

Toxicología del mercurio

D. F. OLAV MAZARRASA
MOWINCKEL

*Doctor en Ciencias Químicas.
Instituto Nacional de Seguridad
e Higiene en el Trabajo. Santander.*

EXPOSICION AL METAL

Desde los tiempos más remotos, desde su uso por los griegos, egipcios, etc., se encuentran descripciones sobre el mercurio.

Más modernamente, en las Leyes de Indias elaboradas por los españoles se describen las condiciones que deben cumplirse en el trabajo en las minas, entre otras las de mercurio.

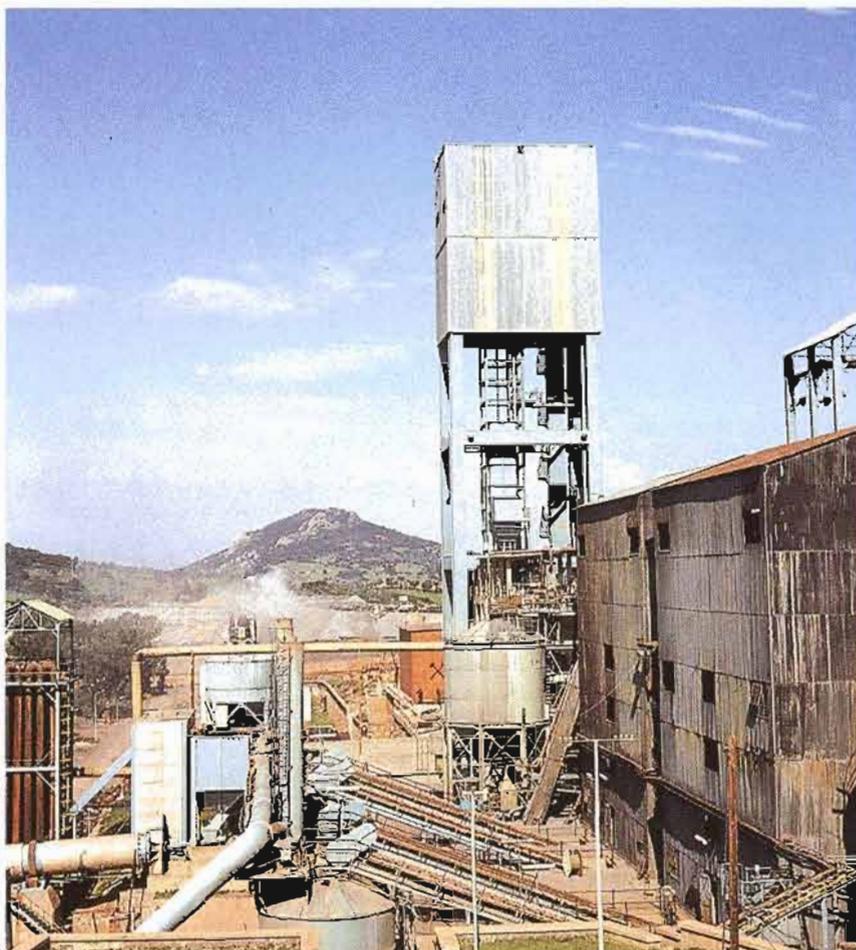
Amador Cabrero, en 1563, habla de las minas de Guancavelica, en Perú, «... un peñasco de piedra durísima empapada toda de azogue...».

En 1616 Josef Acosta visitó las minas, en las cuales trabajaban unos 2.000 indios; la descripción que hace de ellas, y que hemos tomado directamente del libro de Solorzano «Política Indiana», editado en 1700, es impresionante:

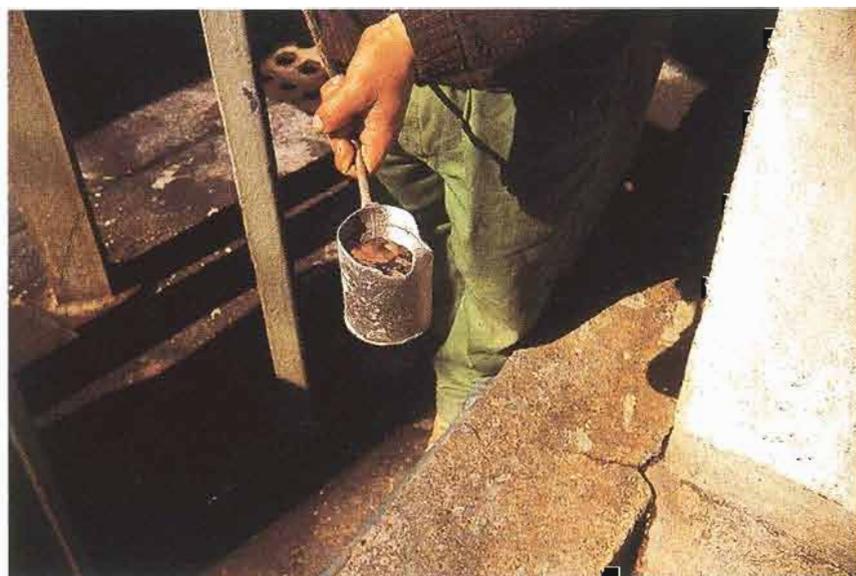
«El solo polvillo que hace grande estrago a los que cavan, que allí llaman el mal de la mina, y el baho del mismo azogue a los que le cuecen y benefician los penetra en breve tiempo hasta las médulas, y debilitando todos los miembros causa perpetuo temblor en todos ellos: de suerte que aunque sean de robusto temperamento, pocos dejan de morir en cuatro años...».

