

TOXICIDAD DEL MERCURIO REMEMBRANZA A LA DRA. KAREN E. WETTERHAHN

MERCURY TOXICITY REMEMBRANCE TO KAREN E. WETTERHAHN, PH.D.

Nidia Corona Motolinía y Enrique González Vergara
Laboratorio de Bioinorgánica Aplicada. Centro de Química. ICUAP
Benemérita Universidad Autónoma de Puebla
enrique.gonzález@correo.buap.mx

RESUMEN

Todas las personas están potencialmente expuestas a distintos grados de contacto con compuestos que contienen mercurio. Dentro del laboratorio y la industria, el contacto es aún mayor debido a que se utilizan de forma cotidiana compuestos químicos con mercurio de los que algunas veces no se tiene la información suficiente y certera de los riesgos que conllevan la manipulación de éstos. A lo largo de la historia se han presentado casos severos de envenenamiento que provocaron la muerte de un número alto de personas o bien casos numerosos de morbilidad. En este trabajo se han analizado el elemento, sus compuestos, que en gran medida han causado severas afectaciones en diversas ocasiones, y su comportamiento en el organismo y los órganos donde se acumula. Además, se presenta una remembranza a la Doctora y Profesora Karen E. Wetterhahn quien, en su trabajo como investigadora de interacción de metales con sistemas biológicos, sufrió un accidente de intoxicación por dimetilmercurio que causó su fallecimiento, aun siguiendo las debidas precauciones de seguridad, lo que nos indica la importancia de ajustar los protocolos de seguridad para el manejo de compuestos peligrosos y así lograr estándares más precisos y rigurosos que aseguren la integridad de las personas que los manipulan.

Palabras clave: Mercurio, Toxicidad, Dimetilmercurio, Karen Wetterhahn

ABSTRACT

Everyone is potentially exposed to varying degrees of contact with mercury-containing compounds. In the laboratory and industry, exposure is even greater because mercury-containing chemical compounds are used every day, and information about the risks involved in handling them is sometimes inaccurate and incomplete. Throughout history, severe mercury-poisoning cases that resulted in a high death toll or a high morbidity toll have been reported. This paper is an analysis of this chemical element, its compounds, which to a great extent have oftentimes caused severe damage, and its behavior in the human body and the organs where it accumulates. Additionally, a remembrance to Professor Karen E. Wetterhahn PhD, whose work as a researcher on metal interaction with biological systems made her suffer from a dimethylmercury poisoning accident, which caused her demise, even when following the necessary safety precautions. This is an indication of the importance of adjusting safety protocols for handling dangerous compounds and achieving more accurate and thorough standards that ensure the wellbeing of people who handle them.

Keywords: Mercury, Toxicity, Dimethylmercury, Karen Wetterhahn

INTRODUCCIÓN

El mercurio es el único metal que se encuentra líquido en forma pura. Su símbolo es Hg, que deriva de la palabra en latín *hydrargyrum* = plata líquida. Este metal se encuentra en la corteza terrestre en pequeñas cantidades y es sumamente utilizado en la industria electrónica por su capacidad para conducir el calor de manera eficiente y en el hogar en lámparas fluorescentes y termómetros. Además, también tiene aplicaciones en obturaciones dentales y amalgamas por sus propiedades físicas, densidad alta y tasa de expansión uniforme, pero este uso representa un problema de salud mundial debido a que las personas están en contacto constante con dicho componente. La OMS lo ha reportado dentro de los diez químicos más peligrosos para la salud pública [1, 2, 3].



Figura 1. Mercurio [24].

Las fuentes de contaminación pueden ser por aire, debido a la desgasificación que sufre la corteza con lo cual ocurren emisiones del metal a la atmósfera, y por lluvia,

llegando a ríos, lagos y mares, donde una vez en el agua, el mercurio inorgánico se transforma en compuesto orgánico por mecanismos microbiológicos. Por esta razón, los alimentos procedentes de ambientes marinos tienen un mayor contenido de mercurio, convirtiéndose en la fuente más importante de exposición y, a medida que el compuesto pasa a depredadores de mayor tamaño, se biomagnifica por concentraciones altas en su tejido muscular [4, 5, 6].

