





UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA  
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA



INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN  
LOS NIVELES SÉRICOS DE ELEMENTOS  
MINERALES TRAZA

Memoria presentada para optar al grado de DOCTORA en Ciencias del Deporte por

CARMEN CRESPO COCO

Cáceres, Diciembre de 2012



UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA  
DEPARTAMENTO DE FISIOLÓGÍA



INFLUENCE OF PHYSICAL EXERCISE IN  
SERUM LEVELS OF MINERAL TRACE  
ELEMENTS

Report presented for Doctor's degree in Sport Sciences by  
CARMEN CRESPO COCO

Cáceres, December 2012





Universidad de Extremadura

Departamento de Fisiología

Dr. Marcos Maynar Mariño, Profesor Titular del Departamento de Fisiología de la Facultad de Ciencias del Deporte de la Universidad de Extremadura.

Dr. Francisco Llerena Ruíz, Profesor del Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura.

Dra. María Jesús Caballero Loscos, Profesora Titular del Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura.

**CERTIFICAN:**

Que Dña Carmen Crespo Coco, Licenciada en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte, por la Universidad de Extremadura, ha realizado la Tesis Doctoral titulada "INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE ELEMENTOS MINERALES TRAZA" bajo nuestra dirección, y que, a nuestro juicio, reúne las condiciones exigidas para poder optar al grado de Doctora.

Y para que así conste, expedimos el presente certificado.

Cáceres, Diciembre de 2012.

Dr. Marcos Maynar Mariño

Dr. Francisco Llerena Ruíz

Dra. María Jesús Caballero Loscos







Universidad de Extremadura

Departamento de Fisiología

El Dr. José Antonio Pariente Llanos, Director del Departamento de Fisiología de la Universidad de Extremadura, certifica que la presente Tesis Doctoral titulada “INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE ELEMENTOS MINERALES TRAZA”, ha sido realizada por la Licenciada en Ciencias de la Actividad Física y el Deporte Dña. Carmen Crespo Coco en el Departamento de Fisiología, bajo la supervisión de los doctores D. Marcos Maynar Mariño (Profesor Titular del Departamento de Fisiología de la Facultad de Ciencias del Deporte), D. Francisco Llerena Ruíz (Profesor Interino del Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica de la Facultad de Medicina) y Dña. María Jesús Caballero Loscos (Profesora Titular del Departamento de Terapéutica Médico-Quirúrgica de la Facultad de Medicina) de la Universidad de Extremadura.

Cáceres, Diciembre de 2012

Fdo. Dr. José Antonio Pariente Llanos  
Director del Departamento de Fisiología



## FINANCIACIÓN

La investigación que soporta esta Tesis ha sido realizada gracias a los proyectos PRI08B10, financiado por fondos FEDER y la Consejería de Economía, Comercio e Innovación de la Junta de Extremadura, España, y al proyecto 18.58.01 de la Universidad de Extremadura.



*"Una manera de hacer Europa"*





*A mis padres, José y Julia*

*A Javier*



“Amar a la vida a través del trabajo,  
es intimar con el más recóndito secreto de la vida”

*Khalil Gibran*





## AGRADECIMIENTOS

La dificultad en los problemas es directamente proporcional a la creatividad para resolverlos, por ello, quiero agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado a finalizar esta etapa de mi vida.

En primer lugar a mis directores, **Marcos Maynar Mariño, Francisco Llerena Ruíz y María Jesús Caballero Loscos**, por su generosidad al brindarme la oportunidad de recurrir a su capacidad y experiencia científica en un marco de confianza, afecto y amistad, fundamentales para la concreción de este trabajo.

A **Juan Maynar Mariño**, por sus valiosas sugerencias y acertados aportes durante el tiempo en que se ha desarrollado de este trabajo, junto al calor humano y la unidad de grupo que representa.

A **María Concepción Robles Gil**, por su generosidad, amistad, disposición y desinteresada ayuda para poder concluir este trabajo. Por regalarme su valioso tiempo, y por la confianza que me genera trabajar a su lado.

Al Servicio de Apoyo a la Investigación de la UEX, en especial a **Loles, Pablo y Ángel** por haberme ayudado en el procesamiento y lectura de las muestras de suero.

A mis compañeros del grupo FIQASAC; **Pablo Jesús Iglesias Sánchez, Francisco Javier Grijota Pérez y Julio Montero**, por su calidez y compañerismo al compartir inquietudes, éxitos y fracasos durante la realización de la tesis doctoral.

A mis padres, José y Julia, por enseñarme que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr objetivos, por su comprensión, constante estímulo y por acompañarme en todos los momentos difíciles e importantes.

A Javier, por creer en mí más que yo misma, por el día a día, pues sin él todo sería más complicado.



## PRODUCCIÓN CIENTÍFICA DERIVADA DE LA TESIS

Olcina Camacho G, Crespo Coco C, Llerena Ruíz F, Brazo Sayavera J, Toribio Delgado AF, Maynar Mariño M, Caballero Loscos MF, Maynar Mariño JI. Comparison of serum toxic metals concentrations between athletes and sedentary people. 59<sup>th</sup> Annual Meeting and 3<sup>rd</sup> World Congress on exercise in Medicine. San Francisco, California USA Mayo-Junio 2012.

Crespo Coco C, Llerena Ruíz F, Maynar Mariño M, Robles Gil MC, Grijota Pérez FJ, Calvo L, Caballero Loscos, MJ. Comparison of essential trace elements concentrations in serum of athletes and sedentary subjects. XVII annual Congress of the EUROPEAN COLLEGE OF SPORT SCIENCE. Brugges, Julio 2012.



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

---

CONTENTS



ÍNDICE DE TABLAS .....	25
ÍNDICE DE FIGURAS.....	31
ABREVIATURAS .....	35
RESUMEN.....	41
ABSTRACT .....	41
PRÓLOGO .....	47
1. INTRODUCCIÓN .....	51
1.1. Los elementos traza en el ser humano .....	52
1.1.1. Fuentes de exposición a elementos traza.....	59
1.1.2. Consumo de referencia.....	63
1.1.3. Clasificación de los elementos teniendo en cuenta el interés en la salud humana. ....	66
1.2. Actividad física y minerales.....	72
1.2.1. Actividad física y modalidades metabólicas .....	72
1.3. Macronutrientes y micronutrientes en la actividad física. ....	83
1.3.1. Macroelementos: <i>magnesio y fósforo</i> . ....	83
1.3.2. Elementos traza esenciales. ....	99
1.3.3. Elementos traza tóxicos: <i>berilio, cadmio y plomo</i> .....	165
1.3.4. Otros elementos traza: <i>cesio, rubidio, antimonio y estroncio</i> . ....	180
2. OBJETIVOS.....	189
OBJECTIVES .....	190
3. MATERIAL Y MÉTODO .....	193
3.1. Diseño del estudio. ....	193
3.2. Sujetos de estudio. ....	193
3.3. Variables del estudio .....	197
3.4. Material.....	199
3.4.1. Equipos .....	199
3.4.2. Reactivos.....	201
3.4.3. Descripción delMaterial.....	202
3.5. Métodos.....	202
3.5.1. Tratamiento de Muestras .....	203
3.6. Análisis estadístico .....	207
3.7. Limitaciones del estudio.....	208

4.	RESULTADOS Y DISCUSION.....	211
4.1.	Diferencias entre individuos que realizan ejercicio de alto rendimiento (GD) y los que no superan las 10 horas de práctica física semanal (GC). .....	211
4.1.1.	Antropometría.....	211
4.1.2.	Parámetros cardiovasculares en reposo.....	213
4.1.3.	Parámetros cardio-respiratorios máximos de esfuerzo. ....	214
4.1.4.	Efectos del ejercicio físico de alto nivel en los niveles séricos de los distintos elementos.....	215
4.1.5.	Discusión.....	224
4.2.	Efectos de una Prueba Aguda, en tapiz rodante, hasta la extenuación en un grupo de Atletas de resistencia de Alto Nivel.....	254
4.2.1.	Parámetros para evaluar el grado de hemoconcentración producida durante la prueba.....	254
4.2.2.	Elementos minerales en suero.....	255
4.2.3.	Discusión.....	258
4.3.	Efectos de 6 meses de entrenamiento en atletas de resistencia, de alto nivel. .	267
4.3.1.	Antropometría.....	267
4.3.2.	Parámetros cardiovasculares en Reposo .....	268
4.3.3.	Parámetros cardiorrespiratorios tras prueba de esfuerzo.....	268
4.3.4.	Elementos minerales en suero.....	268
4.3.5.	Discusión.....	271
5.	CONCLUSIONES .....	283
	CONCLUSIONS .....	285
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	289
	ANEXOS.....	325
	CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA.....	327
	CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA.....	328
	FICHA DE REGISTRO DATOS ANTROPOMÉTRICOS .....	333



# ÍNDICE DE TABLAS

---

LIST OF TABLES



TABLA 1. CONSECUENCIAS DE LAS DEFICIENCIAS Y EXCESOS DE ALGUNOS ELEMENTOS TRAZA ESENCIALES (PLUMLEE Y ZIEGLER, 2003; ABERNATHY Y COLS. 1993).	53
TABLA 2. CONSECUENCIAS DEL EXCESO DE ALGUNOS ELEMENTOS NO ESENCIALES DE RASTREO ( ANKE, 2004; PUMLEE Y ZIEGLER, 2003)	54
TABLA 3. LAS CONCENTRACIONES DE ELEMENTOS TRAZA COMÚNMENTE OBTENIDOS PARA ALGUNOS TEJIDOS HUMANOS (KABATA-PENDIAS Y MUKHERJEE, 2007)	55
TABLA 4. CONCENTRACIONES MEDIAS DE ELEMENTOS TRAZA SELECCIONADOS EN TEJIDOS PULMONARES HUMANOS (MG KG-1) (CHEN Y WANG, 1990)	56
TABLA 5. INGESTA ORAL DE LOS ELEMENTOS TRAZA PELIGROSOS PARA LOS SERES HUMANOS (ADOPTADA DE UNEP 2004)	61
TABLA 6. AJUSTE DE LOS NIVELES MÁXIMOS DE PLOMO Y CADMIO EN LOS PRODUCTOS ALIMENTICIOS POR COMUNIDADES EUROPEAS (MG/KG); EN PARÉNTESIS DATOS PARA RIÑONES (COMISIÓN DE REGULACIÓN, 2001).	61
TABLA 7. MEDIAS O RANGOS DE INGESTA DE CADMIO, MERCURIO Y PLOMO EN ADULTOS SIN RESTRICCIONES EN LA DIETA EN ALGUNOS PAÍSES EUROPEOS (WINTER-SORKINA Y COLS., 2003) Y EN NIGERIA (OJO Y COLS., 2006).	63
TABLA 8. VALORES DIARIOS NUTRICIONALES Y TOXICOLÓGICOS DE REFERENCIA DE ELEMENTOS CONTAMINANTES, ESTABLECIDOS PARA ADULTOS POR VARIAS ORGANIZACIONES (MG/KG) (ADOPTADO DE DATOS RESUMIDOS POR LEBLANC Y COLS. 2005).	65
TABLA 9. APORTE DIETÉTICO RECOMENDADO (CDR) SEGURO Y ADECUADO EN LA INGESTA DIARIA Y DOSIS DE REFERENCIA DE ALGUNOS OLIGOELEMENTOS EN ADULTOS (MG/KG) (ABERNATHY Y COLS., 1993).	66
TABLA 10. CLASIFICACIÓN PROPIA ELABORADA A PARTIR DE ESCANERO (1998) Y PARSONS Y BARBOSA (2007).	71
TABLA 11. CARACTERÍSTICAS Y DURACIÓN DE DIFERENTES MANIFESTACIONES DE LA RESISTENCIA.	74
TABLA 12. PARTICIPACIÓN APROXIMADA DE LOS PROCESOS AERÓBICOS Y ANAERÓBICOS EN DISTINTAS DISTANCIAS ATLÉTICAS EN METROS (HARRE, 1987).	74
TABLA 13. TIPOLOGÍA DE LA RESISTENCIA SEGÚN LA DURACIÓN DEL ESFUERZO (BAUERSFELD, 1985).	75
TABLA 14. CARACTERÍSTICAS QUE PRESENTAN LAS DIFERENTES MANIFESTACIONES DE LA RESISTENCIA EN SEGUNDOS (S), MINUTOS (MIN) Y HORAS (H).	75
TABLA 15. FÓRMULA PARA LA VALORACIÓN INDIRECTA DE LOS CAMBIOS DEL VOLUMEN PLASMÁTICO (DILL Y COSTILL, 1974).	205
TABLA 16. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS DE LOS SUJETOS PERTENECIENTES AL GRUPO CONTROL Y DE LOS DEPORTISTAS DE ALTO NIVEL.	211
TABLA 17. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS EN LAS DISTINTAS MODALIDADES METABÓLICAS DEPORTIVAS Y EL GC.	212
TABLA 18. VALORES EN REPOSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDÍACA EN EL GRUPO Y EL GRUPO DE DEPORTISTAS.	213
TABLA 19. VALORES EN REPOSO DE LA PRESIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDÍACA EN EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE DEPORTISTAS SEPARADOS SEGÚN EL TIPO DE ACTIVIDAD PRACTICADA.	213
TABLA 20. CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO ( $VO_{2MÁX}$ ) Y FRECUENCIA CARDIACA MÁXIMA ( $FC_{MÁX}$ ) ALCANZADOS POR LOS SUJETOS DEL GRUPO CONTROL Y DE LOS DEPORTISTAS ALCANZADOS AL FINAL DE UNA PRUEBA DE ESFUERZO MÁXIMA.	214

TABLA 21. VALORES ENCONTRADOS EN EL CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO ( $VO_{2MÁX}$ ) Y LA FRECUENCIA CARDIACA MÁXIMA ( $FC_{MÁX}$ ) ALCANZADOS POR LOS SUJETOS DEL GRUPO CONTROL Y DE LOS DEPORTISTAS, SEGÚN SUS DIFERENTES MODALIDADES DEPORTIVAS, ALCANZADOS AL FINAL DE UNA PRUEBA DE ESFUERZO MÁXIMA. ....	215
TABLA 22. CONCENTRACIONES DE LOS MACROELEMENTOS MG Y P EN SUERO DEL GRUPO CONTROL Y DE DEPORTISTAS. ....	216
TABLA 23. CONCENTRACIONES DE LOS MACROELEMENTOS, MG Y P EN SUERO DEL GRUPO CONTROL Y DE DEPORTISTAS DE DISTINTAS MODALIDADES.....	216
TABLA 24. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ELEMENTOS TRAZA CON PROBADAS FUNCIONES DE ESENCIALIDAD, Co, Cr, Cu, Mn, Mo, Ni, Se Y Zn, ENTRE EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE DEPORTISTAS DE ALTO NIVEL. ....	217
TABLA 25. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ELEMENTOS TRAZA CON PROBADAS FUNCIONES DE ESENCIALIDAD, Co, Cr, Cu, Mn, Mo, Ni, Se Y Zn EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ACTIVIDAD FÍSICA PRACTICADA POR LOS DEPORTISTAS. ....	218
TABLA 26. .CONCENTRACIONES SÉRICOS DE ELEMENTOS TRAZA CON FUNCIÓN ESENCIAL SOSPECHADA, PERO CON MECANISMO DE ACCIÓN DESCONOCIDO As, B, Li, Sn Y V, EN EL GRUPO CONTROL Y EL GRUPO DE DEPORTISTAS.....	220
TABLA 27. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE ELEMENTOS TRAZA CON FUNCIÓN ESENCIAL SOSPECHADA, PERO CON MECANISMO DE ACCIÓN DESCONOCIDO, As, B, Li, Sn Y V, EN FUNCIÓN DEL TIPO DE ACTIVIDAD PRACTICADA.....	220
TABLA 28. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS ELEMENTOS TRAZA TÓXICOS Be, Cd Y Pb, EN EL GRUPO CONTROL FRENTE AL GRUPO DE DEPORTISTAS. ....	221
TABLA 29. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS ELEMENTOS TRAZA TÓXICOS Be, Cd Y Pb, ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS DEPORTISTAS SEPARADOS SEGÚN SU MODALIDAD DEPORTIVA. ....	222
TABLA 30. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE Cs, Rb, Sb Y Sr, ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS DEPORTISTAS.....	223
TABLA 31. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE Cs, Rb, Sb Y Sr, ENTRE EL GRUPO CONTROL Y LOS DISTINTOS TIPOS DE ACTIVIDADES PRACTICADAS POR LOS DEPORTISTAS.....	223
TABLA 32. DATOS ERGOESPIROMÉTRICOS MÁS REPRESENTATIVOS DE LOS ATLETAS, OBTENIDOS EN LA PRUEBA AGUDA MÁXIMA. ....	254
TABLA 33. PESO CORPORAL TOTAL, HEMOGLOBINA Y HEMATOCRITO, ANTES DE LA REALIZACIÓN DE LA PRUEBA Y AL FINAL DE LA MISMA. ....	255
TABLA 34. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS MACROELEMENTOS ESENCIALES MG Y P SIN CORRECCIÓN Y CORREGIDOS PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EXPRESADOS EN MG/L EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA ERGOMÉTRICA AGUDA MÁXIMA...	255
TABLA 35. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS ELEMENTOS TRAZA ESENCIALES SIN CORREGIR Co, Cr, Cu, Mn, Mo, Ni, Se, Zn Y CORREGIDOS, EXPRESADOS EN $\mu\text{g/L}$ EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA ERGOMÉTRICA AGUDA MÁXIMA. ....	256
TABLA 36. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS ELEMENTOS TRAZA ESENCIALES SIN CORREGIR As, B, Li, Sn, V Y CORREGIDOS, EXPRESADOS EN $\mu\text{g/L}$ EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA ERGOMÉTRICA AGUDA MÁXIMA.....	257
TABLA 37. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS ELEMENTOS TRAZA, CONSIDERADOS TÓXICOS PARA EL SER HUMANO, SIN CORREGIR Be, Cd, Pb Y CORREGIDOS, EXPRESADOS EN $\mu\text{g/L}$ , EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA ERGOMÉTRICA AGUDA MÁXIMA.....	257
TABLA 38. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS METALES TRAZA, Cs, Rb, Sb Y Sr SIN CORREGIR Y CORREGIDOS, EXPRESADOS EN $\mu\text{g/L}$ , EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA.....	258
TABLA 39. CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS Y COMPOSICIÓN CORPORAL DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	267
TABLA 40. TENSIÓN ARTERIAL SISTÓLICA, DIASTÓLICA Y FRECUENCIA CARDÍACA EN REPOSO DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	268

TABLA 41. CONSUMO MÁXIMO DE OXÍGENO ( $VO_{2MÁX}$ ) Y LA FRECUENCIA CARDÍACA MÁXIMA ( $FC_{MÁX}$ ) DE LOS ATLETAS, OBTENIDOS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO.	268
TABLA 42. CONCENTRACIONES EN SUERO DE LOS MACROMINERALES ESENCIALES MG Y PDE LOS ATLETAS OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO.....	269
TABLA 43. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS ELEMENTOS TRAZA ESENCIALES Co, Cr, Cu, Mn, Mo, Ni, Se Y Zn DE LOS ATLETAS OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	269
TABLA 44. CONCENTRACIONES EN SUERO DE LOS ELEMENTOS TRAZA CON ESENCIALIDAD NO PROBADA As, B, Li, Sn, Y V DE LOS ATLETAS OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	270
TABLA 45. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS ELEMENTOS TRAZA TÓXICOS PARA EL SER HUMANO Be, Cd Y Pb DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	270
TABLA 46. CONCENTRACIONES SÉRICAS DE LOS ELEMENTOS TRAZA Cs, Rb, Sb Y Sr DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	271



# ÍNDICE DE FIGURAS

---

LIST OF FIGURES





FIGURA 1. EFECTO DE LA DOSIS DE UN ELEMENTO MINERAL SOBRE LA RESPUESTA FISIOLÓGICA.....	69
FIGURA 2. ELEMENTOS SELECCIONADOS DE LA TABLA PERIÓDICA DE RELEVANCIA CLÍNICA Y/O IMPORTANCIA PARA LA SALUD PÚBLICA.....	70
FIGURA 3. COMPORTAMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE LACTATO EN SANGRE EN EL TRANCURSO DE UN EJERCICIO DE TIPO INCREMENTAL. RESPUESTA BIFÁSICA EN RELACIÓN A LA INTENSIDAD DEL EJERCICIO (TOMADA DE LÓPEZ Y LUCÍA EN LÓPEZ Y FERNÁNDEZ, 2006).....	79
FIGURA 4. PARTICIPACIÓN DE LOS SISTEMAS ENERGÉTICOS AERÓBICO Y ANAERÓBICO (GLUCOLÍISIS ANAERÓBICA) DURANTE UN EJERCICIO INCREMENTAL EN RELACIÓN CON EL COMPORTAMIENTO DE LA CONCENTRACIÓN DE LACTATO EN SANGRE (TOMADA DE LÓPEZ Y LUCÍA EN LÓPEZ Y FERNÁNDEZ, 2006).....	80
FIGURA 5. CAMBIOS EN LAS ACTIVIDADES DE LA CREATININASA (CK) Y LA MIOCINASA MUSCULAR (MK) COMO CONSECUENCIA DE UN ENTRENAMIENTO ANAERÓBICO MÁXIMO CON SERIES DE 6 Y 10 SEGUNDOS (WILMORE Y COSTILL, 2007).....	81
FIGURA 6. RENDIMIENTO EN UNA SERIE MÁXIMA DE 60 SEGUNDOS DESPUÉS DE ENTRENAR CON SERIES DE 6 Y 30 SEGUNDOS (THORTENSSON, 1975).....	82
FIGURA 7. REDISTRIBUCIÓN DEL MAGNESIO DURANTE LA REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO (NIELSEN AND LUKASKI, 2006).....	92
FIGURA 8. REDISTRIBUCIÓN DEL MAGNESIO TRAS LA REALIZACIÓN DE EJERCICIO FÍSICO AERÓBICO (NIELSEN AND LUKASKI, 2006).....	93
FIGURA 9. VÍAS DE INDUCCIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO A PARTIR DE METALES.....	172
FIGURA 10. CONCENTRACIONES EN SUERO DE MAGNESIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.	225
FIGURA 11. CONCENTRACIONES EN SUERO DE FÓSFORO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO...	227
FIGURA 12. CONCENTRACIONES EN SUERO DE COBALTO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO. ...	228
FIGURA 13. CONCENTRACIONES EN SUERO DE CROMO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO. ....	230
FIGURA 14. CONCENTRACIONES EN SUERO DE COBRE EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO. ....	232
FIGURA 15. CONCENTRACIONES EN SUERO DE MANGANESO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO. .....	234
FIGURA 16. CONCENTRACIONES EN SUERO DE MAGNESIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.	237
FIGURA 17. CONCENTRACIONES EN SUERO DE MAGNESIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.	238
FIGURA 18. CONCENTRACIONES EN SUERO DE SELENIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.....	239
FIGURA 19. CONCENTRACIONES EN SUERO DE ZINC EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.....	242
FIGURA 20. CONCENTRACIONES EN SUERO DE ESTAÑO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO. ....	244
FIGURA 21. CONCENTRACIONES EN SUERO DE VANADIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO. ....	245
FIGURA 22. CONCENTRACIONES EN SUERO DE BERILIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.....	246
FIGURA 23. VÍAS DE INDUCCIÓN DE ESTRÉS OXIDATIVO A PARTIR DE METALES. ....	247
FIGURA 24. CONCENTRACIONES EN SUERO DE CADMIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.....	248
FIGURA 25. CONCENTRACIONES EN SUERO DE PLOMO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.....	250
FIGURA 26. CONCENTRACIONES EN SUERO DE CESIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.....	251
FIGURA 27. CONCENTRACIONES EN SUERO DE RUBIDIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO. ....	252
FIGURA 28. CONCENTRACIONES EN SUERO DE ANTIMONIO EN LOS DISTINTOS GRUPOS DEL ESTUDIO.	253
FIGURA 29. CONCENTRACIONES EN SUERO DE MAGNESIO SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	259

FIGURA 30. CONCENTRACIONES EN SUERO DE FÓSFORO SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	260
FIGURA 31. CONCENTRACIONES EN SUERO DE COBALTO SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	261
FIGURA 32. CONCENTRACIONES EN SUERO DE COBRE SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	262
FIGURA 33. CONCENTRACIONES EN SUERO DE SELENIO SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	263
FIGURA 34. CONCENTRACIONES EN SUERO DE ZINC SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	263
FIGURA 35. CONCENTRACIONES EN SUERO DE LITIO SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	264
FIGURA 36. CONCENTRACIONES EN SUERO DE CESIO SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	265
FIGURA 37. CONCENTRACIONES EN SUERO DE ESTRONCIO SIN CORRECCIÓN Y CON CORRECCIÓN PARA HEMOCONCENTRACIÓN, EN EL GRUPO DE ATLETAS DE ALTO NIVEL ANTES Y DESPUÉS DE LA PRUEBA DE ESFUERZO AGUDA MÁXIMA. ....	266
FIGURA 38. CONCENTRACIONES EN SUERO DE CROMO DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	272
FIGURA 39. CONCENTRACIONES EN SUERO DE MANGANESO DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	273
FIGURA 40. CONCENTRACIONES EN SUERO DE NÍQUEL DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	275
FIGURA 41. CONCENTRACIONES EN SUERO DE ZINC DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	276
FIGURA 42. CONCENTRACIONES EN SUERO DE ESTAÑO DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	277
FIGURA 43. CONCENTRACIONES EN SUERO DE VANADIO DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	278
FIGURA 44. CONCENTRACIONES EN SUERO DE PLOMO DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	279
FIGURA 45. CONCENTRACIONES EN SUERO DE ANTIMONIO DE LOS ATLETAS, OBTENIDAS AL INICIO Y AL FINAL DEL PERIODO DE 6 MESES DE ENTRENAMIENTO. ....	280

# **ABREVIATURAS**

---

**NOMENCLATURE**



μg	microgramo
μl	microlitro
μmol	micromol
ADN	Ácido dexoxirribonucleico
AE/ANAE	Aeróbico-Anaeróbico
AHM <sub>s</sub>	Asian Herbal Medicines
AMP	Adenosín monofosfato
ANAE	Anaeróbico/a
ARN	Ácido ribonucleico
As	Arsénico
ATP	Adenosín trifosfato
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry
B	Boro
Be	Berilio
BV	Volumen de Sangre
Cd	Cadmio
CDC	Center for Disease Control
CDR	Cantidad Diaria Recomendada
CK	Creatinquinasa
Co	Cobalto
cols	Colaboradores
Cr	Cromo
Cs	Cesio
Cu	Cobre
CV	Volumen de eritrocitos
dL	decilitro
DMSA	Ácido Dimercaptosuccínico
DR	Dosis de Referencia
EDTA	Ácido Etilendiaminotetraacético
ELA	Esclerosis Lateral Amiotrófica

EP	Enfermedad de Parkinson
EPA	Environmental Protection Agency
FC	Frecuencia Cardiaca
FDA	Food and Drug Administration
g	gramo
GAE	Grupo Aeróbico
GAE-AN	Grupo Aeróbico-anaeróbicos
GALTN	Grupo de Atletas de Alto Nivel
GAN	Grupo Anaeróbicos
GC	Grupo Control
GD	Grupo de Deportistas
GS	Glutamino Sintetasa
GSH-Px	Glutación Peroxidasa
GTF	Factor de Tolerancia a la Glucosa
Hb	Hemoglobina
HC	Hidratos de Carbono
Hct	Hematocrito
HD	Enfermedades de Huntington
ICP-MS	Espectrometría de masa con fuente de plasma de acoplamiento inductivo
IDA	Ingestión Diaria Admisible
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
Kcal	Kilocalorías
Kg	Kilogramo
Km	Kilometro
L	Litro
LDH	Lactatodehidrogenasa
LEP	Limite de Exposición Profesional
Li	Litio
MAO	Monoaminoxidasa
Mg	Magnesio
mg	Miligramo

MK	Miocinasa
mmol	Milimol
MMT	Metilciclopentadienilo tricarbonilo manganeso
Mn	Manganeso
Mo	Molibdeno
NAD+	Nicotin adenin dinucleótido
nd	No determinados
ng	Nanogramos
NHANES	National Health and Nutrition Examination Surveys
Ni	Niquel
OIT	Organización Internacional del Trabajo
P	Fósforo
Pb	Plomo
PC	Fosfocreatina
PFK	Fosfofructokinasa
ppb	Partes por billón
ppm	Partes por millón
PT	Paratohormona
PV	Volumen plasmático
PVC	Policloruro de Vinilo
Rb	Rubidio
RCD	Resistencia de Corta Duración
RLD	Resistencia de Larga Duración
Rmax	Cociente Ventilatorio
RMD	Resistencia de Media Duración
ROS	Reactive Oxygen Species
Sb	Antimonio
Se	Selenio
Sn	Estaño
SNC	Sistema Nervioso Central
SOD	Superoxido dismutasa
Sr	Estroncio

TAD	Tensión Arterial Diastólica
TAS	Tensión Arterial Sistólica
TBT	Tributilestaño
UNEP	United Nation Environment Program
V	Vanadio
VCO2max	Producción máxima de dióxido de carbono
VE	Volumen espirado
VO2max	Consumo Máximo de Oxígeno
WHO	World Health Organization
XDH	Xantino deshidrogenasa
Zn	Zinc



# RESUMEN

---

ABSTRACT



## INTRODUCCIÓN

Los minerales son compuestos poco estudiados debidos a los problemas metodológicos que plantea su determinación dado sus bajas concentraciones en el organismo. En la actualidad el uso de ICP-MS, nos permite determinar con gran fiabilidad las concentraciones tanto de los macrominerales como de los microminerales en distintas matrices. Uno de los aspectos fisiológicos menos estudiados en nutrición deportiva son los microminerales y sus acciones en los deportistas. La actividad física puede modificar los niveles de minerales tanto disponibles en sangre y suero como en su eliminación. Por todo ello, los objetivos de la presente tesis doctoral son determinar las concentraciones en minerales traza en suero de deportistas de distintas especialidades deportivas, frente a un grupo control. Igualmente se valora el efecto que una prueba de esfuerzo máxima en tapiz rodante tiene sobre la concentración sérica de minerales en atletas de alto nivel y el efecto que 6 meses de entrenamiento tiene sobre la concentración de dichos elementos.

## MATERIAL Y MÉTODO

Para ello hemos contado con un grupo de 132 sujetos varones que fueron separados en los siguientes grupos: un grupo de 31 sujetos que no practicaban actividad física programada; 28 deportistas de especialidades de fondo; 24 deportistas de especialidades anaeróbicas y 28 deportistas de especialidades aeróbico-anaeróbicas, concretamente en este caso futbolistas. Para el estudio del efecto agudo y crónico se contó con un grupo de 21 atletas de élite de categorías de fondo y mediofondo. A todos ellos se les realizó una evaluación ergoespiométrica para evaluar el  $VO_{2max}$ , la  $FC_{max}$  y otros parámetros de esfuerzo. Se les sometió igualmente a una valoración antropométrica. A todos ellos se les extrajo sangre en ayunas de 9 horas y se separó el suero tras centrifugación. Las muestras después de ser tratadas de forma apropiada fueron analizadas en un ICP-MS.

## RESULTADOS

Los resultados de nuestro trabajo ponen de manifiesto unos menores niveles de macrominerales como el Mg y el P en los deportistas respecto al control. Y en general, unos mayores niveles de minerales traza en los deportistas respecto al grupo control. Cuando se analizan los deportistas separados por especialidades deportivas apreciamos las mayores variaciones en los deportistas de especialidades aeróbicas. La evaluación del efecto de una prueba incremental máxima nos pone de manifiesto, en primer lugar, la presencia de una hemoconcentración al final de la prueba, lo que obliga a realizar una corrección para este parámetro y no cometer errores. En segundo lugar se observa una disminución de macrominerales como el Mg y P y de minerales traza esenciales como el Co, Cu, Se y Zn. Por su parte la evaluación del efecto del entrenamiento nos llevó a descensos en la concentración sérica de Cr, Mn, Ni y V y de metales traza tóxicos como el Pb al final del periodo de entrenamiento.

## CONCLUSIONES

Por todo ello podemos concluir que la actividad física realizada tanto de forma aguda como crónica produce cambios en las concentraciones séricas de minerales.

## INTRODUCTION

Minerals are poorly studied compounds due to methodological issues its determination given their low concentrations in the body. Currently using ICP-MS, allows us to determine with high reliability levels as both the macro minerals micro minerals in different matrices. One of the least studied physiological aspects in sports nutrition are the trace elements and their actions in athletes. Physical activity can modify the mineral levels in both blood and serum and disposal. Therefore, the objectives of this thesis are to determine trace mineral concentrations in serum of athletes from different sports disciplines, compared to a control group. Also assesses the effect of a maximal exercise test on a treadmill has on the serum concentration of minerals in elite athletes and the effect of 6 months of training has on the concentration of these elements.

## MATERIAL AND METHOD

We have had a group of 132 male subjects were separated into the following groups: a group of 31 subjects who exercised regularly scheduled, 28 specialty fund athletes, 24 athletes and 28 athletes specialties anaerobic aerobic-specialty anaerobic, specifically in this case football. To study the acute and chronic effects included a group of 21 elite athletes and mediofondo background categories. All subjects underwent an evaluation to assess ergoespirometric  $VO_{2max}$ ,  $HR_{max}$  and other stress parameters. They were also subjected to an anthropometric. All subjects had blood taken fasting 9 hours and serum was separated after centrifugation. The samples after being appropriately treated were analyzed by ICP-MS.

## RESULTS

The results of our work show lower levels of macro as Mg and P in athletes compared to control. And in general, higher levels of trace minerals in athletes compared to controls. When analyzing athletes appreciate sports specialties separated by greater variations in aerobic athletes specialties. The evaluation of the effect of a maximum incremental test shows us firstly, the presence of a hemoconcentration end of the test, which requires a correction for this parameter and no mistakes. Secondly there is a decrease of macro as Mg and P and essential trace minerals such as Co, Cu, Se and Zn. Meanwhile the evaluation of training effect led us to decreases in serum Cr, Mn, Ni and V and toxic trace metals like Pb at the end of the training period.

## CONCLUSIONES

Therefore we can conclude that physical activity both acutely and chronically produces changes in serum concentrations of minerals.

## **PRÓLOGO**

---

**PREFACE**



## PRÓLOGO

Realmente fue en el siglo XVIII cuando se sistematizó la química como ciencia, A este siglo pertenecen Lavoisier, Rutherford, Cavendish, Priestley, etc. cuyas obras son absolutamente conocidas y forman parte de la historia de la ciencia y en consecuencia resulta innecesario y sería paradójico y tedioso, por ya conocido, su recuerdo ahora. Sin embargo permítanme citar al químico escocés Joseph Black, quien para graduarse, precisamente en medicina, desarrolló su tesis, que publicó en 1756, en la que demostró que tras calentar fuertemente piedra caliza, se libera un gas y se obtiene óxido de calcio. Black midió la pérdida de peso implicada en la reacción. Por otra parte, como el dióxido de carbono constituido podía formarse de igual forma calentando un mineral, que sometiendo a combustión a un resto orgánico, como la madera, parecía evidente alguna conexión entre el reino animado e inanimado.

A partir del siglo XIX, el desarrollo de la química y la medicina es simultáneo y sinérgico, incluso con frecuencia tienen idénticos protagonistas. No solamente se busca primero en la química remedios empíricos para la enfermedad, sino y sobre todo, el conocimiento de los fenómenos fisicoquímicos que permiten la vida. En este sentido es paradigmática la figura de Louis Pasteur al demostrar que la fermentación está provocada por microorganismos, desautorizando la hipótesis de la generación espontánea. Con su ingente labor revolucionó la medicina y la microbiología del siglo XIX. Coetáneo y compatriota de Pasteur, Claude Bernard, en una comunicación presentada a la Académie des Sciences de Paris, explicaba la glucogénesis hepática. Su trabajo culminaría en 1985, con el descubrimiento del glucógeno como un polímero mediante el cual se almacena la glucosa en el hígado. Bernard establece las bases metodológicas para el desarrollo de la fisiología y la bioquímica humana.

Aunque como se ha dicho, la aplicación de la Química a la Medicina se remonta como mínimo a tres siglos atrás, puede decirse que la Bioquímica Clínica como ciencia reconocida, se desarrolla en el siglo XX, y más concretamente después de la segunda guerra mundial. Sus precursores fueron, de una parte, los médicos y fisiólogos, y por otra, los químicos orgánicos preocupados por la estructura de los compuestos derivados de la naturaleza animada y los seres vivos. A medida que la bioquímica explica la etiología de las patologías relacionadas con alteraciones en las reacciones o simplemente con determinadas moléculas que permiten la vida, aparece la necesidad

diagnóstica de disponer de procedimientos precisos, reproducibles y rápidos para conocer mejor la información acerca de los parámetros químicos que condicionan el estado de salud o de enfermedad de un individuo o de una población. Precisamente de esta necesidad nace la Química Clínica como aplicación de la bioquímica y otras disciplinas al diagnóstico de la salud y la enfermedad humana.

Un capítulo dentro de la química clínica lo constituyen los oligoelementos o elementos traza. Realmente su estudio ha estado fuertemente ligado al desarrollo de las modernas técnicas analítica y constituye un punto de encuentro entre Bioquímica, Química inorgánica, Análisis Instrumental, Fisiología, Toxicología, Nutrición, Actividad Física y Hábitos de vida.

El desarrollo de las modernas técnicas de análisis instrumental ha puesto de manifiesto la existencia de pequeñas cantidades de elementos químicos en los medios biológicos. Algunos forman parte de moléculas orgánicas esenciales: enzimas (cobre, zinc, selenio), hormonas (yodo), grupos prostéticos (hierro), vitaminas (cobalto). Otros tienen interés por su carácter tóxico (aluminio, mercurio, plomo, cadmio) o terapéutico (flúor, litio). Finalmente se encuentran elementos cuyo significado fisiológico se ignora (estroncio) (Abadía, 1989; Bryce-Smith, 1980; National Academy of Sciences, 1980;).

El concepto de oligoelemento o elemento traza es puramente cuantitativo. Schroeder (1971) define a los elementos traza como aquellos que representan menos del 0,01% de la masa corporal. Underwood (1977) los clasifica de acuerdo con los requerimientos dietéticos de los animales en esenciales, posiblemente esenciales y no esenciales. Dentro de este grupo se diferencian los tóxicos de los no tóxicos. Más adelante, en este trabajo, mostraremos otras formas de clasificación, centradas en el interés por la salud humana, más reciente y aplicable a nuestro trabajo.

Es importante conocer además la labor de la Edafología, que se centra en el estudio del suelo como sustrato de la vida vegetal y centro de las cadenas tróficas. Los elementos traza que consumimos provienen principalmente de la tierra, las plantas, animales y otros organismos incluidos en la alimentación. En el caso de los animales la fuente de elementos traza es la biomasa vegetal que forrajean en el caso de los herbívoros y los tejidos de otros animales en el caso de los carnívoros. La composición mineral de las plantas como la de los tejidos de los animales es un reflejo de su contenido en el suelo así como de los factores edáficos que modifican la disponibilidad de los elementos (Rayman, 2008).



# **INTRODUCCIÓN**

---

**INTRODUCTION**



## 1. INTRODUCCIÓN

Los organismos han desarrollado su bioquímica interna en estrecha relación con la composición del medio ambiente natural. Los seres humanos, así como todos los mamíferos, a diferencia de las células procariotas y otros organismos inferiores, no son capaces de adaptarse fácilmente a cualquier cambio en la composición química de su entorno. Los cambios en las concentraciones de los elementos traza son de vital importancia.

El equilibrio homeostático de los elementos químicos en el organismo es el requisito básico de buena salud. Las relaciones iónicas dentro de cualquier organismo son muy frágiles y se rigen por varios factores. Su balance es controlado por factores como la biodisponibilidad de un elemento, la capacidad de los tejidos u órganos para fines de acumulación y de excreción de un elemento y por las interacciones entre los elementos que pueden variar de antagonista a sinérgica en función principalmente de su relación cuantitativa (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Los elementos traza, tanto los que se implican en las funciones fisiológicas vitales, y los no esenciales, juegan un papel fundamental en el desarrollo normal y la salud de los organismos. Las funciones de la mayoría de los elementos traza esenciales a nivel metabólico e implicaciones en el crecimiento son relativamente bien reconocidos. Sus funciones fundamentales son atribuidas normalmente a la implicación en metaloenzimas, especialmente relacionadas con la actividad de enzimas fisiológicamente relevantes, catalizadas con cobre, zinc e hierro (Kleczkowski y cols, 2004).