John Quinay, en 1730, lo describía así: «Cuando el mercurio se transforma en sublimado se llena de sales agudas del agua fortis, de tal manera que cada partícula se transforma en una esfera erizada de agujas... Estas bolas armadas, hieren y apuñalan como dagas el estómago y las tripas y todas las partes por las que pasan destrozando el mucus natural para, rompiendo los extremos de los vasos, hacer sangrar...»

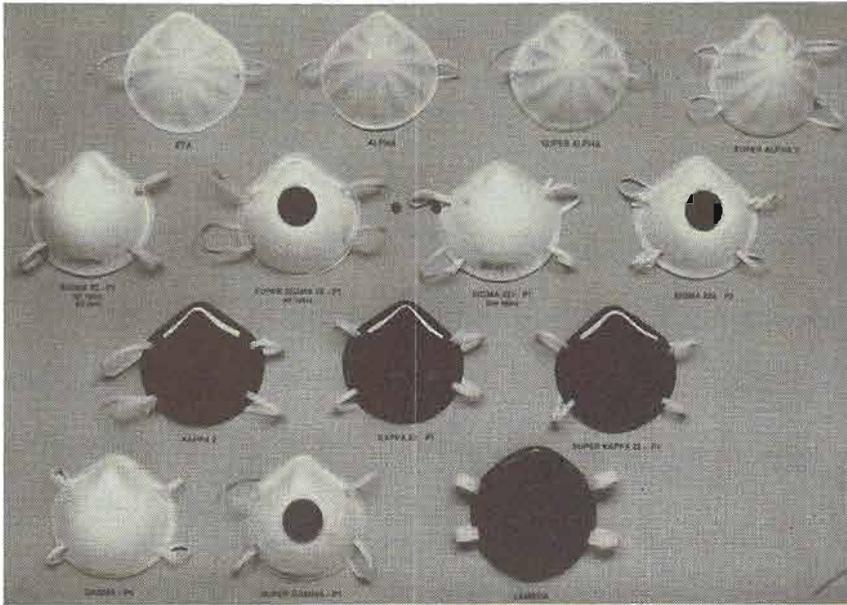
«Cuando estos glóbulos se introducen en la sangre por su movimiento y su peso, deben necesariamente disolver las naturales cohe-



Instalaciones de extracción del mercurio.



Obrero mostrando un cazo con mercurio elemental.



siones de todos los humores, haciéndolos más fluidos y finos o de más difícil secreción, por lo que todas las glándulas del cuerpo se ponen a funcionar vaciándose de su contenido, especialmente las salivares.»

Como dice el profesor Felipe Calvo, que ha recogido esta descripción de hace 250 años. ¿No serán nuestras enzimas humores del mañana y nuestros orbitales y ligandos las agujas que erizan nuestros átomos?

Centrados ya en nuestro siglo, debemos señalar, por su importancia en Higiene Industrial, el estudio epidemiológico de Neal llevado a cabo en 1937 en la industria de fabricación de sombreros, concretamente la fabricación de fieltro, que se efectuaba muchas veces en el propio domicilio del trabajador y en condiciones de higiene deplorables. Las pieles de conejo se sometían al «secret», o disolución de nitrato de mercurio; éstas se calentaban en un horno a alta temperatura y después se cepillaban, sufriendo los obreros la acción del «secret».

Después se ponía el fieltro sobre planchas calientes, volatilizándose parte del mercurio.

Neal describía en cuarenta y tres trabajadores diversos síntomas: temblor, irritabilidad psíquica, problemas vasomotores, etc.

Al parecer, la expresión «as mad as a hatter» (tan loco como un sombrero) tiene este origen.

Recordemos las incoherencias que Lewis Carrol, el famoso autor de «Alicia en el país de las maravillas» pone en boca de un representante del gremio.

Como sabemos, el Hg⁰ es volátil, de forma que una atmósfera saturada de mercurio vapor a 24^o C contiene alrededor de 18 mg/m³ (¡360 veces el TLVI!).

El Hg⁰ se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal, probablemente menos de 0,01 por 100, pero para el Hg₂ esta vía sí es muy importante, de forma que la intoxicación accidental o intencional por C12Hg no ha sido rara a través de la historia.

Desde 1947 ha aumentado la cantidad de mercurio utilizado en la fabricación de cloro e hidróxido sódico, hasta el punto de que hoy representa la máxima utilización de este metal en la industria.

El mercurio que encontraremos en las sales de células cloroalcali será Hg⁰ y mercurio combinado con el cloro ambiental formando distintos aerosoles.

Es interesante este dato, puesto que muchos errores analíticos por defecto del mercurio ambiental provienen de la utilización de detectores ultravioleta, únicamente sensibles al Hg⁰.

Mercurio metálico encontraremos en las industrias de aparatos científicos (termómetros, barómetros, etc.).

Metil y etilmercurio lo encontramos en la industria química y en el tratamiento de semillas.

El acetato de fenilmercurio como anticriptogámico...

PROPIEDADES QUIMICAS DE LOS COMPUESTOS DE MERCURIO «IN VIVO», ABSORCION, TRANSPORTE, BIOTRANSFORMACION, DISTRIBUCION Y ELIMINACION

El comportamiento de las distintas formas de mercurio en nuestro organismo dependerá, lógicamente, de sus propiedades fisicoquímicas, que analizaremos a continuación.