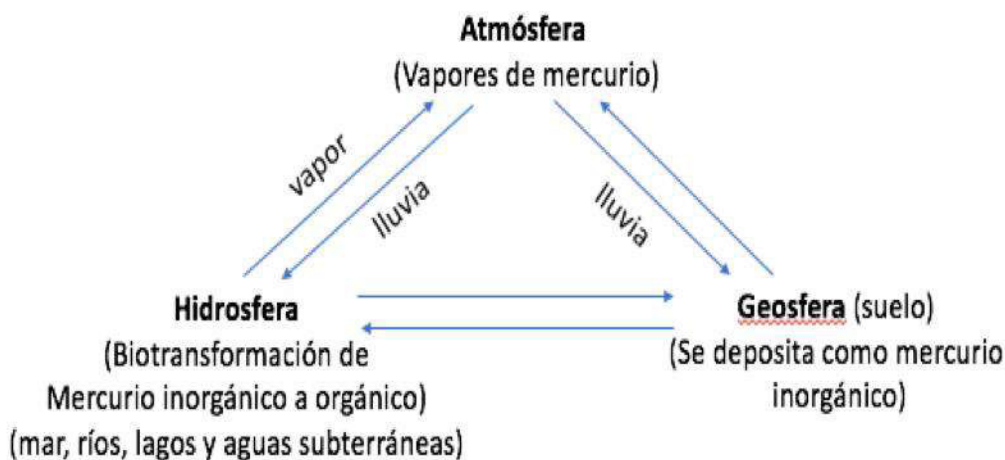


Figura 2. Mercurio y medio ambiente. Imagen modificada de Low dose mercury toxicity and human health [4].

Este metal puede encontrarse de diferentes formas, incluyendo su forma inorgánica como mercurio metálico y vapor de mercurio (Hg^0) y mercurio (Hg_2^{++}), como sal (Hg^{++}) o bien como compuesto orgánico cuando está relacionado con uno o dos átomos de carbono [7]. Las formas distintas en que se encuentra también tienen un comportamiento biológico y varían con respecto a su modo de absorción en el sistema, dependiendo su estructura química [8, 9].

La forma más perjudicial para el ser humano es la orgánica, pues la toxicidad causa daño en el sistema nervioso, a diferencia de las sales de mercurio que suelen ser insolubles, estables y difíciles de absorber. La sintomatología general que caracteriza

a una intoxicación es déficit en funciones motoras y cognitivas e inicia con la pérdida de sensibilidad en manos y pies, parestesia, pérdida de coordinación, dificultad para hablar, disminución de la visión y audición, y en casos de envenenamiento agudo ceguera, coma y muerte. El daño depende del grado de envenenamiento relacionado a la concentración presente de mercurio en la sangre y el tiempo empleado en atender dicha intoxicación. Los daños neurológicos son los más comunes y graves causados por el metal [5, 6, 10].

Dependiendo de la forma en que se encuentre el mercurio, se definirá la ruta de exposición, absorción, distribución y toxicidad de los órganos reservorios. El órgano en riesgo por el mercurio inorgánico es el riñón, donde se acumula la mayor concentración, específicamente en el túbulo proximal por medio de transportadores de aminoácidos o bien por transportadores de aniones orgánicos. Ambos procesos captan el compuesto formado por C-S-Hg-S-C. En forma de sales, no es posible que atraviesen la barrera hematoencefálica o hematoplacentaria.

