mayor parte de estos casos es muy difícil, o imposible, establecer límites claros entre estos dos grupos. Pueden servir de ayuda para completar este intento de delimitación:

1.- La presencia de transportadores plasmáticos específicos en los elementos esenciales.

2.- Que la ausencia de elementos no esenciales no produce ningún tipo de alteración fisiológica. No se ha descrito patología por déficit de estos elementos.

Para abordar este problema y establecer tímidamente fronteras entre estos dos grupos tan estrechamente emparentados, hemos de apoyarnos en dos pilares de la evolución científica que a nuestro juicio son:

1.- El incremento de sensibilidad de la espectrofotometría de absorción atómica.

2.- Los avances que se han producido en estas últimas décadas en bioquímica, genética y otros campos.

Referente al primer punto, es necesario recordar que el número de elementos traza no esenciales encontrados en muestras biológicas de poblaciones humanas ha ido aumentando en función de una mayor sensibilidad de los nuevos equipos y de las fuentes de energía utilizadas. En la actualidad, muchos elementos no detectables hace unos años han ocupado el lugar que les corresponde en el conjunto de los elementos traza.

Sería interesante conocer de qué manera el aumento de sensibilidad de nuestros aparatos de medida se ha acompañado en estos últimos 50 años de un importante incremento de contaminantes industriales, que han afectado de forma significativa a algunas poblaciones. Así, se han descrito desde 1950, algunas enfermedades con nombre propio por la presencia de estos contaminantes, como la de Minamata por mercurio orgánico, o la de Itai-Itai, por cadmio en el Japón.

Referente al segundo punto, la evolución de la bioquímica, la genética, etc., han puesto en contacto muchos elementos metálicos y no metálicos con diversos

Esta conferencia fue pronunciada en el curso de la mesa redonda "Bioquímica Clínica de los elementos traza", que tuvo lugar durante la IV Reunión Nacional de la Sociedad Española de Química Clínica en Santander, 29-30 de Octubre 1.983.

modelos experimentales a distintas concentraciones, comprobándose su importante papel en:

1.- Efectos mutagénicos:

- a) El selenito sódico disminuye el número de recombinaciones en la cebada, causando alteraciones de la cromatina durante la meiosis.
- b) La selenocistina reduce el *crossing-over* en *Drosófila melanogaster*.
- c) Niveles subtóxicos de: arsénico, antimonio y telurio, en cultivos de leucocitos, producen alteraciones cromosómicas que no se producen frente al selenio, cadmio, cobalto, níquel, hierro, vanadio, y mercurio (1)

2.- Efectos fisiológicos y bioquímicos:

- a) Disminución de kalikreínas urinarias e hipertensión en ratas expuestas al cadmio. (2)
- b) Inhibición de las fosfatasa ácidas y alcalinas y la lipasa por el molibdeno. No inhibición de la glucosa-6-fosfatasa y colinesterasa. (3)
- c) Efecto del cloruro estannoso sobre la fosfatasa ácida en epífisis femoral de rata, con disminución del calcio (4).
- d) Efectos del plomo, cadmio y mercurio, sobre la disminución de la actividad adenilciclasa cerebral y actividad fosfodiesterasa en cerebro, pero no en cerebelo (5).
- e) Tras inoculación peritoneal de cadmio en ratas, se produce inhibición de la actividad microsomal hepática, frente al metabolismo de las drogas (etil morfina). Se valora la disminución de las monooxigenasas microsomales (6).

La mayor parte de estos diseños experimentales utilizan concentraciones de estos elementos muy por encima de los niveles de impregnación de las poblaciones.

Consideramos fundamental la realización de trabajos experimentales en animales de mayor longevidad para evaluar los efectos de estos elementos a menor concentración, durante periodos más largos.

En muchos casos la convergencia de la espectrofotometría de absorción atómica y los modelos experimentales, permite secuestrar un elemento traza no esencial de su lugar, para incorporarlo al grupo de los esenciales.

Indicadores de contaminación.