Mercurio inorgánico

Como sabemos, el Hg⁰ es volátil, de forma que una atmósfera saturada de mercurio vapor a 24^o C. contiene alrededor de 18 mg/m³ (¡360 veces el TLVI!).

Cualquier libro de química nos dirá que el Hg⁰ es insoluble en agua; así lo señala el «Handbook of Chemistry and Physics» en su última edición, y sin embargo se sabe que a la temperatura del laboratorio su solubilidad es del orden de 60 mg/l (frecuentemente olvidamos las definiciones; así un compuesto se considera soluble cuando lo es en más de 10 gr por litro e insoluble cuando se disuelve menos de 1 gramo por litro).

Su solubilidad en lípidos es del orden de 5-50 mg/litro.

El Hg⁰ es fácilmente oxidable a Hg₂, pudiendo formar entonces muchos complejos estables con moléculas biológicas importantes, en especial con los grupos -SH de las proteínas.

El Hg_2^{2+} forma diversos complejos con el Cl^- , así el $HgCl^+$, $HgCl_2$, $HgCl_3^-$ y $HgCl_4^{2-}$.

El Hg_2^{2+} sabemos que va a ser inestable en los medios biológicos y se va a dismutar en presencia de grupos -SH.



Así pues, el Hg^{2+} es muchísimo más importante desde el punto de vista toxicológico que el Hg_2^{2+} . El Cl_2Hg_2 es, como sabemos, insoluble e infinitamente menos tóxico que el Cl_2Hg .

Mercurio orgánico

Los compuestos orgánicos de mercurio pueden dividirse en compuestos estables y compuestos inestables en el organismo.

Los compuestos alquílicos de cadena corta (metil y etilmercurio) y los mercurios diuréticos usados en medicina pertenecen al primer grupo.

Entre los que se descomponen rápidamente en el organismo y tienen influencia toxicológica están los compuestos de fenilmercurio $C_6H_5Hg^+$ y metoxialquilmercurio RCH_2COR CH_2Hg^+ .

Absorción

Inhalación

No hace falta decir que en toxicología industrial es la vía más importante.

Los efectos tóxicos de todas las formas de mercurio inorgánico puede decirse que son debidos al mercurio iónico, puesto que el Hg^0 no puede formar enlaces químicos.

Si un vapor es inhalado se depositará en el tracto respiratorio dependiendo de su solubilidad en agua. En el caso del Hg^0 ésta es baja, por lo que debe esperarse que penetre muy lejos en el árbol bronquial y alcance los alveolos.

Hay que tener en cuenta ahora la gran difusibilidad del Hg^0 , debido a ser un vapor monoatómico, y su solubilidad tanto en lípidos como en medio acuoso.

Después de la inhalación, un 75-80 por cien se absorbe en los alveolos. Gompertz recientemente ha medido el mercurio exhalado en personas expuestas a 100 mg/m^3 duran-

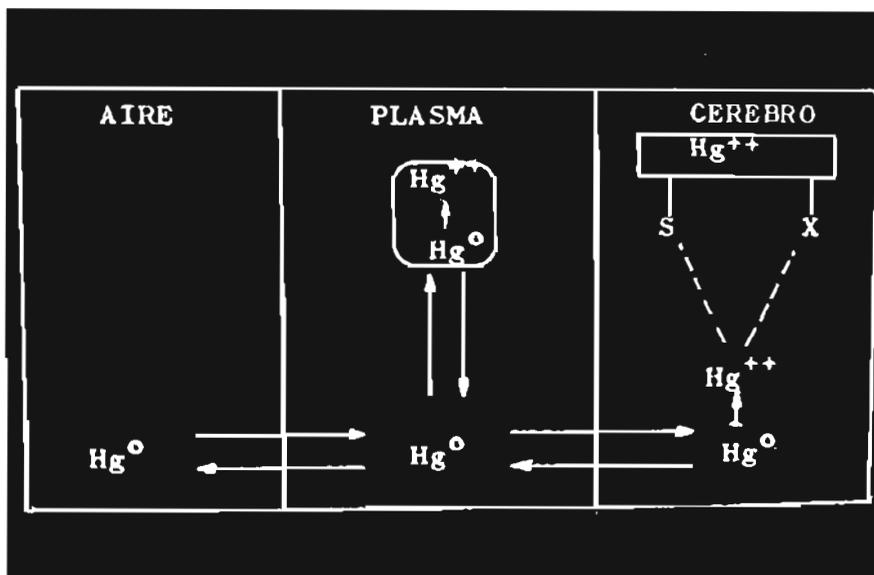
Así como las manifestaciones del Hg_2^{2+} son fundamentalmente renales, el metilmercurio causa problemas neurológicos, y el Hg^0 ya sabemos que tiene una gran facilidad para llegar al cerebro y al feto.

los aerosoles de mercurio inorgánico se absorben en menor grado que el mercurio vapor, aunque han sido señalados casos de intoxicación.

En lo que respecta a los compuestos orgánicos estables en el organismo (metil y etilmercurio), los datos disponibles indican que su comportamiento va a ser similar entre sí, por lo que hablaremos sólo del mantenimiento, Me Hg.