El mercurio elemental por ingestión o absorción dérmica es limitado, pero el riesgo existe cuando los vapores son inhalados ya que de ésta forma se absorbe fácilmente y su distribución es rápida. Una vez que se encuentra en el torrente sanguíneo, se oxida a Hg^{++} y se acumula en el sistema nervioso central, así que el órgano crítico será el cerebro y también puede llegar al riñón. El mercurio elemental que se emplea en las obturaciones dentales como amalgamas contienen aproximadamente 50% de mercurio y el vapor que se libera por la abrasión y se absorbe por el tracto respiratorio al inhalarse sigue la misma ruta una vez que se encuentra en la sangre [11, 12, 13].

El mercurio orgánico proveniente de la dieta ingresa muy fácilmente en el tracto gastrointestinal de 90 a 95%, lo cual representa un nivel significativamente más alto que el de las sales inorgánicas de mercurio en los alimentos. Una vez en el torrente

sanguíneo, se distribuye a los tejidos y a la placenta. La movilidad se debe a la formación de un tiol pequeño que se puede transportar a través de las membranas celulares [6, 9].

Los compuestos derivados de mercurio como el dimetilmercurio o el metilmercurio también se pueden absorber sencillamente por su alta volatilidad por medio de inhalación y también a través de la piel. Los constituyentes celulares necesitan de grupos tioles libres para funcionar de manera adecuada y, una vez que se encuentran dentro del cuerpo se unirán a grupos sulfhidrilos de sangre y tejidos, serán transportados por medio de membranas celulares unidas a cisteína o por difusión pasiva. Por lo tanto, la función, ya sea fisiológica o metabólica, será afectada considerablemente al unirse a aminoácidos de proteínas o de las membranas. El cerebro tiene de tres a seis veces mayor afinidad a los compuestos que la sangre. El mercurio interfiere principalmente en la síntesis de ADN, ARN y proteínas y se cree que esto se debe al enlace de los grupos sulfhidrilos que pueden causar cambios conformacionales en las proteínas ribosomales. Además, éste induce especies reactivas de oxígeno y agotamiento del glutatión que provocan cambios importantes a nivel celular. Con respecto a las neuronas, éstas tienen una complejidad única que incluye microtúbulos como parte de su citoesqueleto; los microtúbulos son polímeros de tubulina que contienen grupos sulfhidrilos libres que al unirse con el mercurio los despolimerizan, degenerando así las neuronas y dejándoles un tiempo de vida en el cerebro de aproximadamente 20 años [12, 14, 15, 16].

El mercurio y varios de sus compuestos tienen muchos años de uso. A lo largo de la historia, se han suscitado diversos accidentes relacionados al contacto con este metal, debido a las precarias medidas de seguridad y la falta de información. Tal es el caso de los trabajadores de minas que solían estar en contacto directo con los vapores que respiraban continuamente. Posteriormente, se fueron mejorando algunas condiciones de trabajo, pero nunca se ha estado libre de riesgo totalmente.

Entre los años 1840 a 1941, apareció la enfermedad del sombrerero loco debido a que al fabricar sombreros con piel de roedor tratada con nitrato de mercurio no se tomaba en cuenta ninguna medida de seguridad y, por consiguiente, los vapores eran respirados sin saberlo, causando intoxicación severa. Las personas que se dedicaban a esta profesión presentaban los signos de la enfermedad, pero se les consideraba dementes por el origen era desconocido de ésta.