Las anomalías geoquímicas de la roca madre, los parámetros variables del suelo, prácticas agrícolas y antropogénicas de contaminación influyen en el contenido de elementos traza de los cultivos alimentarios y otras plantas que resultan en el consumo dietético de dichos elementos. Las enfermedades y/o deterioro metabólico son atribuibles, en algunas ocasiones, dado que no es sencillo evaluar deficiencias o excesos de elementos traza en las primeras etapas del desarrollo. Además, a menudo, los efectos de un suministro e ingesta desequilibrado pueden ser muy variables (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

Los oligoelementos (del griego: reducido, pequeño) constituyen un grupo de micronutrientes presentes en el organismo en cantidades inferiores a 0,01% del peso corporal total. Asimismo se les denomina elementos traza, aunque esta terminología se utiliza generalmente cuando se les relaciona con su análisis, ya que se trata de la detección de concentraciones en partes por millón (ppm) y ultratraza cuando su cuantificación se encuentra en partes por billón (ppb) (Negretti de Brätter y cols, 1995).

Los oligoelementos que hasta ahora se han relacionado con la salud humana, y que se pueden encontrar en el organismo humano son los siguientes (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007):

- Esenciales: As, B, Br, Co, Cl, Cu, Cr, F, Fe, I, Li, Mn, Mo, Se, Si, V y Zn
- Posiblemente esenciales: Al, Ba, Ge, Ni, Rb, Sn, Sr, Ti
- No esenciales: Ag, Au, **Be, Bi, Cd**, Cs, Hf, **Hg**, In, Ir, **Pb**, Sb, Ta, Te, **Tl**, U, Y, Zr.  
(En negrita aparecen los elementos que poseen una alta toxicidad en humanos).

### 1.1. Los elementos traza en el ser humano

Las deficiencias más comunes de la población en todo el mundo se relacionan con el hierro e iodo. Se estima que alrededor del 50% de la población en todo el mundo sufren deficiencias de hierro, especialmente África y Asia, asociadas principalmente al bajo contenido de hierro en las plantas alimentarias. Las deficiencias en yodo ocurren comúnmente en las regiones con suelos arenosos ligeros desarrollados a partir de jóvenes formaciones geológicas. No es probable que ocurra en zonas cercanas al mar. Estas modificaciones en los niveles de elementos traza pueden producir diferentes síntomas y patologías asociadas (Tabla 1).

Tabla 1. Consecuencias de las deficiencias y excesos de algunos elementos traza esenciales (Plumlee y Ziegler, 2003; Abernathy y cols. 1993).

Elemento	Deficiencia	Exceso
<b>Co</b>	Anemia, anorexia.	Cardiomiopatía, defectos medulares, exceso de glóbulos rojos.
<b>Cu</b>	Anemia y defectos tisulares.	Hepatitis necrótica, hemolisis, hiperglicemia.
<b>Cr</b>	Cr <sup>3+</sup> metabolismo de la glucosa defectuoso. Hiperlipidemia.	Lesiones en piel, mucosa intestinal, edema pulmonar, cáncer de pulmón.
<b>F</b>	Caída de dientes, crecimiento retardado.	Fluorosis, efectos variables, manchas en el esmalte dental.
<b>Fe</b>	Anemia.	Siderosis, hemocromatosis, fallo cardíaco.
<b>I</b>	Bocio, función neurológica aceptada.	Hipertiroidismo.
<b>Li</b>	Depresión.	Deterioro del sistema nervioso central, efectos cardiovasculares y renales.
<b>Mo</b>	Queratosis. Crecimiento retardado.	Molibdenosis, defectos en el metabolismo del cobre, diarrea.
<b>Mn</b>	Deformidades esqueléticas y en cartílagos.	Manganismo, desórdenes neurológicos, cirrosis hepática.
<b>Se</b>	Miopatía cardíaca.	Selenosis. Daños en hígado y riñón, toxicidad fetal. Cáncer.
<b>V</b>	Defectos en los dientes.	Trastornos nerviosos.
<b>Zn</b>	Anemia, anorexia, queratosis, efectos teratogénicos.	Anemia, lesiones en tejidos.

Tabla 2. Consecuencias del exceso de algunos elementos no esenciales de rastreo ( Anke, 2004; Pumlee y Ziegler, 2003)

Elementos	Síntomas a causa de la toxicidad
Al	Osteomalacia, neurotoxicidad, demencia, posible agente patógeno en enfermedad de Alzheimer.
As	Trastornos variables, incluyendo Sistema Nervioso, hígado, insuficiencia renal, dolor en tracto intestinal, anemia y cáncer de piel.
Be	Beriliosis, cáncer, neumonitis.
Cd	Cardiomiopatía, daños en hígado y riñón, gastroenteritis, neumonía, osteomalacia y cáncer.
Hg	Trastornos gástricos y en el Sistema Nervioso, daño renal y pulmonar. Potente teratógeno.
Pb	Desórdenes en Sistema Nervioso, efectos hematológicos, enfermedad renal, malestar en tracto intestinal e hipertensión.
Ni	Defectos gástricos, en hígado y riñones, efectos neurológicos, enfisema y cáncer de pulmón.

El contenido de oligoelementos en el cuerpo humano varía mucho, y son controlados por varios factores externos e internos. Variaciones elevadas en las concentraciones obtenidas de la mayoría de los elementos traza (con la excepción de cobre y zinc) en suero humano, en general, en un orden de tres magnitudes, es, bien una diferenciación real natural o puede deberse a posibles artefactos en la toma de muestras y métodos analíticos (Dybczyński 1998). Sin embargo, los cálculos de las concentraciones medias de estos elementos en tejidos humanos han sido aceptadas por la comunidad científica (Tabla 3).

Tabla 3. Las concentraciones de elementos traza comúnmente obtenidos para algunos tejidos humanos (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007)

Elemento	Contenido medio (mg kg <sup>-1</sup> )		Concentración media (µg L <sup>-1</sup> )		Referencia en humanos <sup>a</sup> (mg kg <sup>-1</sup> )
	Riñones	Hígado	Suero	Leche	
Al	5	5	1	15	2,6
As	0,01	0,03	1	0,5	0,26 <sup>b</sup>
B	0,5	1	1	5	0,3
Br	5	0,2	500	1520	2,9
Cd	1,5	0,8	0,1	1	0,71
Co	0,1	0,1	0,1	0,5	0,02
Cr	0,1	0,1	0,1	1,5	0,09
Cs	0,01	0,1	0,7	0,5	0,02
Cu	14	20	1000	280	1
Fe	320	600	1090	500	60
I	0,2	0,2	50	80	0,19
Li	0,01	0,01	0,8	2	-
Mn	1	5	0,4	5	0,17
Mo	0,3	1	0,5	1	<0,13
Ni	0,5	0,1	0,3	12	0,14
Pb	3	5	3	10	1,7
Rb	5	5	160	100	9,7
Sb	0,05	0,05	0,3	1	0,03
Se	0,5	2	90	18	0,11
Sr	0,05	0,05	5	10	4,6
Ti	0,5	0,5	5	10	-
V	0,2	0,1	0,05	0,8	-
Zn	150	250	900	1500 <sup>b</sup>	33

Concentraciones en todo el cuerpo humano adulto (Li 2000)

<sup>b</sup> Datos cuestionados

No existen muchos datos sobre la especiación elemental en fluidos biológicos y tejidos. Según Cornelis y De Kimpe (1994), los elementos traza pueden presentarse en una matriz compleja, tal como fluidos biológicos en varias formas, como aniones simples (Br<sup>-</sup>, F<sup>-</sup>), compuestos quelados (Fe-citrato), construcción de metabolitos simples (por ejemplo, As en ácido monometilarsénico).

Estos autores estudiaron la distribución relativa de arsénico inyectándolo en fluidos corporales y encontraron altas concentraciones en orina (53%) y en células rojas (28%). En otros tejidos, la concentración relativa varía de 0,1% en páncreas a 2,7% en hígado.

La contaminación ambiental posee una influencia significativa en los niveles de los elementos traza en tejidos humanos, claramente ilustrado por el mayor contenido de los mismos en huesos de hombres de zonas industriales respecto a hombres del centro de la ciudad (Kwapuliowski y cols., 2004).

Contemporáneamente, un grave problema de contaminación de estrés para el ser humano está en el Océano Ártico, debido a un efecto combinado de transportes de larga distancia, de contaminantes traza inorgánicos, y la biomagnificación en las cadenas alimentarias del océano. Esto da como resultado una exposición humana a los elementos traza en un nivel que a menudo excede los límites aceptados internacionalmente para la ingesta (Hansen, 1996).

Los hábitos en cuanto a conducta, así como algunas enfermedades también pueden afectar al contenido de algunos elementos traza en los órganos humanos. Por ejemplo, los fumadores, y las personas con cáncer de pulmón tienen en los tejidos pulmonares mayores cantidades principalmente de As, Cd y Ni, que personas controles, no fumadores (Chen y Wang, 1990) (Tabla 4). Wasowicz y cols. (2003) informaron de más bajas concentraciones de selenio (49,7 µg/L) y zinc (0,86 µg/L) en plasma, de pacientes con cáncer pulmonar que en personas de grupos de referencia o controles (selenio: 54,3 µg/L; zinc: 0,93 µg/L), mientras que los niveles de cobre fueron mayores en los pacientes de cáncer que en los sujetos sanos (1,53 µg/L y 1,17 µg/L, respectivamente). Estos resultados confirman el papel de los elementos traza en el desarrollo del cáncer de pulmón. Se ha observado la disminución de las concentraciones de cobre en órganos humanos, como consecuencia de la edad. Los hígados de los bebés (de 1 a 12 meses), contienen un promedio de 119 mgKg<sup>-1</sup> de cobre. Con la edad, el contenido de cobre en el hígado tiende a disminuir de 18-20 mgKg<sup>-1</sup> y permanecer en estas concentraciones a través de la vida (Müller 2006).

Tabla 4. Concentraciones medias de elementos traza seleccionados en tejidos pulmonares humanos (mg kg-1) (Chen y Wang, 1990).

Grupo	As	Cd	Ni	Se	Zn
Fumadores con cáncer de pulmón	0,168	0,733	1,028	0,718	56,3
No fumadores con cáncer de pulmón	0,141	0,370	0,528	0,639	57,6
Fumadores control	0,142	0,318	0,428	0,531	54,1
No fumadores control	0,078	0,404	0,340	0,480	60,7

No existe mucha información sobre las formas de los elementos traza en el cuerpo humano. Los datos más exhaustivos han sido presentados por Szpunar y cols. (2003).



De acuerdo con estos autores, los complejos predominantes de elementos traza en los sistemas biológicos aparecen como compuestos orgánicos:

- Las proteínas y sus componentes (a través de un átomo de azufre): Cu, Zn, Cd, Hg y Ag (por ejemplo: metionina, cisteína, fitoquelatinas, metalotioneínas, albúmina, etc.).
- Las proteínas y sus componentes (a través de un átomo de oxígeno): Mo, Mn, Fe, Co, Ni, Cu y Zn (por ejemplo, histidina, tirosina, ácido glutámico, asparagina, metaloenzimas).
- Los ácidos nucleicos y sus constituyentes: Cr, Ni, Pt y Ru.
- Los metabolitos de carbono-metaloides con enlace covalente: As, Se y I (por ejemplo, ácido metiloarsónico, arsenobetaina, arsenosugar, selenoaminoácidos, selenopéptidos y seleno proteínas).
- Complejos con polisacáridos: Sr, Ba, La, Pb (por ejemplo, rhamnogalacturoran-II).
- Compuestos de tetrapirrol: V, Fe, Co, Ni (por ejemplo, las porfirinas, cobalaminas).
- Pequeños compuestos orgánicos: Al, Ni y Fe (por ejemplo, ácido cítrico, nicotianamina).

El aumento de la acumulación de algunos elementos en ciertos órganos puede tener un efecto tanto en sus funciones fisiológicas o de inmovilización y la exclusión de procesos metabólicos. El aumento del contenido de metales traza se observa en algunos biominerales formados en el cuerpo humano. Así, muchos elementos, tales como hierro, cobre, cobalto, estroncio, bario, zinc, cromo, plomo, telurio, niobio, molibdeno, manganeso, titanio, torio, plata, carbono, escandio, y oro (dados en orden de frecuencia-ocurrencia) han sido identificados en las piedras del riñón (Tynaliev y Usupbaev, 1999). Se detectó un aumento de algunos metales (zinc y magnesio) en los tejidos de cáncer con una disminución simultánea en el suero de las personas (Pasternak, 1997). Esto puede estar asociado con el aumento de los niveles de glutatión en células de carcinoma (Chen y cols., 1997). Hasumi y cols., (2003) han informado de la asociación de zinc y cadmio en las glándulas de la próstata y los efectos de la supresión del tratamiento con zinc sobre el crecimiento de células

cancerosas. Floriańczyk y Grzybowska (2006) constataron un mayor nivel de zinc (16,6 mg/kg) en los tumores de mama malignos que en los tejidos lesionados de tumores benignos de mama (7,6 mg/kg).

La búsqueda de biomarcadores adecuados para evaluar la exposición humana a los elementos traza ha sido tema de varios estudios desde hace bastante tiempo. Más comúnmente, los tejidos dentales duros (incluyendo esmalte), cuero cabelludo y otros derivados ectodermos han sido hallados como buenos indicadores para evaluar la exposición humana (también la exposición prenatal) a los elementos traza (Pereira y cols., 2004; Ericson 2001; Rakoviã y cols., 1996).

La liberación de exceso de metales traza del cuerpo humano sigue procesos fisiológicos normales. Sin embargo, se ha propuesto, durante más de 40 años, la terapia de quelación para eliminar el exceso de metales traza del cuerpo humano. Ibrahim y cols., (2006) describe ampliamente las terapias de quelación de los pacientes intoxicados por algunos metales. La terapia con EDTA (ácido etilendiaminotetraacético) ha sido aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) como tratamiento para el envenenamiento por plomo. El EDTA y otros fármacos quelantes, utilizados para la transfusión intravenosa, puede disminuir los altos niveles sanguíneos de metales tales como cadmio, cromo, mercurio, manganeso, plomo, zinc y varios otros, uniéndose al metal, lo que ayuda al cuerpo a eliminarlos a través de la orina. Se utiliza en la forma de  $\text{CaNa}_2\text{EDTA}$  porque el EDTA sódico, cuando se utiliza solo, puede causar tetania por hipocalcemia. Sin embargo, la terapia de quelación no es una solución para la toxicidad a largo plazo de los metales traza en el cuerpo humano.

Sata y col. (1998) investigaron el comportamiento de ocho metales en orina y sangre después de la inyección de  $\text{CaEDTA}$ . Los autores concluyeron que sólo el cromo y manganeso absorbidos en los tejidos humanos pueden ser movilizados por esta terapia. En cuanto a otros metales, por ejemplo, plomo y mercurio, también se demostró que se redujo en los tejidos humanos después de la terapia de quelación (Risher y Amler 2005; Liu y cols., 2003). Sin embargo, numerosos estudios no muestran claridad en relación al DMSA (nombre comercial) para los seres humanos. Por otra parte los tratamientos con ácido dimercaptosuccinico (DMSA) han producido envenenamientos a los pacientes (Risher y Amler, 2005).

Algunos estudios recientes han indicado que el agente quelante puede redistribuir un metal a partir de tejido duro en el cerebrocausando lesiones mortales (Flora y cols.,

2005). Por lo tanto, todavía existe una controversia sobre la terapia quelante. Estos procedimientos no han sido aun suficientemente apoyados por estudios controlados (Liu y cols., 2003; Chisolom, 2001).

Diferentes tipos de quelantes se han utilizado contra una amplia exposición a arsénico en seres humanos. El agente quelante Dimercaprol (contraindicado en pacientes con deficiencia de Glucosa 6-fosfato-deshidrogenasa ya que puede causarles hemólisis), conocido como BAL (British anti- Lewisite) ha sido seleccionado para el tratamiento en intoxicación por arsénico de pacientes en EEUU (Klaassen, 1985). Esta terapia, sin embargo, después de la inyección intramuscular se tradujo en dolor y molestias.

### **1.1.1. Fuentes de exposición a elementos traza**

La población general está expuesta a los elementos traza principalmente por la ingestión de agua potable, de alimentos y por la inhalación de aire. Un adulto inhala a diario aproximadamente 20 m<sup>3</sup> de aire e ingiere aproximadamente 2L de agua. La ingesta del ser humano de elementos traza desde varias fuentes se gestiona mediante tres vías de absorción (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007):

- Desde el tracto gastrointestinal: alimentos, agua, medicamentos, suelo y aerosoles.
- Desde las vías respiratorias: aerosoles y gases.
- A partir de la piel: suelo, agua, aerosoles, gases y otros.

Todas las vías de exposición finalmente resultan de la absorción a través de la membrana celular por difusión pasiva o activa, y depósito en tejidos específicos. Los órganos de tejidos blandos, especialmente el hígado y los riñones son propensos a acumular la mayoría de elementos traza. Los elementos más biodisponibles son aquellos que se disuelven en los fluidos del cuerpo (es decir, extensiones gastrointestinales y respiratorias). La cadena alimentaria se considera el tracto principal para la transferencia de elementos traza a los seres humanos.

Hay varias rutas posibles de transferencia, a través de la cadena alimentaria, desde el suelo, para la salud humana:

- Suelo→Planta→Animal→Humano
- Suelo→Planta→Humano
- Suelo→Animal→Humano
- Suelo→Microbiota→Mesobiota→Humano

- Suelo→Polvo de aire→Animal→Humano
- Suelo→Geofagia→Humano
- Suelo→Agua subterránea→Agua potable→Animal→Humano
- Suelo/sedimento→Agua superficial→Biota acuática→Humano

La ingesta oral de los elementos traza se ha convertido en la mayor preocupación, tanto es así que se han establecido algunos organismos reguladores de consumo seguro. Algunos intentos han sido realizados por el UNEP (2004) y las Comunidades Europeas, al aceptar de forma provisional concentraciones tóxicas de metales que poseen riesgo potencial para los humanos (Tablas 5 y 6).

Una fuente especial de captación de algunos metales traza se asocia con diversos implantes metálicos y prótesis ortopédicas y estomatológicas, principalmente por las aleaciones que se utilizan en cirugía ortopédica. Las más comunes son aleaciones de cobalto, cromo, molibdeno, níquel y wolframio. Algunos metales preciosos y semipreciosos también se utilizan. Recientemente, aleaciones con base de Ti son cada vez más empleadas para implantes de uso quirúrgico. Los metales se liberan en los tejidos del cuerpo, debido a la corrosión (en algunos casos debido a la abrasión) de las aleaciones. Hay respuestas variables de las células en niveles elevados de metales, en cuanto a la tolerancia a la alergia y a la inflamación. La mayoría de los metales liberados de implantes metálicos pueden ser recuperados en el organismo humano e insertarse en tejidos circundantes, en los fluidos humanos y en los derivados del ectodermo (por ejemplo, uñas y pelo) (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

La ingesta de elementos traza debida a la ingestión a través de la implicación del suelo (voluntaria o involuntaria) en la cadena alimenticia, puede resultar muy relevante, especialmente para los niños. Se observó mayor contenido de plomo en sangre en niños que presentaban pica, que en los que no ingerían tierra voluntariamente. Las cantidades medias ingeridas por parte de los niños, de 1 a 4 años de edad, fueron las siguientes (en mg/dL): aluminio, 136; titanio, 208; vanadio, 148 e itrio, 97 (Abrahams, 2005).

Tabla 5. Ingesta oral de los elementos traza peligrosos para los seres humanos (adoptada de UNEP 2004).

Elemento	Compuesto	LDL <sub>50</sub> (mg/kg)
As	-	763
Cd	-	225
Cr	Na <sub>2</sub> Cr <sub>2</sub> O <sub>7</sub>	50
Cu	CuSO <sub>4</sub>	300
Hg	HgCl <sub>2</sub>	1
Pb	-	450 (LDL <sub>0</sub> ) <sup>a</sup>
Sb	-	7000
Se	-	6700
Te	-	83
Tl	-	6 (LDL <sub>0</sub> ) <sup>a</sup>
Zn	-	3000

<sup>a</sup> la menor dosis tóxica

Tabla 6. Ajuste de los niveles máximos de plomo y cadmio en los productos alimenticios por Comunidades Europeas (mg/kg); en paréntesis datos para riñones (Comisión de Regulación, 2001).

Producto	Pb	Cd
Leche de vaca y productos lácteos	0,02	-
Cereales incluyendo trigo, arroz y legumbres	0,2	0,1
Carne de ganado bovino, ovino, porcino y aves de corral	0,1	0,05
Vísceras bovinas, ovinas, de cerdo y aves de corral	0,5	0,5(1,0)
Músculo de la carne de pescado	0,2-0,4	0,05-0,1
Crustáceos, excluyendo a los cangrejos	0,5	0,5
Moluscos bivalvos	1,0	1,0
Vegetales, incluyendo hierbas, hongos y patatas	0,1	0,05-0,1
Hortalizas, incluyendo coles y hongos cultivados	0,3	0,2
Frutas, incluyendo zumos	0,05-0,1	0,05
Grasas y aceites, incluyendo la grasa de la leche	0,1	-

Sin embargo, la fuente más significativa, aunque no reconocida, de consumo de metales y elementos es la ingestión liberada de los utensilios de cocina. Marzec y cols. (2006) han informado que utensilios de cocina de acero inoxidable y especialmente esmalte, pueden ser una fuente de cromo, níquel, hierro y zinc en platos, aunque sus concentraciones son significativamente inferiores a los límites aceptados.

Además de la transferencia de la cadena alimentaria, la exposición a los elementos traza de otras fuentes puede ser importante. Entre ellos, la ingestión de algunos medicamentos de herbolarios ha sido recientemente motivo de preocupación. Destaca especialmente en Asia, los preparados que a base de medicamentos realizados con hierbas (AHM<sub>S</sub>-Asian herbal medicines) no han sido controlados hasta el presente. Ernst (2002) ha descrito contenidos elevados, principalmente de mercurio, plomo, y arsénico, en algunos AHM<sub>S</sub> debido a: (I) adición intencional por supuestas propiedades medicinales, (ii) contaminación durante fabricación, y (iii) aumento de los niveles de metal en las plantas cultivadas en suelo contaminado. Este autor ha concluido que los metales traza en AHM<sub>S</sub> representan un problema potencialmente grave que pone en riesgo a los consumidores. Los efectos beneficiosos y/o tóxicos de elementos traza en las plantas medicinales han sido discutidos por Szentmihalyi y cols. (2006).

El contenido de plomo y cadmio en los productos alimenticios son actualmente la mayor preocupación, e incluso se han establecido niveles máximos permitidos de estos metales en varios productos alimenticios (Tabla 6).

El nivel máximo de mercurio en los productos alimenticios es fijado por la Comisión de Regulación (2001) para productos de pesca solamente. Para la mayoría de los peces es 0,5 mg/kg, excluyendo varios peces como el mero, el pez gato, lucio, tiburón, etc., que el valor es de 1,0 mg/kg. Recientemente, la ingesta de oligoelementos por diversos grupos de población ha sido ampliamente estudiada. La ingesta diaria de los metales de mayor preocupación puede variar de forma significativa entre los países europeos, lo que puede ser el resultado de los diferentes métodos utilizados para la estimación de la exposición alimentaria (Ojo y cols., 2006; Winter-Sorkine y cols., 2003) (Tabla 7).

Tabla 7. Medias o rangos de ingesta de cadmio, mercurio y plomo en adultos sin restricciones en la dieta en algunos países europeos (Winter-Sorkina y cols., 2003) y en Nigeria (Ojo y cols., 2006).

País	Cd	Hg	Pb
Bélgica	45-50	14 <sup>c</sup>	293
Dinamarca	20	3,5-7	42
Finlandia	9 <sup>c</sup>	-	-
Francia	30	9	34
Alemania	21	31	246
Italia	35-64 <sup>d</sup>	8 <sup>f</sup>	108
Polonia	35/28	5,7/3,2	100/79
Suecia	8,5-11 <sup>e</sup>	-	-
Suiza	9 <sup>a</sup>	<5 <sup>d</sup>	25 <sup>d</sup>
Holanda	14	0,6-1,4	55 <sup>e</sup>
Nigeria	310/510 <sup>g</sup>	-	171/214 <sup>g</sup>

<sup>a</sup>Datos para Francia (comidas duplicadas) (Noël y cols., 2003). <sup>b</sup>Consumo promedio por hombre en 1990 y 2002 respectivamente (en sujetos varones) (Marzec y Schlegel-Zawadzka, 2004). <sup>c</sup>Comidas de Hospital. <sup>d</sup>Comidas en cantinas o restaurantes. <sup>e</sup>Dieta duplicada. <sup>f</sup>Consumidores de pescados y mariscos. <sup>g</sup>Ingesta de niños y adultos, respectivamente.

La dieta, incluida el agua potable, es la principal fuente de ingesta de elementos traza por los seres humanos. Los estudios extendidos a contaminantes químicos y radionucleidos (elementos químicos con configuración inestable que experimentan una desintegración radiactiva que se manifiesta en la emisión de radiación en forma de partículas alfa o beta y rayos X o gama) en los alimentos han sido llevados a programas de seguimiento en la dieta total en EEUU. La ingesta estimada de oligoelementos no proporciona información sobre la asimilación en el organismo. Estos procesos se controlan por varios factores, de los cuales, la biodisponibilidad de un elemento dado es de vital importancia. (Egan y cols., 2002).

### 1.1.2. Consumo de referencia.

La evaluación del riesgo y la caracterización del peligro para la salud asociados con la exposición a un exceso de elementos traza, especialmente a través de la cadena alimentaria, ha sido recientemente un tema de debate de varias organizaciones internacionales y no gubernamentales.

La evaluación del riesgo de elementos traza ha demostrado ser muy difícil. Smolders (2005) discute la evaluación del riesgo para el cadmio, como caso de estudio, e hizo hincapié en la importancia del suelo como una vía crítica para la cadena alimentaria. Ibrahim y cols. (2006) destacan la importancia de la caracterización de la exposición

en términos de rutas, intensidad de exposición, medios de comunicación, escalas espaciales y escalas de tiempo (es decir, duración, frecuencia, tiempo). El marco para la integración de la salud y evaluación ecológica del riesgo ha sido desarrollado por algunos grupos, principalmente la OMS, CE, UNEP (Programa de Naciones Unidas para el Medio Ambiente) o UNESCO, colaborando en los programas de protección de la salud humana y conservación de recursos naturales.

De acuerdo con el Reglamento de la Comisión de la CE (2001), los niveles máximos (NM) para cadmio, plomo y mercurio en los productos alimenticios tienen que ser controladas. En general, los cuatro grupos alimenticios principales que se pueden distinguir como una fuente de estos elementos traza son: (i) los moluscos y crustáceos (exposición alta), (ii) despojos de peces (exposición media), (iii) carne (músculo), cereales y vegetales (exposición baja), (iv) frutas y leche (exposición muy baja). La evaluación de los factores de seguridad por defecto en la evaluación de riesgos para la salud ha sido recientemente un tema de muchos debates. El problema de encontrarse en riesgo de padecer cáncer y no padecerlo ha sido ampliamente investigado. Kimmel y Vu (2001) han concluido que la evaluación del riesgo está cambiando y seguirá haciéndolo, gracias a actividades recientes que contribuyen a desarrollar el marco para la evaluación del riesgo en la salud humana.

La literatura actual sugiere firmemente que existen vínculos entre las condiciones de salud, en particular el cáncer, y los lugares geográficos de todo el mundo. Esto ha indicado que la salud humana está relacionada con las características químicas permanentes del medio ambiente. Entre los elementos químicos que pueden estar involucrados en esta relación, las huellas de elementos de origen, tanto natural como antropogénico son de especial importancia. La exposición del ser humano a cadmio, mercurio y plomo, actualmente es considerado el mayor riesgo para la salud (Reglamento (CE) N° 466/2001, DOL 77 de 16.03.2001).

Sin embargo, en algunas regiones, los niveles elevados de arsénico en la cadena alimenticia, especialmente en el agua, es también un peligro para la salud. Se han sugerido diversas estrategias y enfoques para la integración y armonización de la evaluación de los riesgos para la salud y para la caracterización de alimentos seguros. Las estrategias comunes son estimaciones de la exposición dietética por lo tanto, en muchos países el seguimiento de los oligoelementos (a menudo junto con elementos principales) se lleva a cabo en los productos alimenticios. Recientemente, el método Monte Carlo de Evaluación de Riesgos (MCRA) se ha aplicado para la estimación de la dieta de admisión (incluyendo geofagia) de metales y de riesgo para la salud



(Winter-Sorkina y cols., 2003; Stanek y cols., 2001). MCRA, en colaboración con otros programas, con bases en datos de consumo y concentración química, proporcionan las opciones siguientes: (i) evaluación aguda del riesgo crónico, (ii) modelización de los niveles de residuos y procesamiento de efectos, (iii) evaluar la incertidumbre de los percentiles, y (iv) comparación con las estimaciones deterministas.

A pesar de las distintas aproximaciones, se han establecido algunos datos provisionales sobre la ingesta permitida de elementos traza y referencias de toxicidad nutricional (tablas 8 y 9).

La comunicación sobre la seguridad alimentaria es un tema muy importante. Patric y cols., (1999), analizaron las necesidades relevantes en materia de política, asociadas con la evaluación de servicios interactivos comunicación para la salud (IHC).

Abernathy y cols., (1993) discutieron varios aspectos relacionados con la dosis de referencia y el aporte dietético recomendado para los elementos traza esenciales. Señalaron varios problemas asociados con la incertidumbre (UF) y la modificación (MF) de factores. La variable biodisponibilidad de diferentes formas químicas y de fuentes de exposición diferentes debe tener una consideración especial cuando se proponen los valores de CDR y la dosis de referencia. Estos valores citados después de la EPA (Environmental Protection Agency) por Abernathy y cols. (1993) difieren significativamente en algún elemento (tabla 9).

Tabla 8. Valores diarios nutricionales y toxicológicos de referencia de elementos contaminantes, establecidos para adultos por varias organizaciones ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) (adoptado de datos resumidos por Leblanc y cols. 2005).

Elemento	Valor nutricional, LTI <sup>a</sup>	Valor toxicológico, UL <sup>b</sup>
Cu (mg)	0,6	10 >35
Mn (mg)	0,75	-
Mo ( $\mu\text{g}$ )	17,5	600
Ni ( $\mu\text{g}$ )	-	600
Se ( $\mu\text{g}$ )	20	150 - 300
Zn ( $\mu\text{g}$ )	4 - 5	25 - 60

<sup>a</sup>LTI- Umbral de consumo más bajo. <sup>b</sup>UL- Nivel superior.

Tabla 9. Aporte dietético recomendado (CDR) seguro y adecuado en la ingesta diaria y dosis de referencia de algunos oligoelementos en adultos ( $\mu\text{g}/\text{kg}$ ) (Abernathy y cols., 1993).

Elemento	CDR (A) e ingesta segura (B)	Dosis de referencia
Cr	0,6 – 3 (B)	1000
Mn	25 – 60 (B)	5/140 <sup>a</sup>
Se	0,9 (A)	5
Zn	190 (A)	90 - 300

<sup>a</sup>Para agua y comida respectivamente.

### 1.1.3. Clasificación de los elementos teniendo en cuenta el interés en la salud humana.

Los elementos minerales principales son los que están presentes en el organismo en mayor proporción en los tejidos, por lo que tienen que ser aportados en mayores cantidades (más de 100 mg) por la dieta. Se los conoce también con el nombre de macrominerales. Se incluyen en este grupo: azufre, calcio, fósforo, magnesio, potasio, y sodio. Los elementos minoritarios (o minerales traza) son igualmente necesarios para el organismo, pero en cantidades mucho menores. Los requerimientos de ingesta diaria por el hombre son menores de 100 mg. Se conoce también como microminerales, se incluyen en este grupo: zinc, cobalto, cobre, cromo, flúor, hierro, manganeso, molibdeno, selenio, yodo. Existen otros elementos que han sido encontrados en los tejidos vivos en cantidades mínimas, se desconoce su papel fisiológico y sus fuentes no están identificadas. Actualmente no se sabe si son esenciales para el hombre, aunque han sido utilizados terapéuticamente. Estos elementos son: arsénico, boro, cadmio, níquel, silicio, titanio y vanadio (Mataix y Carazo, 2005).

En el organismo humano siete elementos: hidrógeno, carbono, nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre y cloro representan aproximadamente el 98,1% del peso, mientras que el resto no supera el 1,9%. Del 1,9% del peso del organismo humano que constituyen los elementos minerales, la práctica totalidad (1,89%) corresponde a los cuatro elementos mayoritarios: sodio, potasio, calcio y magnesio. Los elementos traza, con escasa representación, totalizan entre todos, no más que un 0,012% (8,61g) del peso corporal de un individuo de altura 1,70 m y 70 kg de peso (Harper y cols., 1978).

Según su importancia desde el punto de vista de la salud humana, los minerales se clasifican en esenciales, no esenciales y tóxicos. De acuerdo con su participación en el organismo, se agrupan en elementos mayoritarios (minerales macroelementos) y elementos minoritarios (elementos traza). Se define a un elemento traza como aquél que representa unos ingresos dietéticos menor del 0,01% de la masa corporal o aquél que precisa unos ingresos dietéticos inferiores a 100 mg/día (Schroeder y Nason, 1971).

También, y de una manera arbitraria, una sustancia se considera como elemento traza si su concentración en el organismo es igual o inferior a 25 µg por gramo de tejido o, expresado de otra forma, cuando representa menos del 0,01% de la masa corporal (Hernández, 1999).

La distinción entre elementos minerales mayoritarios o macroelementos y elementos traza suele hacerse en función de las necesidades dietéticas diarias o, como propuso en su momento la IUPAC (1976), según su concentración en suero o plasma. Así, los elementos minerales mayoritarios son aquéllos que el organismo humano precisa en cantidades mayores de 100 mg/día o que se encuentran en concentraciones superiores de 100 µg/mL en suero o plasma, mientras que los elementos traza son aquéllos que el ser humano precisa en concentraciones menores de 100 mg/día o que presentan concentraciones en plasma o suero inferiores a 100 µg/mL. Se denominan elementos ultratrazas aquéllos cuyos requerimientos son inferiores a 1 mg/día o que se encuentran por debajo de 0,01µg/g. Los progresos recientes en las técnicas analíticas han permitido un conocimiento más preciso de las funciones, requerimientos y consecuencias de las deficiencias y aportes excesivos de algunos de estos nutrientes, aunque de otros se desconoce casi todo y no se sabe si son esenciales para nuestra especie, incluso algunos son potencialmente tóxicos y forman parte de contaminantes ambientales (WHO/IPCS, 2002; WHO, 1996).

Los elementos traza son multifuncionales, y actúan en:

1. Actividad catalítica.
2. Configuración estructural y reguladora de múltiples estructuras (hormonas, enzimas, membranas biológicas); por ello su déficit o exceso provocan síntomas genéricos, no específicos a nivel sistémico.

La principal fuente de exposición a los elementos traza, como hemos comentado con anterioridad es el ambiente (dieta, aire, agua), aunque su mayor o menor presencia en el organismo depende fundamentalmente de sus características fisicoquímicas. Desde el punto de vista nutricional, la consideración de metales y metaloides o no metales es irrelevante. Resulta por el contrario de importancia decisiva conocer si un elemento participa o no en reacciones bioquímicas o procesos fisiológicos y en el caso de intervención en cuáles lo hacen. A este respecto, el francés Gabriel Bertrand, en el siglo XIX (1894), es quien utiliza por primera vez el término oligoelemento (oligo = escaso), no sólo señalando la escasa cantidad y participación de los mismos en el organismo, sino que intuyó su persistencia normal desempeñando un papel “*esencial*” en los seres vivos “bien como constituyentes de enzimas, bien sirviendo en la síntesis de las mismas”. El término esencialidad ha servido para dar paso a nuevas precisiones en la clasificación de los elementos que forman parte de los seres vivos, contando no sólo el aspecto cuantitativo, sino el cualitativo de su necesidad. Así, Underwood (1987) divide los elementos traza, de acuerdo con los requerimientos dietéticos de los animales superiores, en tres grupos: esenciales, posiblemente esenciales y no esenciales.

Tal clasificación es muy semejante a la de Schroeder y Nason (1971), que consideran que los elementos traza pueden dividirse en dos grupos: los que participan en reacciones bioquímicas necesarias (elementos traza esenciales) y los que no lo hacen.

Al referirnos en nuestro estudio a los minerales mayoritarios y elementos traza lo hacemos como minerales que intervienen en la salud humana.

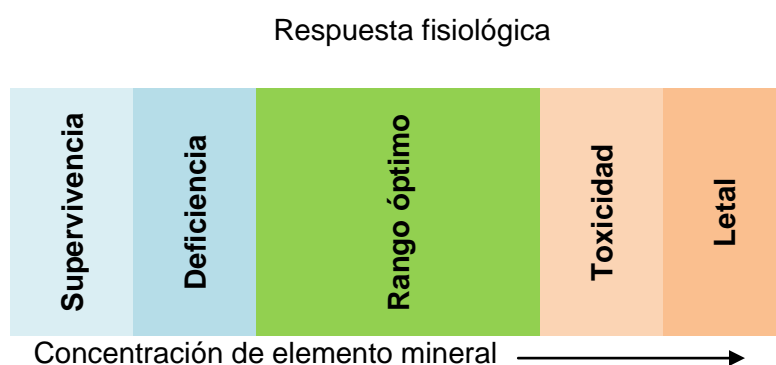
Clasificaremos los elementos traza en:

#### **a. Esenciales:**

Presentan unas propiedades fisicoquímicas similares (corresponden en su mayoría a la primera serie de transición), lo que determina su función y distribución en el organismo. Los elementos traza esenciales son vanadio, molibdeno, cromo, manganeso, hierro, cobalto, níquel, cobre, zinc, silicio, yodo, selenio y flúor. Una buena homeostasis de los elementos traza es muy importante para mantener las concentraciones fisiológicas dentro del intervalo óptimo para que desempeñen su función biológica, evitando aumentos o disminuciones que provocarían toxicidad o

déficit. La ingesta baja de un elemento traza reconocido provoca una enfermedad por su deficiencia. Cuando se incrementa su ingesta con suplementos dietéticos se recuperan las funciones biológicas al alcanzar sus concentraciones óptimas en el organismo. Si se aumenta más la ingesta podría darse un efecto adverso tóxico. La ventana de concentraciones que separa la ingesta dietética beneficiosa de la ingesta tóxica depende del elemento en cuestión y de la naturaleza de las especies químicas presentes en la dieta (Baran, 1995).

Figura 1. Efecto de la dosis de un elemento mineral sobre la respuesta fisiológica.



Los elementos traza esenciales se pueden subdividir en tres grupos (López-García y cols., 2008):

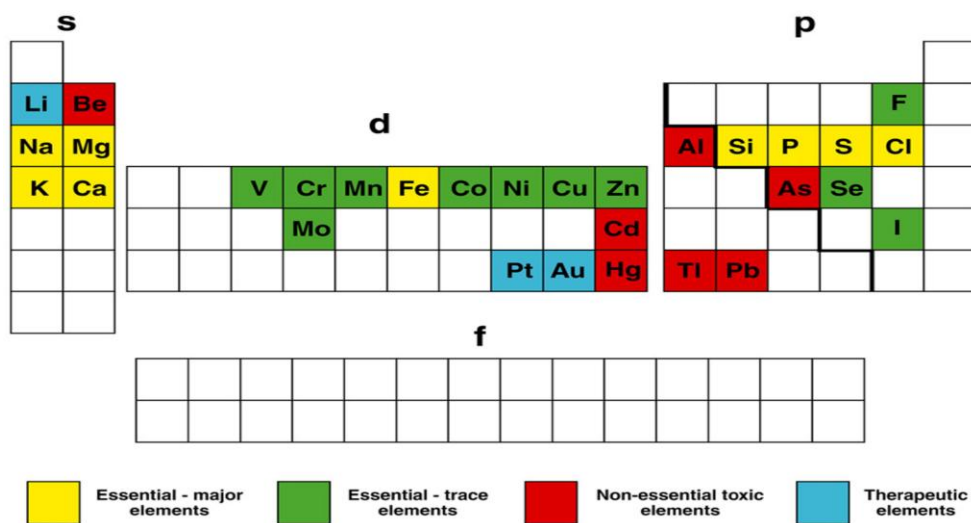
- Elementos catiónicos: su absorción es variable y su control homeostático se realiza a través del hígado (vía de eliminación biliar) y del tracto gastrointestinal (vía de excreción fecal). Algunos de ellos son zinc, manganeso y cobre.
- Elementos aniónicos: se absorben eficazmente en el intestino y la eliminación se realiza fundamentalmente a través de la vía renal, como por ejemplo el yodo y el selenio.
- Elementos que forman parte de complejos orgánicos: como el hierro en el grupo hemo.