Los compuestos del metilmercurio pueden absorberse por inhalación, penetrando los vapores de sus sales fácilmente en las membranas del pulmón con una eficiencia del 80 por cien.

Teniendo una presión de vapor elevada se va a favorecer la absorción, y su solubilidad en lípidos va a permitir el paso a través de las membranas biológicas.



te siete horas y ha encontrado un decrecimiento del 76 por cien. Una investigación detallada ha mostrado que no queda casi mercurio en el aire alveolar, sucediendo una caída exponencial del mercurio expirado con un tiempo de reducción a la mitad de un minuto.

En cuanto a los aerosoles de compuestos inorgánicos de mercurio, debe esperarse que sigan las leyes generales que gobiernan la disposición de la materia articulada en las vías respiratorias. El tamaño de partícula y la densidad serán factores a tener en cuenta.

Las partículas grandes depositadas en el tracto respiratorio superior deben aclararse rápidamente y las depositadas en el tejido pulmonar periférico tendrán períodos de reducción a la mitad más largos (de unos días a un año).

En líneas generales se piensa que

En el caso de los aerosoles el porcentaje de absorción va a depender de los mismos factores que hemos citado anteriormente.

Los compuestos orgánicos inestables en el organismo, como los de arilmercurio y alcoxilquilmercurio, se absorben por inhalación de aerosoles, pero no se dispone de datos suficientes.

Ingestión

El Hg^0 se absorbe muy poco en el tracto gastrointestinal, probablemente menos del 0,01 por cien.

La razón puede estar en que, al contrario de lo que sucede en los pulmones, el mercurio ingerido no está en estado monoatómico sino en forma de gotas, que naturalmente ofrecen una menor superficie de contacto.

Por otra parte, esta superficie se recubre en seguida de una capa de SHg que impide la evaporación. Es claro, pues, que la importancia toxicológica de esta vía para el Hg^0 es muy pequeña. A título anecdótico señalaremos la observación del profesor Goldwater de que si un niño muerde un termómetro y se traga el mercurio contenido, lo verdaderamente peligroso son los vidrios rotos que hayan podido acompañar a éste.

Para el Hg^{2+} la vía gastrointestinal si es muy importante, de forma que la intoxicación accidental o intencional por Cl_2Hg no ha sido rara a través de la historia. Parece ser que Benvenuto Cellini se salvó de una dosis de sublimado que le fue administrada en la comida, y Sir Thomas Overbury, intrigante de la corte del rey Jaime I de Inglaterra, fue sentenciado a morir con cloruro mercúrico por vía oral.

Es el famoso «sublimado corrosivo», que ya hemos dicho que es muy soluble en agua y de ahí su toxicidad.

Después de una alta ingestión se presenta una acción cáustica e irritante, parece que a consecuencia de la formación de albuminato soluble (Fabre y Truhaut).

Lo cierto es que hay una alteración en la permeabilidad del tracto gastrointestinal que favorece la absorción considerablemente y, por tanto, la toxicidad.

Un vistazo a la constante de disociación del Cl_2Hg nos dice que en una disolución acuosa se libera muy poco Hg^{2+} .