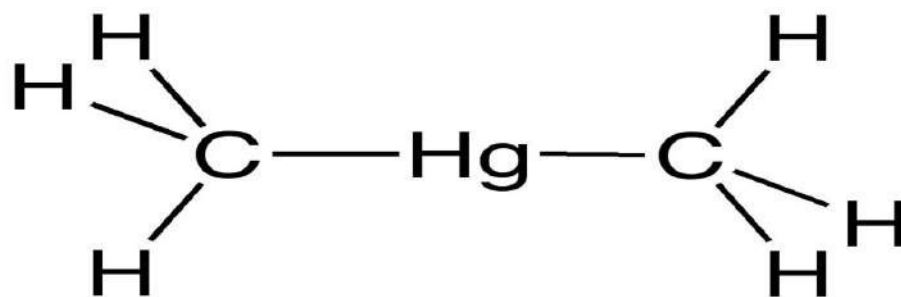
Un caso importante por la catástrofe que causó es la conocida enfermedad de Minamata entre los años 1932 a 1968 en Minamata, Japón. El origen de ésta epidemia se debió a la petroquímica Chisso dedicada a la fabricación de compuestos como octanol, ácido acético, acetaldehído entre otros, y utilizaba derivados de mercurio como catalizador y los residuos se vertían a la bahía sin ningún tratamiento. El metilmelcurio originado como consecuencia de la producción contaminó peces y mariscos y posteriormente a los habitantes de la localidad, cuya alimentación se basaba en suministros marinos. Se estima que las personas afectadas oscilaron de 12,000 a 17,00, pero sólo 2,271 casos fueron reconocidos oficialmente [17].

El caso más reciente se presentó en 1972 en Iraq, donde llegó un cargamento de semillas exportadas de Estados Unidos tratado con un fungicida hecho de mercurio orgánico (etilmercurio p-tolueno sulfonanilida). Las semillas se emplearon para elaborar harina y posteriormente para la producción de pan casero que fue ingerido por la población que estuvo expuesta al compuesto. En esta epidemia se registraron cerca de 6,530 casos de envenenamiento que fueron admitidos en hospitales [10].

En la actualidad diversos estudios han demostrado que el mercurio también puede estar asociado a otros síndromes como el Trastorno del Espectro Autista (TEA), debido a que se han encontrado diferencias significativas de la concentración de metales pesados presente en las muestras de cabello, orina y sangre entre los niños

con el trastorno y los niños sanos. Las causas y la etiología del TEA aún se desconocen, pero podrían estar asociados a problemas en el sistema nervioso no central, del mismo modo que los factores ambientales como la exposición química. Además, se demostró la efectividad de la terapia con agentes quelantes, ya que se redujo la concentración de mercurio en la sangre y se obtuvo un efecto positivo en los pacientes [18, 19]. En este contexto, hay una gran polémica acerca de la relación causal entre el TEA y las vacunas que emplean tiomerosal como conservador. Sin embargo, la OMS ha publicado que no hay evidencia científica que compruebe que la mínima cantidad utilizada como conservador implique algún riesgo ya que está en forma de etilmercurio metabolizado por el organismo y evita su acumulación [2]. Por otro lado, existen estudios que indican que la exposición a este compuesto puede estar relacionado con problemas en el neurodesarrollo, pero se deben realizar más análisis para conocer las dosis de tolerancia en bebés, niños y mujeres embarazadas [20].

La OMS ha advertido sobre los peligros de los compuestos de metilmercurio para los investigadores y el medio ambiente. Asimismo, el dimetilmercurio es aún más peligroso debido a sus propiedades físicas que permiten la absorción transdérmica y una volatilidad elevada letal en una dosis equivalente a unas pocas gotas.



Ahora presentamos el caso de la Doctora Karen Wetterhahn, quién en su labor profesional, accidentalmente sufrió intoxicación por dimetilmercurio, aun siguiendo correctamente los protocolos establecidos de seguridad.



Figura 3. Karen Wetterhahn en su laboratorio
(The Trentonian, 11 junio 1997) [22].



Figura 4. Karen Wetterhanhn

Imagen tomada de <http://mentalfloss.com/article/501147/retrobituaries-karen-wetterhahn-chemist-whose-poisoning-death-changed-safety> [23]

16 de octubre de 1948 a 8 de junio de 1997

1970 Realizó una Licenciatura en Química y Matemáticas en la Universidad de Lawrence con distinción *Cum Laude*.

1975 Se graduó del doctorado en Química Inorgánica y Bioquímica Física en la Universidad de Columbia.

1990 La profesora Wetterhahn desempeñó un papel importante en la administración de las ciencias en la Universidad de Dartmouth.