**b. No esenciales:**

- No tóxicos: a las concentraciones que se encuentran habitualmente en el medio ambiente no son tóxicos. Entre ellos tenemos: arsénico, boro, litio, estaño, vanadio, bismuto, cesio, platino, rubidio, antimonio y estroncio.
- Tóxicos: producen una alteración indeseable en el organismo, que puede ser reversible o irreversible e incluso puede llegar a ser letal. El ejemplo más conocido es el plomo, que es tóxico a cualquier concentración que se encuentre en el organismo y no tiene ninguna función biológica conocida. Se incluyen aquí: berilio, cadmio, plomo, renio, telurio, talio y wolframio.

Se destaca la clasificación de los elementos (tanto esenciales como no esenciales) que son particularmente significativos desde el punto de vista de la salud humana, y de especial interés para los químicos analíticos, que se muestra en un resumen en la tabla periódica en la Figura 2 (Parsons y Barbosa, 2007).

Figura 2. Elementos seleccionados de la tabla periódica de relevancia clínica y/o importancia para la salud pública.



Muchos de los elementos no esenciales son tan omnipresentes en el medioambiente que son fácilmente detectables en los tejidos del cuerpo humano y fluidos. Algunos son relativamente benignos, pero otros, como el plomo, cadmio, mercurio y arsénico, son muy tóxicos incluso en concentraciones consideradas tan pequeñas como para no dejar rastro. Los elementos esenciales que son tóxicos se indican en la figura 2 en color rojo.

Sin embargo, es importante destacar que todos los elementos, incluyendo los que se consideran esenciales, pueden ejercer efectos tóxicos si están presentes por encima de un umbral de concentración crítica. A la inversa, cuando un elemento esencial está presente en una concentración por debajo de la requerida para el crecimiento normal y saludable, dicha deficiencia también se asocia con efectos adversos para la salud (Savory y Wills, 1992; Delves, 1982).

Por lo tanto, la toxicidad de cualquier elemento dependerá de su concentración, duración y vía de exposición, así como de la forma química. El análisis del estado nutricional de los elementos esenciales y la evaluación de la exposición de los individuos a los elementos tóxicos son realizados por los laboratorios clínicos. La evaluación de la exposición humana a elementos químicos o sus metabolitos en el medio ambiente es el control biológico y se realiza mediante la medición de estos elementos en muestras humanas, como sangre y orina. Esta evaluación difiere de la práctica del control biológico de enfermedades profesionales a la exposición a metales tóxicos. La distinción es que, los métodos de control biológico son optimizados para la determinación de concentraciones muy bajas, mientras que métodos desarrollados para el seguimiento profesional son optimizados para la determinación de concentraciones más altas. La información más reciente proviene de una encuesta de la *National Health and Nutrition Examination Surveys* (NHANES) de los Estados Unidos publicada en el *National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals Fourth Report, July 2010* (CDC, 2010). Este informe presenta los datos de exposición a 148 sustancias químicas ambientales, incluyendo trazas de metales en sangre y orina obtenidos durante el periodo 2001-2002.

Para la realización de este estudio hemos elaborado una clasificación basada en las fuentes de Escanero (1998) y Parsons y Barbosa (2007).

Tabla 10. Clasificación propia elaborada a partir de Escanero (1998) y Parsons y Barbosa (2007).

Elementos con interés para la salud humana <sup>a</sup>	
1. Macroelementos esenciales	<b>Mg</b> , Si, <b>P</b> , Na, K, Ca, Fe, S, Cl
2. Elementos traza esenciales	
2.1.1. Con probadas funciones de esencialidad.	<b>Co, Cr, Cu, F, Mn, Mo, Ni, Se, I, Zn</b>
2.1.2. Con función esencial sospechada, pero mecanismo de acción desconocido.	<b>As, B, Br, Li, Sn, V</b>
3. Elementos traza tóxicos	Al, <b>Be, Cd</b> , Hg, Nb, <b>Pb</b> , Re, Te, Ti, Tl, U, W
4. Otros elementos traza	Au, Bi, <b>Cs</b> , Pt, <b>Rb, Sb, Sr</b>

<sup>a</sup>Los elementos destacados en negrita corresponden a los valorados en el presente estudio.

## **1.2. Actividad física y minerales**

Destacando la importancia de los minerales, como elementos químicos simples cuya presencia e intervención es imprescindible para la actividad de las células, entendemos que su contribución a la conservación de la salud es esencial, y hemos considerado de gran relevancia afrontar aspectos relacionados con el metabolismo y la actividad física inmediatamente antes de afrontar la conexión de la misma con dichos elementos minerales en el control y conservación de funciones enzimáticas y metabólicas.

### **1.2.1. Actividad física y modalidades metabólicas**

#### **1.2.1.1. La resistencia. Concepto y manifestaciones**

La resistencia es considerada, en general, como la capacidad psíquica y física que posee un deportista para resistir a la fatiga (Weineck, 1992), entendiendo como fatiga la disminución transitoria de la capacidad de rendimiento. Desde el punto de vista bioquímico, la resistencia se determina por la relación entre la magnitud de las reservas energéticas accesibles para la utilización y la velocidad de consumo de energía durante la práctica deportiva (García, Navarro y Ruiz, 1996)

Entre la enorme variedad de manifestaciones deportivas que se conocen en la actualidad, pueden aparecer diferentes estados de fatiga, que afectan a esfuerzos de muy distinta duración (de pocos segundos a varias horas), y tipo de esfuerzo (velocidad, fuerza, etc.). A modo de ejemplo, Zintl (1991) distingue como causas más relevantes de disminución del rendimiento en pruebas de resistencia los siguientes factores:

- Disminución de las reservas energéticas.
- Acumulación de sustancias intermedias y terminales del metabolismo.
- Inhibición de la actividad enzimática.
- Desplazamiento de electrolitos.
- Disminución de las hormonas. Cambios en los orgánulos celulares y en el núcleo de la célula.
- Procesos inhibidores a nivel del Sistema Nervioso Central.
- Cambios en la regulación a nivel celular.

Al hablar de la estrecha relación existente entre los conceptos de resistencia y fatiga, debemos considerar este último no sólo en su aspecto cuantitativo de pérdida de



rendimiento asociada a las acciones mantenidas de diferente intensidad, sino también hay que considerar la capacidad que tiene el organismo de recuperarse de la fatiga (García, Navarro y Ruiz, 1996). La recuperación es el proceso que transcurre después de la interrupción de la actividad que ha provocado el cansancio y que tiene por finalidad restablecer la homeostasis alterada, así como la capacidad de trabajo (Platonov, 1991).

Las modificaciones que en el organismo provocan las cargas de entrenamiento orientadas a mejorar la resistencia deberán cumplir los siguientes objetivos (Zintl, 1991):

- Mantener durante el máximo tiempo posible una intensidad óptima de la carga.
- Mantener al mínimo las pérdidas inevitables de intensidad cuando se trata de cargas prolongadas.
- Aumentar la capacidad de soportar las cargas de trabajo durante los entrenamientos y las competiciones.
- Mejorar la capacidad de recuperación.
- Estabilización de la técnica deportiva y la capacidad de concentración.

Dentro de la actividad física podemos encontrar formas muy diversas de manifestación de la resistencia. Esto lleva a que en la actualidad existan infinidad de maneras de clasificar esta cualidad física en función de la perspectiva (fisiológica, práctica, funcional, etc.) desde que ésta se vaya a analizar (García, Navarro y Ruiz, 1996). Nosotros vamos a sintetizar, centrándonos en aquella que nos resulta de mayor interés para el presente estudio, haciendo referencia a la vía energética predominante, dada la implicación posterior de los minerales estudiados en el metabolismo.

Por lo tanto, en relación a la vía energética predominante, podemos hablar de resistencia aeróbica y anaeróbica (láctica o aláctica), en sus manifestaciones de capacidad y potencia. En el mundo del deporte, a la hora de hablar de resistencia (tanto aeróbica como anaeróbica), se deben distinguir dos conceptos: la capacidad y la potencia. La capacidad representa la cantidad total de energía de que se dispone por una vía metabólica; significa el tiempo que un sujeto es capaz de mantener una potencia de esfuerzo determinada. La potencia indica la mayor cantidad de energía por unidad de tiempo que puede producirse a través de una vía energética.

La potencia refleja los cambios de velocidad de liberación de energía en los procesos metabólicos. La capacidad refleja las dimensiones de las reservas aprovechables de

sustancias energéticas o el total de cambios metabólicos producidos durante el trabajo. Con ello, la eficiencia demuestra el grado en que la energía liberada durante los procesos metabólicos se aprovecha para realizar un trabajo concreto.

La duración de las cargas de trabajo y características fisiológicas que Navarro utiliza para describir estos conceptos son las siguientes (García, Navarro y Ruiz, 1996):

Tabla 11. Características y duración de diferentes manifestaciones de la resistencia.

<b>POTENCIA ALÁCTICA</b>	0-10 s	Punto máximo de degradación de la fosfocreatina. Potencia metabólica máxima
<b>CAPACIDAD ALÁCTICA</b>	0-20 s	Duración máxima en que la potencia aláctica se mantiene a nivel muy alto
<b>POTENCIA GLUCOLÍTICA</b>	0-45 s	Máximo ritmo de producción de lactato
<b>CAPACIDAD GLUCOLÍTICA</b>	60-90 s	Duración máxima en que la glucólisis opera como fuente principal de suministros de energía
<b>POTENCIA AERÓBICA</b>	120-180 s	Duración mínima para lograr el $VO_{2máx.}$
<b>CAPACIDAD AERÓBICA</b>	120-360 s	Mantenimiento del $VO_{2máx.}$ en un cierto número de repeticiones
<b>EFICIENCIA AERÓBICA</b>	600-1800 s	Steady state. Mantenimiento de la velocidad correspondiente al umbral aeróbico

En el mundo del entrenamiento se encuentra muy difundida una clasificación basada en la anterior Tabla 12, (Harre, 1987):

Tabla 12. Participación aproximada de los procesos aeróbicos y anaeróbicos en distintas distancias atléticas en metros (Harre, 1987).

	100	200	400	800	1000	1500	5000	10000
ANAERÓBICO	95%	90%	75%	55%	50%	35%	10%	5%
AERÓBICO	5%	10%	25%	45%	50%	65%	90%	95%

Tabla 13. Tipología de la resistencia según la duración del esfuerzo (Bauersfeld, 1985).

DENOMINACIÓN	DURACIÓN
RESISTENCIA A LA VELOCIDAD	8-45 s
RESISTENCIA DE BREVE DURACIÓN	45-120 s
RESISTENCIA DE MEDIA DURACIÓN	2-10 min
RESISTENCIA DE LARGA DURACIÓN-I	10-35 min
RESISTENCIA DE LARGA DURACIÓN-II	35-90 min
RESISTENCIA DE LARGA DURACIÓN-III	>90 min

Neumann (1991) propone una clasificación similar a la anterior, en la que se añade una cuarta categoría de resistencia de larga duración. Las denominaciones utilizadas son: resistencia de corta duración (RCD), resistencia de media duración (RMD) y resistencia de larga duración (RLD I, II, III y IV).

Tabla 14. Características que presentan las diferentes manifestaciones de la resistencia en segundos (s), minutos (min) y horas (h).

	RCD	RMD	RLD-I	RLD-II	RLD-III	RLD-IV
DURACIÓN	35-120 s	2-10 min	10-35 min	35-90 min	90 min-6H	>6H
INTENSIDAD	MÁXIMA	MÁXIMA	SUBMÁXIMA	SUBMÁXIMA	MEDIANA	LIGERA
F. CARDÍACA	185-195	190-200	180	170	160	<140
% VO <sub>2máx</sub>	100	100-95	95-90	90-80	80-60	60-50
LACTATO	10-18	12-20	10-14	6-8	4-5	<3
VÍA ENER.	ANAE	AE/ANAE	AERÓBICA	AERÓBICA	AERÓBICA	AERÓBICA
%AERÓBICO	20-35	40-60	60-80	90	95	99
%HC	20-35	40-60	60-70	70-75	60-50	<40
%GRASAS	--	--	10	20	40-50	>60
%LÁCTICO	50	40-55	20-30	5-10	<5	<1
%ALÁCTICO	15-30	0-5	--	--	--	--
SUSTRATO	GLUCÓGENO FOSFATOS	GLUCÓGENO MUSCULAR	GLUCÓGENO MUSCULAR +HEPÁTICO	GLUCOSA GRASAS	GRASAS	GRASA PROTEÍNAS

### **1.2.1.2. El entrenamiento del sistema aeróbico**

En el laboratorio, los investigadores pueden medir la capacidad aeróbica de una muestra de músculo obtenida mediante biopsia. Triturando la muestra muscular en una solución que contiene otros elementos esenciales, las mitocondrias son estimuladas a utilizar oxígeno y a producir ATP. En consecuencia, el ritmo máximo al que las mitocondrias musculares usan oxígeno, para generar ATP puede medirse. Este procedimiento, por lo tanto, mide la capacidad respiratoria máxima del músculo (Wilmore y Costill, 2007).

En un estudio llevado a cabo en los músculos gemelos, en tres grupos de personas (no entrenados, joggers y maratonianos), se observó como los no entrenados tenían valores de capacidad respiratoria máxima del músculo de 1,5 litros de oxígeno por hora por cada gramo de músculo. Por el contrario, los músculos de individuos que gastan 1500 y 2500 kcal/semana durante el entrenamiento (como puede ser hacer jogging entre 25 y 40 km por semana) tienen valores de capacidad respiratoria máxima del músculo de alrededor de 2,7 litros por hora por gramo de músculo, que es 1,8 veces más que el de personas no entrenadas. Los corredores de maratón altamente entrenados, tales como aquellos que consumen más de 5000 kcal/semana (alrededor de 80 km/semana) en el entrenamiento, mostraron valores de 4 litros por hora por gramo, cerca de 2,7 veces más que personas con músculos no entrenados (Costill, 1985).

Se ve claramente que los individuos que siguen un entrenamiento de resistencia tienen ventaja sobre quienes están menos entrenados. Examinaremos varios aspectos del entrenamiento de resistencia útiles en la optimización de los beneficios aeróbicos del mismo.

#### El volumen de entrenamiento

Las mejores adaptaciones al entrenamiento se logran cuando se realiza una intensidad óptima de esfuerzo en cada sesión de entrenamiento y a lo largo de un periodo dado de tiempo. Aunque esta carga óptima puede diferir de un individuo a otro, estudios llevados a cabo con deportistas de fondo indican que, el régimen ideal promedio de entrenamiento puede ser equivalente a un consumo energético de entre 5000 y 6000 kcal/semana (aproximadamente entre 715 y 860 kcal/día). Esto se traduce en 80 y 95 km de carrera a la semana (Costill, 1986). Para obtener los mismos beneficios aeróbicos, los nadadores necesitarán nadar aproximadamente de 4000 a

6000 metros por día (Costill y cols., 1991). Estas estimaciones de los estímulos requeridos implican que algunos individuos puedan mostrar mejoras con menos entrenamiento, y que otros requieran algo más.

La medida en que mejora nuestra capacidad aeróbica viene determinada, en parte, por cuántas calorías consumimos durante cada sesión de entrenamiento y por cuánto esfuerzo llevamos a cabo durante un período de semanas o mesociclo.

La creencia de que las mejoras aeróbicas serán proporcionales al volumen de entrenamiento es errónea. Si éste fuese el estímulo más importante para las adaptaciones musculares, los deportistas que consumen la mayor parte de la energía durante el entrenamiento deberían tener los valores más altos de consumo de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ) y no es el caso. Los deportistas que entrenan con cargas de esfuerzo progresivamente mayores alcanzarán en última instancia un nivel máximo de mejora más allá del cual nuevos incrementos en el volumen de entrenamiento no mejoraran la resistencia o el  $VO_{2m\acute{a}x}$  (Brooks y Mercier, 1994).

### La intensidad del entrenamiento

El grado de adaptación al entrenamiento de resistencia depende no solo del volumen de entrenamiento, sino también de la intensidad del mismo. Consideremos brevemente la importancia de la intensidad del entrenamiento para el rendimiento en pruebas de larga distancia. Las adaptaciones musculares son específicas de la velocidad y de la duración del esfuerzo ejecutado durante el entrenamiento. Los corredores, los ciclistas y los nadadores que incorporan series de ejercicios variables de alta intensidad en su planificación de entrenamiento muestran un mayor rendimiento que quienes realizan solamente series largas de entrenamiento y de baja intensidad. El entrenamiento de larga distancia y baja intensidad no desarrolla modelos neurológicos de movilización de fibras musculares y el alto índice de producción de energía requerido para el máximo rendimiento en resistencia (Esfarjani y Laursen, 2007).

El entrenamiento de velocidad de alta intensidad puede incluir ejercicios intermitentes (interválicos) o ejercicios continuos a ritmo de competición.

El entrenamiento interválicoaeróbico supone la ejecución de esfuerzos breves repetidos, que duran entre 30 segundos y 5 minutos (entre 50 y 400 metros de natación, por ejemplo) efectuados a un ritmo ligeramente inferior al de competición, pero con intervalos de recuperación muy breves (de 5 a 15 segundos). Estos breves intervalos de recuperación fuerzan al deportista a entrenar a nivel aeróbico,

apoyándose muy poco en el sistema glucolítico productor de lactato. Suponen muy poco tiempo de recuperación, pero les proporcionan un breve respiro del estrés muscular. Por otro lado, el entrenamiento continuo supone la realización de una serie larga a ritmo de competición. A nivel muscular, ambos entrenamientos pueden presentar los mismos beneficios aeróbicos (Wilmore y Costill, 2007).

#### **1.2.1.2.1. Adaptaciones al entrenamiento aeróbico**

Las mejoras en la resistencia que acompañan al entrenamiento aeróbico diario (footing, jogging, natación, etc.) son el resultado de muchas adaptaciones al estímulo del entrenamiento. Algunas adaptaciones se producen dentro de los músculos, y muchas consisten en cambios en los sistemas energéticos. Además se producen otros cambios en el sistema cardiovascular mejorando la circulación hacia y dentro de los músculos (Wilmore y Costill, 2007).

##### Cambios en la potencia aeróbica

Los cambios más fácilmente apreciables del entrenamiento aeróbico son el aumento de la capacidad para realizar un ejercicio submáximo prolongado y un incremento de la capacidad aeróbica máxima ( $VO_{2max}$ ).

Sin embargo, hay grandes variaciones individuales en el grado de mejoría de la resistencia submáxima y el  $VO_{2max}$  con cualquier programa de entrenamiento. Mientras una persona puede experimentar una mejoría del 20% al 30% en el  $VO_{2max}$  como consecuencia del ciclismo de fondo, otra persona puede mostrar cambios inferiores (5%) con el mismo programa de entrenamiento (Green y cols., 1995). El estado de forma física al comienzo del programa de acondicionamiento influye en la magnitud de la mejoría observada durante el entrenamiento. Las personas que ya tienen un nivel alto de forma física mostrarán un cambio menor en la potencia aeróbica que las personas que han llevado una vida sedentaria (Wilmore y Costill, 2007).

## Adaptaciones en el músculo

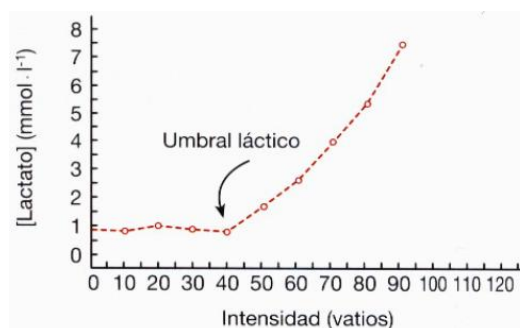
El uso repetido de las fibras musculares estimula la producción de cambios en su estructura y función. Muchos cambios se producen en:

- El tipo de fibra muscular.
- El aporte capilar.
- El contenido de mioglobina.
- La función mitocondrial.
- Las enzimas oxidativas.

### **1.2.1.3. Transición aeróbica-anaeróbica.**

Los primeros trabajos realizados en relación a la transición aeróbica-anaeróbica sugerían que el aumento de la concentración de lactato en sangre que acontece durante la realización de ejercicio físico de intensidad progresiva se debía a un aporte inadecuado de oxígeno a los músculos metabólicamente activos durante la actividad. Desde que se defendió este postulado, numerosos autores han observado cómo durante la realización de un ejercicio de estas características, la concentración de lactato no varía respecto a sus valores de reposo durante las primeras fases de trabajo, pero que a partir de cierta intensidad, se produce un efecto de elevación progresiva de la concentración de lactato en sangre (Figura 4).

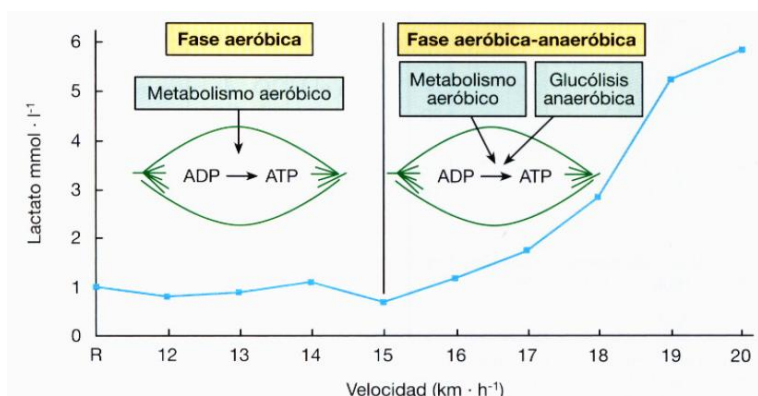
Figura 3. Comportamiento de la concentración de lactato en sangre en el transcurso de un ejercicio de tipo incremental. Respuesta bifásica en relación a la intensidad del ejercicio (tomada de López y Lucía en López y Fernández, 2006).



Este comportamiento, aceptado por la mayoría de los investigadores, puede interpretarse de forma genérica de la siguiente manera: en cargas de trabajo superiores a una determinada intensidad, la energía requerida para desarrollar el

ejercicio físico encomendado no solo se deriva de las fuentes aeróbicas de obtención de energía sino también de las fuentes anaeróbicas, especialmente de la glucólisis anaeróbica, obteniendo como consecuencia un aumento de la producción de ácido láctico por las células musculares involucradas y como resultado un incremento de la concentración sanguínea de lactato (Figura 5).

Figura 4. Participación de los sistemas energéticos aeróbico y anaeróbico (glucólisis anaeróbica) durante un ejercicio incremental en relación con el comportamiento de la concentración de lactato en sangre (tomada de López y Lucía en López y Fernández, 2006).



Parece lógico pensar que la intensidad de trabajo en la que ocurre una elevación sostenida de la concentración de lactato sanguíneo dependería, entre otros factores, de la capacidad cardiovascular, pulmonar y metabólica de la persona evaluada, y condicionaría de esta manera, la capacidad para sostener una determinada intensidad de trabajo durante un tiempo prolongado, es decir, su capacidad aeróbica (López y Lucía, 2006)

#### 1.2.1.4. Adaptaciones al entrenamiento anaeróbico

En las actividades musculares que requieren una producción de fuerza cercana a la máxima, tales como los sprints en carrera y natación, una gran parte de las necesidades energéticas se satisfacen por el sistema ATP-PC y por la descomposición anaeróbica del glucógeno muscular (glucólisis). A continuación analizamos la entrenabilidad de los dos sistemas.

##### Adaptaciones en el sistema ATP-PC

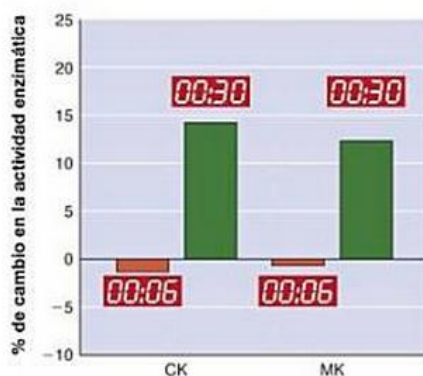
Las actividades que enfatizan la producción máxima de fuerza muscular, tales como las pruebas con sprint y aquellas en que hay que levantar pesos, dependen de formas



más primordial del sistema ATP-PC para la obtención de energía. Los esfuerzos máximos de duración inferior a seis segundos imponen la parte más importante de sus demandas a la descomposición y resíntesis de ATP y PC (fosfocreatina). Algunos estudios han examinado las adaptaciones del entrenamiento a series cortas de ejercicios máximos destinadas específicamente al desarrollo del sistema ATP-PC. No obstante, ya en 1979, Costill y cols. Informaron sobre sus descubrimientos a partir de uno de estos estudios (Costill y cols., 1979). Los participantes realizaron extensiones máximas de rodilla para entrenar. Una pierna fue entrenada usando series de esfuerzo máximo de seis segundos repetidas diez veces. Este tipo de entrenamiento impone estrés preferentemente sobre el sistema de energía ATP-PC. La otra pierna fue entrenada con series máximas repetidas de treinta segundos, que a diferencia de las anteriores, imponían tensión preferentemente sobre el sistema glucolítico.

Ambas formas de entrenamiento produjeron las mismas ganancias de fuerza muscular (alrededor del 14%) y la misma resistencia a la fatiga.

Figura 5. Cambios en las actividades de la creatinquinasa (CK) y la miocinasa muscular (MK) como consecuencia de un entrenamiento anaeróbico máximo con series de 6 y 10 segundos (Wilmore y Costill, 2007).



Tal como vemos en la figura 6, las actividades de las enzimas musculares creatinquinasa (CK) y la miocinasa (MK) aumentaron como resultado de las series de entrenamiento de treinta segundos, pero no sufrieron ningún cambio en la pierna entrenada con esfuerzos máximos repetidos de seis segundos. Esto nos puede llevar a la conclusión de que las series de sprint máximos (seis segundos) pueden mejorar la fuerza muscular, pero su contribución a los mecanismos responsables de la descomposición del ATP es escasa. Este tipo de entrenamiento aumentará el rendimiento al mejorar la fuerza, pero producirá poca o ninguna mejora en la liberación de energía de ATP y fosfocreatina (Feher, 2012).

Otro estudio mostró mejoras en la actividad enzimática sobre el ATP-PC con series de entrenamiento de una duración de tan solo 5 segundos (Thorstensson, 1975). A pesar de los resultados contradictorios, estos estudios sugieren que el principal valor para las series de entrenamiento que duran unos pocos segundos (sprint) es el desarrollo de la fuerza muscular. Tales ganancias de fuerza permiten al individuo una determinada tarea con menos esfuerzo, lo cual reduce el riesgo de fatiga. Pudo observarse en caballos cómo la pérdida de ATP tiene implicaciones y puede causar fatiga y daño celular en el glúteo medio (Harris y cols., 1997).

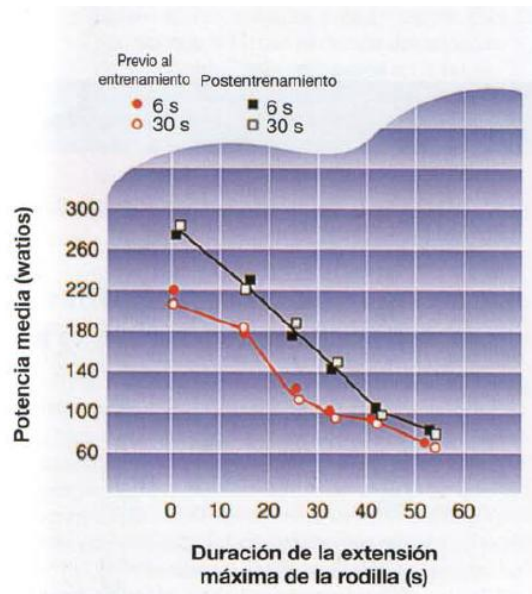
El que estos cambios permitan o no a los músculos ejecutar un mayor esfuerzo anaeróbico sigue sin respuesta, aunque un test de fatiga, realizado con un esprint de 60 segundos sugiere que el entrenamiento anaeróbico con series cortas no mejora la resistencia anaeróbica (Costill y cols., 1979).

#### Adaptaciones en el sistema glucolítico

El entrenamiento anaeróbico (series de 30 segundos) incrementa las actividades de enzimas glucolíticas y oxidativas clave. Las enzimas glucolíticas estudiadas con mayor frecuencia son la fosforilasa, la fosfofructoquinasa (PFK) y la lactatodeshidrogenasa (LDH). Las actividades de estas tres enzimas aumentan entre un 10% y un 25% con series repetidas de 30 segundos, pero cambian poco con series muy cortas (6 segundos), ya que imponen más estrés en el sistema ATP-PC (Costill y cols., 1979). Puesto que la PFK y la fosforilasa son esenciales para la producción anaeróbica de ATP, se podría pensar que tal entrenamiento mejoraría la capacidad glucolítica y permitiría que el músculo desarrollase una mayor tensión durante un período más largo de tiempo.

Sin embargo, como vemos en la figura x, esta conclusión no está corroborada por los resultados de la prueba de rendimiento en series de 60 segundos en la que los sujetos realizaron flexiones y extensiones máximas de rodillas. La producción de fuerza y el índice de fatiga (mostrado por una reducción en la producción de fuerza) se vieron afectados con la misma intensidad después del entrenamiento consistente en realizar series máximas de 6 y 30 segundos (Thortensson, 1975). Por lo tanto, podemos intuir que las mejoras del rendimiento con este tipo de entrenamiento, son el resultado de mejoras en la fuerza en lugar de ser debidas a la producción anaeróbica de ATP (Wilmore y Costill, 2007).

Figura 6. Rendimiento en una serie máxima de 60 segundos después de entrenar con series de 6 y 30 segundos (Thortensson, 1975).



De esta forma, podemos concluir que el entrenamiento anaeróbico incrementa el ATP-PC y las enzimas glucolíticas, pero no tiene ningún efecto sobre las enzimas oxidativas. A la inversa, el entrenamiento aeróbico produce incrementos en las enzimas oxidativas, pero no tiene ningún efecto sobre el ATP-PC ni sobre las enzimas glucolíticas. Por lo tanto, reforzamos una cuestión recurrente: las alteraciones fisiológicas resultantes del entrenamiento son altamente específicas al tipo de entrenamiento seguido (Wilmore y Costill, 2007), viéndose implicados en ellas algunos de los elementos minerales implicados en nuestro estudio, aunque se desconocen sus mejoras ergogénicas a este respecto.

### 1.3. Macronutrientes y micronutrientes en la actividad física.

Teniendo en cuenta la clasificación anterior, que será la elegida para la descripción y discusión de datos y resultados, a lo largo de la presente tesis doctoral, a continuación detallaremos los diferentes macroelementos y elementos traza implicados en nuestro estudio, y su relación, con la salud, la actividad física y el entrenamiento de alto nivel.

#### 1.3.1. Macroelementos: *magnesio y fósforo.*

En los seres vivos existe un gran número de cationes y aniones que forman parte del conjunto de minerales del organismo y participan en un elevado número de funciones biológicas. Entre estos se encuentran los macroelementos en los que reside nuestro interés experimental, magnesio (Mg) y fósforo (P), junto con otros elementos, como el calcio y el flúor, que se pueden localizar tanto en el espacio extracelular como en el interior de las células, libres (ionizados), como sales minerales, y formando parte de

estructuras y compuestos orgánicos más o menos complejos. Estos minerales desempeñan importantes funciones estructurales y metabólicas en el organismo, y dado que son elementos exógenos al organismo, la obtención se realiza a partir de los alimentos. De ahí la importancia de establecer los requerimientos y recomendaciones de estos micronutrientes para cada grupo de población. Todos ellos presentan en común su localización, ya que mayoritariamente forman parte de los tejidos mineralizados, del esqueleto y de los dientes. No obstante, nos centraremos en magnesio y fósforo, como se ha comentado anteriormente.

### **1.3.1.1. Magnesio (Mg)**

#### **Funciones fisiológicas**

Entre el magnesio y el calcio existen estrechas relaciones, pudiendo producirse tanto fenómenos de sinergismo como de antagonismo. En el hueso, el magnesio forma parte de la estructura mineral, junto con el calcio y el fosfato. Además, participa en los procesos de intercambio de estos minerales entre el hueso y otros tejidos. Regula la osificación y el equilibrio fosfocálcico, es esencial para que el calcio se fije adecuadamente y no se deposite en forma de cálculos. Regula el nivel de calcio por acción indirecta sobre las glándulas paratiroides. Disminuye la solubilidad del fosfato cálcico y aumenta la solubilidad del carbonato cálcico (Gil, 2004; Guyton y Hall, 2001).

En los tejidos blandos, el magnesio tiene múltiples funciones, muchas de ellas similares a las del calcio. Por ejemplo, participa en la contracción de los músculos, secreciones de glándulas y transmisión de los impulsos nerviosos. Además, las enzimas que liberan la energía metabólica almacenada como ATP precisan de magnesio, al igual que las implicadas en el metabolismo de otras moléculas fosforiladas ricas en energía.

Es importante para una normal excitabilidad muscular, al igual que el calcio. Estimula la contracción de la fibra muscular lisa. Tiene acción sobre el sistema circulatorio equilibrante y protectora contra los infartos. Estimula la contractilidad cardíaca. Es un factor de crecimiento y un regenerador tisular que influye sobre el anabolismo. Además, el magnesio tiene acción estimuladora sobre el peristaltismo intestinal, desodoriza las heces, aumenta la secreción biliar, tiene acción colagoga y colerética y forma parte de los jugos pancreáticos e intestinales.

El magnesio disminuye la excitabilidad del sistema nervioso central, fenómeno que se puede producir, por ejemplo, en la insuficiencia renal. Las acciones específicas del

magnesio consisten en inhibir la liberación de la acetilcolina y contrarrestar el efecto oxidante de los iones de potasio en la placa motriz.

Este mineral participa en el metabolismo de los hidratos de carbono, activando enzimas del proceso glicolítico y la oxidación de la glucosa (fosforilación oxidativa), y también otras muchas enzimas como la fosfatasa alcalina, hexokinasa, fructokinasa, fosforilasas y fosfoglucomutasa. Interviene en el metabolismo de las proteínas, actuando como cofactor de su síntesis en los ribosomas. La traducción de la secuencia de bases para la obtención de la secuencia de aminoácidos se encuentra bajo la dependencia de las concentraciones de magnesio y de calcio. También interviene en la transferencia de grupos metilo (transmetilación), y es cofactor en las reacciones de descarboxilación (Fox, 2003).

Por otro lado, disminuye la alcalinidad de la sangre y acidifica la orina. Tiene una participación fundamental en la actividad electrolítica de las células, en el equilibrio ácido-base y en los fenómenos de óxido-reducción. Juega un importante papel en la respiración celular y en los intercambios celulares.

Es un antiséptico interno y externo. Participa en procesos de anafilaxia. Posee acción antiinflamatoria y antiinfecciosa. Estimula la fagocitosis y es indispensable para la acción de los anticuerpos. Mejora la resistencia al estrés por traumatismos e intervenciones quirúrgicas. Mejora el funcionamiento psíquico y la resistencia a la fatiga. Aumenta la actividad genésica y la libido. La ansiedad, la hiperemotividad y el insomnio producen una descarga de magnesio intracelular. Reequilibra el psiquismo y el sistema vegetativo, tiene acción vagolítica.

Por último, el magnesio contribuye a la estabilización de la doble hélice de ADN, neutralizando las cargas de los grupos fosfato de los nucleótidos que tienen tendencia a separarse. La selectividad de la replicación del ADN está ligada a la presencia de iones de magnesio. Este mineral también interviene en la transcripción del ADN y en la actividad de la ARN polimerasa. La PTH (paratohormona) actúa sobre el magnesio de forma semejante a como lo hace sobre el calcio.

### **Contenido y localización en el organismo**

El magnesio es el segundo catión en abundancia del medio intracelular y está considerado, al igual que el calcio y el fosfato, como un mineral mayoritario, siendo su contenido de unos 25 g en el cuerpo adulto. De este total, un 65-70% está en los huesos, que también constituyen una reserva de magnesio, al igual que el músculo en

forma tanto de fosfato como de carbonato. El resto se localiza en el interior de las células de los tejidos blandos, en una concentración de 15 µg/L, donde participa en la utilización de la energía metabólica, y en menor proporción en el plasma (1,4-2,5 mg/mL), de éste último, alrededor del 80% está ionizado y es difusible, el resto está ligado a proteínas séricas. Los músculos contienen más magnesio que calcio, al contrario que la sangre. Para que el magnesio penetre en las células es indispensable que exista piridoxina (B<sub>6</sub>). Con la edad, el contenido de magnesio del organismo tiende a disminuir (Guyton y Hall, 2001).

### **Absorción, metabolismo y excreción**

El magnesio de la dieta se absorbe por término medio en un 45%, concretamente en el intestino delgado, mediante dos tipos de procesos difusivos: uno facilitado, pero no activo y otro pasivo. Este último parece ser el dominante y, en los intervalos habituales de ingesta, el contenido de magnesio soluble en el lumen es el principal factor de control de la absorción. Cuando aumenta el aporte disminuye la absorción relativa, aunque aumenta la cantidad total absorbida. No parece existir una regulación hormonal de la absorción de magnesio. Existe una cierta competencia entre la absorción de calcio y la de magnesio: así, cuando disminuyen los aportes del primero, aumenta la absorción de magnesio. Un 75% del magnesio sérico es ultrafiltrable y sólo una pequeña fracción forma complejos o se encuentra unida a proteínas, principalmente la albúmina, mediante una unión dependiente del pH. El contenido de magnesio iónico es importante desde el punto de vista fisiológico y se mantiene en un intervalo estrecho de valores, aunque, según se ha mencionado ya, no se halla sujeto a control hormonal alguno, siendo el riñón el principal responsable de las concentraciones séricas de magnesio. El riñón conserva de forma muy eficiente el magnesio cuando los aporte dietéticos se reducen, contribuyendo así al mantenimiento de la homeostasis (Farré, 2006).

En cierta proporción también es absorbido por el estómago. El restante 55% es excretado en heces. El calcio y los factores que inhiben la absorción del calcio (fosfato, álcalis, exceso de grasa) también dificultan la del magnesio, mientras que la PTH incrementa su absorción (Pérez y cols., 2010).

Se sabe muy poco acerca de la absorción de magnesio procedente de distintas fuentes dietéticas, viéndose dificultados los estudios de biodisponibilidad por la falta de un isótopo satisfactorio. La corta semivida del radioisótopo <sup>28</sup>Mg (21,3 h) restringe su uso en los estudios de absorción, puesto que las recolecciones de heces deben llevarse a cabo durante periodos de tiempo más largos que los adecuados para la

detección óptima de  $^{28}\text{Mg}$  por métodos distintos de los del contaje corporal (Schwartz, Spencer y Welsh, 1984).

Mediante estudios de balance se ha puesto de manifiesto la influencia de distintos factores dietéticos sobre la biodisponibilidad del magnesio. Entre los componentes que la favorecen debe mencionarse a las proteínas y los aminoácidos (Schwartz, Spencer y Welsh, 1984), y entre los inhibidores los fosfatos, los fitatos y la fibra dietética (Kelsay, Behall y Prather, 1980).

Durante estos últimos años se ha estudiado la biodisponibilidad de distintas sales de magnesio comparando la cantidad de magnesio eliminada en orina de 24 horas cuando se administra un placebo y distintos componentes de magnesio. La biodisponibilidad del óxido de magnesio es inferior a la del citrato (Lindberg y Zobitz, 1990) o la del Mg-L-aspartato-HCL (Muhlbauer y cols., 1991). No se detectan diferencias entre Mg-lactato, citrato e hidróxido (Bohmer y cols, 1990), pero el orotato de magnesio tiene una mayor biodisponibilidad que el hidroxicarbonato de magnesio (Schlebusch cols., 1992). El magnesio de las almendras, alimento muy rico en este elemento, tiene una biodisponibilidad muy similar a la del acetato soluble de magnesio (Fine y cols., 1991).

La excreción de magnesio se lleva a cabo por vía fecal, urinaria y biliar. La excreción fecal es cuantitativamente la más importante. A través de la misma se elimina del 50 al 80% del total excretado.

El riñón conserva eficientemente el magnesio, eliminándose tan sólo unos 60-120 mg/día en la orina. Varios son los factores que regulan la excreción renal de magnesio: las suprarrenales, las paratiroides, la hipófisis y el equilibrio ácido-base (acidosis) facilitan la excreción tubular distal de iones de magnesio. La aldosterona aumenta la permeabilidad renal para este catión, al igual que lo hace con el potasio, para conservar el sodio.