$$K = \frac{\text{Cl}^{-2} \text{Hg}^{2+}}{\text{Cl}_2\text{Hg}}$$

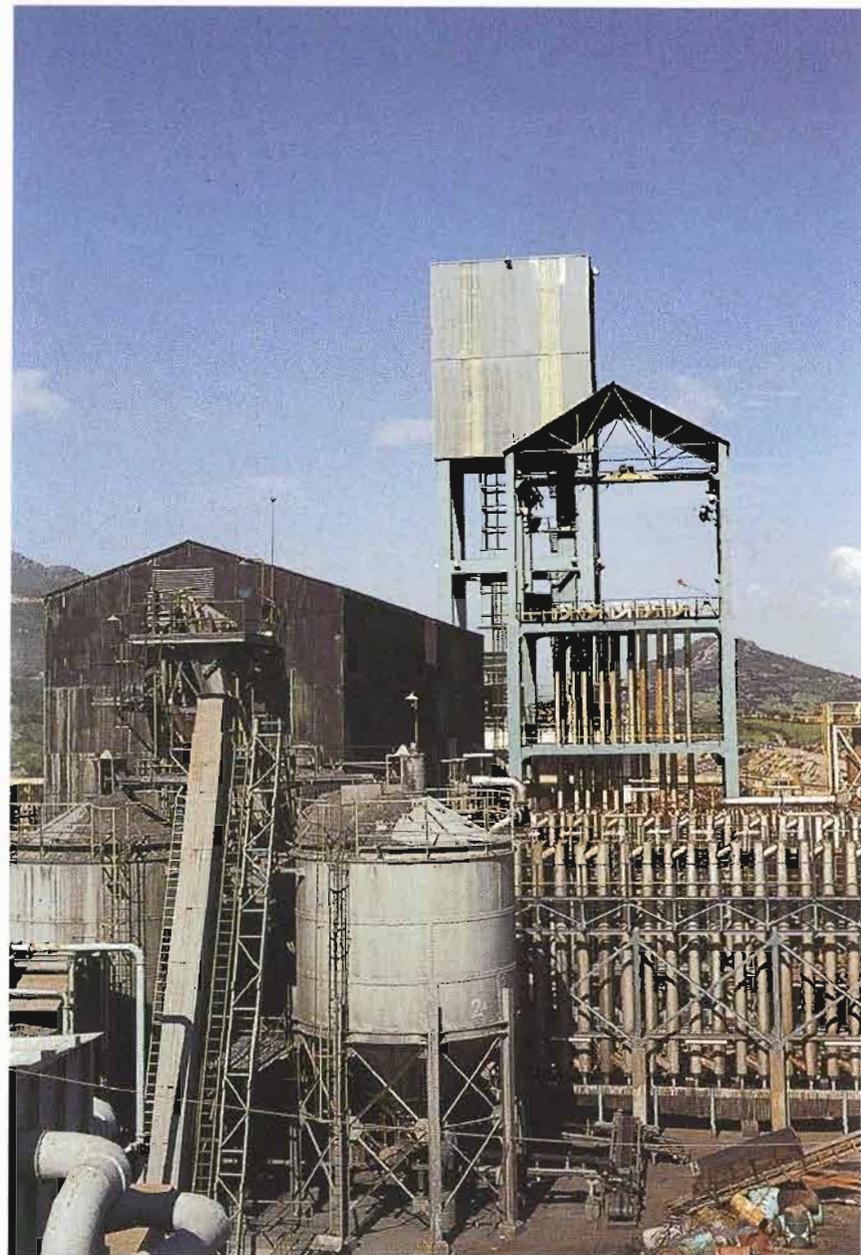
$$K1 \times K2 = 1,8 \times 10^{-7}$$

Sin embargo, si el Cl_2Hg está presente en sistemas biológicos (que contienen Cl^- a concentraciones de 0,13 a 0,15 M), se formarán aniones complejos que favorecerán la solubilidad, tales como Hg Cl_3^- y Hg Cl_2^{2-} .

Se ha demostrado que estos dos aniones, junto con el Cl_2Hg , estafales de Cl_2Hg , sin causar la muerte el HgCl^+ y Hg^{2+} sólo existirán en pequeñas cantidades.

Para los compuestos mercuriosos mucho menos solubles puede anticiparse una absorción menor.

Así, se han registrado casos de ingestión de calomelanos equivalentes en cantidad de mercurio a dosis fatales de Cl_2Hg , sin causar la muerte en ningún caso. Sin embargo, sí



han provocado a veces serios síntomas de intoxicación, debido, probablemente, a una oxidación parcial del mercurioso o mercúrico; esto está descrito en el tratamiento excesivo de la sífilis con calomelanos.

El metilmercurio es fácil que se eniace a proteínas del tracto intestinal; de hecho es completamente absorbido (Berlin).

Para los compuestos de arílmercurio no existen datos de ingestión.

A través de la piel

Es muy probable que el Hg^0 pueda atravesar la piel, pero no se dispone en la actualidad de cifras cuantitati-

vas. En la tabla de TLV's de 1988 figura la notación SKIN.

Es dudoso, sin embargo, que esta vía de absorción juegue un papel importante en comparación con otras, es más, parece más probable que penetre más mercurio en el organismo por inhalación a causa de una piel contaminada con mercurio que a través de ésta. Sin embargo, es obvio que hay cierta absorción, y siempre se supo que en el tratamiento de desórdenes dermatológicos los compuestos mercuriales provocaban la aparición de síntomas de intoxicación.

El metilmercurio es también muy probable que penetre a través de la piel; de hecho se han descrito casos de intoxicación debida a aplicación

Norseth, en 1971, ha apuntado que los lisosomas dañados por el mercurio pueden liberar enzimas hidrolíticas, lo que puede constituir un mecanismo primario de daño a nivel celular.

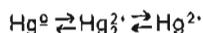
Se conocen una serie de enzimas cuya actividad depende de los grupos -SH y pueden bloquearse por la adición de Hg₂⁺. La actividad se regenera por adición de un exceso de cisteína y otro aminoácido conteniendo -SH.

local de pomadas conteniendo metilmercurio. Hasta qué punto hay absorción no se puede estimar a partir de los trabajos actuales. La notación SKIN, de hecho, ya figura desde hace años en las tablas de TLV.

Hay evidencia clínica de absorción para los compuestos de fenilmercurio, pero no hay datos suficientes para sacar conclusiones.

Biotransformación, transporte

El mercurio elemental se oxida rápidamente a través de un proceso que incluye el paso a mercurioso previamente.



Se sabe desde hace tiempo que este proceso tiene lugar en los eritrocitos, incluso «in vitro».

Berlin observó que el mercurio en los eritrocitos, después de una exposición a Hg⁰, no quedaba tan firmemente enlazado como después de una exposición a sales de mercurio, y propuso que los eritrocitos podían servir como «acumuladores y generadores» de Hg⁰, siendo capaces de interconvertir las dos formas.

La distribución es muy lenta, teniendo especial afinidad el cerebro adulto y el fetal. También se incorpora al cabello en su formación, siendo la cantidad incorporada proporcional a la encontrada en la sangre en el momento de la incorporación. La relación pelo/sangre es de 250/1.

El MeHg pasa a Hg²⁺ por desmetilación por mecanismos no conocidos, de forma que se ha podido encontrar considerable Hg²⁺ en riñones, hígado, heces, bilis y orina después de administrar compuestos de metilmercurio a primates.

Esta biotransformación no parece tener lugar en el cerebro, donde continúa como MeHg, y así las manifestaciones del Hg²⁺ son fundamentalmente renales, el metilmercurio causa problemas neurológicos.

