

# 1. INTRODUCCIÓN

La contaminación es un fenómeno que afecta directa e indirectamente la salud de las poblaciones de seres vivos presentes en los distintos ambientes, no sólo de seres humanos, ya que también altera el equilibrio de los ecosistemas. En general, los seres vivos estamos expuestos a mezclas de más de dos sustancias tóxicas y dicha exposición puede darse durante procesos de producción, distribución o utilización de productos como medicamentos, alimentos, productos de limpieza, insecticidas, pesticidas, formulaciones industriales y artículos para el hogar, o bien cuando éstos son desechados al ambiente. Los casos de exposición a un solo producto tóxico son raros y pueden presentarse debido a la actividad laboral o descubrirse en estudios con animales de laboratorio. Actualmente, una cantidad sustancial de seres vivos residen en áreas donde los niveles de contaminación ambiental son superiores a los límites establecidos como saludables. Diferentes organizaciones dedicadas a la protección e investigación en materia de salud y del ambiente, como la Organización Mundial de la Salud (OMS), la Agencia Estadounidense de Protección del Ambiente (EPA) y la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) han estimado que millones de personas y animales están expuestos a niveles elevados de compuestos tóxicos y que éstos pueden estar presentes en el ambiente a cielo abierto, en el agua, en el suelo, en el interior de las casas o en el sitio de trabajo de muchas personas. Como es de suponer, el tipo de compuestos tóxicos presentes y su concentración en el ambiente dependerá estrechamente del nivel de desarrollo industrial de cada país, de la actividad industrial predominante y de las medidas de protección al ambiente que se tengan. Las alteraciones que producen algunas sustancias sobre la salud son relativamente fáciles de reconocer y evaluar, sobre todo cuando estos efectos son inmediatos, como es el caso de los envenenamientos, las intoxicaciones agudas, los problemas respiratorios o las reacciones alérgicas en piel. Es mucho más difícil establecer una asociación causa-efecto cuando ha transcurrido un tiempo largo luego de la exposición o cuando las manifestaciones metabólicas, fisiológicas o patológicas aparecen a muy largo plazo, ya que no es común mantener un seguimiento clínico a este tipo de casos. Desafortunadamente, éste es el caso de algunas sustancias tóxicas que inducen afecciones cardiovasculares o incluso cáncer [De Celis *et al*, 2007].

La mayoría de los elementos que se encuentran en la corteza terrestre son metálicos en su naturaleza. Algunos de ellos son esenciales para las células, ya que intervienen como cofactores en reacciones enzimáticas, o porque forman parte constitutiva de importantes macromoléculas. La exposición del hombre a diversos metales en cantidades elevadas, a través de los alimentos que ingiere, por inhalación o por el agua de consumo diario, se debe a las altas concentraciones naturales de ciertos elementos, a la contaminación de los afluentes, al empleo de utensilios de cocina metálicos, y a la persistencia y bioconcentración de metales empleados como pesticidas, agroquímicos o aditivos. Se ha demostrado que la exposición ocupacional de los obreros metalúrgicos se encuentra relacionada con la bioacumulación de contaminantes metálicos en sus tejidos y con el desarrollo de algunas neoplasias. También ha sido posible establecer un vínculo entre los niveles elevados de metales en la atmósfera provenientes de los residuos industriales y de las gasolinas, con el desarrollo de las enfermedades crónicas y degenerativas de los seres humanos [Rodríguez-Arnaiz, 2003].

En un estudio realizado por Romero-Zarazúa [2005] en una empresa metal-mecánica del estado de Puebla para determinar la presencia de contaminantes metálicos dispersos en la misma y su posible relación con efectos toxicológicos en los trabajadores expuestos a ellos, se tomaron dos muestras de aire en las áreas de trabajo de soldadura y tres en el área de troqueles de la planta. En el área de soldadura se encontraron niveles de plomo de 0.5 µg/L, y 1.075 µg/L, de cromo de 1.018 µg/L y de cadmio de 0.004 µg/L. En el área de troqueles se encontró una concentración de plomo de 0.163 µg/L, de 0.175 µg/L y de 0.180 µg/L. Todas estas cantidades estuvieron por encima de los límites máximos permitidos por la norma NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health), sin embargo, a pesar de que se encontraron bajas concentraciones de aluminio en todas las áreas muestreadas y de cadmio en el área de troqueles en el límite de dicha norma, en el estudio se sugirió que debían tomarse las precauciones pertinentes en todos los casos. Además es importante mencionar que los trabajadores expuestos a dichos contaminantes no contaban con el equipo necesario para evitar una posible intoxicación.