1994 Fue Decano asociado de la Facultad de Ciencias.

1995 - 1997 Se desempeñó como Directora de la Universidad de Dartmouth.

La Dra. Wetterhahn realizó investigaciones para elucidar el mecanismo del cromo y el níquel en el metabolismo de las células. También se especializó en el efecto que tienen los metales pesados en el cuerpo y su interacción con el ADN humano. En 1996, mientras preparaba un experimento en donde utilizaba dimetilmercurio, siguió las medidas de seguridad adecuadas: uso de guantes de látex, gafas de seguridad, manipulación en campana extractora e incluso como el compuesto estaba en un vial de vidrio lo enfrió para disminuir la volatilidad. Durante el manejo, una gota le salpicó en el dorso de su mano y no fue sino hasta cinco meses después que ella presentó problemas de salud debido a la intoxicación. Las pruebas realizadas informaron un agudo envenenamiento, pues la concentración de mercurio en sangre era 80 veces mayor al umbral de toxicidad. Se realizó tratamiento de quelación, pero cayó en coma y cuatro meses más tarde lamentablemente falleció en 1997 [17, 21].

CONCLUSIONES

Todas las personas están en contacto constante con el mercurio o con compuestos de mercurio, algunas de forma crónica. Por lo tanto, existen factores que determinan el grado de daño a la salud que provoca, que van desde la forma de mercurio a la que se tiene contacto, el tiempo y la vía de exposición e incluso el tiempo que se demore la persona en ser tratada. Algunas personas son más susceptibles a una

intoxicación debido a que están en contacto cotidiano con estos compuestos, como el personal de laboratorio o los trabajadores de la industria.

La revisión constante de las medidas preventivas en el uso de ciertos compuestos es importante, pues a partir de observaciones y consecuencias fatales se ha revelado que los protocolos de seguridad empleados para tratar sustancias orgánicas con mercurio no han sido los adecuados y suficientes para contrarrestar el riesgo que su manejo implica, así que se necesitan estándares más estrictos con supervisión permanente que permitan la protección del personal que manipula estos compuestos con el propósito de procurar su salud. Además, se ha evidenciado la importancia de no subestimar la peligrosidad de algunos compuestos y el valor que tiene conocer lo mejor posible la información de los compuestos de uso habitual, ya sea en la industria o en el laboratorio.

Referencias

- [1] Daub, G. W. y Seese, W. S. (1996). *Química* (7a ed.). México: Prentice-Hall Hispanoamericana.
- [2] OMS. El mercurio y la salud. (2017). WHO. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs361/es/>
- [3] Branco, V., Caito, S., Farina, M., Teixeira da Rocha, J., Aschner, M. y Carvalho, C. (2017). Biomarkers of mercury toxicity: Past, present, and future trends. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 20(3), 119-154. <https://doi.org/10.1080/10937404.2017.12898344>
- [4] Zahir, F., Rizwi, S. J., Haq, S. K. y Khan, R. H. (2005). Low dose mercury toxicity and human health. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 20(2), 351-360. <https://doi.org/10.1016/J.ETAP.2005.03.007>