El feto es especialmente afectado, tal vez por diferencias en la estructura de la hemoglobina.

En lo que se refiere a los compuestos orgánicos inestables, la distribución de los fenilmercurio C₆H₅Hg⁺ es esencialmente la misma que la del Hg²⁺, debido a la fácil rotura del enlace C-Hg para dar benceno y Hg²⁺; el benceno pasará a fenol y se excreta.

Distribución

El Hg⁰ ya sabemos que tiene una gran facilidad para llegar al cerebro y al feto.

El Hg²⁺ se distribuye en iguales cantidades entre eritrocitos y plasma. En los eritrocitos estará probablemente unido, en gran parte, a los grupos -SH de la molécula de hemoglobina, y en el plasma a las proteínas plasmáticas.

La velocidad de absorción de la sangre por los diferentes órganos varía mucho, dependiendo de su naturaleza. La distribución va a variar, además, con la dosis y el tiempo transcurrido. No se ha llegado a describir un equilibrio de distribución estática.

Bajo todas las condiciones, sin

embargo, la reserva de Hg²⁺ en el organismo, y a su vez el órgano diana, es el riñón, y dentro del riñón los túbulos renales.

Otros órganos a considerar son el hígado, membrana mucosa del tracto intestinal, el bazo, testículos, etc.

Los compuestos de metilmercurio transportados por proteínas, aminoácidos o péptidos se distribuyen de distinta forma que los inorgánicos, ya que está demostrado que se encuentran en un 90 por cien en los eritrocitos y en un 10 por cien en el plasma.

Lo que sí está demostrado es que el Hg⁰, al contrario que el Hg²⁺, es transportado en solución, gracias a su solubilidad en lípidos, hasta las membranas lipídicas celulares, tales como las células cerebrales. La ausencia de carga eléctrica favorece este transporte.

Magos comprobó en ratas que después de una inyección intravenosa del Hg⁰ la difusión tenía lugar muy rápidamente, exhalándose el 20 por ciento del Hg⁰ en 30 segundos y aumentando muy rápidamente la concentración en el cerebro. Esto no sucede así con el Cl₂Hg.

Una cierta cantidad de Hg⁰ persiste, pues, disuelta en el torrente sanguíneo, para en un tiempo muy corto (segundos) llegar a la barrera hematoencefálica y cruzarla. La subsiguiente oxidación del mercurio en el cerebro sirve para que éste quede «atrapado».

Una distribución selectiva similar sucede en el feto; el mercurio es capaz de atravesar la barrera placentar, quedando también «atrapado».

El proceso de oxidación enzimático parece que es favorecido por la catalasa al descomponer el peróxido de hidrógeno: ésta es la vía primaria de oxidación del vapor de mercurio no sólo en los eritrocitos sino en los demás tejidos.

Parece que sí las especies iónicas se producen en la célula cuando hay suficiente cantidad de H₂O₂ y catalasa.

Desde luego, en medio acuoso el Hg⁰ se oxida a Hg²⁺ en presencia de oxígeno (Stock).

Clarkson, en 1961, demostró que el oxígeno acelera «in vitro» la absorción de mercurio por la sangre, sugiriendo que sólo había una simple reacción. Sin embargo se encontró que la absorción se verificaba más rápidamente en eritrocitos que en plasma, lo que hizo pensar en factores metabólicos.

Los peroxisomas (orgánulos de la célula que contienen enzimas como

catalasa y aminoacidooxidasa) y lisosomas (contienen enzimas hidrolíticas) aparecen envueltos en el proceso de forma que Norseth, en 1971, ha apuntado que los lisosomas dañados por el mercurio pueden liberar enzimas hidrolíticas, lo que puede constituir un mecanismo primario de daño a nivel celular.

La acción de oxidación tiene grandes implicaciones en el metabolismo del Hg⁰ y en la determinación de los efectos a la salud. No sólo determinará el tiempo de permanencia del vapor inhalado (potencial para alcanzar sitios sensibles), sino que también permitirá la posibilidad de interacción con otras sustancias o estados genéticos que afecten la actividad de la catalasa.

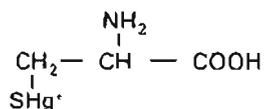
El Hg²⁺, como hemos dicho, tiene una fuerte afinidad con los grupos sulfhidrilo o tioles -SH presentes en las proteínas.

Estos grupos abundan de tal forma en los materiales biológicos que sólo podemos suponer una efímera existencia al mercurio iónico, como tal ion, en un organismo vivo.

Las especies que pueden formar pueden ser de estructura lineal o casi lineal, RS Hg⁺.

La afinidad de los grupos -SH con el Hg²⁺ varía en función de las estructuras adyacentes de la molécula de proteína. Así, si dos grupos -SH son adyacentes en la cadena peptídica con un intervalo espacial adecuado, un Hg²⁺ se unirá a ambos sitios con o sin deformación de la cadena. Hg²⁺ también podrá enlazarse con dos grupos -SH de proteínas cercanas uniendo las dos (RS)₂Hg.

Con el ion cisteinato forma los enlaces



$$pK_1 = 20,1$$

$$p\beta (pK_1 + pK_2) = 43,5$$

en los que el segundo ligando está tan unido como el primero, como lo demuestran las constantes de disociación, lo que supone que siempre que sea posible, el Hg²⁺ alterará la estructura de la proteína formando complejos



Sin embargo, en presencia de concentraciones fisiológicas de Cl⁻ la cantidad de Hg²⁺ enlazado a proteína disminuye. Hay una competencia entre ligandos como Cl⁻ y OH⁻ y los RS⁻.