Los elementos traza son importantes indicadores de impregnación tóxica y se incorporan al organismo por contaminación de los alimentos, el agua y el aire.

Deben valorarse los elementos esenciales y no esenciales en las poblaciones de referencia, como marcadores de contaminación ambiental y laboral.

La monitorización de los elementos traza, en forma continuada en las poblaciones de distintas zonas rurales, urbanas, agrícolas o industriales, nos permite observar cómo evolucionan estas poblaciones, cuáles son los contaminantes más importantes y, finalmente, tratar de disminuir la presencia de esos elementos a través de medidas preventivas, que mejoren el estado de impregnación de esas comunidades.

Aunque es importante determinar la concentración de estos xenobióticos en sangre y suero, conociendo los mecanismos de distribución, acumulación y elimina-

ción, es aconsejable valorar las tasas de excreción en heces y orina, e imprescindible, realizar determinaciones sistemáticas en tejidos y órganos humanos. Por tanto, es necesario un contacto estrecho y continuo con los médicos forenses y los Institutos anatómico-forenses, que pueden obtener muestras de órganos y cadáveres, para la realización de estos trabajos.

Valores de referencia-valores normales.

El uso del término "valores normales" y el cada vez más recomendable de "valores de referencia", para indicar los rangos de algunos parámetros bioquímicos o hematológicos en la población, exige la utilización de un nuevo concepto que nos delimite dentro del campo de los elementos traza no esenciales, el grado de impregnación tóxica, y éste podría ser: "valor límite de impregnación tóxica", en población de referencia, equiparables a los "límites de exposición profesional a los metales pesados que se recomiendan por razones de salud", de un informe de un grupo de estudio de la organización Mundial de la Salud (OMS) (7). Hoy día, podemos hablar de valores límite de organoclorados en sangre; sin embargo, su presencia no indica forzosamente intoxicación por estos compuestos, indica, simplemente, impregnación.

Dada la amplia dispersión de los valores límite de referencia de los elementos traza y las discrepancias entre distintos autores, es difícil monitorizar estos elementos correctamente, como indicadores de contaminación, sin unos criterios claros de Ecología.

Debemos diferenciar las áreas en que habitan las comunidades a estudiar, valorar los distintos parámetros que interaccionan, realizar balances claros de los mecanismos de entrada y salida de los contaminantes más significativos; en definitiva, crear las bases de lo que los toxicólogos conocemos por Ecotoxicología.

Tabla I.
Valores límite en suero para aluminio, manganeso y níquel según diferentes autores y distintas metodologías.

Método	Aluminio	
	µmol/l	Autores
Absorción atómica	0,15	Oster
Absorción atómica	0,85	Zumcley
Absorción atómica	1,85	King
Absorción atómica	5,19	Anderson
Absorción atómica	12,60	Waldron
Activación neutronal	54,11	Berlyne
	Manganeso	
	µmol/l	
Espectrografía	0,35	Hedge
Activación neutronal	0,15	Cotzias
Absorción atómica	0,04	Banta
Activación neutronal	0,001	Versieck
	Níquel	
	µmol/l	
Absorción atómica	0,04	Nomoto
Absorción atómica	0,08	Zachariasen
Absorción atómica	0,37	Schaller
Espectrografía	0,68	Monacelli

En la Tabla 1 se citan algunos casos de elementos sometidos a grandes variaciones, en diferentes poblaciones y para distintos autores.

Vistas las importantes discrepancias entre autores y nuestra experiencia actual en la investigación de los valores de referencia de algunos metales en suero y sangre de algunas comunidades de Cataluña, debemos insistir en tres aspectos:

1.- Hay que delimitar con precisión la población de referencia a estudiar dentro de un contexto ecológico.

2.- Deben manipularse y extraerse las muestras según protocolos muy estrictos para evitar contaminaciones.

3.- Deben realizarse series de cuantificaciones con muestreos suficientemente amplios y significativos desde un punto de vista estadístico. Algunas discrepancias entre autores se deben a la utilización de un número escaso de muestras, con la dispersión que ello supone.