También se ha analizado el caso del envenenamiento por metales pesados entre la población infantil de Torreón, Coahuila, en el Norte-Centro de México. El problema en la ciudad de Torreón fue provocado por el plomo, el cadmio y el arsénico, tres elementos

altamente tóxicos. El envenenamiento por plomo no es un problema exclusivo de Torreón. En otros lugares puede presentarse la contaminación por plomo pero las fuentes emisoras pueden ser distintas, como en el caso reciente que afecta a los habitantes del área metropolitana de Monterrey, Nuevo León, o de la Ciudad de México, y en ninguno de los casos se han tomado las precauciones pertinentes. En 1998 se encontró que veintisiete niños tenían niveles menores a 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  de plomo en sangre, nueve entre 10 y 14  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , tres entre 15 y 19  $\mu\text{g}/\text{dL}$ , ocho entre 20 y 44  $\mu\text{g}/\text{dL}$  y cuatro entre 45 y 69  $\mu\text{g}/\text{dL}$  de acuerdo al grado de cercanía de sus domicilios a la fundidora de Met-Mex Peñoles (Torreón). En otro estudio realizado en el mismo año se reportaron niveles promedio de plomo en sangre de  $8.7 \pm 3.8 \mu\text{g}/\text{dL}$  en un grupo de baja exposición, conformado por niños de una escuela ubicada a más de cinco kilómetros de la fundidora. En el grupo de exposición media, formado por niños de una escuela en el centro de Torreón, el nivel promedio de plomo en sangre fue de  $22.4 \pm 7.8 \mu\text{g}/\text{dL}$ . En los niños que estudiaban en la escuela más cercana a la planta de plomo este nivel alcanzó el valor de  $28.8 \pm 11.0 \mu\text{g}/\text{dL}$ . El porcentaje de niños con valores de plomo en sangre mayores a 15  $\mu\text{g}/\text{dL}$  en las tres escuelas fue de 6.8 %, 84.9 % y 92.1 % respectivamente. En este mismo orden, las concentraciones de plomo en el aire fueron de  $3.25 \pm 2.59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $6.03 \pm 2.07 \mu\text{g}/\text{m}^3$  y  $8.16 \pm 5.65 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . El rango de concentraciones en el polvo y el suelo en las áreas de juegos de las escuelas de exposición media y alta variaban entre 1000 a 4000 mg/kg. Se ha determinado que la vía principal de entrada de plomo es por la ingestión de partículas suspendidas en el aire. En 1995 se tomaron muestras de polvo en diversos puntos de la ciudad de Torreón, que fueron analizadas en cuanto a su contenido de plomo, cadmio y arsénico; se descubrió que en muestras de polvo en las cercanías de Peñoles había niveles de plomo que iban desde 787 hasta 13,231  $\mu\text{g}/\text{g}$  (mediana 2,448  $\mu\text{g}/\text{g}$ ), cuando el nivel máximo en los Estados Unidos para considerar que un sitio contaminado ya no lo está (*Superfund cleanup goal*) es de 500  $\mu\text{g}/\text{g}$  (500 partes por millón). Para el arsénico se encontraron concentraciones en el polvo de 50 y 788  $\mu\text{g}/\text{g}$  (mediana 113  $\mu\text{g}/\text{g}$ ). Para este elemento, el nivel máximo en los Estados Unidos para considerar que un sitio contaminado ya no lo está es de 65  $\mu\text{g}/\text{g}$  (65 partes por millón). Además se encontró en el polvo de los alrededores de Peñoles concentraciones de cadmio entre 11 y 1,497  $\mu\text{g}/\text{g}$  (mediana 112  $\mu\text{g}/\text{g}$ ), cuando el nivel máximo en los Estados Unidos para considerar que un sitio contaminado ya no lo está es de 20  $\mu\text{g}/\text{g}$  (20 partes por

millón). Algunas de las estrategias empleadas para tratar de solucionar el problema son la reubicación de los vecinos, y la continuación con el diagnóstico y tratamiento oportuno de los afectados [Valdés-Perezgasga y Cabrera-Morelos, 1999].