Así, se ha demostrado que la can-

tividad letal de Cl₂Hg para una bacteria puede incrementarse considerablemente añadiendo glicina, aspartato, glutamato y muchísimo más añadiendo cisteína.

El trastorno fisiológico causado variará de acuerdo con el lugar del enlace y la función de la proteína. El enlace del Hg²⁺ con proteínas puramente estructurales, como la queratina del pelo y uñas, ocasionará desórdenes funcionales mínimos, mientras que la unión con los grupos -SH del grupo prostético de una enzima pueden causar el máximo daño o incluso el bloqueo total de la función de esta enzima.

Así, se conocen una serie de enzimas cuya actividad depende de los grupos -SH y puede bloquearse por la adición de Hg²⁺. La actividad se regenera por adición de un exceso de cisteína u otro aminoácido conteniendo -SH.

Las perturbaciones bioquímicas resultantes de la inhibición de algunas enzimas han sido investigados como posibles bases de monitorización biológica de la absorción de mercurio en trabajadores expuestos a niveles insuficientes para producir síntomas o signos de mercurialismo crónico.

Se ha estudiado la inhibición del ALA-D y la colinesterasa y se ha encontrado correlación significativa, aunque muy baja, entre los valores urinarios y decrecimiento de la actividad del ALA-D.

La colinesterasa decrece marcadamente en los trabajadores con más de 200 µg Hg/gramo creatinina de forma que se ha sugerido este valor urinario como límite.

Se han estudiado los efectos del mercurio a nivel celular por interferencia con la integridad de los lisosomas que contienen grupos -SH, y así, la exposición de preparaciones de lisosomas a mercuriales produjeron daños irreversibles.

El metilmercurio absorbido en el organismo también se enlaza a grupos -SH.

En la Tabla I puede compararse la constante de disociación en relación con otros posibles compuestos.

Los compuestos de metilmercurio son relativamente estables en el organismo, como lo prueba la lenta eliminación de éstos demostrada por varios autores.

TABLA I		pK
Me Hg Cl		5,7
Me Hg Br		7,0
Me Hg I		9,0
Me Hg SR		17

Las perturbaciones bioquímicas resultantes de la inhibición de algunas enzimas han sido investigadas como posibles bases de monitorización biológica, de la absorción de mercurio en trabajadores expuestos a niveles insuficientes, para producir síntomas o signos de mercurialismo crónico.

La reacción para los arilmercurio y los alcoxialquimercurio se realiza en el hígado, y la evidencia experimental indica que la velocidad es mayor para el metoxietil que en el caso del fenil.

El C₆H₅Hg⁺ penetra en las membranas celulares con mayor facilidad que el Hg²⁺ y un 90 por cien se encuentra en los eritrocitos. Sin embargo, al igual que el Hg²⁺, no atraviesan la barrera hematoencefálica.

Eliminación y excreción

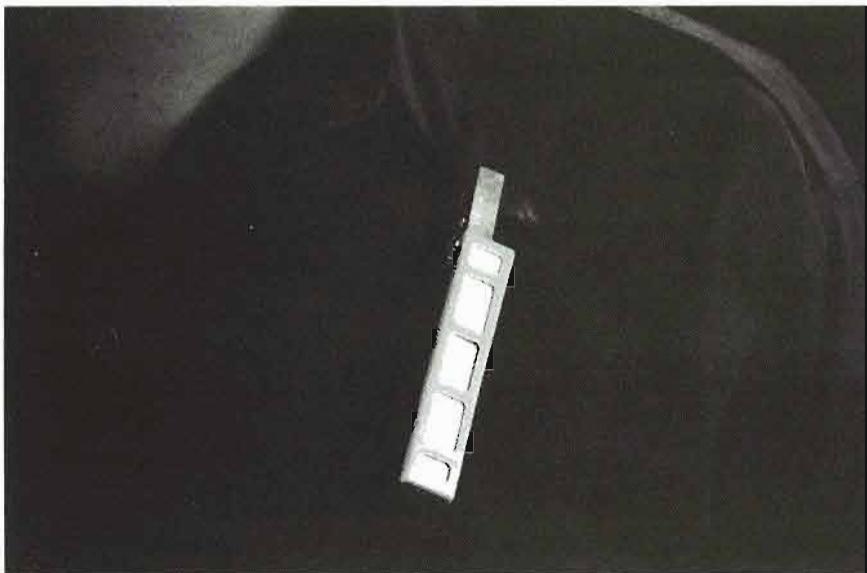
La eliminación del mercurio después de su exposición a vapor tiene lugar mediante la excreción de Hg²⁺. Hemos visto que se ha comprobado también la exhalación de Hg⁰ y a veces de la membrana alveolar o reducción del Hg²⁺.

Las rutas de excreción del Hg²⁺ son heces, orina, saliva, lacrimal, sudor y mamas.

La velocidad depende de la dosis y el mejor modelo matemático parece ser un modelo multicompartmental, con al menos dos o más velocidades, que incluye al cerebro, con un tiempo de reducción a la mitad muy largo.