La no aplicación de estos criterios puede producir variaciones importantes de la media estadística y desviación estándar llegando en algunas ocasiones a la obtención de valores entre 2 y 100 veces los límites de otros autores. Por tanto, los límites de impregnación sólo serán válidos en una área previamente delimitada.

Interés de los elementos traza en química clínica.

Suponemos que son responsables de un número importante de alteraciones patológicas, pero creemos que los clínicos no están suficientemente concienciados del papel que pueden desempeñar muchos elementos traza, a nivel tóxico o subtóxico.

Normalmente se piensa en estos elementos como causa de patología, por exclusión de grandes síndromes, o simplemente para clasificar grupos de enfermos, etiquetados de idiopáticos.

Los grandes campos de interés clínico de los elementos traza se pueden agrupar por:

1.- Defecto: frecuentes en zonas deficitarias. En muchos países industrializados, algunos de estos elementos, se incorporan artificialmente a los alimentos y a las aguas.

2.- Exceso: Afectan fundamentalmente a países desarrollados con deficiencias en los sistemas de vertidos de residuos industriales, y en el control de la contaminación. Los riesgos tóxicos de estos elementos pueden agruparse en tres niveles.

a) Ambientales: Los residuos industriales vertidos al medio ambiente pueden ser responsables de patología humana, ya sea por la presencia de gradientes elevados en zonas específicas, o por la idiosincrasia de algunos individuos. En este grupo, el médico de familia no correlaciona en algunos casos el cuadro clínico con el agente causal.

Recordemos la presencia en el aire, que respiramos en las grandes ciudades, de: plomo, cadmio, monóxido de carbono, fibras de asbesto, residuos de la combustión de los hidrocarburos, etc.

b) Laborales: Los cuadros clínicos tóxicos del mundo industrial se producen por fallo en los mecanismos de prevención y control. En este grupo, el clínico, especialista en Medicina del Trabajo, correlaciona

causa-efecto adecuadamente en la mayoría de los enfermos.

c) Terapéuticos:

1.- Los efectos tóxicos se producen cuando se sobrepasan los límites terapéuticos. Son fácilmente solucionables mediante una monitorización adecuada; serían los casos del: bismuto, litio, oro, platino, etc.

2.- Los efectos tóxicos se producen cuando los mecanismos de excreción están alterados o no funcionan; sería el caso de los insuficientes renales y el aluminio.

Elemento traza y evolución.

El problema de la impregnación de las poblaciones por elementos traza, así como sus consecuencias, se ha estudiado mediante determinaciones analíticas realizadas en cortos intervalos de tiempo.

El intervalo de tiempo de algunas generaciones humanas es infinitamente pequeño comparado con la escala de la evolución biológica, y por tanto, el efecto de estos elementos sobre el hombre a largo plazo, imprevisibles. Las recientes publicaciones señalan:

a) Adaptaciones al cadmio de los cultivos de células de riñón de rata, a través de un incremento de la síntesis de metalotioneínas, con resistencia de las células pretratadas a concentraciones tóxicas de este elemento.

b) Recuperación de la síntesis de DNA en poblaciones de células HeLa tras tres semanas de exposición al plomo. Las células pretratadas toleran la intoxicación aguda de este elemento. Tras el retorno a medios carentes de plomo, la sensibilidad frente a este metal aumenta y disminuye la síntesis de DNA.

Todo lo anteriormente expuesto nos hace pensar que algunos elementos con significación poco conocida podrían convertirse en el futuro en pilares de alguna adaptación biológica que nos capacite para desarrollar una nueva vía metabólica indispensable, y por tanto esencial.

Conclusiones.

Las discrepancias entre autores sobre valores de referencia, aconsejan la creación de una comisión estatal multidisciplinaria compuesta por bioquímicos, toxicólogos, especialistas en medicina del trabajo, etc., que fije los siguientes criterios:

1.- Delimitar las áreas geográficas a estudiar, según información de las comunidades autónomas, sobre: población, comarcas naturales, industrias, hidrografía y otros aspectos.