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

Las ingestas recomendadas de magnesio son de 350 mg/día para los varones, 300 mg/día para las mujeres, y unos 150 mg/día para los niños. Las recomendaciones se incrementan durante el embarazo y la lactancia hasta los 400 mg/día. En la dieta, la relación entre el magnesio y el calcio es fundamental para la retención de ambos minerales.

En principio, buenas fuentes de magnesio son los vegetales, pues este mineral forma parte de la molécula de clorofila (cuyo anillo tetrapirrólico puede proteger al magnesio de los inhibidores dietéticos), en la que desempeña un papel biológico esencial, comparable al que tiene el hierro en la hemoglobina. Las nueces y otros frutos secos, así como las hortalizas y los cereales son ricos en magnesio, pero contienen fitatos y oxalatos que disminuyen su biodisponibilidad. El chocolate, por ejemplo, contiene unos 385 mg/100g, pero también contiene oxalatos (124mg/100g) (Pérez y cols., 2010).

En los cereales la mayor parte del magnesio se localiza en la capa de aleurona, probablemente en forma de fitatos de calcio y magnesio o de potasio y magnesio, y el resto como fosfato y sulfato. La eliminación del germen y de las capas más externas de los cereales provoca pérdidas de magnesio superiores al 80% (Farré, 2006).

La mayoría de las frutas de consumo habitual, a excepción de los plátanos poseen magnesio. El aumento del consumo de productos de origen animal, pobres en magnesio y de cereales refinados, junto con la disminución del consumo de leguminosas, explica la disminución de la ingesta de magnesio a lo largo de estos últimos años (Farré, 2006).

Alimentos de origen animal con alto contenido en magnesio son los productos lácteos (quesos, leche, yogur), huevos y pescados.

### **Evaluación del estado nutricional del magnesio**

Las deficiencias marginales de magnesio son difíciles de detectar puesto que todavía no se ha identificado el pool tisular en equilibrio con el contenido corporal de magnesio. Los parámetros indicadores más frecuentemente utilizados son la concentración sérica de magnesio, la excreción en orina de 24 horas y la excreción urinaria tras una carga intravenosa de magnesio. La concentración sérica de magnesio se halla comprendida en el intervalo 0,7 a 1,0 mmol/L en adultos. Es el indicador del estatus más frecuentemente utilizado, aunque en principio sólo es válido en las deficiencias primarias de magnesio, siendo además poco sensible e inespecífico. El suero contiene únicamente un 0,3% del magnesio corporal total, y de éste el 55% se halla en forma iónica libre, el 13% en forma de complejos y el resto, 32% unido de forma inespecífica a la albúmina y a las globulinas. En las determinaciones debe utilizarse suero y no plasma, puesto que los anticoagulantes pueden estar contaminados por magnesio (Farré, 2006).



El contenido de magnesio de los eritrocitos es unas tres veces superior al del plasma y refleja el estatus crónico. No se correlaciona con otros pools corporales de magnesio. Las concentraciones de magnesio de los leucocitos parecen prometedoras como indicadores del estatus corporal de este elemento. Evidentemente la determinación es mucho más laboriosa que en el caso del suero puesto que implica una separación o aislamiento de los leucocitos previa a la determinación (Farré, 2006).

Junto con la excreción fecal, comentada, otra vía importante de excreción del magnesio absorbido es la renal. Las cantidades de magnesio excretadas en orina de 24 horas oscilan entre 120 y 140 mg, en personas que reciben una dieta mixta, dicha excreción se reduce en aquellas personas cuyos depósitos son bajos o se hallan deplecionados, como resultado del efecto compensador de conservación de magnesio por los riñones. Por ello, el magnesio en orina de 24 horas se ha utilizado como indicador del estatus de magnesio, en principio, conjuntamente con la prueba de carga de magnesio. Éste se considera el ensayo más fiable para el diagnóstico de su deficiencia, siempre y cuando la función renal, el equilibrio de fluidos y la función cardiovascular sean normales. Se determina la excreción basal de magnesio y a continuación los contenidos de magnesio en dos muestras consecutivas de orina de 24 horas, tras administras una dosis de magnesio (Farré, 2006).

### **Carencia: causas y efectos**

Se considera un déficit de magnesio cuando su concentración plasmática es menor de 1 µg/L, y generalmente se produce cuando existe hipocalcemia e hipopotasemia (Pérez y cols., 2010).

Entre las distintas causas que pueden originar déficit de magnesio, se encuentran: aporte insuficiente de magnesio en la dieta, especialmente por el elevado consumo de productos cultivados químicamente, alcoholismo (disminuye la absorción y aumenta la excreción en heces), vómitos frecuentes, diarrea, malabsorción intestinal, poliuria, diuresis excesiva por diuréticos, alimentación parenteral prolongada, y una gran diversidad de patologías, como la enfermedad de Addison, enfermedades ulcerosas, pancreatitis aguda, insuficiencia renal crónica, cirrosis, cáncer, diabetes mellitus, nefritis crónica, insuficiencia cardíaca, acidosis metabólica, hiperaldosteronismo, hiperparatiroidismo e hpotiroidismo (Pérez y cols., 2010).

La hipomagnesemia puede ocasionar multitud de alteraciones, entre las que se encuentran: fatiga, tetania, espasmos, temblor, convulsiones, irritabilidad neuromuscular, agitación, confusión, vértigos, trastornos simpáticos, alteración en el

ECG, accidentes cardiovasculares, trombosis, trastornos del metabolismo glucídico, disminución de las reservas de glucógeno en hígado y músculo, y disminución del metabolismo del calcio, y este puede depositarse en exceso en miocardio, riñón, paredes vasculares, etc (Pérez y cols., 2010).

### **Exceso: causas y efectos**

La hipermagnesemia aparece en situaciones patológicas como la insuficiencia renal aguda, la enfermedad de Addison, o la nefritis crónica, ocasionando somnolencia, arritmias cardíacas, y depresión del sistema nervioso central, entre otros síntomas (Pérez y cols., 2010). El exceso de magnesio puede combatirse por inyección de calcio.

### **Toxicidad**

Siempre que la función renal sea normal, la ingesta de cantidades altas de magnesio no se estima peligrosa, pero en situaciones de insuficiencia renal la retención de magnesio dará lugar a hipermagnesemia (Venugopal y Luckey, 1978). Entre los signos precoces de ésta cabe mencionar las náuseas, los vómitos y la hipotensión. Cuando el trastorno se agrava aparecen bradicardia, vasodilatación cutánea, alteraciones electrocardiográficas, hiporreflexia y depresión del sistema nervioso central. En los casos más graves de hipermagnesemia puede producirse depresión respiratoria, coma y paro cardíaco en asistolia (Mordes y Wacker, 1978). Son muy poco probables los trastornos por hipermagnesemia de origen dietético; la etiología suele ser terapéutica.

### **Magnesio y ejercicio físico**

Uno de los nutrientes que más atención ha recibido en relación a la actividad física o el ejercicio, es el magnesio. Esto no sorprende debido a que el magnesio está implicado en numerosos procesos que afectan a la función muscular, incluyendo la absorción de oxígeno, la producción de energía (ATP y fosfocreatina) y el equilibrio electrolítico (sodio, potasio y calcio).

El efecto del ejercicio físico sobre los requerimientos y utilización del magnesio, así como el efecto de la suplementación con el mismo sobre el rendimiento físico, ha sido estudiado en numerosos estudios (Lukaski, 2004; Bohl y Volpe, 2002; Lares and Monteiro, 2001; Lukaski, 2001; Newhouse y Finstad, 2000; Lukaski, 2000; Dreosti, 1995; Golf, Böhmer y Nowacki, 1994; Golf, 1993; Rayssiguier, Guezennec y Durlach, 1990; McDonald y Keen, 1988), sobre todo a partir de que en 1983 se observara que la suplementación con magnesio evitaba los numerosos espasmos

musculares que sufrían las tenistas femeninas con el ejercicio intenso (Liu, Borowski y Rose, 1983)

Los efectos del ejercicio físico sobre la distribución y la excreción de magnesio han sido ampliamente estudiados (Laires y Monteiro, 2001; Lukaski, 2001). Diversos estudios observaron que a corto plazo, el ejercicio de alta intensidad aumenta los niveles de magnesio en plasma transitoriamente, volviendo a los valores basales al día siguiente, asociándose este aumento con la disminución del volumen plasmático (Bohl y Volpe 2002). Este aumento de los niveles plasmáticos de magnesio también se ha observado tras un ejercicio moderado de larga duración o tras un ejercicio anaeróbico, sugiriéndose el daño muscular como la causa de este aumento, debido a la observación de la actividad sérica de la creatina quinasa (Meludu y cols., 2002). También se ha sugerido la transferencia de magnesio almacenado a nivel muscular al fluido extracelular durante la contracción, similar a lo que ocurre con el potasio.

Al estudiar los efectos de la práctica de ejercicio de resistencia de larga duración (maratón o esquí de fondo), se ha observado una disminución plasmática y sérica de los niveles de magnesio (Bohl y Volpe, 2002; Buchman y cols. 1998; Kawabe y cols. 1998), en contraste con lo que ocurre como efecto del ejercicio a corto plazo y como respuesta al ejercicio de alta intensidad. Esta disminución general retorna a valores normales en un día, y se atribuye a un movimiento del magnesio entre distintos compartimentos corporales así como a un aumento de la excreción a través del sudor y la orina. Independientemente de la naturaleza del efecto, el cambio en los niveles extracelulares de magnesio reflejan que el cuerpo responde al ejercicio físico redistribuyendo el magnesio hacia lugares en donde pueda haber una mayor necesidad metabólica por una mayor producción energética y por la necesidad de contrarrestar el estrés oxidativo (Nielsen y Lukaski, 2006).

Debido a que el magnesio extracelular supone sólo un 1% de los niveles totales de magnesio, es poco probable que un cambio transitorio en los niveles plasmáticos de magnesio, como consecuencia de la práctica de ejercicio físico, indique un estado alterado de los niveles de magnesio. Esta idea se apoya en los resultados de un estudio (Westmoreland y cols., 2004) que indica que el estatus de los niveles de magnesio afecta a la magnitud y dirección del cambio en los niveles plasmáticos de magnesio. Se sometió a un grupo de sujetos a una prueba de esfuerzo antes y después de una dieta con un alto contenido en magnesio. Antes de la dieta, se observaron pequeños aumentos o disminuciones en los niveles plasmáticos de magnesio, como respuesta al ejercicio, sin encontrarse correlación entre estos cambios y los niveles basales. Tras la dieta, se observaron un aumento significativo en

los niveles plasmáticos de magnesio, inducido por el ejercicio, correlacionando con los niveles basales. Resultados similares a éstos se han observado cuando se aplica una dieta con restricción en los niveles de zinc (Lukaski y cols., 1984)

Aún no ha sido identificado definitivamente el compartimento corporal responsable de la disminución transitoria de los niveles de magnesio extracelular. Se han sugerido los eritrocitos, los adipocitos o miocitos como sitio principal de destino del magnesio trasferido desde suero o plasma, sugiriéndose que tal vez todos los sitios estén implicados basándonos en la necesidad de magnesio para los procesos bioquímicos implicados por la práctica de actividad física.

Diferentes estudios confirman que se produce un flujo de magnesio durante y después de la realización de ejercicio físico aeróbico (Figura 8). El magnesio se distribuye desde el plasma hasta los adipocitos y la musculatura esquelética activa en el ejercicio. El grado de traslocación del magnesio extracelular está modulado por la intensidad del ejercicio aeróbico, de la que dependerá la producción o demanda energética. Inmediatamente a la finalización del ejercicio aeróbico, se produce una redistribución del magnesio desde los tejidos hasta la circulación. El magnesio se moviliza desde el tejido óseo, muscular y adiposo para restaurar los niveles plasmáticos de magnesio previos al ejercicio (Figura 9). El nivel de magnesio liberado desde el músculo esquelético dependerá en gran medida del grado de daño muscular, estando relacionado por tanto, con la intensidad y duración del ejercicio realizado. Aunque existen mecanismos para que se produzca una reabsorción a nivel tubular del magnesio, y así evitar las pérdidas urinarias de este elemento, tras el ejercicio la excreción urinaria de magnesio es elevada en comparación con los niveles previos.

Figura 7. Redistribución del magnesio durante la realización de ejercicio físico aeróbico (Nielsen and Lukaski, 2006)

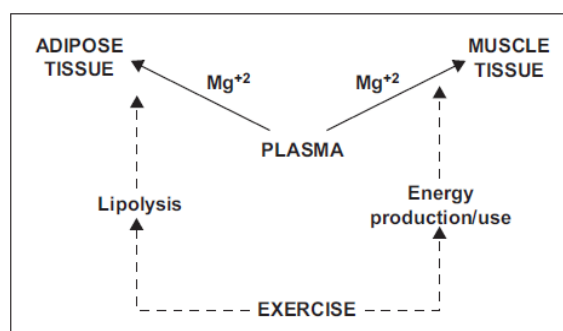
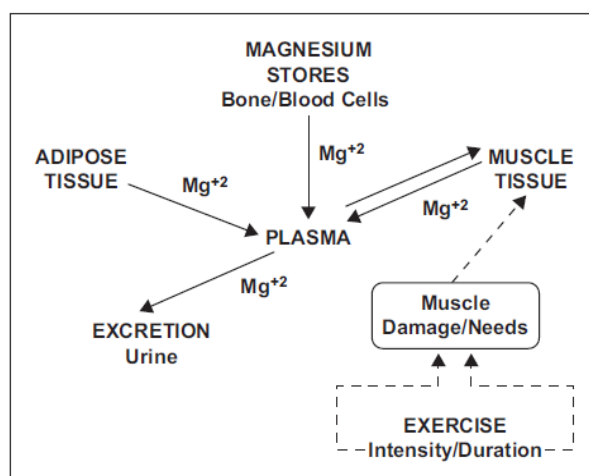


Figura 8. Redistribución del magnesio tras la realización de ejercicio físico aeróbico (Nielsen and Lukaski, 2006)



La afirmación de que el ejercicio físico provoca un aumento de las necesidades de magnesio se basa en una mayor pérdida a través del sudor y la orina tras un ejercicio de corta duración y alta intensidad o tras el ejercicio de larga duración.

El ejercicio físico aumenta significativamente la excreción urinaria de magnesio. Tanto a largo como a corto plazo, el ejercicio de alta intensidad contribuye a una mayor eliminación, retornando a los valores iniciales un día después en el caso del efecto agudo de la práctica de actividad física (Bohl y Volpe, 2002; Meludu y cols., 2001). Sin embargo, otros estudios han encontrado que la excreción urinaria de magnesio disminuye tras la realización de ejercicio físico (Llerena, 2011). Así Monteiro y cols. (2004) observó una reducción en los niveles de excreción urinaria de magnesio dos horas después a la realización de una sesión en tapiz, regresando a los niveles previos a las 48 horas. También se han observado reducciones en la eliminación urinaria de magnesio tras una carrera de maratón (Buchman y cols., 1998; Kawabe y cols., 1998) y tras una prueba de esfuerzo en cicloergómetro (Vlček y cols., 1989).

En mujeres practicantes de karate se ha observado una menor excreción urinaria de magnesio con respecto a un grupo de controles. Sin embargo, existen evidencias de las mayores pérdidas urinarias de magnesio como consecuencia de la práctica de ejercicio físico extenuante a largo plazo. Así las mujeres practicantes de balonmano y baloncesto presentaban mayores niveles urinarios de magnesio que el grupo control (Nuviala y cols., 1999). La explicación que se sugiere para explicar este hecho es que la reabsorción tubular de magnesio se reduce (Bohl y Volpe 2002). El aumento de la producción de ácido láctico, da lugar a una acidosis metabólica que causa

magnesuria, sugiriéndose el ácido láctico como causa de la disminución de la reabsorción tubular de magnesio. Estas hipótesis se basan en el hallazgo de la correlación existente entre los niveles urinarios de magnesio y los niveles de lactato en sangre a corto plazo tras un esfuerzo de alta intensidad (Deuster y cols., 1987).

### **1.3.1.2. Fósforo (P)**

#### **Funciones fisiológicas**

Además de la función plástica que posee el fosfato junto con el calcio en el organismo, constituyendo los cristales de hidroxapatita y formando parte estructural del esqueleto y de los dientes, este mineral desempeña muchas e importantes funciones en los tejidos blandos. Así, juega un papel importante en el metabolismo de los hidratos de carbono, contribuyendo a la absorción intestinal de la glucosa mediante el proceso de fosforilación, en el cual el fosfato se combina con la glucosa. Estimula la reabsorción tubular renal de glucosa mediante el mismo proceso. Se une a los lípidos constituyendo los fosfolípidos, que forman parte estructural de todas las membranas celulares.

El fósforo es necesario para multitud de reacciones en las que se requiere energía, siendo básico en la producción de moléculas energéticas como el ATP, fosfato de creatina y fosfoenolpirúvico. Forma parte del músculo e interviene en su metabolismo. Colabora en el transporte de los ácidos grasos, formando parte de los fosfolípidos plasmáticos. Constituye parte de los ácidos nucleicos, ADN y ARN, y de varios fosfátidos que intervienen en numerosos procesos biológicos, asimismo, se encuentra en el AMP cíclico, que actúa como un segundo mensajero intracelular, y en otros nucleótidos libres.

Este mineral contribuye al control del equilibrio ácido-base en la sangre, formando parte del tampón fosfato, e igualmente es importante su papel amortiguador en el líquido intracelular, pero especialmente en el líquido extracelular, en la luz de los túbulos renales, donde neutraliza los hidrogeniones excretados por la bomba renal de protones. Por otro lado, el fósforo forma parte del tejido nervioso, siendo indispensable para su adecuado funcionamiento, así como para el mantenimiento de la actividad intelectual y sexual.

## Contenido y localización en el organismo

El fósforo es el sexto mineral más abundante en el organismo (600-900g), representando el 0,8-1,1% del peso total del cuerpo. De su contenido corporal total, el 80% forma parte, junto con el calcio, de la estructura mineral del hueso y el diente; del resto, la mayoría se encuentra en los tejidos blandos y en baja proporción (1%), disuelto en el líquido extracelular. Al igual que ocurre con el calcio, en una situación de hipofosfatemia, el fosfato es cedido por el hueso, que actúa como reservorio de este mineral, aunque la regulación de su concentración en plasma es menos precisa que la del calcio.

En el organismo, la mayor parte del fósforo que no forma parte de los huesos y dientes aparece en forma de sales inorgánicas ( $\text{H}_2\text{PO}_4^-$  y  $\text{HPO}_4^{2-}$ ) y orgánicas. El fosfato inorgánico es más ionizable y difusible a través de las membranas que el orgánico. En el plasma, donde se puede encontrar unido a calcio, magnesio, sodio y proteínas, su concentración es de 3-4,5 mg/dL en los adultos, mientras que en los niños, ésta es algo mayor (4-7 mg/dL). En los tejidos blandos, el fósforo forma parte de fosfolípidos, nucleótidos, ácidos nucleicos, enzimas, etc. (Farré, 2006; Farré y Pons, 1999).

La bilis y el jugo pancreático, lo mismo que el jugo intestinal, contienen una considerable proporción de fósforo, y contribuyen a mantener el equilibrio entre la ingestión de fósforo y su excreción fecal (Pérez y cols., 2010).

## Absorción, metabolismo y excreción

La absorción del fosfato está estrechamente ligada a la del calcio, aunque al parecer, éste es absorbido más eficientemente que el calcio. Por término medio, se absorbe el 70% del fosfato total presente en una dieta mixta. La vitamina D aumenta su absorción por el intestino delgado. Aunque la capacidad de absorción del duodeno y del yeyuno sea más elevada, debido a la mayor longitud del íleon, la mayor parte del fósforo se absorbe en este tramo del intestino. Los fosfatos de sodio o de calcio son poco o nada asimilables, circunstancia que puede agravarse al tomar una dieta rica en calcio o en cloruro de magnesio.

Durante la infancia y la adolescencia, el balance de fósforo es positivo, al igual que para el calcio, permitiendo el incremento del tejido óseo. Como ya se ha indicado, ambos iones son indispensables para la formación, mantenimiento y mineralización del hueso. Las dosis elevadas de vitamina D, el hipertiroidismo, la ACTH, los glucocorticoides y los preparados sintéticos de cortisona pueden ocasionar

osteoporosis, porque destruyen la matriz orgánica y liberan fosfato desde el hueso. La vitamina D acelera la transferencia del fosfato inorgánico del tejido óseo. La excreción del fosfato se produce por vía renal y tracto gastrointestinal. El riñón mantiene una relación entre el fósforo excretado y el fósforo presente en el plasma. La hormona paratiroidea (PTH) moviliza el fosfato del hueso y aumenta su excreción por los túbulos renales. La vitamina D actúa en sentido contrario. Sin embargo, a dosis elevadas aumenta la pérdida de fosfato. La PTH bloquea la reabsorción del fosfato cuando éste aumenta en relación con la concentración de calcio en sangre. La absorción intestinal de los fosfatos está menos finamente regulada que la del calcio y presenta dos diferencias importantes con respecto a la de este elemento: a) la absorción neta es tres veces mayor en el caso del fósforo; b) el proceso de absorción pasiva, no saturable, tiene mayor importancia en el caso del fósforo; se ha demostrado que, en el intervalo normal de ingestas dietéticas de fósforo, la absorción es función lineal de su concentración en el lumen. Aunque cuando las ingestas son bajas, la acción de la vitamina D puede favorecer la absorción transcelular de fósforo. Aunque calcio y fósforo tienden a absorberse de forma paralela, los sistemas de transporte pueden bloquearse de forma independiente, lo que indicaría mecanismos de regulación distintos. No se ha identificado en el intestino una proteína de transporte específica para el fósforo, aunque la elevada actividad de la fosfatasa alcalina intestinal y su variación en la absorción de fósforo parecen indicar un posible papel de esta enzima en el transporte de dicho elemento. La eficacia de absorción de fósforo, junto con su amplia difusión en los alimentos, hace que las deficiencias de este elemento por ingesta inadecuada sean raras (Pérez y cols., 2010; Farré, 2006).

Debido a la amplia difusión del fósforo en la naturaleza se han estudiado menos los factores que pueden influir en la biodisponibilidad, aunque se estima que ésta es elevada tanto si el fósforo procede de fuentes orgánicas como inorgánicas, con algunas excepciones tales como los polifosfatos y los pirofosfatos utilizados en la industria alimentaria, o los fitatos, poco solubles en el tracto intestinal (Farré, 2006).

Un 10% del fósforo circula en sangre unido a proteínas y el resto en forma de fosfatos inorgánicos, cuatro quintas partes como anión divalente  $\text{HPO}_4^{2-}$  y un quinto como  $\text{H}_2\text{PO}_4^-$ , siendo el contenido de  $\text{PO}_4^{3-}$  extraordinariamente bajo. En consecuencia, alrededor del 90% del fósforo de la sangre es ultrafiltrable. No existe un mecanismo de control homeostático similar al del calcio para el fósforo plasmático, ni tampoco, caso de ser necesario, un mecanismo movilizador del fósforo del tejido óseo. Por ello, las concentraciones séricas de fósforo pueden sufrir importantes variaciones con la edad, dieta, el pH y la acción de distintas hormonas. No obstante, una concentración



adecuada de fósforo es crítica para el mantenimiento de la relación calcio/fósforo y por tanto para la mineralización (Farré, 2006).

El principal mecanismo de control de la fosforemia es el sistema renal. El riñón desempeña un importante papel en el mantenimiento de la fosforemia gracias a las variaciones en la reabsorción tubular. El fósforo sufre en el riñón filtración glomerular y reabsorción tubular. Aunque el 10% del fósforo sérico está unido a las proteínas, se considera que la concentración de fósforo en el filtrado glomerular es igual a la del suero, debido al efecto Donnan (equilibrio entre iones que pueden atravesar la membrana y los que no son capaces de hacerlo). Habitualmente se reabsorbe en la nefrona, principalmente en el túbulo proximal, un 85% de la carga filtrada, siendo este transporte dependiente del pH y de las concentraciones de sodio. La reabsorción se produce mediante un mecanismo activo y saturable, por lo que, cuando se alcanza la capacidad de transporte máxima, todo el exceso de fósforo filtrado se excreta por la orina. Si la concentración de fósforo tubular no agota la capacidad máxima de transporte, se reabsorbe prácticamente todo el fósforo y la excreción por la orina es baja. El principal regulador de la reabsorción es la parathormona (PTH) que actúa modificando el transporte máximo de fosfatos. La acción de otras hormonas, como la calcitonina y el calcitriol, tiene menor importancia. La hormona de crecimiento ejerce una gran influencia en el transporte máximo de fosfatos, por lo que en los niños esta hormona influye más que la PTH en el control renal del fósforo sérico (Farré, 2006).

La acidosis aumenta la excreción del fosfato diácido por los túbulos renales, mientras que la alcalosis induce la excreción tubular de fosfato monoácido. La excreción fecal de fosfato endógeno es estimulada por el aumento de la fosfatemia, que a su vez es ocasionado por la elevación de la concentración de la PTH (Pérez y Segura, 2003).

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

La regulación del fósforo en nuestro organismo está muy relacionada con la del calcio, por lo que se recomienda la ingestión de ambos minerales en una relación 1:1, es decir, unos 800 mg/día (considerando una biodisponibilidad estimada del 30%), excepto en los lactantes, en los que la proporción de fósforo debe ser más baja que la del calcio (Pérez y cols., 2010).

La ingesta diaria de fósforo, en EEUU se estima en 1500 y 1000 mg/día para hombres y mujeres respectivamente, sin incluir el fósforo que, según mencionamos, pueden aportar los aditivos alimentarios (NRC, 1991).

El fósforo se encuentra ampliamente difundido en la naturaleza en forma de fosfatos, tanto en el reino mineral como en el vegetal y el animal. Buenas fuentes de este mineral son carnes, pescados, leche y sus productos derivados, frutos secos, legumbres, cereales, etc. Además, son muy ricos en fósforo los alimentos procesados tecnológicamente, pues se les añaden diversos aditivos que contienen este mineral. Los fosfatos se utilizan abundantemente en especial en derivados cárnicos y en bebidas refrescantes, como aditivos alimenticios (Pérez y cols., 2010; Farré, 2006; Farré y Pons, 1999).

### **Evaluación del estado nutricional del fósforo**

El fósforo sérico es el indicador más frecuentemente utilizado para evaluar el estatus nutricional de fósforo, aunque su sensibilidad y especificidad son bajas. En su determinación es importante no utilizar muestras hemolizadas puesto que el contenido de fosfatos de los eritrocitos es mucho más alto que el del suero o del plasma. Los contenidos de fósforo sérico varían con la edad, siendo mayores en los niños (4,6 mg/dL) que en los adultos (3,5 mg/dL) (Farré, 2006; Harrison, 1984).

Los contenidos séricos de fósforo pueden utilizarse, conjuntamente con los de calcio, para confirmar la presencia de raquitismo en niños. Se ha detectado hipofosfatemia como efecto secundario de los trastornos de reabsorción de fosfato en el túbulo renal (Harrison, 1984).

### **Carencia: causas y efectos**

No suelen darse situaciones de carencia de fósforo. En realidad, el fósforo abunda en todos los alimentos, como ya se ha dicho, y se absorbe en el intestino en una proporción relativamente alta en comparación con la del calcio, salvo que existan problemas de regulación del fósforo en el organismo, son muy raras las situaciones carenciales de este mineral.

La hipofosfatemia aparece en algunas situaciones patológicas como en las afecciones intestinales con dificultad de absorción del fósforo (sprúe y enfermedad celiaca), en el hiperparatiroidismo primario, en los trastornos del balance calcio-fósforo por raquitismo y osteomalacia, en el hiperparatiroidismo por aumento de la excreción renal de fósforo, o bien por deficiente ingesta en la dieta. Los síntomas característicos de la hipofosfatemia son debilidad muscular, alteraciones óseas, raquitismo y osteomalacia (Farré, 2006).

La deficiencia de fósforo además da lugar a pérdidas de la masa ósea y a la presencia de bajos contenidos intracelulares de fosfoglicerato y otros ésteres de fosfato ricos en energía, alteración del aporte de oxígeno, fallos en la contractibilidad muscular, debilidad muscular grave y fallos cardíacos y respiratorios (Gibson, 1990).

### **Exceso: causas y efectos**

La hiperfosfatemia no se suele dar por ingestión excesiva en individuos sanos, pero si en ciertas enfermedades como insuficiencia renal, hipoparatiroidismo, glomerulonefritis aguda y crónica, en casos de crecimiento excesivo de los huesos, como sucede en los niños de bajo peso al nacer y en los acromegálicos, y también aparece tras la administración demasiado rápida por vía endovenosa de fosfato. El exceso de fósforo es responsable de síntomas fundamentalmente musculares, como la tetania (Pérez y cols., 2010).

### **Toxicidad**

En diversas especies animales se ha demostrado que un exceso de fósforo, que dé lugar a una relación calcio/fósforo inferior a 0,5, reduce la calcemia, provocando un hiperparatiroidismo secundario, con reabsorción y pérdida de masa ósea, pero los aportes de fósforo de las dietas habituales no resultan perjudiciales en personas que tienen una ingesta adecuada de calcio y vitamina D (Farré, 2006; NRC, 1991).

### **Fósforo y ejercicio físico**

Aunque la deficiencia de fosfato puede ocasionar diversos problemas de salud, como osteoporosis, apenas encontramos estudios sobre el suplemento con fosfato en el ámbito de la salud, debido a que los casos de deficiencia son muy raros. Pero por otro lado, sí que se ha prestado atención al uso de suplementos de sales de fosfato como posible ayuda ergogénica para el rendimiento deportivo.

Parece ser que el suplemento con sales de fosfato incrementa los niveles de 2,3-DPG (difosfoglicerato) (Bremner y cols., 2002). La cantidad de lactato producida en una carga estándar de ejercicio disminuyó, lo que indica un transporte de oxígeno más eficiente a los músculos.

## **1.3.2. Elementos traza esenciales.**

A continuación nos centraremos en los elementos traza esenciales, dentro de los cuales hablaremos de aquellos elementos traza que poseen probadas funciones de

esencialidad, de entre los que destacamos cobalto, cromo, cobre, manganeso, molibdeno, níquel, selenio y zinc. Hablaremos también de aquellos elementos traza, incluidos entre los esenciales, de los que se desconoce el mecanismo de acción. Entre ellos: arsénico, boro, litio, estaño y vanadio.

### **1.3.2.1. Con probadas funciones de esencialidad: *cobalto, cromo, cobre, manganeso, molibdeno, níquel, selenio y zinc.***

#### **1.3.2.1.1. Cobalto (Co)**

Su nombre deriva del término “Kobold” que significa “gnomo” o demonio de la tierra, que según los mineros se divertía perturbando obras, ocasionándoles todo tipo de molestias (Babor e Ibarz, 1970).

El cobalto, en la corteza terrestre, está muy concentrado en las rocas máficas, hasta 200 mg/kg, en comparación con su contenido en ácido en las rocas ígneas (1-15 mg/kg), y su abundancia en la corteza continental superior (12 mg/kg). También es probable que se concentre en las pizarras negras. Como revela el carácter siderófilo del cobalto, es posible que se forme con minerales como azufre, arsénico y selenio.

#### **Funciones fisiológicas**

El cobalto es esencial para los seres humanos y para la mayoría de los animales, como componente de la vitamina B<sub>12</sub> (cobalamina), molécula compleja que consta de un anillo de corrina con un átomo de cobalto en el centro, unido a los nitrógenos de las moléculas de pirrol de la corrina (Melo y Cuamatzi, 2007). En su forma de metal inorgánico, el cobalto es requerido para la síntesis de la vitamina B<sub>12</sub> de bacterias en rumiantes. El cobalto es necesario para la eritropoyesis en los rumiantes; es un microelemento que coadyuva en la síntesis de la vitamina B<sub>12</sub> e interviene en el mantenimiento de la flora rumial. Aunque el cobalto inorgánico está presente en órganos y fluidos del organismo, son desconocidas otras funciones fisiológicas. El cobalto parece estar obligado por algunas proteínas a sustituir otros cationes divalentes (por ejemplo zinc y manganeso) en algunas enzimas, sin ningún efecto comprobado. Algunos compuestos orgánicos de cobalto están aparentemente involucrados en los procesos de estabilización de la estructura del ADN (Munno y cols., 1996).

Las funciones en nutrición humana de este mineral son las de la vitamina B<sub>12</sub>, esencial en todas las células, pero en especial en las del tracto gastrointestinal, el sistema nervioso, la médula ósea y como coenzima para la síntesis del ADN. Cuando no se sintetiza ADN, los eritroblastos no se dividen sino que aumentan de tamaño, formando megaloblastos que se liberan a la circulación. Recientemente se ha encontrado que el cobalto es necesario para la síntesis de las hormonas tiroideas (Melo y Cuamatzi, 2007).

## Contenido y localización en el organismo

El cobalto es un metal de transición relativamente raro, con propiedades magnéticas, encontrándose en un 0,001% en la litosfera y en mínimas cantidades en los animales. Tiene varios estados de oxidación, pero solamente el Co<sup>2+</sup> y el Co<sup>3+</sup> tienen una importancia práctica.

Dependiendo de la especie considerada, el cobalto tiene múltiples aplicaciones industriales, incluyendo la producción de aleaciones y metal duro, además, podría contener pequeñas cantidades de cromo, niobio, molibdeno, titanio, Tántalo (de Boeck y cols., 2003). También es utilizado en el pulido de diamantes, agentes secantes, pigmentos y catalizadores. La inhalación y contacto con la piel son las principales vías de exposición.

El cobalto se presenta en todos los tejidos de mamíferos y su contenido varía de 5,5 a 230 µg/kg, con el valor más alto en el hígado y el más bajo en el cerebro (Jørgensen, 2000). El contenido medio de Co en los tejidos humanos blandos se ha estimado en <20 µg/kg (Li, 2000). Según los datos presentados por la ATSDR (2002), las concentraciones medias de cobalto en algunos tejidos de la población no expuesta, de varios países son (expresados en µg/kg): hígado, 17-120; riñones, 12; músculo pectoral, 16; uñas, 40-170 y pelo, 20-180. La media de las concentraciones de este elemento en los fluidos humanos se da (en µg/L) como sigue: sangre, 0,39; suero, 0,21; leche, 0,27 y orina, 0,57 (Reimann y Caritat, 1998). Concentraciones algo diferentes indica Schrauzer (2004) para humanos no expuestos a este elemento: sangre, 0,09; suero, 0,11 y orina 0,25 (en µg/L). Mientras, los trabajadores del metal duro pueden contener niveles mucho mayores de cobalto, hasta 245 µg/L en sangre y hasta 303 µg/L en orina. La vida media biológica del Co<sup>60</sup> en el organismo es de 9,5 días aproximadamente (Zhang y cols., 2002).

## **Absorción, metabolismo y excreción**

El cobalto se absorbe en el organismo humano de 5 a 45%, dependiendo de los alimentos ingeridos y de la forma química del elemento en la dieta. El cuerpo tiene aproximadamente 1mg de este mineral y la quinta parte se encuentra almacenado en el hígado, alrededor del 40% se concentra en los músculos y un 14% en los huesos (Melo y Cuamatzi, 2007).

El cobalto que no sea administrado en forma de vitamina B<sub>12</sub> no se utiliza en el organismo; por el contrario, se elimina rápidamente por heces y orina. Las sales de cobalto también ejercen un efecto competitivo en la absorción de hierro y manganeso, por ello se aconseja que la suplementación de sales de cobalto se haga en forma de vitamina para evitar los problemas señalados.

## **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

El contenido de cobalto en los alimentos es muy variable, dependiendo del tipo del suelo, localización, climatología y meteorología. El cobalto se encuentra en los higos y hortalizas verdes. La vitamina B<sub>12</sub> se encuentra en carnes, hígado, mariscos y aves. El aporte de este mineral y de vitamina B<sub>12</sub> en la dieta son suficientes para cubrir los requerimientos, ya que no hay recomendaciones de ingesta establecidas hasta la fecha (Melo y Cuamatzi, 2007).

La ingesta humana de cobalto a través de la dieta varía de 5 a 40 µg/día, y se da a través de alimentos como hígado y productos cárnicos. La mayoría de Co se ingiere en forma inorgánica, mientras que la ingesta de cobalto a través de la vitamina B<sub>12</sub> se realiza en una fracción muy pequeña. Solo una pequeña cantidad de cobalto se inhala a través de aire (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

El caso de uso de implantes puede resultar un fuente significativa de exposición a cobalto, como es el caso de paciente con artroplastia de cadera, los cuales muestran un aumento significativo de los niveles de este elemento en la orina (hasta 3,8 µg/L) (ATSDR, 2002)

No existen datos muy concretos respecto a la justificación de suplementación de cobalto en la dieta de los humanos, pero este mineral es absolutamente necesario,

para formar la vitamina B<sub>12</sub>. Los rumiantes sí necesitan las sales de cobalto en la dieta; en caso de que no figure aparecerá el síndrome de Sequeira.

### **Evaluación del estado nutricional del cobalto**

La absorción de la vitamina B<sub>12</sub> transcurre por un mecanismo complejo; la acidez gástrica hidroliza el enlace que une la vitamina con las proteínas de la dieta. La formación del complejo B<sub>12</sub>-factor intrínseco, facilita la unión de la vitamina al borde en cepillo de la membrana del enterocito, posteriormente, es absorbido en el interior de éste, siendo transportada por último al torrente circulatorio. Se calcula que el individuo adulto, aproximadamente, 1,5 mg de vitamina B<sub>12</sub> se unen al factor intrínseco y se absorben cada día mediante este mecanismo. El grado de absorción varía durante el día, integrándose en el ritmo circadiano de la función intestinal (Markiewicz y cols., 1981). Una vez en la sangre, la cobalamina se combina con tres tipos de proteínas.

La cantidad corporal total de vitamina en sujetos normales oscila entre 1-10 mg, encontrándose almacenado en el hígado el 50-90%. Independientemente de la cantidad acumulada en el organismo, se pierde de forma irreversible 0,1-0,2 a través de la secreción biliar, aunque la mayor parte de la vitamina B<sub>12</sub> excretada por vía biliar se absorbe por el intestino.

Las situaciones de deficiencias se instauran asociadas según Herrero y cols. (1998) con:

- Carencia de vitamina en la dieta, especialmente en alcohólicos y vegetarianos.
- Problemas de absorción, que pueden ser genéticos o de otro orden, con ausencia de factor intrínseco o alteraciones en el íleon.
- Biodisponibilidad alterada por presencia de antagonista de la vitamina en la dieta o defecto congénito de enzimas.
- Situaciones que cursen con excreción incrementada, como las hepatopatías.
- Requerimientos aumentados, como embarazo, hipertiroidismo, activación de la hematopoyesis y la parasitosis.

El cobalto se absorbe en el duodeno por medio de un transporte específico; como la vitamina B<sub>12</sub> es suficiente para cubrir las demandas corporales del elemento, aunque la mayor parte de éste no se absorbe como tal. El contenido total en un adulto es aproximadamente de 1,1 mg. Correspondiente 1/10 de éste a la forma orgánica. El transportador plasmático del cobalto es la albúmina, que se encarga de su distribución en los diferentes órganos.

Actualmente, y esto parece lo más significativo, se sabe que el cobalto inorgánico es un estimulante no específico de la eritropoyesis. Tras la administración de sales de cobalto no sólo se libera eritropoyetina, sino también bradicinina, agente vasodilatador con efecto hipotensor (Smith y Contrera, 1974). En este sentido, en 1940, se descubrió que la administración de sales de cobalto provocaba vasodilatación y aumento del riego sanguíneo. Los habitantes de las zonas pobres en yodo y cobalto presentan alteraciones endémicas del funcionalismo tiroideo, que no sólo dependen del bajo contenido en estos elementos, sino de la relación de ellos con el medio ambiente.

La toxicidad del cobalto inorgánico se acentúa asociada al consumo de alcohol en individuos deficientes en tiamina o en situaciones de malnutrición proteica, circunstancia que suele reunir el sujeto alcohólico. En 1978, se constató el hecho de que muchos bebedores de cerveza murieron por el efecto del metal, ya que éste se utilizaba como agente espumante de dicha bebida alcohólica (Venugopal y Luckey, 1978). La utilización terapéutica de cobalto con fines eritropoyéticos ha de utilizarse con especial cuidado.

### **Carencia: causas y efectos**

La deficiencia de cobalto se puede dar en pacientes con anemia y anorexia. Los pacientes anémicos muestran un aumento de las necesidades de cobalto. Las personas que estén sometidas a una dieta vegetariana estricta serán más propensas a manifestar deficiencias de cobalto (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007).