Los datos, limitados a humanos, indican que podemos hablar de un tiempo de reducción a la mitad de aproximadamente 60 días. Para la parte contenida en el cerebro puede ser superior a un año. La mayor parte se elimina por heces y orina y la partición entre las dos vías depende de la dosis. Los datos indican que al aumentar la dosis la eliminación por vía urinaria crece en importancia.

Para los compuestos de metilmercurio las vías de eliminación son las mismas, si bien el caso de la elimi-



nación por el cabello se conoce mejor que en los inorgánicos.

En el caso de otros metales, el análisis del pelo por zonas nos puede suministrar información de la fecha de la intoxicación, si es que pasó inadvertida o no se diagnosticó bien.

La excreción de metilmercurio como tal es mínima y está enmascarada por la excreción de mercurio inorgánico, por lo que el análisis de este compuesto en la orina no parece tener interés como indicador de exposición, al menos cuantitativo. Lo que sí se sabe es que la eliminación de mercurio administrado como metilmercurio es más lenta que con sales inorgánicas.

No se sabe que cantidad de mercurio se filtra a través de los glomérulos pero la evidencia es que menos del 1 por ciento del mercurio contenido en el plasma está en forma ultrafiltrable y que la reserva de mercurio del riñón no guarda relación con la excreción, que es un proceso diferente.

Se apunta a una transferencia a través de la pared tubular, e incluso algunos autores han señalado la existencia de una proteína soluble en el riñón de gran afinidad con el mercurio y que incrementa su concentración en presencia del mercurio.

Lo que se cree es que la filtración glomerular contribuye muy poco a la excreción renal, y que a dosis nefrotóxicas se produce una excreción sustancial por exfoliación de las células renales.

El riñón es el órgano de interés por varias razones:

1. La excreción renal es una vía importante de eliminación.

2. El riñón acumula más mercurio por unidad de peso que cualquier otro órgano, de forma que la velocidad con que extrae el Hg^{2+} de la sangre tiene un efecto regulador significativo en la distribución por todo el organismo.
3. Es el órgano crítico después de exposición aguda a sales mercuríricas.
4. La orina es la más fácil de recoger de todas las excreciones humanas.

Gage ha simplificado (a mi juicio excesivamente) la excreción renal de mercurio mostrando que tiene lugar en dos fases:

- A) Aclaramiento: toma de Hg^{2+} de la sangre y acumulación en el tejido renal, principalmente en las células tubulares.
- B) Excreción neta en la orina.

Estos dos procesos no tienen lugar simultáneamente o sincrónicamente sino que desde el comienzo de la exposición hay un tiempo de retraso de la máxima excreción hasta que se ha alcanzado una cierta carga. Este mecanismo hace que puedan observarse picos de excreción en períodos sin exposición, como ha sido mostrado claramente por Friberg hace ya algún tiempo.

La complejidad de los mecanismos de excreción dan soporte a las dificultades observadas al relacionar niveles de mercurio en la orina con niveles de exposición, absorción y la inminencia de acumulación tóxica en los órganos críticos.

Gage recomendó que una medida aproximada de la cantidad total de mercurio absorbida durante una semana podría saberse recogiendo la orina durante los siete días.

Al igual que en el caso del plomo, hay evidencia de una autodefensa del organismo por medio de un mecanismo de secuestro del metal estimulado por el propio metal.

Así la metalotionina, que es una proteína de bajo peso molecular rica en grupos -SH, fue aislada originalmente del riñón del caballo. Tiene una gran afinidad con el cinc, cadmio y mercurio y la administración de cualquiera de estos metales estimula su síntesis.

Así la concentración renal de metalotionina se incrementan seis veces administrando mercurio metálico, y puede jugar un papel protector del riñón secuestrando el mercurio ya que la mínima concentración de mercurio en el riñón, asociada con efectos tóxicos, es muchísimo mayor suministrada crónicamente que de forma aguda.

La metalotionina está formada por dos proteínas de bajo peso molecular (6.500) que difieren ligeramente en la composición de aminoácidos.

1. No tiene aminoácidos aromáticos.
2. Tiene un alto contenido de cisteína.
3. Gran afinidad con metales como cadmio, cinc, mercurio, plata y estaño, debido al alto contenido en -SH atribuidos a la cisteína.

Está muy distribuida en el organismo y se ha aislado en los riñones, hígado, bazo, intestino, corazón, cerebro pulmonar y en la piel.

La propiedad más curiosa de dicha proteína es el hecho de que el mercurio, así como cinc y cadmio, inducen su síntesis.

El tratamiento previo de los animales con cadmio o cinc en moderadas dosis, incrementa la tolerancia a dosis agudas letales. El efecto es acompañado por una síntesis de proteína hepática. ■

BIBLIOGRAFIA

- FRIBERG L., NORDBERG G. y VOUK V. «Handbook on the Toxicology of Metals». Elsevier North Holland, 1979.
- CASARETT y DOULL'S (2.ª edición 1980). «Toxicology: The Basic Science of Poisons». Mac Millan Publishing Co. Inc. 1975.
- FRIBERG L., VOSTAL J. «Mercury in the Environment». CRC Press, 1972.
- NIOSH. «Criterio for a recommended standard. Occupational Exposure to inorganic mercury». U.S. Department of Commerce, 1973.
- OMS. «Límites de exposición profesional a los metales pesados que se recomiendan por motivos de salud». OMS Ginebra, 1980.
- INRS. «Le mercure». INRS Paris, 1980.