Parte de los síntomas provocados por la intoxicación con metales incluyen fatiga, dolor muscular, inflamación e irritación de mucosas, entre otros. En muchas ocasiones, para evitar este tipo de malestares, son utilizados los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) que son los medicamentos más comúnmente empleados en la práctica médica para el tratamiento de enfermedades reumáticas o degenerativas de las articulaciones y en el alivio del dolor e inflamación muscular. Son conocidos desde 1763, cuando el reverendo Edmond Stone descubrió el ácido salicílico, presente en la corteza del árbol de sauce; muchos años después, este principio activo permitió la síntesis de un derivado, el ácido acetilsalicílico, más conocido por su nombre comercial, aspirina, comercializado por la farmacéutica Bayer. Posteriormente han sido sintetizados una gran cantidad de AINEs, básicamente con la finalidad de reducir los efectos colaterales que la aspirina produce, en especial la toxicidad gastrointestinal [Albornoz, 1997]. Los antiinflamatorios del tipo de los AINEs han sido de uso común en el tratamiento de enfermedades crónico-degenerativas como la artritis reumatoide (AR). Esta enfermedad, cuyo origen no se ha podido determinar, es definida como un síndrome crónico caracterizado por la inflamación inespecífica y habitualmente simétrica de las articulaciones periféricas, que destruye progresivamente las estructuras articulares y periarticulares y que puede o no presentar manifestaciones sistémicas. Se piensa que puede existir predisposición genética, aunque los factores ambientales como la contaminación por metales pesados también pueden desempeñar algún papel en el desarrollo de la autoinmunidad que la caracteriza [Ministerio de Medio Ambiente, 2000].

En la actualidad, al tratar de encontrar nuevos medicamentos más eficaces en el alivio de diversos malestares, se ha tomado en cuenta la química de coordinación, que estudia la formación de compuestos entre metales (típicamente considerados electropositivos) y moléculas o aniones que les puedan proporcionar densidad electrónica a través de pares de electrones disponibles en ciertos átomos donadores (N, S, O, P, entre otros). Las moléculas en las que se encuentran estos átomos se denominan ligantes [Pons, 2005]. En los últimos

años, numerosos investigadores han enfocado su atención a las posibles aplicaciones de la química de coordinación en la formulación y diseño de compuestos con actividad farmacológica y biológica; por ejemplo, muchos AINEs pueden formar complejos de coordinación con Cu(II) (como el aspirinato de cobre), así como también compuestos con Au(III), tales como la auranofina. Un aspecto interesante de estos compuestos de coordinación metal-fármaco, es que siguen presentando actividad antiinflamatoria, incluso en muchos casos, incrementada. También es importante mencionar la actividad anticancerígena que presentan las casiopeínas y el cisplatino, ambos complejos de coordinación, el primero de Cu(II) y el segundo de Pt(II). Las interacciones entre metales de transición (Cu, Fe, Zn, Co) y fármacos antiinflamatorios, tales como diclofenaco, aspirina, naproxen, piroxicam, ibuprofeno, entre otros, han sido estudiadas para determinar las estructuras de los complejos formados entre los iones metálicos y dichos fármacos, sus propiedades físicas y químicas, además de sus posibles efectos toxicológicos y/o antiinflamatorios [Vásquez-Árciga, 2004; Hernán-Hernández, 2004; Calderón-Morales, 2006].

En países como México (aunque es una realidad presente en el resto de América Latina), la disponibilidad sin prescripción médica de los AINEs, su bajo costo y la relativa seguridad que los respalda (alta efectividad y pocas reacciones adversas) los mantienen como los principales medicamentos empleados en el tratamiento de trastornos músculo-esqueléticos. Por otra parte, la contaminación ambiental con metales pesados ha propiciado la bioacumulación en niveles significativos de éstos y otros metales tóxicos en seres humanos. La sintomatología típica de intoxicación con metales puede confundirse con facilidad con la de un proceso inflamatorio. Esto hace suponer que personas automedicándose con AINEs ante estas circunstancias, puedan presentar interacciones entre los metales y el fármaco, mismas que pudieran inhibir o incrementar la actividad de este medicamento o, por otro lado, producir efectos indeseables u otras interacciones de tipo medicamentosas con otros fármacos cuando se trata de una terapia combinada [Vásquez-Árciga, 2004]. Hay pocos registros en la literatura que muestran el tipo de interacciones que ocurren entre diversos metales (Pb, Cd, Co, Cu, Cr, Zn, entre otros) y fármacos antiinflamatorios. Tampoco hay información sobre los efectos que estas interacciones puedan tener sobre la acción farmacológica del antiinflamatorio, ya que metales como el Cu, que se encuentran de

manera natural en el organismo, no causan ningún daño y la actividad del antiinflamatorio puede verse incrementada por su posible actividad superóxido dismutasa (SOD). En el caso de metales contaminantes, se han demostrado efectos tóxicos en animales de laboratorio [Palacios-Hernández, 2005]. Una manera de evaluar las interacciones metal-antiinflamatorio puede lograrse mediante la síntesis de complejos metal-ácido meclofenámico y la posterior determinación de su efecto biológico, tal como puede ser su efecto tóxico sobre microorganismos, además de otras actividades que dichos complejos pudieran tener, como es el caso de su actividad hemolítica sobre eritrocitos y su actividad peroxidasa, comparando finalmente al sistema conteniendo Cu como un modelo de antiinflamatorio *in vitro*.