### **Exceso: causas y efectos**

El cobalto, como comentábamos con anterioridad, se une presumiblemente a ferroproteínas de transporte y está implicado en la formación de la hemoglobina. La ingestión excesiva de Co puede causar policitemia (aumento de glóbulos rojos, también conocida como plétora o eritrocitosis), cardiomiopatía, hipotiroidismo, insuficiencia del páncreas, hiperplasia de la médula ósea, y algunos tipos de cáncer (Plumlee y Ziegel 2003). Las sales de cobalto, además son inhibidoras de la insulina, aunque estimulan la acción del glucagón y eritropoyetina (Llera y cols., 2000).



## **Toxicidad**

La exposición al cobalto en la industria de metales no ferrosos se produce principalmente por la piel y cuando el cobalto está en suspensión en el aire. El polvo de cobalto puede causar dermatitis. Su utilización en la industria de metales duros ha provocado fibrosis pulmonares (enfermedad de los metales duros).

La vigilancia de la salud incluye un reconocimiento previo al empleo, anterior y existente. Debería preverse un seguimiento periódico para los trabajadores que están expuestos a más riesgos (OIT, 2003).

Los síntomas conocidos en situaciones de toxicidad aguda son: náuseas, vómitos, diarrea, parálisis, hipotensión, temperatura corporal baja, e incluso la muerte. Cuando la toxicidad muestra carácter crónico son: disfunción tiroidea, mixedema, bocio, fallo cardíaco congestivo, policitemia, efusión pericárdica y lesión en células del páncreas entre otras.

## **Relación con la actividad física y la salud humana**

Actualmente, y esta parece la relación más significativa con la actividad física, se sabe que el cobalto inorgánico es un estimulante no específico de la eritropoyesis. Tras la administración de sales de cobalto, no sólo se libera eritropoyetina, sino, como veíamos anteriormente, también bradiginina, agente vasodilatador con efecto hipotensor (Smith y Contrera, 1974).

Este elemento podría resultar muy importante en la adaptación al entrenamiento de un deportista de resistencia, debido a la eritropoyesis. Dada la importancia del cobalto en la eritropoyesis, Lippi y cols., (2005) sugieren que existiría la posibilidad de utilizar cloruro de cobalto para aumentar el rendimiento atlético, dándose además la circunstancia de que este elemento no figura en listas de sustancias prohibidas de la Agencia Mundial Antidopaje, no obstante, advierten del riesgo nefro, cardio y hepatotóxico que su uso conlleva.

### 1.3.2.1.2. Cromo (Cr)

Aunque el cromo se acepta como esencial nutricionalmente para los animales y los seres humanos, una comprensión del mecanismo de su acción biológica y la cantidad de cromo necesarios para la salud y la función óptima sigue siendo difícil de alcanzar. El cromo, aparentemente potencia la acción de la insulina en la utilización de glucosa y anabolismo de proteínas (Mertz, 1998). Debido a que no hay suficientes medidas bioquímicas apropiadas del estado nutricional y contenido de cromo, así como su biodisponibilidad en los alimentos, hay, desgraciadamente, escasez de información que describa a quién podría beneficiar el aumento de cromo en la dieta. Estos factores mantienen el continuo interés en la función o funciones del cromo en la salud, funciones biológicas y validez de los beneficios postulados en cuanto a la suplementación con cromo.

Algunas cuestiones prácticas dificultan el avance en el conocimiento de la aplicación nutricional del cromo. Las determinaciones analíticas de la presencia de cromo en alimentos, bebidas, fluidos corporales y tejidos, son arduas, dado que el cromo se encuentra en concentraciones muy pequeñas. Asimismo, la distribución de cromo en la naturaleza es tan generalizada que contribuye a la aprehensión en cuanto a posibles contaminaciones con cromo. Debido a que el problema de contaminación con cromo no fue reconocido hasta 1978 (Guthrie, y cols., 1978), se citan en la bibliografía valores falsamente elevados de contenido de cromo de los alimentos y muestras biológicas. Es necesaria mucha precaución en los rigurosos procedimientos analíticos para la determinación precisa de cromo en las muestras biológicas y de otro tipo (Veillon, 1986; Versieck, 1985).

Los estudios controlados para determinar la biodisponibilidad de cromo y los efectos de la ingesta dietética graduadas de cromo se ven obstaculizados por la falta de datos sobre el contenido de cromo en los componentes de piensos y alimentos individuales. Además, las medidas bioquímicas y funcionales sensibles y específicas que responden a la ingesta gradual de cromo son también insuficientes. Estas limitaciones, como las diferencias en los diseños experimentales, contribuyen a la falta de consenso en los resultados obtenidos de los efectos bioquímicos, funcionales y estructurales de suplementos de cromo en animales y seres humanos.

A pesar de estos impedimentos, se están acumulando evidencias a cerca de la esencialidad del cromo en la acción de la insulina, en particular en la homeostasis de la glucosa. Los hallazgos que indican que la suplementación con cromo promueve

cambios favorables en la composición corporal en el ganado y los seres humanos son equívocos.

### **Funciones fisiológicas**

El cromo es un elemento traza esencial que potencia la acción de la insulina e influye en el metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos y de las proteínas (Hernández y Sastre, 1999).

Su función o mecanismo de acción bioquímica no ha sido definido y se ha sugerido que su forma activa es un complejo de cromo, ácido nicotínico y los aminoácidos glicina, cisteína y ácido glutamínico. Este complejo, denominado factor de tolerancia a la glucosa, probablemente afecta la interacción de la insulina con el receptor (WHO, 1996).

Las manifestaciones clínicas atribuidas al déficit de cromo incluyen intolerancia a la glucosa, hiperglucemia, resistencia relativa a la insulina, neuropatía periférica y encefalopatía metabólica. Se han observado únicamente en pacientes sometidos durante largos periodos a nutrición parenteral. Se han descrito cuadros marginales de carencia en algunas poblaciones, y se expresan por disminución de la tolerancia a la glucosa que mejora con la administración de cromo.

No existe ninguna prueba bioquímica que refleje el estatus del cromo en el organismo, ya que la concentración en los tejidos es de 10 a 150 veces la de la sangre, y los depósitos no están en equilibrio con la concentración sanguínea. Las determinaciones en cabello y orina tampoco dan resultados que sean útiles en la clínica. La medida de la concentración en plasma o en orina, mediante espectrofotometría de absorción atómica, es útil para valorar las situaciones de ingesta excesiva pero no para detectar deficiencias (Gibson, 1990).

### **Contenido y localización en el organismo**

El contenido de cromo en los tejidos de mamíferos varía entre 30 y 290 mg/kg, siendo el más alto en la piel y el más bajo en el corazón y el hígado (Jørgensen 2000). Sus concentraciones en tejidos blandos de los seres humanos varían de 5 a 500 mg/kg, en los músculos y los pulmones, respectivamente (Li 2000). Se han obtenido valores de cromo de 0,01-0,17 µg/L en el suero, 0,24-1,8 µg/L en orina, y 234 µg/kg en el pelo (ATSDR 2002). En trabajadores expuestos a Cr<sup>6+</sup> el nivel medio de cromo en los fluidos corporales totales aumenta significativamente. Las cantidades de cromo en

muchos órganos humanos tienden a disminuir con el envejecimiento, especialmente en el hígado, mientras que su concentración en los pulmones es probable que aumente con la edad.

El cromo en la leche humana es especialmente variable, con un rango de 0,4-80 µg/L. Esto puede estar relacionado tanto con los diferentes hábitos alimentarios, así como con factores genéticos (Stoecker, 2004).

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

Aunque el cromo existe en la naturaleza en los estados de oxidación desde  $\text{Cr}^{-2}$  a  $\text{Cr}^{+6}$ , las formas predominantes son el  $\text{Cr}^{+3}$  y  $\text{Cr}^{+6}$ . Unido a oxígeno,  $\text{Cr}^{+6}$  es un fuerte agente oxidante que se reduce fácilmente a  $\text{Cr}^{+3}$  en un ambiente ácido, como el estómago. El estado de oxidación más estable es  $\text{Cr}^{+3}$ , ostensiblemente la forma predominante en los sistemas biológicos. En soluciones acuosas, los complejos  $\text{Cr}^{+3}$  se caracterizan por su inercia cinética relativa, lo que sugiere que en las tasas rápidas de intercambio son necesarios. Tales complejos de cromo son relativamente inertes, sin embargo, muchos funcionan como componentes estructurales que se unen a receptores específicos para facilitar la catálisis enzimática o mantener estructuras terciarias de las proteínas o los ácidos nucleicos (Mackenzie y cols., 1959).

Se estima como inocua la ingesta diaria de 50-200 µg de cromo para adultos (NRC, 1989). La ingesta de cromo en Estados Unidos y los países más industrializados generalmente no logra la cantidad adecuada y segura recomendada a diario. Estudios de ingesta realizados en estos países muestran ingestas medias diarias de cromo en torno a 25 µg para las mujeres y 33 µg para los hombres (Anderson y Kozlovsky, 1985). Se han obtenido consumos inferiores a 50 µg/día en adultos que viven en el Reino Unido, Finlandia, Canadá y Nueva Zelanda (Anderson, 1987). Las carnes procesadas, productos de grano entero, cereales de salvado, las judías verdes, el brócoli y las especias tienen una alta concentración de cromo (Anderson y cols., 1992). Los alimentos ricos en azúcares simples, como la fructosa que se encuentra en los refrescos y la sacarosa o azúcar de mesa, no sólo son bajos en contenido de cromo, sino que además promueven la pérdida del mismo (Kozlovsky, 1986). Al parecer, una ingesta de cromo menor a 50 µg es adecuada en dietas altas en frutas, verduras, granos enteros y baja en azúcares simples (Offenbacher, 1994).

Las fuentes principales de la dieta cromo son las verduras, cereales integrales y frutos secos, los cereales, seguido de las yemas de huevo, levadura de cerveza, hígado y mariscos (Stoecker, 2004).

### **Absorción, metabolismo y excreción**

La especiación del cromo afecta a su absorción. El  $\text{Cr}^{+6}$  se absorbe más fácilmente que el  $\text{Cr}^{+3}$  el contenido de  $^{51}\text{Cr}$  en sangre es de tres a cinco veces mayor cuando el isótopo se alimenta de  $\text{Cr}^{+6}$ , más que de  $\text{Cr}^{+3}$  (Mackenzie, 1959). La absorción del  $\text{Cr}^{+3}$  inorgánico varía inversamente con la ingesta dietética. Los seres humanos que se alimentan con 10  $\mu\text{g}$  de cromo al día, pueden absorber aproximadamente un 2% (Anderson y Kozlovsky, 1985). El porcentaje de cromo que se absorbe de la dieta disminuye a medida que aumenta su contenido a 40  $\mu\text{g}/\text{día}$ , donde el punto de absorción se estabiliza en 0,5% (Anderson y Kozlovsky, 1985; Bunker y cols., 1984). Con un consumo dietético de 40-240  $\mu\text{g}/\text{día}$ , la absorción de cromo es relativamente constante 0,4%. Así, la absorción de cromo es generalmente baja, en torno a 0,4-2%.

### **Carencias y excesos: causas y efectos**

El cromo es un micronutriente esencial para el metabolismo normal de los seres humanos y animales. Se ha informado de controlar el metabolismo de la glucosa y los lípidos. Es una parte del factor de tolerancia a la glucosa (GTF) y parece afectar a algunas de las enzimas que regulan la síntesis de colesterol. Se han observado efectos beneficiosos del cromo en fracciones de colesterol y la relación de LDL y HDL (lipoproteínas de baja densidad y alta).

Aunque la deficiencia grave de Cr es rara, la deficiencia marginal Cr es relativamente común y resulta en: el aumento de los niveles de colesterol, niveles altos de azúcar en la sangre, disfunción coronaria, algunos cambios en la aorta y anomalías de la estimulación de los nervios de las extremidades. Sin embargo,  $\text{Cr}^{6+}$  también ejerce efectos tóxicos y de cualquier exposición (oral, dérmica y por inhalación) al aumento de las concentraciones de Cr puede ser perjudicial (ATSDR, 2002). Mecanismos de Carcinogénesis inducida por  $\text{Cr}^{6+}$  han sido ampliamente investigados (Stoecker 2004; Anderson 1997; Klein 1996). Las dosis excesivas de cromo pueden provocar insuficiencia hepática y renal, anemia, alteración muscular y alteraciones en la coagulación sanguínea. Cuando se inhala un exceso de compuestos de cromo, se pueden desarrollar cáncer de pulmón, estómago y posiblemente nasal (ATSDR 2002).

También alergia cutánea y el asma puede ocurrir bajo la exposición a compuestos de cromo.

## **Toxicidad**

Los efectos tóxicos en los seres humanos y los límites de exposición profesional (LEP) para  $\text{Cr}^{6+}$  han sido reportados por la Cruz y cols. (1997). Cuando los compuestos de cromo en el aire son poco solubles al límite de exposición de  $50 \text{ mg/m}^3$  puede ser suficiente, sin embargo, para una protección segura TWA (promedio ponderado de tiempo) se han establecido límites a  $10\text{-}25 \text{ mg/m}^3$ . Estos autores presentaron la evaluación cuantitativa del riesgo para el cáncer de pulmón relacionado con la exposición ocupacional durante la vida laboral y han declarado que la mortalidad por cáncer de pulmón es aparentemente influenciados por la exposición acumulada.

Se ha propuesto el suplemento dietético de picolinato de cromo. Se ha encontrado que el ácido ascórbico (vitamina C) y la glutatión peroxidasa puede reducir de  $\text{Cr}^{6+}$  a  $\text{Cr}^{3+}$  y por lo tanto puede reducir los efectos tóxicos del exceso de  $\text{Cr}^{6+}$ . Varios estudios orales no mostraron signos de toxicidad tras la administración de  $70\text{-}100 \text{ }\mu\text{g/kg}$  de  $\text{Cr}^{6+}$  en agua potable o alimentos (Cross y cols., 1997). En los EE.UU., la ingesta dietética diaria de cromo para los adultos varía en el intervalo de  $25\text{-}224 \text{ }\mu\text{g}$ , con un valor medio de  $75 \text{ }\mu\text{g/día}$  (ATSDR, 2002).

El límite reglamentario de cromo en el agua potable es de  $0,05 \text{ }\mu\text{g/L}$ , para el consumo de la dieta es  $3 \text{ }\mu\text{g/kg/día}$ , y en el aire es de  $0,5$  a  $500 \text{ }\mu\text{g/m}^3$ , dependiendo de las especies de cromo, compuestos y tiempo de exposición (ATSDR, 2002).

## **Relación del cromo con la actividad física y la salud humana**

El cromo es un oligoelemento esencial presente en muchos alimentos que sirve como cofactor en el metabolismo de los hidratos de carbono, grasas y proteínas. Aunque no están claros los mecanismos precisos de la acción del cromo, parece ser que potencia la acción de la insulina. También se sabe que muchos adultos tienen una ingesta deficiente de cromo y que el ejercicio aumenta la pérdida de cromo. Debido al bajo índice de absorción gastrointestinal de cromo, los fabricantes lo combinan con picolinato para aumentar su absorción y biodisponibilidad (Evans, 1989).

La suplementación con picolinato de cromo supuestamente aumenta la síntesis de glucógeno, mejora la tolerancia a la glucosa y los perfiles lipídicos, y aumenta la

incorporación de aminoácidos a los músculos (Armsey y Green, 1997). Se afirma que su principal resultado ergogénico es el aumento de la masa magra y la reducción de la masa grasa. Los primeros estudios respaldaban este efecto similar al de los esteroides anabólicos por parte de la suplementación con cromo; sin embargo, estudios más recientes no han registrado ningún cambio en la masa magra y masa grasa, ni aumentos adicionales de la fuerza por encima de otros grupos que no tomaban suplementación en este elemento (Wilmore y Costill, 2007).

### **1.3.2.1.3. Cobre (Cu)**

El cobre deriva su nombre del vocablo latino cuprum, derivado de Cyprum, nombre latino de la isla de Chipre.

La potencial esencialidad de este elemento fue reconocido por Hart y cols., (1928) cuando demostraron que un déficit de cobre provocaba anemia en los roedores, este metal era esencial para la eritropoyesis en ratas alimentadas exclusivamente con una dieta basada en leche. La anemia se corrigió cuando se agregaron cenizas de origen animal o vegetal que contenían cobre, a la dieta. Una carencia en el aporte se traducía asimismo en anomalías del tejido conjuntivo, una susceptibilidad mayor a los estados infecciosos e inflamatorios. Hallazgos similares en humanos establecieron las bases para la esencialidad del metal.

#### **Funciones fisiológicas**

Es un mineral esencial cuya función principal está muy cerca con la función del hierro. En su conjunto estudios realizados en humanos han establecido que el cobre es requerido para el crecimiento, los mecanismos de defensa, mineralización ósea, maduración de glóbulos rojos y blancos, transporte de hierro, metabolismo de la glucosa y desarrollo cerebral. Organismos tan diversos como levaduras y mamíferos componen los mecanismos necesarios en la regulación del metabolismo del cobre, evitando el exceso y déficit dentro de un rango bastante amplio de ingesta. Esto asegura, así, una correcta función de las enzimas y proteínas.

Los estudios de las bases bioquímicas de la esencialidad del cobre han mostrado que un importante número de proteínas muestra una actividad óxidoreductasa que depende de la presencia del cobre. Forma parte de diversas oxigenasas, tanto intra como extracelulares, entre las que cabe destacar la citocromo oxidasa, el componente terminal de la cadena transportadora de electrones de la membrana interna de la

mitocondria de todas las células de los mamíferos. Otras proteínas que también contienen cobre en sus estructuras son la superóxido dismutasa citosólica (SOD), que además contiene zinc, implicada en el metabolismo y eliminación de los potencialmente perjudiciales aniones superóxido, y la ceruloplasmina, proteína que aloja la mayor cantidad de cobre extracelular (plasmático y del líquido intersticial); la ceruloplasmina ejerce una cierta actividad oxidasa, muy débil e inespecífica, pero que puede tener importancia en los procesos de transferencia de hierro contenido en los depósitos celulares (sobre todo en la ferritina del tejido hepático) a la molécula de transferrina, la cual transporta hierro a la médula ósea y a otros lugares del organismo, se ha postulado que la ceruloplasmina interviene en la oxidación del  $Fe^{2+}$  (presente en los depósitos de ferritina) a  $Fe^{3+}$ , con lo que el catión, en su forma más oxidada, puede ahora unirse a la molécula de transferrina.

Las funciones del cobre son muy diversas y se desarrollan a diferentes niveles. Así, actúa a nivel de la síntesis de la hemoglobina, permite la utilización del hierro por parte de la hemoglobina y actúa sobre el hemo frente a otros metales como el plomo (Langauer-Lewowicka y Kazibutowska, 1991). También interviene en el desarrollo del tejido conjuntivo.

En los seres humanos se distribuye en todo el cuerpo y participa en una serie de cambios fisiológicos y procesos del sistema nervioso central, al igual que en funciones, del tejido conectivo y el desarrollo de los vasos sanguíneos, pigmentación, desintoxicación de las especies reactivas de oxígeno, sinaptogénesis y las funciones mitocondriales.

La biología celular de los iones del metal es cada vez más importante en la medicina, como lo demuestra un gran número de proteínas que se implican en las enfermedades relacionadas con la homeostasis de iones metálicos. Se han analizado algunas vías de participación de los iones del cobre y las metaloproteínas de la membrana como ATPasas y permeasas, entrega de iones de cobre a la proteína final, con el objetivo de modular la homeostasis de cobre en las bacterias y eucariotas.

En el estudio que realizan Banci y cols. (2010) sobre la distribución celular del cobre, se señala que será necesario el trabajo de investigación sobre estas ATPasas, dirigidos a conocer la interacción entre las señales inherentes moleculares, como los eventos de fosforilación de la ATPasa, las interacciones moleculares que rigen su actividad enzimática y el tráfico intracelular en respuesta a una serie de estímulos fisiológicos.



## **Contenido y localización en el organismo**

En términos de valores medios, el ser humano adulto contiene, del orden de 50-80 mg de cobre total en su organismo, y por tanto, su concentración corporal es notablemente inferior a la del hierro o zinc.

El contenido corporal del cobre en condiciones normales está posiblemente regulado por mecanismos homeostáticos; sin embargo, es también posible que tales mecanismos sean insuficientes en situaciones carenciales del catión, o en caso de padecer determinadas enfermedades, por otra parte en caso de consumo excesivo de cobre, el organismo tiene capacidad para almacenar sólo pequeñas cantidades del elemento. Desde el punto de vista de la masa corporal, se puede considerar que el hígado, tejido muscular y sangre, albergan la mayor cantidad de cobre del organismo, aunque, desde luego, pueden encontrarse cantidades más reducidas del elemento en otras células y tejidos.

## **Absorción, metabolismo y excreción**

El cobre isotópico administrado por vía oral aparece rápidamente en el plasma, lo que hace pensar que debe existir un lugar de absorción rápida a nivel intestinal, apareciendo el máximo de absorción entre los 90 y 150 minutos (Cousins, 1985; Gutteridge, 1981). La mayor parte del cobre absorbido atraviesa la pared intestinal y es captado por la albúmina durante las primeras horas de su administración. En la primera fase del transporte del cobre, interviene también la transcupreína. Se trata de una proteína de alto peso molecular, menos abundante que la albúmina (Weiss y Linder, 1995; Barrow y Tanner, 1988; Lau y Sarkar, 1984), pero que tiene una elevada afinidad por el cobre y se la considera responsable del transporte del 15% del cobre absorbido.

En la sangre el cobre se distribuye principalmente entre eritrocitos y el plasma. Alrededor de un 60% del cobre eritrocitario se encuentra en la superóxido dismutasa, estando el 40% remanente unido laxamente a otras proteínas y aminoácidos (Iskandar y cols, 2005). La parte mayoritaria del cobre contenido en el plasma, se encuentra unido a la ceruplasmina, mientras que la fracción de cobre no unido a la ceruplasmina es inferior al 10% (Gubler y cols., 1953).

El hígado es el principal órgano que recibe el cobre absorbido y el lugar principal de excreción. Permite la acumulación de concentraciones elevadas cuando la ingestión es excesiva, de forma que puede acumularse cobre en este órgano durante largos

períodos de tiempo. El hígado juega un papel fundamental en el control del metabolismo de este mineral. El tejido hepático remueve el cobre desde la circulación, atrapándolo en proteínas quelantes de este mineral, las cuales lo transfieren a cuproenzimas y a la ceruloplasmina. El cobre es devuelto a la circulación extrahepática unido principalmente a la ceruloplasmina. Una proporción del mismo es almacenada en el hígado unido a metaloenzimas, superóxido dismutasa citosólica y otras proteínas ligantes. El exceso es excretado en la bilis.

Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 4-30 µg/L (Heitland y Köster, 2006). La concentración de cobre en sangre completa varía entre 0,8-1,6 mg/L y curiosamente es más alta en mujeres que en hombres (Kabata-Pendias y Pendias, 1999).

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

El cobre está ampliamente distribuido en los alimentos y su contenido es alto en mariscos, carnes, nueces, judías, productos de grano entero. Una taza de cereal de grano entero contiene casi 8% del valor diario, o 18% del RDA del adulto. El cobre también se puede encontrar en el agua potable, particularmente el agua blanda, que viene en tuberías de cobre. Alrededor de 30 a 40% del cobre es absorbido, pero este porcentaje puede aumentar según las reservas corporales del cobre (Williams, 2005).

La biodisponibilidad del cobre en la dieta es muy alta (Linder, 1995), aunque existen factores que modifican su absorción, como la presencia de los elementos traza zinc y hierro.

Puede observarse que las semillas contienen concentraciones elevadas de cobre en el germen. Abdulla y cols. (1981) señalan que las personas con regímenes vegetarianos nunca presentan síntomas de carencia de cobre, lo que se justifica por la ingesta de alimentos integrales que son sensiblemente más ricos en este elemento. Sin embargo, los vegetarianos presentan estados carenciales de otro elemento traza esencial como el zinc (Halsted y cols., 1974).

El Comité Científico de Alimentación Humana de la Comisión Europea recomendó en 1992 un aporte nutricional mínimo de 0,6 mg/día para los adultos y de 0,2-0,3 mg/día para los niños y un límite de seguridad de 10 mg/día. La ingesta de cobre en la dieta supone 2 mg/día, de la cual se absorbe 1 mg. La homeostasis del cobre se regula por la absorción intestinal y la excreción biliar. La absorción y excreción se estiman entre 1

y 5 mg/día. Por la orina se eliminan pequeñas cantidades de cobre y se producen pérdidas pequeñas por el sudor.

El adulto normal contiene entre 70 y 100 mg de cobre (Danks y cols., 1972). La absorción de cobre por vía intestinal depende de la liberación de los compuestos complejos en los que va integrado en la dieta.

Son numerosos los autores que describen la estrecha interrelación que existe entre la absorción de cobre y otros cationes. Así, se observa también el efecto inverso cuando existe una disminución de la ingestión de zinc (Ruz y cols., 1992).

### **Evaluación del estado nutricional del cobre**

El cobre ejerce una acción anti-inflamatoria oponiéndose a la acción de las citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ ). Además, el cobre inhibe la adhesión de las células de la inmunidad y de la inflamación de los condrocitos. El cobre es necesario para la actividad de alguna de las enzimas como la SOD Zn/Cu citosólica, que intervienen en la captura de radicales libres. Una perturbación del metabolismo del cobre tiene como consecuencia la disminución de la eficacia del sistema de protección contra el estrés oxidativo, y permite así comprender el efecto terapéutico del cobre lo que le hace ser interesante para la artrosis (Blouin y Vignon, 2008).

En la hipertensión se producen alteraciones del estatus del cobre, como hipercupremia (Cleggs y cols., 1987), al tiempo que se ha observado una correlación positiva entre la eliminación urinaria de cobre y la presión sistólica (Srikumar y cols., 1992; Staessen y cols., 1991). En la misma línea, también son varios los autores que describen una correlación positiva entre las concentraciones elevadas de cobre en suero y el riesgo de cardiopatía isquémica. Salonen y cols. (1991) llegan a la conclusión de que los contenidos elevados de cobre en suero, constituyen un factor independiente del riesgo de sufrir cardiopatía isquémica. Aresu y cols. (1990) valoran la concentración de cobre sérico en los diez días tras el infarto, observando incrementos que están correlacionados con el área infartada, concretamente las medidas se realizaron para el 4º, 6º y 8º día, aunque las elevaciones siguen siendo patentes en el período postinfarto comprendido entre los días 25 y 35.

Los pacientes diabéticos y obesos no dependientes de insulina tienen concentración bajade cobre en suero y eritrocitos (Chen y cols., 1991; Walter y cols., 1991). El estudio realizado por Speich y cols. (1992) señalan la ausencia de correlación de cobre en

plasma en hijos de madres diabéticas, mientras si existe en los hijos de madres sin diabetes.

Narang y cols. (1991) comprueban, que las concentraciones plasmáticas de cobre en un grupo de enfermos deprimidos eran más elevadas durante un período de depresión que tras la recuperación del cuadro psicótico.

Las enfermedades neurodegenerativas afectan el sistema nervioso y como característica común tienen la muerte neuronal selectiva, agregación de proteínas, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, acumulación de minerales de transición e inflamación (Gaeta y Hider, 2005; Youdin y cols., 2005). Las enfermedades neurodegenerativas están asociadas al envejecimiento, pero su etiología real sigue siendo desconocida (Gaeta y Hider, 2005).

Las enfermedades neurodegenerativas asociadas que cursan con alteración de la homeostasis de metales en cerebro son: el Alzheimer, enfermedad de Parkinson (EP) y las enfermedades de Huntington (HD) así como la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) (Youdin y cols., 2005; Rouault, 2001; Connor y Benkovic, 1992).

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la forma más común de enfermedad neurodegenerativa. El cerebro es especialmente vulnerable al daño oxidativo inducido por metales redox tales como cobre y hierro, el cerebro del paciente con EA puede mostrar evidencia de dishomeostasis del metal y el aumento de estrés oxidativo. La disregulación de cobre también está implicada en la hiperfosforilación y la agregación, el principal componente de los ovillos neurofibrilares, que también es un sello distintivo patológico de la EA. Por lo tanto, una regulación estricta de la homeostasis de cobre neuronal es esencial para la integridad de las funciones cerebrales normales. Varios estudios han demostrado anomalías en el metabolismo y dishomeostasis en los niveles cerebrales de iones de hierro, cobre y zinc en la enfermedad de Alzheimer (Li y cols., 2004), iones zinc, cobre e hierro se encuentran en las placas de amiloide en altas concentraciones (Lovell y cols., 1998) y estudios recientes sobre los tejidos de pacientes con Alzheimer mostraron colocalizados zinc, cobre y depósitos de  $\beta$  amiloide (Miller y cols., 2007; Li y cols., 2004).

Las proteínas implicadas en el transporte y distribución de metales en el sistema nervioso, como la proteína transportadora de cobre 1 y ATPasa (cobre-transporte ATPasa tipo P) para el cobre (Madsen y Gitlin, 2007; Levenson, 2005) transferrina y receptor de transferrina (R<sub>s</sub>Tf) para hierro, y DMT1 (transportador de metales divalentes 1) tanto para cobre e hierro (Gunshin y cols., 1997) podrían estar

involucrados en la alteración de la homeostasis de metales en el cerebro de los pacientes con enfermedades neurodegenerativas.

Es de señalar el trabajo que realizan (Rivera-Mancía y cols., 2010) sobre el papel del hierro y el cobre y las proteínas relacionadas a ellos, en los mecanismos subyacentes de las enfermedades neurodegenerativas así como algunos intentos que han llevado a cabo para su tratamiento.

En los casos de enfermedad de Alzheimer, se ha detectado concentraciones de cobre en líquido cefalorraquídeo más elevadas que en los controles (Basun y cols., 1991).

El cobre se encuentra en altas concentraciones en las placas de amiloide (Lovell y cols., 1998) en comparación con el cerebro extracelular normal (Smith y cols., 2007).

En la perspectiva actual, Faller y Hureau (2009) hacen una revisión crítica sobre la química de coordinación de los iones metálicos cobre y zinc al péptido  $\beta$ -amiloide (Ab); complejos que han sido vinculados a la enfermedad de Alzheimer, centrándose en dos cuestiones principales: la identificación de la esfera de coordinación del Cu (II) y los iones Zn (II) y la afinidad de estos iones metálicos hacia el péptido.

Coates y cols., (1989) estudian la asociación entre el riesgo de padecer cáncer y la concentración elevada de cobre en suero, así como otros autores describen la elevación de la concentración de cobre en suero y distintos tipos de cáncer (Silverman y Thompson, 1984; Abdulla y cols., 1979). En estudios realizados en pacientes con cáncer de pulmón, ponen de manifiesto que las concentraciones de selenio y de cobre se relacionan inversamente, verificando que existe una correlación positiva para el cobre, de acuerdo con el estadio de la enfermedad (Margerison y Mann, 1985; Fisher y cols., 1981).

La enfermedad de Menkees es una deficiencia de cobre debida a un defecto genético recesivo ligado al cromosoma X, en que existe un defecto del gen que codifica la proteína transportadora ATPasa, y que se caracteriza por una alteración de la absorción y transporte de cobre, quedando este mineral atrapado dentro del eritrocito.

### **Carencia: causas y efectos**

La deficiencia de cobre, modifica la eficacia de liberación del hierro de la mucosa duodenal, produciendo pérdida de peso y anemia hipocrómica microcítica. La deficiencia adquirida de cobre es el principal problema de salud relacionado con este mineral. Ocurre principalmente en lactantes, aunque también ha sido descrito en otras

edades, incluso en adultos y es la consecuencia de bajos depósitos de cobre al nacer, consumo de dietas con bajo contenido en cobre y/o baja disponibilidad, aumento de las necesidades (crecimiento, embarazo) y aumento de las pérdidas. Las alteraciones del estatus de cobre pueden ocasionar diversos procesos patológicos por déficit y exceso de cobre.

### **Exceso: causas y efectos**

La enfermedad de Wilson se trata de un trastorno debido a alteraciones del metabolismo del cobre, descrita por Kinneer Wilson en 1912. Más tarde, en 1940, se observó que se producía una acumulación de cobre en el hígado y el cerebro. En la actualidad se ignora la causa de esta alteración producida en el metabolismo del cobre. Se hereda de forma autosómica recesiva, y produce la acumulación de este elemento primero en el hígado, en el cerebro y luego en el resto de tejidos. El defecto básico es la incorporación inadecuada del elemento a la ceruloplasmina. En la enfermedad de Wilson tiene lugar una secreción inadecuada del cobre a la bilis, saturándose los hepatocitos con cobre citoplasmático, lo que provoca daño celular con necrosis y fibrosis.

Así mismo, se vierte cobre libre a la sangre da lugar al depósito inadecuado del elemento en otros tejidos y afectando de manera importante al tejido nervioso (Stremmel, 1992).

### **Toxicidad**

La intoxicación con cobre puede ser crónica o aguda. Las intoxicaciones pueden ser por causas genéticas como en la enfermedad de Wilson, aunque también pueden presentarse por motivos ocupacionales debido a la exposición prolongada.

Los efectos de la exposición prolongada crónica del cobre se han descrito en experimentación animal (Kumar y Sharma, 1987; MacDonald, 1984).

La toxicidad crónica por agentes externos debida al cobre, ha sido bastante discutida en el hombre, pues en estos casos suele producirse la incorporación simultanea de otros minerales (Piscator, 1979).

## Relación del cobre con la actividad física y la salud humana

Los estudios disponibles indican que es de gran relevancia este elemento en la mayoría de los deportistas. Los efectos del ejercicio o el entrenamiento sobre los niveles séricos del cobre son variables, algunos estudios muestran aumento, disminución o falta de cambios, algunos estudios recogen la disminución del cobre sérico en atletas que participan en un entrenamiento prolongado o después de una tarea de resistencia. Sin embargo, no aprecian síntomas de deficiencia. Lukaski y cols. (1990) y Mena y cols. (1991) indicaron que el entrenamiento físico aumenta la actividad superóxido dismutasa citosólica que contiene cobre, y al parecer, las reservas corporales de cobre son adecuadas para soportar un aumento de esta enzima antioxidante. Sobre la suplementación con cobre en individuos que realizan actividad física, Clarkson (1991) concluye que no existe necesidad de suplementación. Posteriormente, mantiene que el ejercicio no compromete el estatus del cobre, siempre y cuando se mantenga una dieta adecuada en micronutrientes.

Otros autores que estudian un grupo sometido a un ejercicio intenso de natación, al tiempo que suplementan sus dietas con elementos traza, han observado que a efectos del estatus del cobre, no encuentran variaciones ni en los niveles de cobre sérico, ni en la actividad superóxido dismutasa eritrocitaria, así como tampoco se alteraron otros indicadores del estatus de cobre, como el hematocrito y la hemoglobina (Lukaski y cols., 1990).

Sin embargo, Singh y cols. (1991) consideran que debe producirse una redistribución de los elementos traza, para aquellos grupos de deportistas sometidos a ejercicio físico intenso. Singh y cols. (1991) encuentran que después de un período de estrés físico y psicológico, se producen elevaciones sensibles de ceruloplasmina, probablemente por aumento la síntesis hepática de esta proteína (Cannon y cols., 1986; Dinarello, 1984; Pepys y Baltz, 1983).

Este aumento puede deberse a que la ceruloplasmina actúa como antioxidante durante la inflamación, evitando la agresión del tejido por los radicales libres (Goldestein y cols., 1979). Por otra parte, se sabe que la inactividad produce cambios en la distribución de los elementos traza, entre ellos el cobre. Zorbas y cols. (1994) que estudian un grupo en situación de hipoquinesia, observa un aumento del cobre sérico. La corrección de este efecto se consigue con terapia hídrica.

La función del cobre implica actividades metaloenzimáticas que podrían cambiar por el ejercicio, Disilvestro y cols. (2005) examinaron la respuesta de las actividades de las

metaloenzimas del cobre a la realización de un ejercicio intenso, sometiendo a una carrera extenuante a perros de trineo, como conclusión señalan, que las actividades de las enzimas con cobre de la sangre disminuyeron por el ejercicio.

Algunas investigaciones prestan especial atención a los efectos del ejercicio sobre la función de los minerales traza pero no hay conclusiones firmes en ciertos elementos como el cobre (Lukaski y cols., 1990). En teoría, la función de las metaloenzimas de cobre puede ser muy importante para aumentar el rendimiento físico. Por ejemplo, la oxidasa mitocondrial, citocromo oxidasa, cataliza el paso final en la respiración aeróbica. Además, las enzimas del cobre (ceruloplasmina y superóxido dismutasa intra y extracelular) tienen funciones antioxidantes (Fridovich, 1995). Tal función puede reducir el estrés oxidativo de los radicales libres, que se cree que contribuyen a la fatiga y retrasan la recuperación muscular (Hasegawa y cols., 1997; Karlsson, 1997).

El examen de los efectos agudos del ejercicio intenso sobre el cobre ha mostrado resultados variados (Anderson y cols., 1995; Marrella y cols., 1993). Por ejemplo, las concentraciones de cobre en el plasma caen después de ejercicios de rutina en voluntarios humanos (Bordin y cols., 1993). Por el contrario, en las mujeres que realizan una carrera de maratón aumenta el cobre plasmático sin cambios en el contenido de cobre de eritrocitos (Deuster y cols., 1991). En un estudio diferente, una maratón provoca un pequeño aumento en la concentración plasmática de cobre, pero, al mismo tiempo, produce una disminución en la concentración de cobre total de células sanguíneas (Marrella y cols., 1993). Otros ejercicios aeróbicos, como la natación hasta el agotamiento en las ratas, aumentan las concentraciones plasmáticas de cobre en suero (Anderson y cols., 1995; Cordova y cols., 1990). Las respuestas de cobre en plasma son muy variables y pueden ser observadas en voluntarios humanos en el cicloergómetro (Aruoma y cols., 1988). Por último, algunas formas de ejercicio aeróbico pueden aumentar las pérdidas urinarias de cobre (Campbell y Anderson, 1987).

Otros estudios han investigado los efectos que la realización de ejercicio físico puede causar en la distribución en los tejidos de algunos elementos traza. Kuru y cols. (2003), mediante un programa de ejercicio de natación, un año (60 minutos al día, cinco días a la semana), determinan la alteración de las concentraciones de zinc, magnesio, y cobre, y la distribución de estos elementos en los tejidos de ratas, de edad avanzada. Se midieron los niveles de zinc, magnesio y cobre en el riñón, el corazón, el hígado, los pulmones, los gemelos y músculos sóleo, en dos grupos de ratas, unos de edad avanzada, otro más joven y se distinguieron grupos con ejercicios



físicos y sedentarios. Aunque los niveles de cobre en los riñones disminuyeron en los todos los grupos, en las ratas de edad en comparación con los controles de las jóvenes fueron significativamente mayores. Estos autores sugirieron que el envejecimiento fue impedido, en parte, como consecuencia de la disminución de zinc y cobre en el riñón.

#### **1.3.2.1.4. Manganeso (Mn)**

El manganeso es uno de los elementos más abundantes en la corteza terrestre y está presente naturalmente en rocas, suelo, agua y alimentos. Es un elemento esencial para los seres humanos, animales y plantas, y es necesario para el crecimiento, desarrollo y mantenimiento de la salud. Es un elemento esencial, pero también tiene el potencial de producir efectos neurotóxicos cuando, según la ruta y la dosis de exposición, se acumula en el organismo, especialmente en el cerebro.

Los usos del manganeso son múltiples: para la producción de hierro y acero, en la fabricación de pilas secas, permanganato de potasio y otros productos químicos, fabricación de vidrio, para blanquear productos textiles, como agente oxidante para el recubrimiento del electrodo en varillas de soldadura, en fuegos artificiales, en el curtido de pieles. Los compuestos orgánicos de manganeso están presentes en el aditivo para el combustible metilciclopentadienilo tricarbonilo manganeso (MMT), fungicidas y en los agentes de contraste utilizados en resonancia magnética. El manganeso está presente en los alimentos, las concentraciones más altas se encuentran en las nueces, cereales, legumbres, frutas, verduras, cereales y té, pero también está presente en niveles bajos en el agua potable (ATSDR, 2000; Pennington y cols., 1986). La ingesta diaria es 2-9 mg/día para adultos (WHO, 2004; ATSDR, 2000).