2.- Normalizar los sistemas de extracción y recogida de muestras biológicas.

3.- Definir los sistemas analíticos, estándares, controles y sistema de unidades.

4.- Fijar el número mínimo de cuantificaciones para cada una de esas poblaciones que se pretenden utilizar posteriormente de referencia.

5.- Realizar mapas de distribución y contaminación de los distintos elementos.

6.- Informar periódicamente a los responsables de la Sanidad en nuestro país sobre el estado de la población.

7.- Teniendo en cuenta el efecto de muchos elementos traza sobre los sistemas bioquímicos y fisiológicos, deberíamos exigirnos la realización de revisiones periódicas de los valores normales de algunos parámetros bioquímicos, (enzimáticos y hormonales), en las mismas poblaciones en las que se realizan las determinaciones de elementos traza. En el supuesto de que halláramos una buena correlación entre unos y otros parámetros, se podrían utilizar algunos grupos bioquímicos como indicadores de contaminación.

Bibliografía

1. - Goyer RA, Mehlman MA, eds. *Avances in Modern Toxicology*, Vol. 2: Toxicology of Trace Elements. Chichester: John Wiley, 1977.
2. - Bascolo P, Porcelli G, Carmignani M, Finelli, VN, Urinary kallikrein and hypertension in cadmium-exposed rats. *Tox Lett* 1981; 7:189-194.
3. - Rama SVS, Kumar A. On the lipid accumulation in molybdenotic rats. *J Exp Biol* 1980; 18:726-728.
4. - Yamaguchi M, Okada S. Effect of stannous chloride on rat femur. *Tox Lett* 1980; 6:173-180.

5. - Ewers V, Erbe R. Effects of lead, cadmium and mercury on brain adenylate cyclase. *Toxicology* 1980; 16:227-237.
6. - Pence DH, Craig R. Sex-related differences in the effect of cadmium on the induction of hepatic microsomal monooxygenases by phenobarbital in male and female rats. *Tox Lett* 1980; 5:333-338.
7. - Límites de exposición profesional a los metales pesados que se recomiendan por razones de salud. Informe de un grupo de estudio de la OMS.

Serie de Informes Técnicos 1980. 647. Ginebra: Organización Mundial de la Salud.

Bibliografía adicional.

Kostyniak PJ. An electrothermal atomic absorption method for aluminum analysis in plasma. Identification of sources of contamination in blood sampling procedures. *J Anal Tox* 1983; 7:20.

Grosky JE, Dietz A. Determination of aluminium in biological samples by atomic absorption spectrophotometry with a graphite furnace. *Clin Chem* 1978; 24:1485-1490.

Versiek J, Cornelis R. Measuring Aluminum Levels *New Engl J Med* 1980; 21:468.

Butt E M et al. Trace metal levels in human serum and Blood. *Arch. Envir. Healk* 1964; 8:52.

Golfman et al. Chemical elements of th blood of the man. *Arch Envir Health* 1964; 8:105.

Versiek J et al. Normal manganese concentrations in human serum. *Acta Endocrinol* 1974; 76:783.

Cook D G et al. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1974; 30: 59-64.

Mena I et al. Chronic anganese poisonig. *Neurology (Mineapolis)* 1967; 17: 128-136.

Cluett M I et al. Spectrophotometric determiantion of sub-microgram amounts of nickel in human blood. *Anal Chem* 1957; 29:1265.

Brown, S S et al. I.U.P.A.C. Reference Method for Analysis of Nickel in Serum and Urine by Electrothermal Atomic Absorption Spectrometry. *Clin Biochem* 1981; 14.

Teraoka H. Distribution of 24 elements in the internal organs of normal males and the metallic workers in Japan *Arch Environ Heal* 1981; 36: 155-165.

Brown S S, Sunderman T W. *Nickel Toxicology*. London: Academic Press.

Errera J. Nickel. *J Am Tecnhol* 1980; 42:138