- [5] Kim, K.-H., Kabir, E. y Jahan, S. A. (2016). A review on the distribution of Hg in the environment and its human health impacts. *Journal of Hazardous Materials*, 306, 376-385. <https://doi.org/10.1016/J.JHAZMAT.2015.11.031>
- [6] Risher, J. F. y Tucker, P. (2016). Alkyl Mercury-Induced Toxicity: Multiple Mechanisms of Action (pp. 105-149). https://doi.org/10.1007/398_2016_1
- [7] Ceccatelli, S., Daré, E. y Moors, M. (2010). Methylmercury-induced neurotoxicity and apoptosis. *Chemico-Biological Interactions*, 188(2), 301-308. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2010.04.007>
- [8] Bernhoft, R. A. (2012). Mercury toxicity and treatment: a review of the literature. *Journal of Environmental and Public Health*, 2012, 460508. <https://doi.org/10.1155/2012/460508>
- [9] Clarkson, T. W., Vyas, J. B. y Ballatori, N. (2007). Mechanisms of mercury disposition in the body. *American Journal of Industrial Medicine*, 50(10), 757-764. <https://doi.org/10.1002/ajim.20476>
- [10] Bakir, F., Damluji, S. F., Amin-Zaki, L., Murtadha, M., Khalidi, A., Al-Rawi, N. Y., Doherty, R. A. (1973). Methylmercury Poisoning in Iraq. *Science*, 181(4096), 230-241. <https://doi.org/10.1126/science.181.4096.230>
- [11] Park, J.-D. y Zheng, W. (2012). Human exposure and health effects of inorganic and elemental mercury. *Journal of Preventive Medicine and Public Health = Yebang Uihakhoe Chi*, 45(6), 344-52. <https://doi.org/10.3961/jpmp.2012.45.6.344>
- [12] Bridges, C. C. y Zalups, R. K. (2010). Transport of Inorganic Mercury and Methylmercury in Target Tissues and Organs. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B*, 13(5), 385-410. <https://doi.org/10.1080/10937401003673750>
- [13] Ha, E., Basu, N., Bose-O'Reilly, S., Dórea, J. G., McSorley, E., Sakamoto, M. y Chan, H. M. (2017). Current progress on understanding the impact of mercury on human

- health. *Environmental Research*, 152, 419-433.
<https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2016.06.042>
- [14] Syversen, T. y Kaur, P. (2012). The toxicology of mercury and its compounds. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 26(4), 215-226.
<https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2012.02.004>
- [15] Bjørklund, G., Dadar, M., Mutter, J. y Aaseth, J. (2017). The toxicology of mercury: Current research and emerging trends. *Environmental Research*, 159, 545-554.
<https://doi.org/10.1016/j.envres.2017.08.051>
- [16] Farina, M., Rocha, J. B. T. y Aschner, M. (2011). Mechanisms of methylmercury-induced neurotoxicity: Evidence from experimental studies. *Life Sciences*, 89(15-16), 555-563. <https://doi.org/10.1016/J.LFS.2011.05.019>
- [17] Yorifuji, T. y Tsuda, T. (2014). Minamata. En *Encyclopedia of Toxicology* (pp. 340-344). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00038-5> In *Memoriam Karen E. Wetterhahn, Ph.D. 1948-1997, Chemical Research in Toxicology*, Septiembre de 1997, Volumen 10, Número 9.
- [18] Li, H., Li, H., Li, Y., Liu, Y. y Zhao, Z. (2018). Blood Mercury, Arsenic, Cadmium, and Lead in Children with Autism Spectrum Disorder. *Biological Trace Element Research*, 181(1), 31-37. <https://doi.org/10.1007/s12011-017-1002-6>
- [19] Drum, D. A. (2009). Are toxic biometals destroying your children's future? *BioMetals*, 22(5), 697-700. <https://doi.org/10.1007/s10534-009-9212-9>
- [20] Dórea, J. G. (2017). Low-dose Thimerosal in pediatric vaccines: Adverse effects in perspective. *Environmental Research*, 152, 280-293.
<https://doi.org/10.1016/J.ENVRES.2016.10.028>
- [21] Remembering Karen Wetterhahn, Dartmouth Undergraduate Journal of Science, 16 de mayo de 2008.

[22] <http://mentalfloss.com/article/501147/retrobituaries-karen-wetterhahn-chemist-whose-poisoning-death-changed-safety>

[23] <https://mujeresconciencia.com/2016/10/16/karen-wetterhahn-quimica/>

[24] <http://www.ecologiahoy.com/mercurio>