#### **Funciones fisiológicas**

El manganeso es necesario para una gran variedad de funciones metabólicas incluidas las que participan en el desarrollo del sistema esquelético, del metabolismo, la activación de determinadas enzimas, la función del sistema nervioso e inmunológico, la función de las hormonas reproductivas. Es un antioxidante, componente necesario de metaloenzimas tales como la manganeso superóxido dismutasa, arginasa, fosfoenolpiruvato decarboxilasa, y la glutamina sintetasa (GS) (Aschner y Aschner, 2005). GS es una enzima que convierte el glutamato en glutamina (Prohaska, 1987).

El manganeso tiene una distribución heterogénea en todo el cerebro, también puede entrar en las terminales neuronales a través de los canales de calcio (Narita y cols., 1990). Es un constituyente de varias enzimas y activador de muchas otras, desempeña un papel esencial en la regulación de la energía celular, el hueso y el tejido conjuntivo (Erikson y Aschner, 2003).

En el cerebro, el manganeso es un cofactor importante para una variedad de enzimas, incluyendo la enzima antioxidante manganeso-superóxido dismutasa, así como enzimas que intervienen en la síntesis de neurotransmisores y metabolismo (Aschner y cols., 2007). El manganeso actúa como un activador de la gluconeogénesis (Zlotkin y cols., 1995).

El manganeso forma parte de la superóxido dismutasa (SOD) mitocondrial, una enzima fundamental en el sistema de defensa antioxidante celular que cataliza la misma reacción que la enzima SOD citosólica, concretamente la conversión del anión superóxido a peróxido de hidrógeno. Actualmente se considera que muchos de los daños ocasionados por la deficiencia de manganeso ocurren por efectos tóxicos de la acumulación del anión superóxido. La mayor parte de las enzimas activadas por el manganeso también lo son por el magnesio. El manganeso se relaciona con la formación del tejido conjuntivo esquelético, y por tanto con la formación del hueso, el crecimiento y la reproducción, así como el metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos (colesterol) y de los aminoácidos (Navarro y cols., 2005).

El manganeso está, asimismo, relacionado con la acción de enzimas que intervienen en la biosíntesis de mucopolisacáridos, glicoproteínas y lipopolisacáridos, entre ellos cabe incluir la galactosa transferasa y otras gliocosil transferasas de membrana. De hecho la deficiencia de manganeso da lugar a alteraciones notables en las síntesis de ácido hialurónico, sulfato de condroitina, heparina y otras formas de mucopolisacáridos importantes para el crecimiento y el desarrollo del tejido conjuntivo en cartílago y hueso (Cavalieri, 1980). Independiente de la acción del manganeso en tantos y variados sistemas enzimáticos, el catión está asociado a los ácidos nucleicos e interviene en la composición mineral ósea, aunque su presencia no es necesaria en el proceso fisiológico de calcificación del hueso. Por otra parte el manganeso presente en el tejido óseo no constituye un depósito corporal de almacenamiento del catión, ya que el organismo no puede utilizar con fines metabólicos ese manganeso alojado en la matriz extracelular mineralizada del esqueleto del individuo.

A pesar de las numerosas funciones del manganeso, su deficiencia no parece tener efectos patológicos de importancia; ello se debe, muy probablemente, a que el catión

puede ser sustituido en muchas de sus funciones por el ión  $Mg^{++}$ , más abundante que el manganeso en los alimentos.

### **Absorción, metabolismo y excreción**

El manganeso corporal es mucho menos abundante que el magnesio, hierro, zinc o cobre, y su absorción intestinal muy reducida. Contenido medio en el cuerpo (70 kg) entre 12-16 mg (Linder, 1978).

Los iones de calcio, fosfato y los fitatos reducen la absorción intestinal del manganeso. Posiblemente, el catión se transporta en sangre fijado a transferrina, aunque la concentración de manganeso en plasma es aproximadamente equivalente al 1-2% de la de hierro, zinc o cobre.

A lo largo de la vida, las concentraciones tisulares de manganeso se mantienen relativamente constantes. La excreción corporal del catión, al igual que sucede con el hierro, zinc y cobre, se realiza fundamentalmente a través de la bilis y secreciones pancreáticas.

Los niveles plasmáticos de manganeso varían desde 0,84 a 1,65  $\mu\text{g/L}$ , con cambios diarios dentro de este rango en los niveles de un mismo individuo. En sangre total encontramos un rango de 0,008 a 0,05  $\text{mg/L}$  y en leche de 0,0032 a 0,12  $\text{mg/L}$  (Li, 2000). La concentración total de manganeso en hígado es de 1,92 mg, alrededor de 1000 veces menos que el de magnesio. El manganeso aparece libre en las células hepáticas en una concentración de 10,99 a 54,9 g; está ligado débilmente y no intercambiable y el resto, ligado firmemente a las proteínas.

Su principal vía de excreción es la bilis, apareciendo sólo una pequeña cantidad en la orina. La excreción urinaria permanece constante y es de más de 7  $\text{ng/g}$  de creatinina. Tanto los niveles plasmáticos como los de la orina no parecen afectarse por las variaciones de ingesta. Los valores de referencia de excreción urinaria encontrados en la literatura para este elemento son de LOQ-0,71  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster, 2006) y de 0,11–1,32  $\mu\text{g/L}$  (Goullé y cols., 2005).

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

Los alimentos ricos en manganeso son los cereales, la legumbres y, en general, los de origen vegetal (2-20  $\mu\text{g/g}$ ). La carne posee alrededor de 0,2  $\mu\text{g/g}$  y los pescados 0,05  $\mu\text{g/g}$  (Schroeder, 1966).

La dieta normal contiene entre 2 y 9 mg/día, cantidad que corresponde, aproximadamente, con la dosis aconsejada (2,5-5 mg/día) por la National Academy of Sciences.

Las concentraciones típicas en este elemento en los alimentos oscilan entre 0,2 µg/g, en fuentes pobres en este mineral, como las carnes, productos lácteos y pescado, y 20 µg/g en frutos secos, cereales, legumbres y granos enteros, donde se encuentra en elevada proporción. Las verduras y las frutas frescas suelen contener cantidades intermedias (0,2-2 µg/g). El té y el café presentan concentraciones relativamente altas en manganeso, pudiendo éstos constituir hasta el 10% de la ingesta para algunas personas (Navarro y cols., 2005).

Los mecanismos de absorción del manganeso parecen ser similares a los del hierro. En un segundo paso, el manganeso es transportado vía intracelular hasta la sangre portal, en donde se une a la α-microglobulina o a la albúmina, o forma complejos de Mn<sup>2+</sup> con compuestos de bajo peso molecular. En ambos pasos el manganeso compite con el hierro y el cobalto. El manganeso es rápidamente captado por el hígado y en parte oxidado a Mn<sup>3+</sup>, donde es exportado por la transferrina o posiblemente también por una proteína denominada transmanganina hasta los tejidos periféricos y captado por un proceso mediado por receptores.

### **Carencia y exceso: causas y efectos**

Los datos disponibles sobre los efectos fisiológicos que resultan de la deficiencia de manganeso están limitados prácticamente a los resultados obtenidos en animales, la deficiencia de manganeso en los animales tiene efectos significativos en la producción de ácido hialurónico, condroitín sulfato, heparina, y otras formas de mucopolisacáridos que son importantes para el crecimiento y el mantenimiento del tejido conectivo, cartílago y hueso (Zlotkin y cols., 1995).

En los humanos la deficiencia ocasiona enrojecimiento de la piel del torso superior y resorción de la estructura ósea. La escasez de manganeso en la dieta y en consecuencia un bajo estado nutricional en este elemento se ha relacionado con la osteoporosis, diabetes, epilepsia, aterosclerosis, y falta de cicatrización de las heridas.

Sólo unos pocos casos de deficiencias de manganeso se han descrito en humanos, con síntomas que incluyen dermatitis, retraso en el crecimiento del cabello y las uñas, disminución de los niveles séricos de colesterol y de los niveles de coagulación,

inducida por la deficiencia de manganeso en sujetos adultos masculinos por la administración de una dieta deficiente en manganeso durante 39 días (Finley y cols., 2003; Friedman y cols., 1987).

## **Toxicidad**

El manganeso es el menos tóxico de los elementos traza cuando se ingiere por vía oral, por tanto nos hace pensar que su mayor toxicidad es por inhalación. El compuesto principal del manganeso orgánico es metilciclopentadienilo tricarbonilo manganeso (MMT). La combustión de gasolina que contenga este aditivo puede producir emisiones de partículas submicrónicas  $Mn_3O_4$ , que penetran profundamente en las zonas bronquiales del aparato respiratorio. La alta exposición al manganeso en el aire se ha asociado con graves efectos neurotóxicos (Iregren, 1999).

Se ha propuesto que incluso la ducha también podría contribuir a la ingesta de manganeso por inhalación (Elsner y Spangler, 2005). La progresión de la toxicidad da lugar a alteraciones permanentes del sistema extrapiramidal con lesiones muy similares de Parkinson. La exposición crónica a la inhalación de relativamente altos niveles de manganeso se ha asociado con efectos adversos neurológicos. Lo mismo sucede tras la ingestión de niveles altos o exposición crónica en el agua potable. La neurotoxicidad clínica del manganeso se puede dar en pacientes que reciben nutrición parenteral a largo plazo y en pacientes con disfunción hepática crónica o insuficiencia renal, como consecuencia de su incapacidad para eliminar. (Santamaría, 2008).

Los individuos con una capacidad disminuida para la excreción biliar de manganeso pueden experimentar neurotoxicidad. La exposición a niveles excesivos del oligoelemento esencial manganeso produce alteraciones cognitivas, psiquiátricas y anomalías motoras. La comprensión de la neurotoxicología manganeso está fuertemente regulada por las observaciones patológicas y neuroquímicas derivadas de los estudios realizados en roedores sometidos a la exposición aguda de manganeso. Los estudios in vivo en primates no humanos con la incorporación de técnicas de neuroimagen ofrecen perspectivas muy valiosas sobre los efectos del manganeso sobre la química del cerebro (Burton y Guilarte, 2009).

Algunos estudios han demostrado que la exposición a manganeso interfiere con los sistemas de neurotransmisores, especialmente en el sistema dopaminérgico en las áreas del cerebro responsable de la coordinación motora, la atención y la cognición (Dobson y cols., 2004; Mergler y Baldwin, 1997). El manganeso es un oxidante potente

de la dopamina, lo que podría explicar las lesiones tóxicas en determinadas regiones dopaminérgicas del cerebro (Pal y cols., 1999).

La exposición excesiva puede resultar en una pérdida o inactivación del receptor de dopamina a través del daño a la membrana mediada por los radicales libres o quinonas citotóxicos generados por el efecto catalizador del manganeso, o por autooxidación de este neurotransmisor (Fitsanakis y cols., 2006). Una hipótesis para el mecanismo tóxico de manganeso es la producción de exceso de radicales libres en la célula nerviosa, potenciando la peroxidación lipídica (Graham, 1984).

El consumo de una dieta deficiente en manganeso provoca convulsiones en ratas, lo que demuestra la importancia del manganeso en la función neuronal (Hurley y cols., 1963). La deficiencia de manganeso, aunque rara, puede causar defectos de desarrollo, incluyendo malformación de los huesos, alteraciones macromoleculares en el metabolismo y reducción de la fertilidad (Aschner y Aschner, 2005). El aumento de las concentraciones de manganeso en el cerebro puede ocurrir por una gran variedad de condiciones, y contribuir a la morbilidad humana derivados de la exposición ocupacional, iatrogénica, y medio ambiental.

Se sospechaba que la sobreexposición de manganeso se puede producir a través de diversas fuentes: alguna fórmula de leche infantil, el agua potable, la contaminación industrial y los desechos mineros. El bioindicador más común de exposición al manganeso era el pelo, pero algunos estudios midieron el manganeso en sangre, orina, o la dentina, un estudio sobre la exposición prenatal midió su contenido en sangre de cordón. La mayoría de los estudios indican que el aumento de la exposición postnatal al manganeso se asocia con una peor función cognitiva y el comportamiento hiperactivo.

Estudios recientes en primates in vivo han avanzado significativamente la comprensión de la neurotoxicidad inducida por manganeso. Estos hallazgos proveen nueva información sobre los mecanismos por los cuales el manganeso afecta el comportamiento, la función del neurotransmisor, y la neuropatología en primates no humanos (Burton y Guilarte, 2009).

### **Relación del manganeso con la actividad física y la salud humana**

Se ha observado que el ejercicio físico aumenta la actividad de la superóxido dismutasa (MnSOD) a nivel del miocardio (Yamashita y cols., 1999; Powers y cols., 1993). Esto es significativo porque la MnSOD es una enzima antioxidante localizada a

nivel de la mitocondria que neutralizaría los radicales superóxido. Por ello se sugiere, la práctica de ejercicio físico y el consecuente aumento de la actividad de la MnSOD pueden inducir cardio-protección.

Los estudios de Llerena (2011) indican una mayor excreción urinaria de manganeso en personas sedentarias frente a deportistas. Del mismo modo observa cómo el ejercicio físico agudo disminuye la eliminación urinaria de este elemento, y por el contrario, el efecto crónico del entrenamiento produce una mayor eliminación urinaria de manganeso al finalizar los seis meses de entrenamiento (Llerena, 2011).

### **1.3.2.1.5. Molibdeno (Mo)**

En 1782 Hjelem aisló el metal y le denominó molibdeno, del griego *molybdos*, que significa plomo o similar al plomo.

La presencia de molibdeno en las cenizas de plantas se descubrió en el año 1900, aunque su función bioquímica como oligoelemento se puso de manifiesto hacia el año 1930 al descubrirse que el crecimiento de azotobacter aumentaba varias veces con la adición de pequeñas cantidades de molibdato cuando el nitrógeno gaseoso servía como única fuente de nitrógeno, la adición de este elemento al suelo como fertilizante aumentaba el crecimiento de las plantas.

### **Funciones fisiológicas**

Su importancia funcional en el metabolismo animal se puso de manifiesto al observar, en el año 1953, que su adicción a la dieta de las ratas incrementaba la actividad de la xantina oxidasa (Richert y Westerfeld, 1953). Al año siguiente se descubrió que era un constituyente de diversas enzimas dependientes de flavina, tanto en tejidos animales como vegetales (Malher y cols., 1954). En el hombre funciona como cofactor enzimático de tres enzimas (aldehído oxidasa, sulfito oxidasa, xantino oxidasa-deshidrogenasa), que catalizan la hidroxilación de varios sustratos. La aldehído oxidasa, detoxifica varias pirimidinas, purinas, pteridinas y compuestos relacionados. La xantina deshidrogenasa (XDH) cataliza la transformación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico.

Su esencialidad en el hombre se determinó tras la identificación de la sulfito oxidasa como enzima dependiente de molibdeno (Cohen y cols., 1971), la detección de una

deficiencia genética ligada a dicho elemento (Duran y cols., 1987; Mudd y cols, 1967) y la presencia de síntomas carenciales tras nutrición parenteral prolongada libre de molibdeno (Abumrad y cols., 1981). No se conocen alteraciones clínicas debido al déficit de molibdeno por su amplia biodisponibilidad en los alimentos, aunque existen casos de alteración genética del cofactor y un caso de déficit por la nutrición parenteral libre de molibdeno (Anke y Gleis, 1994).

### **Absorción, metabolismo y excreción**

El molibdeno se absorbe de una forma muy eficiente, entre el 88 y el 93% debido a su solubilidad en agua y la absorción es más eficiente cuanto mayor es la cantidad de molibdeno (Turnlund y cols., 1995; Mills y Davis, 1987).

El molibdeno de los alimentos en forma de complejos solubles, especialmente en forma de molibdeno hexavalente, es fácilmente absorbido por los seres humanos (25-80% de molibdeno de la dieta). El molibdeno parece absorberse en el estómago y en el intestino proximal, más que en la parte distal (Cantone y cols., 1993).

Cuando las concentraciones de molibdeno son bajas, se absorbe por transporte activo y cuando son elevadas por difusión pasiva. La absorción y retención de molibdeno está muy influenciada por las interacciones entre el mineral y varias formas de sulfuro y de cobre. Si la ingesta de cobre es elevada rápidamente aparecen signos de déficit de cobre debido a la formación de tiomolibdatos de cobre que, al ser sales insolubles, impiden su biodisponibilidad

(Sardesai, 1993; Robinson y cols., 1991; Wapnir, 1990; Roesel y cols., 1986).

Esta interacción se ha aprovechado en el empleo de tetratiomolibdato como alternativa a la penicilamina para disminuir la concentración de cobre en pacientes con enfermedad de Wilson, con muy buenos resultados (Brewer y cols., 1994).

Una vez absorbido se une a la  $\alpha_2$ -macrohemoglobulina y a los eritrocitos (Lener y Bibr, 1984), se acumula en el hígado y riñón como molibdoenzimas, y formando parte de la molibdoproteína. La acumulación es rápida, entre una y seis horas, y se elimina posteriormente de forma lenta. Después de la absorción, la mayor parte del molibdeno se elimina como molibdato a través del riñón, la orina es la mayor vía de eliminación. La excreción de molibdeno en orina depende del estado de oxidación, siendo mayor la del molibdeno (VI) que la del molibdeno (V) (Lener y Bibr, 1984). La mayoría de las



formas solubles se eliminan a una velocidad similar a la de la absorción. Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 10-174  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster, 2004) y 4-357  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster, 2006). También hemos encontrado concentraciones en sangre completa de 3,4 a 14,9  $\mu\text{g/L}$  (Monèiloviã e Iviãĩõ, 2003).

También se excretan grandes cantidades por la bilis. Diariamente se excretan entre el intestino y el hígado el 10% del molibdeno ingerido. La ingesta diaria de molibdeno está entre 50 y 350  $\mu\text{g/día}$ , situándose la mayoría de las evaluaciones de su ingesta en torno a 50-100  $\mu\text{g/día}$ . Además, se ha establecido que estos consumos disminuyen lentamente a lo largo de la vida adulta.

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

El molibdeno presenta una amplia distribución en alimentos de uso común.

Los alimentos más ricos en molibdeno (30-200  $\mu\text{g/Kg}$ ) son la leche y los productos lácteos, las legumbres, carne y vísceras (hígado y riñón), los cereales y sus derivados (>150  $\mu\text{g/kg}$ ), y las nueces. Las fuentes más pobres (<30  $\mu\text{g/kg}$ ) incluyen las verduras, los frutos, los azúcares, las grasas, el pescado y las bebidas. Existen diferencias regionales de contenido en molibdeno de los alimentos considerables, debido a la composición variable de los suelos y del agua.

La ingesta diaria de molibdeno está entre 50 y 350  $\mu\text{g/día}$ , situándose la mayoría de las evaluaciones de su ingesta en torno a 50-100  $\mu\text{g/día}$ . Además, se ha establecido que estos consumos disminuyen lentamente a lo largo de la vida adulta.

Las ingestas en la dieta diaria consideradas adecuadas y seguras se sitúan entre 75 y 250  $\mu\text{g/día}$ . En función de los datos recientes disponibles, el requerimiento de molibdeno en adultos es más próximo a 25  $\mu\text{g/día}$ , por lo que el rango descrito anteriormente debería ser disminuido (Navarro y cols., 2005).

### **Carencias y excesos: causas y efectos**

En cuanto a la deficiencia de molibdeno, la actividad reducida de la xantina deshidrogenasa (XDH) se asocia a la aparición de xantineria, un defecto genético caracterizado por la baja excreción de ácido úrico y elevadas concentraciones de xantina e hipoxantina. El depósito de estas sustancias en el músculo origina una

miopatía poco grave. Bajas ingestas de molibdeno reducen la actividad de la XDH, pero no existen evidencias convincentes de que la menor actividad de esta enzima cause cambios clínicos relevantes. La deficiencia de sulfito oxidasa detectada en la infancia es letal a la edad de 2-3 años. Las lesiones producidas consisten en anormalidades neurológicas graves, retraso mental y ectopia del cristalino, así como un aumento de la excreción urinaria de sulfito, tiosulfato y sulfocisteína, con descenso de la excreción del sulfato. Los cambios patológicos ocurren por la acumulación de sulfito en los tejidos y por la inadecuada producción de sulfato necesario para la síntesis de sulfolípidos y de proteínas y hormonas sulfoconjugadas. Otras enfermedades genéticas están asociadas a la incapacidad de síntesis del cofactor molibdopterina.

La deficiencia de molibdeno coexiste con la deficiencia de selenio, por lo que se ha sugerido que parte de la sintomatología de la enfermedad de Keshan puede deberse a la deficiencia de molibdeno.

Por otra parte, estudios epidemiológicos y de experimentación animal, sugieren que la deficiencia de molibdeno origina una mayor susceptibilidad al cáncer esofágico, gástrico y mamario. El efecto del molibdeno sobre la prevención de caries dental no ha sido aclarado.

## **Toxicidad**

El molibdeno es un elemento escasamente tóxico y se necesitan dosis orales muy elevadas de 10 a 15 mg/día para alterar el mecanismo homeostático de control de este elemento que origina un síndrome semejante a la gota. La intoxicación con molibdeno se acompaña de un amplio rango de síntomas, algunos atribuibles a la inducción de una deficiencia de cobre secundaria. La molibdenosis da lugar a osteogénesis alterada y deformidades esqueléticas, fracturas subepifisarias y exostosis mandibular, probablemente por una alteración en el metabolismo del fósforo. La fosfatasa alcalina y el contenido de proteoglicanos del cartílago también disminuyen.

### **1.3.2.1.6. Níquel (Ni)**

En la corteza de la Tierra, la abundancia media de níquel se ha estimado en alrededor de 20 mg/kg, mientras que en las rocas ultramáficas el níquel oscila entre 1400 y 2000 mg/kg. Sus concentraciones disminuyen con el aumento de la acidez de las rocas, hasta el rango de 5-20 mg/kg en el granito. Las rocas sedimentarias contienen níquel en el intervalo de 5 a 90 mg/kg, con el rango más alto en el caso de los sedimentos arcillosos.

Una proporción significativa de las cargas de Ni para el medio ambiente es de combustión BioLite (Kabata-Pendias y Pendias 1999).

#### **Funciones fisiológicas**

El contenido medio de níquel en tejidos humanos blandos se estima en torno a los 88 µg/kg (Li, 2000). En los fluidos corporales podemos encontrar como valores de referencia que las concentraciones (expresadas µg/l) son 2,3 en sangre, 1,2 en suero, y 0,9 en orina (Reimann and Caritat 1998).

Este metal posee efectos beneficiosos y es necesario para determinados procesos metabólicos. El níquel parece tener un papel como cofactor, componente estructural de metalo-enzimas específicas, presentes sobre todo en plantas y microorganismos. Se ha comprobado que la deficiencia de níquel afecta en gran medida al metabolismo y, más concretamente, a determinadas enzimas implicadas en la glucólisis, el ciclo del citrato y el metabolismo de los aminoácidos. Este oligoelemento estimula la secreción de glucagón, y se compleja con los ácidos desoxiborribonucleico (DNA) y ribonucleico (RNA) y sus enzimas reguladoras. El níquel también ejerce control sobre los niveles tisulares de fosfolípidos, triglicéridos, urea, glucosa, glucógeno y ATP.

Se cree que el níquel puede actuar como cofactor facilitador de la absorción intestinal del hierro férrico, al favorecer la unión de éste a moléculas liposolubles y actuar como cofactor del sistema enzimático encargado de su reducción al estado ferroso.

#### **Absorción, metabolismo y excreción**

La absorción se realiza tanto por el tracto gastrointestinal como por vía respiratoria, y depende del compuesto de níquel incorporado a través de la dieta. Probablemente, comparte mecanismos de transporte con otros metales divalentes, como el hierro Fe<sup>(II)</sup>.

Se ha observado que los fumadores inhalan entre 2 µg de este metal, por cada paquete de cigarrillos (ATSDR 2002).

Usualmente, no se absorbe más del 20-25% de la dosis ingerida, siendo la absorción de níquel un proceso activo, en el que parece intervenir el sistema de absorción del hierro. La principal vía de eliminación del níquel absorbido es la renal; sin embargo la excreción fecal es la mayoritaria, teniendo en cuenta que la mayor parte no se absorbe (el 90% de la cantidad ingerida). Cuando se ha absorbido el níquel y llega al torrente sanguíneo, una de las principales vías de excreción es la orina, encontrándose correlaciones significativas entre los niveles de exposición al níquel y sus niveles en orina y suero (Kabata-Pendias y Mukherjee, 2007)

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

Se estima que los requerimientos dietéticos de Ni en humanos son del orden de 100 µg/día, con una biodisponibilidad media en las dietas convencionales comprendida entre el 1 y el 10%.

El níquel ha ganado interés debido a su potencial alérgico y cancerígeno (Wilhelm y cols., 2004). La principal fuente de níquel no ocupacional son los alimentos, como las legumbres, frutos secos, pescado y marisco.

### **Carencias y excesos: causas y efectos**

La deficiencia de níquel no suele darse en humanos (Sunderman 2004), debido a que la dieta contiene generalmente una cantidad suficiente de níquel. Sin embargo, se ha establecido que una deficiente ingesta podría generar disfunciones en el metabolismo de las grasas (Anke y cols., 1995)

### **Toxicidad**

La toxicidad de los compuestos de níquel en humanos y animales ha sido ampliamente revisada por Sunderman (2004). Las investigaciones sobre la toxicidad del níquel han indicado diversos efectos, siendo los más importantes aquellos que afectan al desarrollo, procesos reproductivos, cancerígenos y neurológicos. Generalmente los compuestos solubles son más tóxicos que los compuestos menos solubles. Sin embargo, los compuestos de níquel ligeramente solubles tienden a ser cancerígenos en el lugar de deposición (ATSDR, 2002).

La exposición ocupacional al níquel incrementa el riesgo de cáncer de nariz y de pulmón (IARC, 1990). Existe una alta correlación entre los niveles urinarios de níquel y su concentración en el aire, por lo que la valoración urinaria de este elemento es un buen indicador de exposición ocupacional. Con respecto a la ingesta, la alimentación

es la principal fuente no ocupacional. Se ha comprobado que el consumo de copos de avena afecta significativamente a los niveles urinarios de níquel (Kristiansen y cols., 1996)

El contacto con níquel es causa frecuente de eccemas en las manos (Vahter y cols., 2007). La sensibilización al níquel es causada generalmente por contacto directo y prolongado de la piel con elementos que liberen iones de níquel. Actualmente, el níquel está presente en muchos elementos de uso diario, como bisutería, joyas, relojes, gafas, hebillas, cremalleras e incluso botones. Por ello, el contacto frecuente con estos elementos puede provocar sensibilización y dermatitis alérgica (Pratt y cols., 2004). Se ha observado que este tipo de dermatitis por contacto es mucho más frecuente entre mujeres que hombres, debido probablemente al mayor contacto con este tipo de objetos (Nielsen y cols., 2002).

### **1.3.2.1.7. Selenio (Se)**

El selenio es un oligoelemento cuya esencialidad en mamíferos no fue descubierta hasta 1957, debido a su función solapada con la vitamina E, en ese año Schawarz y Foltz establecen su papel esencial en la nutrición animal. Descubierta en 1817 por Berzelius ha sido considerado durante mucho tiempo como un elemento carente de propiedad biológica.

#### **Funciones fisiológicas**

En 1973, Rotruck lo identifica como el centro activo de la enzima glutatión peroxidasa de los mamíferos, interviniendo en el metabolismo del peróxido de hidrógeno y los peróxidos lipídicos (Levander y cols., 1983). En nutrición humana, no se observaron signos asociados al carácter esencial del selenio hasta 1979. Ese año un grupo de investigación, descubrió la relación existente entre las bajas concentraciones de este elemento en el área geográfica de Keshan (China) y una patología endémica denominada “enfermedad de Keshan” (cardiopatía congénita con insuficiencia miocárdica, que afecta a niños de 2 a 10 años y mujeres premenopáusicas).

En 1979 investigadores chinos, informaron del efecto profiláctico del selenio en la enfermedad de Keshnan. El selenio aparece asociado a varias metaloproteínas algunas de las cuales tienen una función biológica esencial. El selenio forma parte de la glutatión peroxidasa (GSH-Px), una enzima fundamental en el sistema de defensa

antioxidante celular, ya que descompone los hidroperóxidos lipídicos y el peróxido de hidrógeno en presencia de glutatión reducido.

La razón principal que mantiene oculta la necesidad de selenio se basa en el solapamiento (o similitud de acciones) que existen entre los efectos del metal y los efectos de la vitamina E. Ya en 1958, Schawarz y Folz demostraron que cierta forma de necrosis hepática podía tratarse con igual eficacia terapéutica mediante la administración de selenio o de vitamina E.

### **Contenido y localización en el organismo.**

Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 1-140 µg/L (Heitland y Köster, 2004), 3-60 µg/L (Heitland y Köster, 2006) y de 89-154 µg/L (Goullé y cols. 2005). En sangre completa 107 µg/L, suero 80 µg/L (Li 2000; Reimann y Caritat 1998). El rango de selenio en leche materna en mujeres polacas varía desde <9 a >11 µg/L (Zachara y Pileexi 2000).

### **Absorción, metabolismo y excreción.**

Los mecanismos bioquímicos de absorción intestinal no están suficientemente aclarados, aunque dependen de la forma química del selenio en la dieta. Los selenoaminoácidos se liberan de las proteínas vegetales y animales por un mecanismo de difusión, es decir, por transporte no activo. El selenato, se absorbe, en el íleon por un proceso de unión a membranas, en las que se ha visto que no existe competencia con el sulfato.

Existen diferentes teorías sobre el transporte en el organismo del selenio, pero lo que fundamentalmente se observa es que circula unido a globulinas plasmáticas. La glutatión peroxidasa no está descrito que actué en el transporte plasmático. Los órganos que más rápidamente lo captan son el hígado y el páncreas y de forma más lenta el cerebro. El orden de riqueza de los órganos en selenio es el siguiente: hígado, hipófisis, riñón, tiroides, glándulas suprarrenales y testículos: la mayor cantidad, 40% del total, aparece en el músculo, pese que su concentración no es muy elevada es el tejido más abundante.

Cuando la cantidad de selenio ingerida esta dentro de los limites fisiológicos, las vías principales de excreción son la orina y las heces (orina 60%, heces 35%, aliento 1%, saliva 1% y sudor 1%). La excreción fecal supone por tanto unos 20 a 30  $\mu\text{g}$ , aumentando cuando las ingestas son elevadas.

La absorción no parece ser un mecanismo decisivo en la regulación, parece más bien regulado por la excreción urinaria: cuando sobrepasa el umbral se incrementa la eliminación, manteniéndose en una pequeña cantidad cuando la concentración sérica está por debajo de dicho umbral. En el hombre, el límite inferior del comportamiento óptimo se alcanza cuando el contenido de selenio es de aproximadamente 0,1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  y los efectos tóxicos del elemento aparecen cuando el contenido es superior a 5  $\text{mg}/\text{kg}$ . Comparando con otros elementos esenciales el selenio presenta un rango bastante estrecho entre la presentación de síntomas de deficiencia y los signos de toxicidad, lo que sugiere que el organismo está poco preparado para grandes fluctuaciones en la exposición.

El metabolismo del selenio no está aún aclarado en muchos puntos. La característica principal es su parecido con la estructura electrónica del azufre que le concede propiedades físicas y químicas similares. Los compuestos de selenio pueden metabolizarse por las mismas enzimas que los azufrados. El selenio puede sustituir al azufre en muchas estructuras biológicas por lo que su presencia puede deberse a un papel específico o a una sustitución del azufre (Seijas, 1998).

El selenio, como parte de las selenoproteínas en el cuerpo, es esencial para el funcionamiento de numerosas enzimas, particularmente la glutatión peroxidasa, enzima que ayuda a neutralizar los radicales libres y prevenir el daño en las estructuras celulares, como las membranas de los eritrocitos (Czernichow y cols., 2009). El selenio funciona como la vitamina E como un antioxidante (Williams, 2005). El selenio también está involucrado en el metabolismo de la hormona tiroidea y las funciones inmunológicas y se considera de importancia en la prevención del cáncer (Loeb y Partin, 2009).

La mayor actividad GSH-Px en el hombre se encuentra en el hígado y en las células sanguíneas. La actividad GSH-Px se correlaciona bastante con el contenido de selenio en sangre y en tejidos en estados deficitarios, pero no cuando las concentraciones son altas.

Por lo tanto, el selenio tiene propiedades antioxidantes y juega un papel esencial en la defensa ante los radicales libres, cuya aparición se produce en mayor medida en las situaciones de traumatismos y de sobreesfuerzo, así como durante un ejercicio agotador. Además se ha sugerido que los déficits de selenio afectan al tejido muscular, produciendo miocardiopatía, debilidad y molestias musculares.

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias.**

En los alimentos, el selenio se encuentra presente exclusivamente en compuestos orgánicos, fundamentalmente, selenometionina y selenocisteína. La cantidad de selenio que se consume está en función de la concentración y de disponibilidad biológica del elemento en el suelo.

En muchos países del mundo la nutrición de los animales lleva aportes de selenito o selenato sódico que implican un aumento mínimo del aporte nutricional humano. En las regiones donde el aporte del suelo no sobrepasa la concentración mínima o es poco disponible, el contenido de los alimentos va generalmente a la par con su riqueza en proteínas.

Dada la capacidad del selenio de sustituir al azufre en los aminoácidos azufrados (metionina, cisteína o cistionina), son los alimentos de alto contenido en proteínas las fuentes principales de selenio en la dieta. Por tanto, los alimentos de origen animal como el pescado y mariscos, la carne y las vísceras, y los de origen vegetal como las legumbres, los frutos secos y los cereales, tienen un alto contenido en selenio. A pesar de esto, los frutos secos y las legumbres no son fuentes importantes de selenio en la dieta por el bajo consumo que en general se hace de ellos en la alimentación general de la población. Por el contrario, la mayoría de los vegetales restantes y de las frutas presentan contenidos bajos. Los valores típicos para el hígado, el riñón y los mariscos son de 0,4-1,5 mg/kg; para las carnes, 0,1-0,4 mg/kg; para los cereales, 0,1-0,8 mg/kg, y para la fruta y vegetales, <0,1 mg/kg (Navarro y cols., 2005).

Alrededor de 90 gramos de carne contienen más de 30 µg de selenio, al igual que 90 g de pan de trigo. Existen diversos factores que pueden influir en el contenido de selenio en los alimentos, tales como el tratado tecnológico. El cocinado que puede originar una pérdida de hasta el 40% del Se presente por volatilización, o el contenido en



selenio existente en los suelos de cultivo, por lo cual su concentración es dependiente de la localización geográfica.

Las necesidades de selenio en el hombre son relativamente conocidas. La necesidad mínima humana de selenio, necesaria para evitar las manifestaciones de deficiencia es diferente en otras regiones del mundo privadas de selenio, como la región neozelandesa, que consume de 28 a 32  $\mu\text{g}$  de selenio por día, y no presenta signo de deficiencia. En los países europeos en los que se estima que la ingesta de 50 a 60  $\mu\text{g}$  por día es segura (Seijas, 1998).

### **Carencias y excesos: causas y efectos.**

La deficiencia en selenio disminuye la actividad de las cuatro glutatión peroxidasas, aunque el efecto se modifica según del tipo de enzima y el tejido. De éstas, son las actividades de las glutatión peroxidasa del plasma e hígado las más dependientes del aporte de selenio, por lo que se emplean como índice de evaluación del estado nutricional de este elemento (Navarro y cols., 2005).

La evaluación del estado de este elemento esencial se realiza en el hombre cuantificando sus concentraciones y/o midiendo la actividad de la glutatión peroxidasa, bien en líquidos biológicos (suero, sangre total u orina) o en eritrocitos, plaquetas, leucocitos o pelo. Se correlaciona con la ingesta dentro de un amplio rango de condiciones. Dadas las enormes diferencias de contenidos de selenio en los distintos suelos del mundo, las concentraciones halladas en suero varían mucho de unos países a otros. En áreas deficitarias (Finlandia, Dinamarca, Nueva Zelanda, zonas de China), las concentraciones en suero está comprendidas entre 20 y 50  $\mu\text{g/L}$ . En zonas intermedias, como Alemania, Bélgica, Francia, Polonia) entre 60 y 80  $\mu\text{g/L}$ . Las zonas de altas concentraciones en el suelo (Canadá, algunas zonas de EE. UU. y de China) entre 100 y 120  $\mu\text{g/L}$ . Se observan síntomas de deficiencia con concentraciones inferiores a 30  $\mu\text{g/L}$ , mientras que las manifestaciones tóxicas aparecen por encima de los 400  $\mu\text{g/L}$ .

En un amplio rango de ingestas, el selenio urinario representa del 50 al 60% de las pérdidas. Parecen existir correlaciones altamente significativas entre el selenio en orina y la creatina, lo que sugiere que es un parámetro que depende de la masa muscular. En estados deficitarios, la eliminación de selenio en orina se ve muy disminuido dado el mecanismo de homeostasis que procura su conservación, lo que

convierte a este parámetro en buen indicador. En estados tóxicos aparecen otras vías de eliminación, como el aliento y el sudor. Las concentraciones normales son inferiores a 100 µg/L, siendo lo más habitual una concentración entre 20 y 50 µg/L. La deficiencia de selenio implica defectos cardiovasculares no sólo por proteger el endotelio, sino también por intervenir en la síntesis de ácido araquidónico. La distribución mitótica es una alteración muscular muy característica que puede ser tratada con selenio, en asociación de vitamina E.

La enfermedad de Heshan es una cardiopatía endémica de ciertas áreas de China que afecta a los niños y a las mujeres en período fértil y ocurre por deficiencia de selenio. Las aves de corral que crecen en las mismas áreas a menudo desarrollan una enfermedad muscular por deficiencia simultánea de vitamina E y selenio, por lo que desde hace mucho tiempo se sospechó que la enfermedad estaba ligada a alguna enfermedad por deficiencia en el agua o en el suelo. Efectivamente, el suelo es deficiente en este metal y reduce el flujo del elemento a través de la cadena trófica.

### **Toxicidad.**

En cuanto a la toxicidad, ingestas mayores a 700 µg/día es potencialmente peligrosa, ocasiona pérdida de peso y cambios en la morfología de la uñas de los dedos. La toxicidad crónica por selenio se caracteriza por pérdida del pelo y cambios en la morfología de las uñas de los dedos. En algunos casos aparecen lesiones de la piel y anomalías en el sistema nervioso, tales como parestesia, parálisis y hemiplejía. En los animales, el daño hepático es el hecho común de la selenosis crónica. La toxicidad del selenio probablemente se debe a que este metal es un potente catalizador de la oxidación sulfidrilo y esto puede ejercer un efecto inhibitor de la síntesis proteica (Navarro y cols., 2005).

El selenio es capaz de interactuar en el organismo con elementos tóxicos como el arsénico, cadmio, mercurio, cobre, plata, plomo y platino, y puede modificar su toxicidad. Previene el daño testicular, la teratogenicidad, la cardiotoxicidad y los efectos hipotensores del cadmio. Se sabe relativamente poco sobre los efectos del déficit de selenio en la función tiroidea. Probablemente la acción combinada del déficit de iodo y selenio sea un factor importante en la patogénesis del cretinismo (Dumont y cols., 1994).

## **Relación del selenio con la actividad física.**

Debido a su acción antioxidante puede ayudar a prevenir la peroxidación de los lípidos inducida por el ejercicio físico y, por lo tanto, compensar el grado de daño celular con mayor probabilidad en los tejidos activos (tales como los músculos) o tejidos susceptibles de una disminución de flujo sanguíneo que produzca una isquemia local (tubo digestivo) (Brouns, 2001).

En el estudio de (Mena y cols., 1991) se observó un incremento en la actividad glutatión peroxidasa en los eritrocitos de ciclistas profesionales, guardando esta relación con el grado de entrenamiento. La valoración de la enzima glutatión peroxidasa tiene una relación directa con la concentración de selenio en sangre, pero solamente hasta el nivel de 1,27  $\mu\text{mol/L}$ . A partir de esta cifra la actividad de la enzima se aplana y ya no es útil (Villa y cols., 1999).

### **1.3.2.1.8. Zinc (Zn)**

El conocimiento inicial de la participación del zinc en los procesos biológicos data de 1869 cuando se demostró que era un elemento que se requería para la nutrición de las plantas (Raulin, 1969).

La primera evidencia del papel del zinc en la nutrición animal y humana fue publicada por Tood en 1934. La deficiencia del zinc en humanos se refiere por primera vez a principios de los años sesenta (Prasad y cols., 1963), desde entonces se han interpretado muchas de sus interacciones metabólicas específicas, además con el descubrimiento de una entidad clínica relacionada con el déficit del zinc, acrodermitis enteropática, se demostró directamente su importancia en la nutrición humana.

Posteriormente existen grandes avances en nutrición en los años 1970-80, entre ellos pueden citarse los trabajos sobre el zinc y su papel en los procesos biológicos (Hambidge y cols., 1986; Sandstead y Evas, 1984; Solomons y Cousins, 1984; Prasad, 1976).

## Funciones fisiológicas

En los últimos años las técnicas de biología molecular han contribuido a solidificar el conocimiento de las propiedades funcionales de las metaloproteínas dependientes de zinc y su participación en la expresión genética. Entre los aspectos químicos del zinc están su gran adaptabilidad, forma complejos principalmente tetra, se solubiliza al complejarse con oxígeno, nitrógeno y sulfuro de moléculas hidrofílicas (Betteger y O'Dell, 1993). Se coordina con el agua con más estabilidad que el sulfato de cobre (Johnson, 1978).

Se pueden distinguir tres niveles de las funciones en las que interviene el zinc nutricional, metabólico y genético, aunque haya cierto solapamiento entre ellos.

Desde el punto de vista nutricional, los primeros efectos registrados en la carencia de zinc en animales como en humanos son los relativos al crecimiento. (Williams y Chesters, 1970; Prasad y cols., 1963a, 1963b) y la alimentación. La inexistencia de depósitos movilizables cuantiosos (Zhou y cols., 1993), hace que aquellas funciones con mayor ritmo de recambio del ion expresen antes su ausencia (Prasad y cols., 1971). La detención del crecimiento se refleja claramente en pacientes de los 16 a 21 años, descritos por Prasad, cuya estatura era inferior a 150 cm (Prasad y cols., 1963a). La administración de una dieta equilibrada suplementada con zinc a estos pacientes llegó a incrementar en más de 10 cm su estatura en seis meses.

Entre otras afecciones la carencia de zinc modifica desde muy temprano el ritmo alimenticio por alteración, tal vez, del gusto y del olfato (Prasad y cols., 1971).

Desde el punto de vista metabólico, el zinc influye en 300 enzimas distribuidas en cinco clases: oxidoreductasas, transferasas, liasas, isomerasas y ligasas. Se halla en enzimas que intervienen en el metabolismo del ácido desoxirribonucleico (ADN) (Vallee y Galde, 1984); influye en la síntesis de proteínas a nivel de la traducción (Hicks y Wallwork, 1987); participa en la glicolisis y neoglucogénesis, en la síntesis de prostaglandinas y en el metabolismo del colesterol, previene la peroxidación lipídica y mantiene las estructuras de membrana. En el papel más importante estructural hay que citar la participación del metal en la estructura funcional de la insulina, tanto en su conservación en el páncreas, en forma de cristales de zinc– proinsulina, como en la acción de la hormona (Arquilla y cols., 1978).

Otro aspecto es el genético, en 1983 se postuló que el zinc es necesario para la transcripción de algunos genes en oocitos de *Xenopus laevis* (rana africana). El inicio de ese paso requiere un factor específico que permite la acción del ácido ribonucleico (ARN) polimerasa (Brown, 1984) y actúa como puente temporal entre el ARN y el ADN (Sharp y Eisenberg, 1987; Berg, 1986). De gran interés ha sido también la identificación de la secuencia de aminoácidos similares en varios sectores hormonales nucleares. Desde 1975 se ha postulado por los receptores para los estrógenos y progesterona eran proteínas fijadoras de zinc (Shyamala, 1975; Lohmar y Toft, 1975).

### **Contenido y localización en el organismo**

Se estima que el cuerpo humano adulto contiene 0,02-0,03 moles (1,4-2,3 g) de zinc, del que aproximadamente el 20% está en la piel. Debido al peso de los huesos y de los dientes y a la concentración relativamente alta en zinc, 2,9-3,82 mmol/L, una proporción apreciable del zinc del cuerpo se encuentra en estas estructuras. Sin embargo, es una fracción baja para uso metabólico. La concentración de zinc en los músculos varía con su color y con su actividad funcional. En el músculo rojo estriado la mayor parte está situada en la fracción subcelular compuesta por miofibrillas y núcleos (Smith y cols., 1983).

En la próstata se alcanza la mayor concentración de zinc en el organismo, y su nivel se incrementa con la edad, simultáneamente al descenso que experimenta en testículos. En la sangre, el zinc está presente en el plasma, los eritrocitos, los leucocitos y las plaquetas. Menos del uno por ciento del total corporal se encuentra en circulación. Según algunos autores, el nivel plasmático es menor en las mujeres que en los varones en la primera mitad de la vida y posteriormente disminuye en éstos (Fell y Lyon, 1994; Vallee y Falchuk, 1993).

En los eritrocitos, casi todo se encuentra en la anhidrasa carbónica junto con una pequeña fracción asociada con otras enzimas. En los leucocitos, el contenido de zinc es 25 veces mayor que en los eritrocitos. En plasma, el 30-40% está firmemente unido a la  $\alpha_2$ -macroglobulina y el 60-70% ligeramente unido a la albúmina. En suero el zinc es aproximadamente un 16% mayor que en el plasma, lo que se achaca al metal liberado por las plaquetas en el proceso de la coagulación.

No es fácil cuantificar situaciones marginales de déficit de zinc. Son compatibles con estados de carencia parcial de zinc aquellos en los que se encuentran concentraciones en plasma y pelo inferiores a 7,65  $\mu\text{mol/L}$  (50  $\mu\text{g}/100\text{ mL}$  ó 1,07  $\mu\text{g/g}$ ) respectivamente, sabiendo que los procesos inflamatorios, cáncer, glucocorticoides o estrógenos y el ayuno prolongado, entre otros pueden provocar efectos similares (Solomons y Jacobs, 1981).

La depresión de la actividad de la fosfatasa alcalina en suero o en neutrófilos se ha observado en condiciones de deficiencia de zinc sérico, la actividad de la fosfatasa alcalina no es específica y también se afecta por alteraciones no relacionadas con el estatus del zinc, como la enfermedad ósea o intestinal.

Los parámetros más usados son las concentraciones en suero o en plasma que están entre 0,013–0,018  $\text{mmol/L}$  (0,85 y 1,22  $\mu\text{g/mL}$ ) (Iyengar y Woittiez, 1988). La concentración de zinc en eritrocitos es entre ocho y diez veces superior a la del plasma, por lo que, en sangre total, el zinc alcanza los 0,09–10  $\text{mmol/L}$  (6–7  $\text{mg/L}$ ) (Arnaud, 1995). Los leucocitos contienen aproximadamente 25 veces más zinc que los eritrocitos, constituyendo cerca del 3% de todo del zinc sanguíneo. Para algunos autores, el zinc leucocitario podría ser un reflejo de su nivel en el organismo (Whitehouse y cols., 1982).

Desde el punto de vista práctico, la determinación de zinc en plasma y en orina son parámetros para evaluar el estado del metal en el organismo. Generalmente no se observan signos clínicos de la deficiencia de zinc hasta que los niveles plasmáticos caen por debajo de 9,17  $\mu\text{mol/L}$  (0,6  $\text{mg/L}$ ) durante períodos de tiempo prolongados.

El nivel urinario, que se puede ver influido por diversas enfermedades, no es buena prueba para valorar el zinc, pero permite orientar sobre la deficiencia. Los niveles que se dan comúnmente son del rango de 4,59 a 15,30  $\mu\text{mol/día}$  (300-1000  $\mu\text{g/día}$ ) (Smeyers-Verbeke y cols., 1974; Dawson y Walker, 1969) y, reduciendo los márgenes, entre 6,12 y 9,18  $\mu\text{mol/día}$  (400 y 600  $\mu\text{g/día}$ ) (Arnaud, 1995).

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

Como sucede con otros componentes nutricionales, el contenido en zinc de los alimentos y su ingesta diaria no informan suficientemente sobre su disponibilidad sin el conocimiento de los factores que inhiben o promueven su absorción intestinal.

Probablemente el zinc iónico libre no exista como tal en el tracto intestinal sino unido a especies moleculares como proteínas, aminoácidos, ácido fítico, citrato y otras. Por eso, la biodisponibilidad del metal viene determinada por la naturaleza de esos transportadores a los que se une, haciendo que se cifre en torno al 20% del ingerido. Cuando el complejo formado en la luz intestinal es insoluble, como el zincfitato, lo que se toma de zinc desde la dieta es poco, mientras que si son complejos como el zinc-proteína o zinc-aminoácidos, que son más fácilmente dissociables, el zinc disponible es considerable. Estas diferencias en la capacidad de absorción se han llegado a cuantificar estableciéndose en cuatro veces más si el zinc forma parte de carne de ternera que si se incluye en cereales ricos en fibra (Fell y Lyon, 1994).

Los cereales, las leguminosas y los derivados de la semilla de soja son particularmente ricos en fitatos, lo que justifica que la biodisponibilidad del zinc desde los vegetales y los granos de cereales esté reducida, porque los fitatos (fosfatos de inositol), la celulosa, la hemicelulosa y otras fibras dietéticas inhiben su absorción (Oberlas y Prasad, 1976). Así, el fitato se erige en uno de los principales factores limitantes de su capacidad de absorción. Los taninos, el ácido ascórbico, la tiamina y el oxalato actúan en este mismo sentido. Respecto a la fibra dietética, su efecto sobre la absorción del zinc ha sido muy cuestionado. En comparación con el fitato, su papel inhibitorio se considera insignificante para algunos autores (Guthrie y Robinson, 1978; Davies y cols., 1977).

Una compleja trama de efectos competitivos se opone a la absorción de los cationes di y trivalentes (Sandstead, 1981). Cantidades elevadas de calcio, fósforo, hierro y cobre en la dieta reducen la absorción de zinc. Las dietas ricas en proteínas, como la leche y los cereales, estimulan la absorción de zinc y asimismo las dietas pobres en ellas tienen el efecto opuesto. La adición de proteínas animales puede incrementar la absorción de zinc, sugiriendo que la digestibilidad de la proteína juegue un papel importante en asegurar una gran biodisponibilidad (Sandström y cols., 1989).

Hay otros factores nutricionales que acompañan al zinc en los alimentos y que afectan a su disponibilidad. Entre ellos, el contenido en fosfato de la dieta puede llegar a ser un regulador mayor de la biodisponibilidad del zinc si se ingiere en grandes cantidades, variando su efectividad en función de los cationes acompañantes (Wapnir, 1990). La fructosa y la glucosa podrían potenciar también la absorción de zinc y de otros cationes. Otros componentes individuales que tienen un efecto positivo en la absorción del zinc incluyen EDTA, lisina, glicina e histidina. Las mejores fuentes de

zinc son los alimentos de origen animal, en particular las vísceras. Destaca el contenido de zinc en el pescado, aunque de hecho el elemento está ampliamente distribuido en animales y plantas. La variación en el contenido de zinc es grande dentro del mismo tipo de comida y también entre diferentes clases de alimentos debido a la influencia del tipo de tierra y/o agua y del tratamiento con fertilizantes (Wapnir, 1990). Además, la contaminación de zinc procedente de fuentes industriales es un motivo adicional de variación.

Las fuentes más pobres son el azúcar blanco, los cítricos, los vegetales sin hoja y los tubérculos, que generalmente contienen menos de 0,01  $\mu\text{mol/g}$  (1  $\mu\text{g/g}$ ) de zinc. El contenido de zinc en el agua bebida es variable, bajo en la de manantial (5-177  $\mu\text{L}$ ) y alto en el agua canalizada (>2 mg/L), debido al zinc lixiviado de las tuberías. Los requerimientos varían con la edad, la actividad funcional, la composición de la dieta, temperatura ambiente o las condiciones climáticas (las pérdidas por sudoración pueden ser importantes) (McDowell y Conrad, 1989).

Los requerimientos después de un traumatismo o enfermedad son mayores que en condiciones de salud. En las Recomendaciones Dietéticas Permitidas (RDA) de 1989 para el adolescente y el adulto se estima en 0,15-0,23 mmol/día (10-15 mg/día). Las necesidades diarias de zinc dependen de la edad. En el primer año de vida los requerimientos son menores de 1 mg, se elevan a 3-10 mg en la infancia y llegan a 10-15 en el adulto (Ziegler y cols. 1989).

### **Absorción, metabolismo y excreción**

El zinc se absorbe a nivel de las células epiteliales intestinales, posiblemente en forma de complejos con aminoácidos y citrato. Es un proceso activo dependiente de energía, y aparentemente mediado por los transportadores específicos. El mecanismo de absorción juega un papel significativo en la regulación de la homeostasis. De alguna manera, la cantidad del catión que se absorbe en el intestino está en relación directa con las propias necesidades corporales del elemento, de forma que cuanto más baja es la reserva corporal de zinc tanto mayor es la cantidad del catión que se transporta por la mucosa intestinal. Otro factor que influye en la cantidad de zinc que se absorbe en el tracto digestivo es su concentración biodisponible en la dieta. Como ya comentamos, la absorción de zinc varía y depende de muchos factores, entre ellos las proteínas animales y los aminoácidos presentes en la carne (Vallee y Falchuk, 1993).



El zinc absorbido desde el intestino llega al hígado por vía porta unido a la transferrina (60-70%). El zinc se incorpora en distintas proporciones a los tejidos (Evans y Johnson, 1981).

La mayor parte del zinc se excreta por las heces y proviene del no absorbido por la dieta junto con una pequeña cantidad de origen endógeno excretada en el intestino delgado (Underwood, 1987). En la orina la cantidad de zinc es pequeña, 4,5  $\mu\text{mol/día}$  (0,3–0,6 mg/día) y parece estar relacionado con su ingesta y su nivel en el organismo. De hecho, se compensa con los 0,15–0,23 mmol/día (10–15 mg/día) que se ingiere normalmente (Wallock y cols., 1993). Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 19–665  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster, 2004), de 49–968  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster, 2006) y de 379–1131  $\mu\text{g/L}$  (De Boer y cols., 2004) de 44–499  $\mu\text{g/L}$  (Goullé y cols., 2005); las concentraciones medias en sangre, 6,3 mg/L y suero, 0,9 mg/L (Reimann and Caritat, 1998).

Se pueden perder cantidades significativas de zinc por el sudor, especialmente en los trópicos. Prasad y cols. (1963a) hallaron un promedio de  $0,018\pm 0,004$  mmol/L ( $1,15\pm 0,30$   $\mu\text{g/mL}$ ) de zinc en el sudor de individuos sanos. Las pérdidas menstruales de zinc son muy pequeñas, en el varón las pérdidas en semen pueden ser significativas en ingestas muy bajas de zinc (Tietz, 1994). La excreción pancreática supone aproximadamente un 25% de la excreción total. Otra forma de excreción de zinc es la pérdida de cabello y la descamación de la piel.

### **Carencias y excesos: causas y efectos**

Las entidades clínicas más frecuentes del déficit de zinc son las alteraciones intestinales, principalmente inflamatorias, enfermedad celíaca, insuficiencia pancreática, fallo renal crónico y nutrición parenteral prolongada. Los niveles de zinc en los tejidos y líquidos biológicos fluctúan con distintos factores tales como la edad, la salud o la enfermedad y el sexo. En el proceso del envejecimiento hay una ligera disminución de los niveles plasmáticos de zinc (Lockitch y cols., 1994; Lindeman, 1982).

Las razones podrían ser la disminución de la actividad metabólica o, directamente, de la concentración de albúmina. De hecho, en condiciones de destrucción rápida de proteínas, los niveles de zinc en plasma disminuyen. Las principales manifestaciones

clínicas del estado carencial del zinc son daños en la piel (paraqueratosis, queratitis, piel rugosa, alopecia, curación de heridas dificultosa), anorexia, afectación de los sentidos, retraso del crecimiento, daños en el desarrollo y función de los órganos reproductores masculinos e inmunodeficiencias (Fell y Lyon, 1994).

En casos de baja ingesta de nutrientes, malnutrición y en nutrición parenteral total existe una baja disponibilidad del catión. Los fitatos (por formación de quelatos), el exceso de calcio, magnesio y cobre en la dieta (por competición), la geofagia (por la formación de complejos no insolubles no absorbibles), el alcohol (por daño hepático y por incremento de la excreción urinaria), la suplementación de la dieta con ácido fólico también reduce muy sensiblemente la absorción del metal. Las quemaduras y alteraciones pancreáticas, intestinales y renales pueden llevar a deficiencia por un incremento de las pérdidas (Monreal y Rivero, 1993).

También la diabetes mellitus se ha relacionado con estados de deficiencia. El zinc cristaliza con la insulina y está presente en gran concentración en el páncreas.

Los procesos de agresión al organismo por traumatismos, agentes físicos, químicos, fármacos como corticoides, y anticonceptivos orales, pueden potenciar la captación tisular de zinc y su desaparición relativa de la circulación. El embarazo, la lactancia y el crecimiento pueden llevar a deficiencia por un incremento de las necesidades. La suplementación de la dieta con ácido fólico también reduce muy sensiblemente la absorción del metal.

El hombre muestra una tolerancia considerable a ingestas elevadas de zinc. La tolerancia depende en gran medida de la naturaleza de la dieta y particularmente de su contenido en calcio, cobre, hierro y cadmio con los que interactúa en el proceso de absorción y de utilización (la anemia por zinc induce deficiencia en hierro y cobre) (Thuunus y Lejeune, 1994).

## **Toxicidad**

Se han observado problemas de toxicidad al zinc tanto por ingestas agudas como crónicas. Ingestas de 150–450 mg de zinc al día han sido asociadas con una disminución de los niveles de cobre, una alteración de las funciones del hierro, una

disminución de la función inmune y con reducidos niveles de colesterol HDL (Hamilton y cols., 2000).

### **Relación del zinc con la actividad física**

Dado que el zinc plasmático representa en gran parte las reservas de zinc fácilmente disponibles, se puede entender que cualquier cambio rápido en el volumen plasmático, debido a la práctica de ejercicio físico, afectará a los niveles de zinc, bien por una disminución del volumen plasmático debido a la deshidratación (con lo que aumentaría la concentración de zinc por la hemoconcentración), bien por un aumento plasmático con posterioridad al desarrollo del ejercicio debido a la retención de agua y sodio (lo que hará disminuir la concentración de zinc). Aparte de estos efectos, se puede asumir que pueden producirse desplazamientos funcionales de zinc entre los tejidos durante el ejercicio. Por esa razón, parece bastante difícil determinar los efectos del ejercicio sobre el nivel de zinc, si nos guiamos por sus niveles plasmáticos (Buchmann y cols., 1998).

En el estudio de Rodríguez Tuya y cols., (1996), se encontró más alta la concentración plasmática de zinc en los deportistas que participan en actividades de tipo anaeróbico (judo, esgrima), en comparación a las actividades aeróbicas (ciclismo). Los valores en ambos casos fueron superiores a los que se encuentran en el grupo control, formado por estudiantes de educación física, no hubo deficiencias de cobre y zinc en los atletas estudiados al comienzo de la temporada.

Sin embargo, el ejercicio puede aumentar las necesidades de zinc debido a que el contenido en el organismo se elimina principalmente a través de la orina y el sudor, y ambos se ven incrementados como resultado del ejercicio de resistencia (König y cols., 1997).

El aumento de la excreción de zinc por medio de la orina puede estar relacionado con la lesión de fibras musculares provocada por el trabajo mecánico durante el ejercicio. El zinc contenido en las células dañadas puede perderse, en especial en la fase posterior al desarrollo del ejercicio. De igual manera se ha descrito que el ayuno, con su consiguiente pérdida muscular, produce un aumento de los niveles de zinc en el suero y, por consiguiente en la orina (Cordova y Navas, 1998).

No obstante, los datos obtenidos en un reciente estudio no parecen confirmar que la destrucción de fibras musculares tenga algún efecto sobre los niveles séricos de zinc (Brouns, 2001).

Unos bajos niveles de Zn en sangre se relaciona con una mayor producción de lactato y unos menores valores de glucemia durante un el esfuerzo (Khaled y cols., 1997).

Varios autores han sugerido que la sudoración y la orina que se produce durante y después de la actividad física pueden ser la causa de la redistribución de Zn y Mg y las modificaciones en las concentraciones de Zn, Cu, Fe, Cr, K, Mg, Na y Ca. (Maughan, 1999; Cordova, 1998; Lukaski, 1995).

### **1.3.2.2. Elementos traza con esencialidad sospechada y mecanismo de acción desconocido: *arsénico, boro, litio, estaño y vanadio.***

#### **1.3.2.2.1. Arsénico (As)**

Durante siglos, el arsénico ha disfrutado de la áurea de veneno por excelencia. Su relativa solubilidad en agua, su baja dosis letal y su carácter insípido, facilitaban su utilización para propósitos criminales. Pero a pesar de su mala reputación, los arsenicales se han asociado también con acciones beneficiosas. Algunas poblaciones de Europa Central creían que la ingestión de arsénico aumentaba la virilidad y el bienestar. Hoy sigue utilizándose la solución de Flower (arsenito potásico al 1%) en algunas dermatosis como la psoriasis (Farber, 1992) incluso un arsenical trivalente, el melarsoprol, continúa siendo el fármaco de elección para el tratamiento de las tripanosomiasis (Flórez y cols., 2005). Las primeras evidencias que consideraban el arsénico como elemento esencial se publicaron en 1975–1976 (Nielsen, 1999).

#### **Funciones fisiológicas**

No está claro realmente si el arsénico, en seres humanos, es un elemento traza esencial, o si bien, como sucede con el plomo y el cadmio, es mucho más importante la toxicidad del elemento que su deficiencia corporal. Estudios recientes sugieren que

el arsénico está implicado en la metilación biomolecular, desempeñando un papel fundamental en el metabolismo de grupos metilos lábiles. En estudios en animales, afecta a la formación de varios metabolitos de la metionina (Uthus y cols., 1989).

### **Contenido y localización en el organismo**

El arsénico se encuentra ampliamente distribuido en la naturaleza puede presentarse en forma trivalente o pentavalente, tanto en compuestos orgánicos como inorgánico. Existen además numerosas fuentes antropogénicas de arsénico, siendo las fundiciones de cobre, zinc y plomo las más importantes (Iffland, 1994).

El contenido en el agua de bebida es variable según las zonas y se encuentra principalmente como arsenito y arseniato, aunque pueden existir formas metiladas como resultado de la actividad metabólica de microorganismos y algunos organismos superiores (Vahter y Marafante, 1985). La cantidad total de arsénico ingerido depende de la concentración en el agua de bebida y de la proporción de productos marinos incluidos en la dieta. La ingesta diaria admisible (IDA) recomendada por la OMS es 27 mmol/kg de peso, por el requerimiento en la dieta basados en estudios en animales. Estos valores varían según autores y son cantidades entre 0,16 y 0,4  $\mu\text{mol/día}$  (12-30 mg/día) (Wapnir, 1990; Jelinek y Coeneliussen, 1977).

Algunas formas de arsénico presentes en la dieta se absorben con gran facilidad en el tracto intestinal, e incluso pueden penetrar en el organismo a través de la piel o por inhalación. Otras formas de exposición son a través del agua de bebida y de la exposición de las personas, por motivos de trabajo industrial, a atmósferas espacialmente contaminadas con el elemento. El arsénico se elimina del organismo, en su mayor parte, por vía urinaria, en forma de sales inorgánicas y derivados metilados (especialmente, ácido dimetilarsénico o ácido cacodílico). Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 0,5–197  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster, 2004), de 1–375  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster, 2006), de 2,3–161  $\mu\text{g/L}$  (Goullé y cols., 2005); las concentraciones medias encontradas en sangre completa son de 7,9  $\mu\text{g/L}$  (Reimann and Caritat, 1998).

El cabello, hígado y uñas contienen cantidades considerables de arsénico, cantidades pequeñas de arsénico se eliminan por medio de secreciones intestinales. Se considera que, en general, la velocidad de excreción del arsénico es lo suficiente elevada como

para evitar que se produzcan depósitos y efectos tóxicos del elemento, incluso en los casos de consumo elevado de alimentos de origen marino, o de exposición de los individuos a atmósferas especialmente contaminadas (Linder, 1988; Underwood, 1987; Venugopal y Luckey, 1978).

### **Absorción, metabolismo y excreción**

La cantidad absorbida depende del estado de oxidación, de la solubilidad y de la forma física del compuesto de arsénico (Nielsen, 1999; González y Varo, 1998). Los trabajos de Nielsen y cols. (1975) realizados en ratas alimentadas con dietas extrapurificadas que contenían 30 ppb (ng/g) de arsénico, parecen demostrar que el arsénico es un elemento traza esencial; en estos animales, ya en la primera generación, se han podido observar retrasos en el crecimiento, alteraciones en el cabello, hematocritos bajos y aumento de la fragilidad osmótica de los eritrocitos; todos los síntomas van acompañados por agrandamiento del bazo, órgano en el que además se pudo observar un exceso de acumulación de hierro. Posiblemente, el arsénico representa algún papel en la conservación de la vida media de los eritrocitos, lo que podía explicar, muy someramente, las alteraciones hemáticas y de bazo observado en ratas deficientes del elemento, aunque desde luego, caben otras hipótesis. El arsénico tiene una afinidad especial por los monómeros de globina de las moléculas de hemoglobina (Venugopal y Luckey, 1978).

Se sabe muy poco sobre los aspectos específicos del metabolismo del arsénico en el organismo, el elemento tiene especial afinidad por la queratina, conjunto de proteínas que constituyen las capas córneas de la piel, cabello y uñas, y es precisamente en esas regiones donde el arsénico se acumula preferentemente.

El arsénico parece ser constituyente de una metaloproteína que puede estimular la ATPasa  $\text{Na}^+\text{K}^+$  y actuar como bomba aniónica a través de la membrana (Rosen y cols., 1988).

### **Toxicidad**

A pesar de los conocidos efectos tóxicos del arsénico, no es menos cierto que determinados compuestos arsenicales tienen propiedades terapéuticas, e incluso, hoy día el ácido arsenílico y ciertas formas de nitrofenilos de arsénicos se utilizan para

estimular el crecimiento, la eficacia nutricional y, en general, para contribuir al estado saludable de cerdos y aves (Venugopal y Luckey, 1978).

El espécimen más adecuado para evaluar la exposición reciente a arsénico es la orina de 24 horas, mientras que el contenido de arsénico en el pelo y las uñas es útil para evaluar exposiciones crónicas. La orina acidificada conservada a 4 °C es estable durante 30 días (González y Varo, 1998; Norin y cols., 1981).

Los estados de toxicidad crónica por arsénico se caracterizan por debilidad general, postración, dolores musculares, trastornos intestinales, neuropatías periféricas motivadas por aumento de la velocidad de conducción de los potenciales de acción en ciertos nervios y cambios de pigmentación en uñas y piel (Valentine y cols., 1981).

No todos los compuestos arsenicales son tóxicos (Nielsen, 1999). Las formas de arsénico trivalentes son mucho más tóxicas que las pentavalentes (Iffland, 1994). No se puede generalizar sobre la dosis de arsénico que desencadena la toxicidad: varía mucho en función de los distintos individuos, y sobre todo, de la forma de arsénico suministrado en la dieta (Linder, 1988).

### **1.3.2.2.2. Boro (B)**

#### **Funciones fisiológicas**

Se ha demostrado que el boro es esencial para las plantas (Kliegel, 1980). Durante mucho tiempo la esencialidad en los animales ha sido una incógnita, pero actualmente parece estar clara su actividad en algunos procesos biológicos (Néve, 1990). Se desconocen los requerimientos diarios de este elemento y su aporte es sensiblemente dependiente de la dieta del individuo.

El boro forma complejos con varios sustratos con grupos hidroxilos, actuando como regulador del metabolismo. Este elemento desempeña un papel en la función o estabilidad de la membrana celular, influyendo en la respuesta a la acción de hormonas, señales a través de membrana o intercambio de cationes a través de la misma. El boro tiene la capacidad de competición con algunas enzimas por el coenzima nicotín adenín dinucleótido (NAD<sup>+</sup>) y la adenina. Manifiesta una acción en el hueso, estando relacionado con el desarrollo de la osteoporosis. También se han caracterizado cinco compuestos orgánicos de boro, de acción antibiótica, sintetizados de forma natural por varias bacterias, entre los que destacan la aplasmomicina aislada

de *Streptomyces griseus* (cepa SS-20) y boromicina, sustancia sintetizada por *Streptomyces antibioticus*. Esta segunda sustancia tiene la facultad de captar cationes de metales alcalinos, elevando la permeabilidad al  $K^+$  de la membrana.

En la materia viva las concentraciones de boro son más altas en las plantas que en los animales, siendo mayores en las legumbres (25–50  $\mu\text{g/g}$ ) y más bajas en las frutas y los vegetales (5–20  $\mu\text{g/g}$ ), los cereales (1–5  $\mu\text{g/g}$ ) y los músculos y otros tejidos (0,5–1  $\mu\text{g/g}$ ) (Berman, 1980; Christian y Feldman, 1970). Otras fuentes interesantes son las bebidas fermentadas de origen vegetal, como la sidra, la cerveza y el vino. Son fuentes pobres en boro los alimentos de origen animal (carne, pescado y productos lácteos). El aporte de boro en la dieta depende, por tanto, de la cantidad de vegetales y frutas o productos animales consumidos (Berman, 1980).

### **Contenido y localización en el organismo**

El hueso constituye su principal lugar de almacenamiento, desde donde se incorpora a la metalotioneína, que es el almacén y vehículo de transporte a la vez de este elemento. La excreción urinaria rápida del boro absorbido constituye el principal mecanismo para la regulación de su homeostasis. Su eliminación fecal es escasa, debido al alto grado de absorción. El boro interviene en procesos de hidroxilación, en la regulación de la actividad de la hormona paratiroidea (PTH) (metabolismo del calcio, el fósforo, el magnesio y el colecalciferol) e interacciona con el calcio (Nève, 1990; Berner y cols., 1989).

Los valores de referencia encontrados en bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 282–2072  $\mu\text{g/L}$  (Goullé y cols., 2005). Se han encontrado concentraciones de hasta 0,13 mg/L en sangre humana (Li, 2000).

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

La ingesta media de boro al día es de 1,1 mg. Cuando el consumo de vegetales es abundante o se ingieren alimentos conservados con ácido bórico, la ingesta media diaria puede ser mucho mayor) (Hamilton, 1980). El agua de bebida contiene entre 0,006 y 0,114 mg/L (Fernández y Mateos, 1998).



## **Absorción, metabolismo y excreción**

Con la independencia de la forma en que aparece el boro en los alimentos, éste se absorbe en más de un 90% del total digerido. La mayor parte del boro ingerido se convierte en ácido bórico, que es la forma en que se absorbe, posiblemente por difusión pasiva, y transportado por todo el organismo. Los boranos se absorben rápidamente por inhalación (Fernández y Mateos, 1998).

## **Carencias y excesos: causas y efectos**

Las deficiencias de boro en el ser humano se han observado fundamentalmente en mujeres postmenopáusicas con o sin tratamiento estrogénico asociado y otro en varones de edad en torno a 45 años. El déficit de boro produce alteraciones en el metabolismo de calcio, magnesio y fósforo, la función cerebral y en el metabolismo energético; además, se relaciona con la aparición de somnolencia, y descenso de la alerta mental y de las habilidades psicomotoras.

## **Toxicidad**

El boro como elemento tiene una baja toxicidad cuando se ingiere, sin embargo, la toxicidad de los compuestos de boro va de pequeña a moderada para los boratos y el ácido bórico a muy tóxica para los boranos, acumulándose y ejerciendo su efecto tóxico a nivel del pulmón y del sistema nervioso central (Russin y Minkina, 1977).

### **1.3.2.2.3. Litio (Li)**

La palabra litio deriva del griego *lithea*, que significa piedra, y que se llamó así porque se creía que únicamente se encontraba presente el reino mineral. Hasta ahora no se conoce la función esencial del litio en los organismos vivos. En la naturaleza se encuentra en ciertos vegetales como las manzanas, la remolacha, la col y los guisantes. Está presente, en todos los tejidos y fluidos del cuerpo en bajas concentraciones, siendo el tiroides, el ovario y el cerebro los órganos con mayor contenido.

El litio ha tenido a lo largo de la historia un papel importante en el terreno de la medicina. Se empleó por primera vez en el tratamiento de la gota y del reumatismo, su uso se abandonó debido a los efectos secundarios tóxicos. También se ha utilizado en

alteraciones cardíacas y renales. En la actualidad, su uso más generalizado es en el campo psiquiátrico y, sobre todo, en el tratamiento de la depresión endógena, la manía y la psicosis maniaco–depresiva.

### **Funciones fisiológicas**

La existencia de enzimas, proteínas, hormonas y otras sustancias dependientes o relacionadas con el litio hace pensar en el papel esencial de este elemento traza. Esta hipótesis ha sido avalada al asociar la deficiencia de litio a un bajo peso al nacer, así como a una disminución en la ganancia de peso durante los seis primeros meses de vida.

Los estudios clínicos sugieren que el ion causa una desensibilización de receptores  $\alpha$ -<sub>2</sub> adrenergicos, evidenciándose que su lugar primario de acción se centra en mecanismos de comunicación intracelulares (Risby y cols., 1991). El litio ejerce una inhibición directa de la adenilciclasa, altera procesos mediados por adenosina mono fosfato (AMP) cíclico y mecanismos de transporte iónico intracelular (Lydiard y Pearsall, 1984). Sin embargo, todas estas hipótesis no explican satisfactoriamente por qué el litio tiene un efecto selectivo sobre neuronas sobreactivadas (por ejemplo, en pacientes maniaco–depresivos), y no ejerce su acción sobre sujetos normales.

El litio ha sido y sigue siendo el pilar de la farmacoterapia del trastorno bipolar en los episodios agudos del estado de ánimo, la prevención, el tratamiento profiláctico, y la prevención del suicidio. El litio es también la definitiva prueba del concepto de agente en el desorden bipolar, aunque recientemente se ha estudiado en otros como en psicosis, así como diversas enfermedades neurodegenerativas. Sus efectos neurotróficos pueden ser vistos como un modelo unificador para explicar diversos aspectos integrados de la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo y terapéutica para aquellos supuestos trastornos. Mejorar la neuroprotección (que involucra directamente a efectos neurotróficos) es una estrategia terapéutica destinada a reducir o detener la progresión de la pérdida neuronal, lo que produce beneficios a largo plazo que influyen en el resultado favorable y la prevención o la aparición de la enfermedad o el deterioro clínico. El trabajo continuo de descifrar las acciones moleculares del litio probablemente conducirá al desarrollo de mejoras terapéuticas en el desorden bipolar (Machado-Vieira y cols., 2009).

En el contexto de la participación de litio y los estudios de asociación genética para identificar los genes clave relacionados con el tratamiento crónico con litio, se ha realizado estudios de la corteza frontal de rata, tras el tratamiento crónico con litio. Un

número de genes asociados con el trastorno bipolar, se alteraron de manera significativa junto con los genes asociados con la transmisión sináptica, la apoptosis y el transporte entre otras funciones. Se ha comprobado que el litio se absorbe por la vía gastrointestinal entre un 95 y un 100% para comprimidos normales de carbonato de litio, a través de las uniones intercelulares (transporte paracelular) y pasa al torrente circulatorio. Es de subrayar que este oligoelemento no es metabolizado por el organismo. En general, el equilibrio de distribución se alcanza entre el 5º y el 7º día. Además, la distribución entre órganos es casi uniforme.

### **Ingesta recomendada y fuentes alimentarias**

Numerosos vegetales tienen un alto contenido en litio. Entre ellos, están los tomates, los champiñones, los pepinos, la remolacha, la col, las espinacas y los cereales integrales (>30 µg/kg). Sin embargo, los cereales refinados, y determinadas frutas (manzanas o plátanos) suelen tener un bajo contenido en litio. En general los alimentos procedentes del reino animal suelen ser más ricos en litio que las plantas, encontrando altas concentraciones en los productos lácteos los huevos, la carne y el pescado (>20 µg/kg). Son también ricos en litio el pimentón y el té negro. Bowen (1966) ha estimado que el aporte de litio oscila alrededor de 2 mg/día. La ingesta en la dieta depende de la zona geográfica que se considere y se relaciona con la dureza del agua. Se ha estimado en 60–70 µg/día en las dietas americanas; 102 µg/día en las turcas, 35 µg/día en las finlandesas, otros autores han cifrado que la ingesta de litio en humanos en centro Europa está comprendida entre 660 y 3420 µg/día, según se considere una dieta pobre o rica de este elemento. No obstante, estas cifras parecen estar algo sobreestimadas si se considera que, en general, la ingesta típica diaria en la dieta humana oscila entre 200 y 600 µg/día.

### **Absorción, metabolismo y excreción**

Al estar la excreción unida íntimamente a la del sodio y agua, cualquier factor que conlleve reducción de la ingesta de sodio o disminuya la excreción urinaria puede conducir a la acumulación de litio y por tanto a toxicidad.

Frecuentemente, durante los tratamientos con este oligoelemento, se inician regímenes dietéticos sin el conocimiento del psiquiatra. Este hecho puede constituir un riesgo añadido, ya que el inicio de una dieta para pérdida de peso, son una reducción de la ingesta de sodio, a la vez puede dar lugar a intoxicación.

Se conoce poco acerca de los aspectos metabólicos y concentraciones fisiológicas del litio a partir del aporte dietético. Las sales del ion  $\text{Li}^+$  en agua bebida presentan mayor absorción intestinal y mayor excreción urinaria (Ljumber y Paalzow, 1969).

El litio absorbido a partir de los alimentos se distribuye por los tejidos y se retiene en pequeñas cantidades. El carbonato de litio se usa frecuentemente en la profilaxis y tratamiento de desórdenes bipolares (depresión maniaca) y manía y en el tratamiento de las alteraciones unipolares (depresión recurrente) (Okusa y Crystal, 1994).

La excreción es principalmente renal y depende de la ingesta de sodio y potasio. La reabsorción tubular en el túbulo proximal es del 80% y es paralela a la del sodio, viéndose disminuida en situaciones de carga sódica bicarbonatada, de tratamientos con derivados xánticos o de ciertos diuréticos. Los valores encontrados en bibliografía de la excreción de este elemento son de 3–86  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster 2004), de 4–237  $\mu\text{g/L}$  (Heitland y Köster, 2006), 4,6–219  $\mu\text{g/L}$  (Goullé y cols., 2005). El litio se encuentra en los tejidos de mamíferos dentro de un rango muy estrecho de  $<0,02$  a  $0,08$   $\text{mg/kg}$ , apareciendo la mayor concentración en la piel (Jørgensen, 2000). El contenido promedio estimado de litio para el total de los tejidos blandos de los seres humanos es de  $0,006$   $\text{mg/kg}$  (Li, 2000).

### **Carencias y excesos: causas y efectos**

La deficiencia de litio, se traduce esencialmente en alteraciones sobre determinadas enzimas. Además. Las mujeres que son sometidas a dietas con un bajo aporte de Li muestran alteraciones en la reproducción que se traduce en una tasa mayor de abortos y de mortalidad posparto, no observándose alteración en la tasa de crecimiento.

La deficiencia de litio conlleva a una disminución en la concentración sérica de este elemento y de varias enzimas. En sangre, se afectan especialmente aquéllas implicadas en el ciclo de Krebs (isocitrato deshidrogenasa y malato deshidrogenasa), en la glucólisis (aldoasa) y en el metabolismo del nitrógeno. También se ha comprobado una disminución de la monoaminoxidasa (MAO), concretamente del isoenzima MAO- $\beta$ , en pacientes con deficiencia de litio, enzima implicada en disturbios de tipo psiquiátrico (enfermedad maniaco depresiva, esquizofrenia crónica y depresión unipolar). Únicamente la creatin kinasa aumenta significativamente en la deficiencia de este elemento.

Durante el tratamiento crónico con litio se produce un acúmulo de GABA en el cerebro y es éste probablemente el responsable de los efectos tranquilizantes. En la actualidad, son múltiples las indicaciones psiquiátricas del tratamiento son sales de litio.

## **Toxicidad**

El uso terapéutico del litio es hoy en día de gran relevancia en este grupo de enfermedades, si bien es un tratamiento que requiere de extremos controles de regulación y seguimiento, por su estrecho margen de seguridad en relación con la aparición de efectos tóxicos. De hecho, las prescripciones repetidas sin chequeo son peligrosas en terapias con litio. Los uratos de litio son bastante solubles, más que los de sodio y potasio, y los utilizó Garrod en el siglo XIX para el tratamiento de la gota. El bromuro de litio se empleó en esta época como sedante y anticonvulsiónante.

Dada su analogía con el sodio y el potasio empezó a ser utilizado por los fisiólogos para estudiar los fenómenos dependientes del sodio. A finales de la década de los cuarenta el cloruro de litio se usó como sustituto del cloruro sódico (sal común) en pacientes cardíacos y otros enfermos crónicos. Este uso indebido produjo intoxicación severa y muerte, hecho que cuestionó su posterior utilización.

Debido a que el margen entre el rango terapéutico y tóxico es muy estrecho, resulta de vital importancia la monitorización de la concentración sérica del ión, como ayuda para su correcta utilización. Se ha propuesto muchas hipótesis para explicar el mecanismo de acción de los efectos farmacológicos del litio. Existen teorías que proponen la sustitución parcial de varios iones como  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^+$ , y  $\text{Ca}^{++}$  por  $\text{Li}^+$  e hipótesis más complejas hablan de la inhibición de mensajes intracelulares. Sin embargo, existen datos contradictorios sobre su efecto en la función neurotransmisora de la serotonina y adrenalina (Herrero y cols., 1998).

La toxicidad de Li es aún bastante desconocida. Los niveles séricos normales se sitúan en torno a 2–20  $\mu\text{g/L}$  y parece ser que dosis altas de litio en suero se asocian con efectos tóxicos secundarios que incluyen temblor, vértigo, anorexia, sed y trastornos gastrointestinales como diarrea, náuseas y vómitos, que pueden minimizarse con formas de administración controlada.

#### **1.3.2.2.4. Estaño (Sn)**

El estaño está considerado como elemento traza esencial (Carderelli, 1985) y de hecho se desconoce la toxicidad del estaño por origen natural, en plantas, animales o en el hombre. La hormona gastrina, producida por el estómago y transferida a la corriente sanguínea durante la alimentación, contiene estaño. Sin embargo, entre los compuestos orgánicos muchos son altamente tóxicos para el hombre, principalmente los que tienen aplicaciones en agricultura, como biocidas o como estabilizadores del policloruro de vinilo (PVC), incluso en concentraciones de ultratrazas, mientras unos pocos pueden tener aplicaciones médicas importantes como por ejemplo drogas antitumorales (Bermejo y Capdevilla, 1998).

El estaño es un elemento muy extendido por toda la corteza terrestre. El aire puede contener estaño, que procede de las emisiones volcánicas, de la actividad industrial, de la quema de combustibles fósiles y de los incendios forestales, siendo una fuente poco importante salvo en zonas localizadas (Tsangaris y Williams, 1992).

#### **Funciones fisiológicas**

Debido a su alto potencial de oxidación-reducción puede desempeñar un papel importante en los sistemas biológicos en los que participan enzimas. Por ello, la mayoría de los compuestos organoestánnicos son tóxicos porque se combinan con enzimas y las desactivan. Algunos organoestánnicos son tóxicos porque pueden causar edema en el cerebro y en el sistema nervioso central. Muchos destruyen la mielina y las proteínas que recubren las fibras nerviosas (Saxena, 1987).

Los compuestos organoestánnicos se han aplicado frecuentemente en investigaciones químicas o biológicas. Su capacidad para desactivar enzimas hace a estos compuestos muy útiles para investigar la naturaleza de los sitios activos de la enzima. En la actualidad los estudios más importantes se centran en las posibles aplicaciones de los compuestos organoestánnicos como agente tumoral (Gielen, 1996).

#### **Contenido y localización en el organismo**

El estaño está ampliamente distribuido en los tejidos de los animales, siendo los animales marinos los que presentan una fuerte acumulación, sin embargo, no se

conoce ninguna función del estaño en los mismos. En cuanto a los animales terrestres hay pocos datos sobre las concentraciones de estaño en los tejidos, existiendo sólo valores en animales de laboratorio (Cardarelli, 1985).

La principal fuente de estaño para el hombre son los alimentos envasados, ya sea en recipientes metálicos que contienen estaño, que puede pasar al alimento, o en plástico que contiene tributilestaño (TBT) como estabilizador. Aunque la contaminación de alimentos por esta fuente es pequeña, es potencialmente peligrosa por tratarse de compuestos organoestánnicos.

El cuerpo humano contiene aproximadamente 17 mg de estaño, encontrándose las concentraciones más altas en el pulmón, el hígado, el riñón y los huesos.

El estaño inorgánico no se acumula con la edad, salvo en el caso del pulmón, en el cual se acumula por inhalación, no por ingestión. El estaño inorgánico se absorbe mal en el tracto intestinal, y sólo entre el 1 y el 3% del estaño ingerido se absorbe, mientras que la mayoría se elimina rápidamente por las heces o por la orina. La excreción por la orina es bastante baja, entre 4 y 246  $\mu\text{g}/\text{día}$  dependiendo de la dieta (Tsangaris y Williams, 1992), lo que se debe a que la principal ruta de eliminación del estaño absorbido es la bilis, los jugos pancreáticos o la respiración.

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

Otra posible fuente de entrada en la cadena alimentaria, es a través del suministro de agua de las ciudades debido al drenaje agroquímico y a los recipientes o tuberías de plástico utilizadas. Así, recientemente se han realizado estudios acerca de la lixiviación del TBT de las tuberías de PVC utilizadas en las redes de suministro de agua (Sadiki y cols., 1996).

En cuanto a las concentraciones de estaño en los medios biológicos no se dispone de mucha información, así, en sangre total Carson y cols. (1986) encuentran en individuos en América Central y del Norte valores entre 120 y 140  $\mu\text{g}/\text{L}$ , que disminuyen a 2  $\mu\text{g}/\text{L}$  en plasma. En otros fluidos como la leche humana, en el informe de la World Health Organization y la International Atomic Energy Agency (WHO/IAEA, 1988) se presentan valores de 1  $\mu\text{g}/\text{L}$ .

Como marcadores de la dosis interna de estaño deben utilizarse las concentraciones en fluidos corporales, como el suero y la orina, pero dado los bajos valores presentes en el suero y los problemas de su determinación, la orina parece ser el marcador más

adecuado. No hay datos sobre la posible deficiencia de estaño en el hombre, ya que los requerimientos mínimos diarios son muy pequeños.

### **Absorción, metabolismo y excreción**

La capacidad de absorción depende de la forma química del estaño. La baja absorción, la poca retención en los tejidos y la rápida eliminación contribuyen a la baja toxicidad del estaño inorgánico. Sin embargo, se encuentran diferencias muy importantes entre la distribución, biotransformación y excreción de los compuestos organoestánicos. Estos compuestos se transforman en el organismo formando las especies mono, di y trisustituidas o incluso estaño inorgánico.

El estaño inorgánico se absorbe mal en el tracto intestinal, y sólo entre un 1 y un 3% del estaño ingerido se absorbe, mientras que la mayoría se elimina rápidamente por las heces o por la orina. La excreción por la orina es bastante baja entre 4 y 246 microgramos/día dependiendo de la dieta (Tsangeris, 1992), lo que se debe a que la principal ruta de eliminación del estaño absorbido es la bilis, los jugos pancreáticos o la respiración. Los valores de referencia encontrados de excreción urinaria para este elemento son de, 0,06-12,6µg/l (Heitland y Köster, 2004), de 0.06–204 µg/l (Heiland y Köster, 2005), de 0,6/3,8 µg/l (De Boer y cols., 2004).

### **Carencias y excesos: causas y efectos**

El aumento de la concentración de Sn en los alimentos puede causar irritación gástrica aguda, fallos reproductivos y debilidad ósea. También se considera que es genotóxico. Algunos compuestos orgánicos de estaño son irritantes altamente dérmicos.

Debido a su alto potencial de oxido-reducción puede jugar un papel importante en los sistemas biológicos en los que participan enzimas. Por ello, la mayoría de los compuestos organoestánicos son tóxicos porque se combinan con enzimas y las desactivan.

Algunos organoestánicos son tóxicos porque pueden causar edema en el cerebro y en el sistema nervioso central. Muchos destruyen la mielina y las proteínas que recubren las fibras nerviosas (Saxena, 1987).



## Toxicidad

El principal compuesto de interés desde el punto de vista toxicológico, es elTBT, ya que aparte de ser de los más tóxicos, es el que presenta un mayor número de aplicaciones, ya que aparte de ser de los más tóxicos, es el que presenta un mayor número de aplicaciones. Su uso como estabilizador del PVC y como fungicida y biocida constituyen las principales vías de entrada en el medio ambiente.

Otras rutas de entrada, aunque de menos importancia, son los cosméticos y algunos preparados farmacéuticos para uso externo, como los germicidas (Tsangaris y Williams, 1992). Una dieta de productos frescos puede contener entre 0,2 a 1 mg/día de estaño, aunque se encuentran en la bibliografía dietas comprendidas entre 0,3 y 3,6 mg/día. Por otra parte, las dietas que incluyen productos en conserva llegan a valores de hasta 17 mg/día.

En la actualidad, son más abundantes los estudios sobre los efectos tóxicos del estaño y sus compuestos. Los compuestos inorgánicos del estaño pueden producir los siguientes efectos tóxicos: retraso del crecimiento, irritación de la piel y del sistema respiratorio, cambios degenerativos de las células parenquimatosas del hígado y el riñón, aumento de la actividad de la hemo oxigenasa, reducción del contenido de citocromo P450, anemia, ataxia, debilidad muscular, parálisis, depresión y degeneración testicular. La intoxicación por estaño inorgánico puede producirse por consumir alimentos envasados en recipientes que lo contienen. Este tipo de intoxicación puede causar gastroenteritis y dolor de cabeza, y las concentraciones de estaño necesarias para producirla son del orden de 300–500 µg/g de producto.

### 1.3.2.2.5. Vanadio (V)

El descubrimiento de este elemento se atribuye al químico sueco Nils Gabriel Sefström en 1831, sin embargo, fue en 1927 cuando Marden y Rich cristalizaron vanadio puro y se pudieron estudiar sus propiedades físicas químicas.

## Funciones fisiológicas

Las investigaciones realizadas en animales sugirieron que el vanadio interviene en diversas reacciones enzimáticas en el organismo, en el metabolismo de los hidratos de carbono y los lípidos. Algunos autores sugieren que el vanadio ejerce un efecto similar

a la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y las proteínas, e induce a un efecto anabolizante sobre los músculos mediante la inhibición del catabolismo proteico. Aunque la deficiencia de vanadio no se ha detectado en seres humanos. No obstante, si el vanadio tiene un efecto similar al de la insulina, su deficiencia podría afectar al metabolismo de la glucosa.

La esencialidad del vanadio se ha establecido en formas de vida menores, aunque el significado y la extensión del papel del vanadio en el hombre se ha oscurecido por la ausencia de síntomas de deficiencia. Los datos sugieren que el vanadio puede ser esencial para los animales superiores, tras una alimentación deficiente en vanadio, la segunda generación de cabras sufrió daño esquelético y murieron a los tres días del parto (Harland y Haeder-Williams, 1994).

Sin embargo, no existen evidencias claras que impliquen al vanadio como un elemento traza esencial para el hombre. Aunque algunos estudios han señalado que la ingesta baja en vanadio puede asociarse con enfermedad cardiovascular, no es suficiente para apoyar el papel nutricional esencial del vanadio en la salud humana. Mientras que las propiedades farmacológicas del vanadio han despertado un gran interés, el conocimiento de los procesos metabólicos básicos que regulan al vanadio permanece incompleto. La determinación última de la esencialidad en el hombre dependerá del conocimiento del papel bioquímico fundamental del vanadio (French y Jones, 1993).

Hasta el momento la función bioquímica tan sólo ha sido descrita en algas, líquenes, hongos y bacterias, pero no en animales superiores. Se cree que pueda tener un papel digno de consideración en la regulación NaK-ATPasa, fosforiltransferasa, adenilciclasa y proteína kinasa. El vanadio interviene en varias enzimas, entre las cuales destacan las haloperoxidasas, que catalizan la reacción de oxidación de iones haluro por el peróxido de hidrógeno. En el caso de animales, las haloperidasas mejor conocidas son las peroxidasas tiroideas.

### **Contenido y localización en el organismo**

En los sistemas biológicos, el vanadio se presenta en el líquido extracelular como vanadato, mientras que intracelularmente aparece como vanadilo. El vanadio puede formar complejos con moléculas biológicas importantes, como el ATP, las catecolaminas, el acetato, los ribosidos, la hemoglobina y la transferrina (Nechay y cols., 1986).

Se encuentran compuestos de vanadio en todos los organismos vivos en varios grados. En los mamíferos entre 2 y 40 ng/g, siendo estas concentraciones muy superiores en animales acuáticos donde se alcanzan cifras superiores a 1900 ng/g. Desde el punto de vista de contaminación ambiental varía considerablemente. En áreas rurales remotas la concentración es inferior a 1 ng/m<sup>3</sup>, pero la incineración de combustibles fósiles puede aumentar excepcionalmente las concentraciones locales hasta 75 ng/m<sup>3</sup>. Las concentraciones típicas en el aire urbano varían con un amplio rango entre 0,25 a 300 ng/m<sup>3</sup>. Las grandes ciudades pueden tener una media en aire entre 20 y 100 ng/m<sup>3</sup>, con concentraciones marcadamente elevadas durante los meses de invierno, en comparación con los meses de verano. En la vecindad de industria metalúrgica se encuentran con frecuencia concentraciones de 1 µg/m<sup>3</sup>.

Suponiendo una concentración media en aire de 50 ng/m<sup>3</sup>, puede entrar por el tracto respiratorio diariamente 1 µg de vanadio. La concentración ambiental de vanadio está aumentando por la entrada en la atmósfera de fuentes antropogénicas. La cantidad de vanadio procedente de emisiones por actividades industriales humanas supone el 53% del vanadio atmosférico total (González, 1998).

Desde la sangre, el vanadio se almacena en el riñón, hígado, testículos, bazo y muy especialmente en los huesos, donde se acumula en exceso. La excreción se realiza a través de las heces a excepción del vanadio absorbido que es eliminado mayoritariamente por la orina. Una porción relativamente importante es eliminada por vía biliar. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria para este elemento son de 1,4–10,2 µg/L (Heitland y Köster, 2006). El vanadio se distribuye bastante uniformemente en los tejidos de los mamíferos, de 20 a <300 µg/kg (Jørgensen, 2000). En los seres humanos se han encontrado contenidos de vanadio (en µg/kg) de 25-28 en riñón, 61-67 en hígado y 26-40 en las costillas (Li, 2000). Además, el contenido total de vanadio en los tejidos blandos humanos es de 12 µg/kg, siendo el más bajo en los músculos (10 µg/kg) y el más alto en los pulmones (100 µg/kg).

### **Ingestas recomendadas y fuentes alimentarias**

Tan sólo un grupo reducido de alimentos contienen cifras importantes de vanadio (>30 µg/kg) como las espinacas, las setas, los moluscos (almejas y ostras), el perejil, la

pimienta negra (hasta 987 µg/kg), semillas de eneldo y ciertos alimentos preparados. Como alimentos de contenido intermedio (>5–30 µg/kg) cabe destacar los alimentos marinos, carnes y productos lácteos. Por el contrario, las grasas, los aceites, frutas y vegetales contienen los niveles más bajos (<1–5 µg/kg). Las frutas, las verduras y las bebidas constituyen algunas de las fuentes más pobres de vanadio, mientras que los pescados, los cereales y el hígado se encuentran en un estado intermedio. De gran interés es el efecto que la elaboración de los alimentos produce sobre la concentración de vanadio. Así, la leche fresca tiene una concentración media de vanadio de 1,1 µg/kg mientras que la leche en polvo presenta una media de 25 µg/kg (French y Jones, 1993).

Se estima una ingesta diaria de vanadio entre 10 y 70 µg, siendo las mayoría de las estimaciones inferiores a 30 µg (WHO, 1988). Otros estudios señalan que el contenido de vanadio en los alimentos oscila entre menos de 1 y 20 ng/g, con una ingesta diaria que varía entre 6 y 20 µg/día. Las concentraciones de vanadio en el agua de bebida son generalmente inferiores a 10 µg/L, oscilando entre 1 y 30 µg/L, con una media de 5 µg/L. Se estima que el aporte óptimo de vanadio para el hombre es de alrededor de 1–2 mg (Escanero, 1992).

### **Absorción, metabolismo y excreción**

La absorción gastrointestinal de vanadio es muy escasa y se estima del orden de 1–5% del ingerido, con influencia, principalmente, del estado de valencia, ya que la absorción del vanadato es superior a la del vanadio. La absorción tiene lugar en el duodeno. Se ha sugerido que el vanadato se absorbe a través de sistemas de transporte de aniones, como el del fosfato, mientras el vanadio usa el sistema de transporte del hierro. El vanadio absorbido se transporta principalmente por el plasma. La concentración de vanadio en los tejidos es, en general baja, aunque es más elevada en el hígado, el riñón y el pulmón que en otros tejidos.

### **Carencias y excesos: causas y efectos**

La deficiencia de vanadio en animales produce una elevación en la tasa de abortos y una disminución de la producción de leche durante los dos primeros meses de lactancia, así como diversas alteraciones séricas aumento de creatinina y β–

lipoproteínas y una disminución de la glucosa. Se acompaña además, de alteraciones orgánicas como, por ejemplo deformidades en el esqueleto.

## **Toxicidad**

Hay pocos estudios sobre los posibles efectos del vanadio del aire ambiental sobre población general. Se han relacionado las concentraciones en aire de vanadio y de otros 12 elementos traza con bronquitis y mortalidad debida a neumonía y cáncer de pulmón. También, se ha referido la correlación existente entre las concentraciones de vanadio, cadmio, zinc, estaño y níquel con la incidencia de enfermedades cardiacas, nefritis y arteriosclerosis, pero los resultados de estos estudios no establecen ninguna relación de causalidad (WHO, 1988).

El vanadio es un elemento relativamente tóxico a concentraciones entre 10-20 mg/día o 10–20 µg/g en la dieta. La administración oral de dosis tóxicas de vanadio conlleva determinados síntomas y signos, entre los que se encuentran la lengua verdosa, calambres y diarrea. Otros autores concluyen que es neurotóxico y endoteliotóxico–hemorrágico con afectación hepática y renal y probablemente leucocito tóxico. También suelen aparecer retraso en el crecimiento diarrea y anorexia.

### **1.3.3.Elementos traza tóxicos: *berilio, cadmio y plomo.***

#### **1.3.3.1. Berilio (Be)**

El berilio se encuentra en 30 minerales diferentes, siendo los más importantes berilio y bertrandita. Actualmente la mayoría del metal se obtiene mediante reducción de fluoruro de berilio con magnesio. Sus sales son tóxicas y potencialmente carcinógenas. La beriliosis crónica es una afección pulmonar causada por exposición al polvo de berilio catalogada como enfermedad profesional. Los primeros casos de neumonitis química aguda por exposición al berilio se produjeron en 1933 en Europa y en 1943 en los Estados Unidos; en 1946 se describieron los primeros casos de beriliosis entre los trabajadores de una planta de fabricación de tubos fluorescentes en Massachusetts. La beriliosis se asemeja a la sarcoidosis en muchos aspectos, lo que dificulta en ocasiones el diagnóstico.

Aunque la utilización de compuestos de berilio en lámparas fluorescentes se interrumpió en 1949, la exposición profesional se produce en las industrias, en la fabricación de dispositivos electrónicos y en la manipulación de otros materiales que contienen berilio.

### **Contenido y localización en el organismo**

Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de niveles en suero de este elemento: Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de la excreción urinaria de este elemento son de, 0,4–5,1 µg/L (Heitland y Köster, 2004), de 0,1-14 µg/L (Heitland y Köster, 2006), y de 0,008–0,042 µg/L (Goullé y cols., 2005), en suero 0,15 µg/L (ATSDR, 2002).

### **Toxicidad**

El berilio es un elemento altamente tóxico para todos los organismos, especialmente cuando se inhala en forma de polvo de aerosol. Así, el tracto respiratorio tanto en humanos como animales, el objetivo principal del berilio cuando es inhalado. La exposición de la piel al berilio también puede provocar respuestas inflamatorias locales. La ingestión oral de berilio no se ha asociado con ningún síntoma clínico, debido tal vez a la baja tasa de absorción estimada para este elemento, con respecto a la cantidad ingerida (0,005%) (Rossman 2004).

Los efectos sobre la salud dependen del nivel y de la duración de la exposición. Si el nivel es suficientemente alto, por encima de 1000 µg/m<sup>3</sup> en el aire respirado, puede provocar una enfermedad aguda por berilio o beriliosis aguda, la cual causa una inflamación grave de los pulmones; en general, los valores límites para el berilio atmosférico contemplados en la legislación de higiene industrial que fijan los niveles máximos de exposición laboral, permiten controlar de forma efectiva este riesgo.

Entre el 1 y el 15% de la población expuesta desarrolla sensibilización al berilio. Estas personas pueden desarrollar procesos inflamatorios del aparato respiratorio (enfermedad crónica por berilio o beriliosis crónica) que pueden manifestarse años después de la exposición laboral cuando ésta ha superado los niveles de exposición recomendados (0,2 µg/m<sup>3</sup>). El riesgo de la población general a contraer estas enfermedades es muy bajo ya que los niveles de berilio en entornos no laborales son muy bajos (0,00003–0,0002 µg/m<sup>3</sup>).

La intoxicación por ingestión de berilio no se conoce ya que la cantidad de berilio absorbida por el organismo por esa vía es muy pequeña, aunque han podido

observarse úlceras en perros tras la ingesta de berilio. El contacto del berilio con la piel tras un rasguño o corte, puede causar eczema y úlceras cutáneas.

Recientes investigaciones han logrado aumentar nuestra comprensión sobre el papel de los linfocitos T y las quimiocinas en la patogenia de la enfermedad asociada con berilio. Sin embargo, la base para las estrategias de tratamiento sigue siendo escasa (Newman, 1996).

La comprensión de la enfermedad pulmonar por asociada al berilio, proporciona una ventana para desentrañar otras enfermedades granulomatosas. Sin embargo, surgen aún más preguntas que piden ser dilucidadas y se requieren esfuerzos adicionales para traducir este conocimiento en una mejor prevención y tratamiento (Santo-Tomas, 2009).

Los datos del berilio sobre carcinogenicidad en seres humanos son escasos y controvertidos, trabajos como los de Steinmaus y Balme (2010) recogen la incidencia de padecer cáncer de pulmón por exposición al berilio y fumar. Sobre la base de la revisión que realizan estos autores, el riesgo a padecer cáncer de pulmón por exposición del asbesto fue inferior al del humo de tabaco. Si el paciente ha sido fumador o fumador actual, el riesgo del paciente a tener cáncer es probablemente mucho mayor que el de la exposición al berilio.

La incidencia de cáncer de pulmón atribuidos a la exposición ocupacional a los carcinógenos, incluidos la sílice, cadmio, níquel, arsénico, cromo, humos de diesel, el berilio, y el amianto, en Irán, se recoge en el estudio de Mosevi y Jarrai (2009) la fracción estimada es de 1,3 y 0,08 casos de cáncer de pulmón por cada 100.000 habitantes para los hombres y mujeres, respectivamente. Como conclusión el estudio recoge que la incidencia de cáncer de pulmón debido a la exposición laboral es baja en Irán y, así como en otros países, el cáncer de pulmón es mayor en hombres que en mujeres debido a la exposición ocupacional. El berilio es un posible candidato como un agente cancerígeno pulmonar (Aw y cols., 2007; Kuschner, 1981). Trabajos como los de Steinmaus y Balme (2000) recogen la incidencia de padecer cáncer de pulmón por exposición al berilio y el tabaco. El riesgo a padecer cáncer de pulmón por exposición al berilio fue inferior al ocasionado por el humo del tabaco. Si el paciente ha sido fumador o fumador actual, el riesgo de padecer cáncer de pulmón probablemente será mayor que en aquella persona que ha estado expuesta al berilio. Otros estudios analizan la incidencia de cáncer de pulmón por exposición al berilio en ambientes industriales, encontrándose una relación positiva (Hollins y cols., 2009).

### 1.3.3.2. Cadmio (Cd)

#### Contenido y localización en el organismo

El contenido de cadmio es muy bajo en los tejidos de animales, así como en los de individuos africanos y americanos, sobre todo si se compara con el nivel corporal de zinc (Schroeder, 1973).

En el hombre, los tres lugares principales que se afectan tras la exposición a largo plazo del cadmio son los pulmones, el hueso y el riñón, aunque hay coincidencia en señalar que el riñón es el órgano que primero exhibe los efectos adversos. Es muy curioso señalar que la vida media del cadmio alojado en la corteza renal es del orden de 20-35 años, lo que pone de relieve la enorme dificultad que tiene el organismo para eliminar este elemento traza (Jomova y Valko, 2011).

El cadmio se excreta por la orina y en menor cantidad por la bilis, el tracto gastrointestinal y la saliva. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de la excreción urinaria de este elemento son de: 0.014-0.35 µg/l (Heitland y Köster, 2004), de 0.04–0.56 µg/l (Heitland y Köster, 2005), de 0.06–0.79 µg/l (Goullé y cols., 2005). Cuando la exposición es baja y la cantidad de cadmio absorbida no ha saturado aún todos los lugares de unión de cadmio disponibles en el cuerpo, la concentración de cadmio en orina refleja principalmente la cantidad almacenada, particularmente en el riñón. Así, en la población general la excreción urinaria de cadmio aumenta progresivamente con la edad, de forma paralela con la carga corporal hasta los 50-60 años.

La concentración de cadmio en sangre está influida por su acumulación corporal y por la exposición reciente. Sin embargo, la concentración de cadmio en sangre parece reflejar los últimos meses de exposición. Sin embargo, en personas que han estado muy expuestas en el pasado y que han acumulado grandes cantidades de cadmio, el acúmulo corporal se comprueba de forma significativa con la determinación de la concentración en sangre (Jarup, 1983). Un valor de cadmio en sangre por encima de 89 nmol/L señala que se ha producido una exposición significativa al cadmio. Para la población general no expuesta, la concentración de cadmio en sangre, en los adultos que no fuman, es generalmente menor de 18 nmol/L, mientras que en los fumadores se han encontrado valores superiores que pueden alcanzar 44 nmol/l (Minoia, 1990).



## **Absorción, metabolismo y excreción**

La tasa de absorción del cadmio ingerido por vía oral es del 2 al 7% de la ingesta, con valores de hasta el 20% en personas con depósitos de hierro muy bajos. Se supone que los sistemas de transporte para otros elementos esenciales, se utilizan para la absorción de cadmio. Hasta la fecha, los transportadores para el hierro, calcio, zinc, manganeso, y magnesio han sido propuestos para participar en la absorción de cadmio. Se conoce un aumento de la absorción intestinal de cadmio cuando la dieta es deficiente en hierro o calcio (Washko y Cousins, 1997). Los transportadores de manganeso/zinc parecen desempeñar un papel importante en la absorción intestinal de cadmio (Himeno y cols., 2009). Más del 70% del cadmio circulante está asociado con los eritrocitos y tiene una vida media de tres meses (Droz y cols. 1991).

## **Toxicidad**

De este elemento traza, el aspecto toxicológico es el de mayor interés: el cadmio se utiliza ampliamente en la industria, por lo que las probabilidades de contaminación ambiental, alimentaria y corporal son relativamente altas (Satarug y cols., 2010).

Existen, al menos dos fenómenos que sugieren que el cadmio no es un elemento traza esencial:

- Prácticamente no pasa de la madre al feto, a través de la barrera placentaria (Fernández de León y cols., 2004).
- Es muy difícil al organismo desprenderse de cadmio, lo que sugiere que no existen mecanismos de excreción corporal del metal.

La mayor parte de las dietas normales contienen cantidades variables de cadmio, aunque los alimentos de origen marino y los cereales, son especialmente ricos en el elemento.

El cadmio es un metal pesado que induce efectos adversos para la salud en los seres humanos y otros organismos. La metalotioneína protege contra la toxicidad del cadmio por la unión libre de los iones cadmio dentro de las células (Valle, 1995; Suzuki y cols., 1993).

La metalotioneína se considera que participa en la disposición y el transporte de cadmio entre los órganos de los animales. La vida media biológica de cadmio se sabe que es más de 20 años en los seres humanos (Elinder y cols., 1976). Por tanto, no es fácil estudiar los mecanismos de transporte celular de cadmio en los animales, y los

mecanismos precisos de entrada y flujo de salida de cadmio en las células aún no se han aclarado. Se supone que los sistemas de transporte para otros elementos esenciales, hierro, calcio, zinc, manganeso y magnesio se utilizan para la absorción de cadmio en las células (Washko y Cousins, 1977; Valberg y cols., 1976).

Sin embargo, estudios recientes utilizando enfoques genéticos ayudan a comprender como los transportadores de zinc participan en el transporte de cadmio (Himeno y cols., 2009).

En la población general, las principales rutas de entrada de cadmio son el alimento, el aire y el agua. La cantidad media ingerida en la mayoría de los países de Europa y de América del Norte en la población general no expuesta se encuentra comprendida entre 90 y 180 nmol/día (10 y 20 µg/día), muy por debajo del máximo tolerable de 615 nmol/día (70 µg/día) que recomienda la Organización Mundial de la Salud (Yost, 1980).

El cadmio es un tóxico ambiental muy potente (Satarug y cols., 2010). La minería de zinc, plomo, cobre, naturalmente también elimina cadmio, que a menudo se encuentra en la tierra extraída, la cual se lava por la contaminación pasa el suelo y al agua. Ambos procesos conducen a una contaminación del suelo crónica (Casado y cols., 2008).

El cadmio también está presente como contaminante en los abonos fosfatados, utilizados en los cultivos (Cupit y cols., 2002). Los compuestos de cadmio se utilizan comúnmente en las baterías recargables de cadmio-níquel, y su eliminación provoca la contaminación del suelo (Dorris y cols., 2002). El cadmio que contienen los productos rara vez se reciclan y para acabar en los residuos, a menudo se incineran y se coloca de nuevo en el del suelo. El resultado es mayor absorción de cadmio en los cultivos suministrados por el suelo y el agua contaminada y cultivadas para el consumo humano.

Fumar cigarrillos es también la mayor fuente de exposición al cadmio (Satarug y Moore, 2004). Las concentraciones de cadmio y plomo en sangre, suero y plasma en cordón umbilical son significativamente más altas en las mujeres fumadoras. El envenenamiento crónico con el cadmio produce en seres humanos y en animales daño renal irreversible con proteinuria (Buchet, 1990).

También se ha observado que los valores de tóxicos aumentan a medida que se consumen un mayor número de cigarrillos, y esta correlación es superior en el caso del plomo. Asimismo, según la bibliografía consultada, los valores medios de metales

detectados en sangre de cordón umbilical son inferiores a los correspondientes valores medios encontrados en sangre materna lo que induce el efecto filtrante de la placenta. En conclusión se ha demostrado que la presencia de estos metales tóxicos en la sangre del cordón umbilical es superior en las gestantes con hábito fumador (Fernández de León y cols., 2004).

Aunque a menudo se afirma que ésta contribuye poco a la carga corporal total de cadmio, la alta exposición crónica al cadmio como resultado del consumo de tabaco puede contribuir a las enfermedades cardiovasculares como la hipertensión (Afridi y cols., 2010; Satarug y cols., 2006).

Se deposita principalmente en el riñón y el hígado, con aproximadamente un 50% del acumulo corporal en estos dos órganos (Satarug y cols., 2010).

Es muy curioso señalar que la vida media del cadmio alojado en la corteza renal es del orden de 18–30 años (Spivey–Fox, 1983), lo que pone de relieve la enorme dificultad que tiene el organismo para eliminar este elemento traza. El cadmio se acumula de forma progresiva en el riñón en las células renales, en particular las del epitelio tubular proximal, con los años, cuando la concentración de cadmio en riñón alcanza la cifra de 200 µg/g, el daño tubular que ocasiona es ya irreversible. El daño está asociado con el desarrollo de la enfermedad renal crónica.

En los tejidos, el cadmio se une principalmente a la metalotioneína, cuya producción se estimula por la exposición al cadmio. El acumulo corporal de los fumadores es alrededor del doble de los no fumadores.

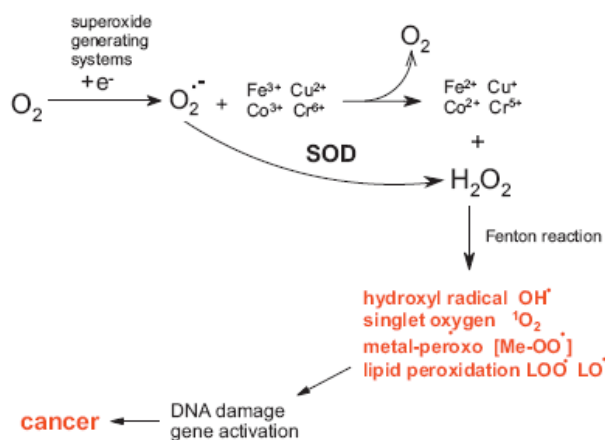
Uno de los mecanismos causales de la enfermedad renal crónica se piensa que es el estrés oxidativo. El cadmio induce el estrés oxidativo, pero los mecanismos moleculares implicados en el daño de las células por estrés oxidativo inducida por la enfermedad renal crónica no se comprenden bien. El daño mitocondrial es probable con la presencia de cadmio intracelular. Normalmente, las especies reactivas de oxígeno (ROS) se compensan con enzimas naturales antioxidantes.

Cuando las mitocondrias se vuelven disfuncionales, por ejemplo, a través de la exposición a largo plazo a los tóxicos ambientales, como el cadmio, que producen menos energía de la célula y más ROS. El desequilibrio entre estos ROS y la antioxidantes naturales crea las condiciones de estrés oxidativo. Los resultados de daño mitocondrial son múltiples: las mitocondrias dañadas pueden perpetuar el estrés oxidativo, la pérdida de las mitocondrias, el comunicado de la membrana de las posibles causas de disfunción del citocromo-c (proteína transportador electrónico

mitocondrial) que pueden generar la activación de las vías que conducen a la eliminación por apoptosis de las células renales, y los intentos de las células para eliminar las mitocondrias disfuncionales a través de la autofagia conducir a "la muerte celular por autofagia", o apoptosis (Gobe y Crane, 2010).

El cadmio es incapaz de generar radicales libres, sin embargo, de manera indirecta favorece la formación de especies reactivas de oxígeno (Waisberg y cols., 2003). Un interesante mecanismo parece explicar el papel indirecto del cadmio en la generación de radicales libres. Parece ser que el cadmio puede reemplazar al hierro y el cobre en varias proteínas plasmáticas y de membrana, lo que llevaría a un aumento de la cantidad libre de hierro o cobre que participan en el estrés oxidativo a través de la reacción de Fenton (Watjen y Beyersmann, 2004; Price y Joshi, 1983). El desplazamiento del cobre y el hierro por el cadmio puede explicar la toxicidad inducida por cadmio, porque el cobre, desplazado de su punto de unión, es capaz de catalizar la ruptura del peróxido de hidrógeno vía reacción de Fenton (figura 10).

Figura 9. Vías de inducción de estrés oxidativo a partir de metales.



Existe un acuerdo general en que el estrés oxidativo juega un papel importante en la intoxicación aguda por cadmio. Sin embargo, es poco clara la evidencia de estrés oxidativo por la exposición directa de cadmio a niveles bajos en el medio ambiente. Las alteraciones en la expresión de genes relacionados con las especies reactivas de oxígeno (ROS) durante la exposición crónica también son menos importantes en comparación con la intoxicación aguda por cadmio. Esto se debe probablemente a la inducción de mecanismos de adaptación (por ejemplo, la metalotioneína y el glutatión), tras la exposición crónica de cadmio, que a su vez puede disminuir el cadmio inducida por estrés oxidativo.

La toxicidad crónica y carcinogénesis cadmio por la generación de radicales libres en animales tras las sobrecarga de cadmio de forma aguda es estudiada en la revisión de (Liu y cols., 2009).

El cadmio se excreta por la orina y en menor cantidad por la bilis, el tracto gastrointestinal, la saliva, el pelo, las uñas y la leche. Además del daño renal, el exceso de cadmio puede ocasionar retraso en el crecimiento, trastornos en la reproducción, hipertensión, teratogénesis e incluso cáncer. Es muy probable que la patología hipertensiva esté relacionada con la malfunción renal, pues es bien conocido el importante efecto regulador que ejerce el riñón en la regulación de la presión arterial a largo plazo: regulación de la concentración de Na<sup>+</sup> y del volumen de líquido extracelular. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de la excreción urinaria de este elemento son de 0,014–0,35 µg/L (Heitland y Köster, 2004), de 0,04–0,56 µg/L (Heitland y Köster, 2006), de 0,06–0,79 µg/L (Goullé y cols., 2005), y de 0,26/1,04 µg/L (De Boer y cols., 2004).

Un valor de cadmio en sangre por encima de 89 nmol/L señala que se ha producido una exposición significativa al cadmio. Para la población general no expuesta, la concentración de cadmio en sangre, en los adultos que no fuman, es generalmente menor de 18 nmol/L, mientras que en los fumadores se han encontrado valores superiores que pueden alcanzar 44 nmol/L (Minoia y cols., 1990).

Cuando la exposición es baja y la cantidad de cadmio absorbida no ha saturado aún todos los lugares de unión de cadmio disponibles en el cuerpo, la concentración de cadmio en orina refleja principalmente la cantidad almacenada, particularmente en el riñón. Así, en la población general la excreción urinaria de cadmio aumenta progresivamente con la edad, de forma paralela con la carga corporal hasta los 50–60 años.

La concentración de cadmio en orina está relacionada con las medidas de los efectos renales en las personas expuestas al cadmio y se han observado relaciones dosis–respuesta con el cadmio urinario (González–Buitrago y González–Rodríguez, 1998; Bernard y cols., 1990, 1992; Buchet y cols., 1990; Kawada y cols., 1989, 1990; Mueller y cols., 1989, 1992).

El cadmio ha sido identificado como un carcinógeno humano, los biomarcadores son de gran importancia para la detección precoz de la susceptibilidad al cáncer. La capacidad para documentar la exposición del cadmio y la absorción de este elemento

a través de control biológico es un primer paso hacia la comprensión de sus efectos sobre la salud.

### **1.3.3.3. Plomo (Pb)**

El plomo es un elemento no esencial que se encuentra en el medio ambiente. Sin embargo, las concentraciones más altas que se encuentran en la naturaleza son el resultado de las actividades humanas.

Muchas de sus características físicas y químicas como la suavidad, maleabilidad, ductilidad, conductividad y la resistencia a la corrosión, han favorecido que el hombre utilice el plomo y sus compuestos desde la antigüedad para una gran variedad de aplicaciones. Los romanos fueron los primeros en el uso del plomo en gran escala en la fabricación de tuberías para el suministro de agua, fabricación de utensilios de mesa y cocina o incluso como pigmento. El plomo ha sido utilizado más tarde como edulcorante para el vino y sidra, así como en la medicina para el tratamiento de varias enfermedades.

#### **Ingesta y fuentes de exposición**

El hombre recibe diariamente unos 330 µg de plomo, de los que la mayor parte llegan al torrente circulatorio a través de las vías respiratorias y digestivas. Un aspecto que no debe olvidarse es el carácter ultratrazo tóxico del plomo. El plomo se acumula en el organismo humano debido a la exposición continuada al mismo.

Las fuentes de exposición al metal son variadas, la existencia de tuberías de plomo, en vertido de residuos industriales y la elevada concentración de plomo en las aguas de regiones graníticas, hacen que el agua sea una fuente de exposición considerable. Los recipientes y utensilios de cocina recubiertos de esmaltes plomados pueden contaminar los alimentos en ellos conservados al liberar este metal.

Prácticamente todos los condimentos, pescados, carnes, huevos y legumbres contienen plomo, encontrándose en general en concentraciones de 0,96 a 1,45 µmol/L. El tabaco y el vino también contienen plomo en concentraciones de 0,63–0,92 µmol/L. También se ha observado un aumento de los valores de plomo a medida que se consumen mayor número de cigarrillos en la mujer embarazada (Fernández de León y cols., 2004).

## Absorción, metabolismo y excreción

La absorción del plomo por el organismo puede darse por distintas vías; la cutánea, no constituye un acceso para los compuestos inorgánicos de plomo, aunque pueden absorberse por ella, tanto el tri como el tetraetilo de plomo, la vía subcutánea e intramuscular pueden constituir un reservorio del metal; los proyectiles de plomo introducidos en el tejido subcutáneo, intramuscular o en alguna cavidad serosa pueden, al cabo de cierto tiempo, liberar plomo al plasma, la vía gastrointestinal es la fundamental para la absorción del metal, tiene lugar a nivel del intestino delgado, absorbiéndose sólo un 10–15% del plomo ingerido, cantidad que en los niños aumenta hasta un 50%, la vía respiratoria es por inhalación de vapores humos y polvo fino de plomo propicia la absorción del metal a lo largo de todo el árbol respiratorio siendo esta vía la más importante en la exposición laboral.

Aproximadamente se absorbe entre el 30–50% del plomo inhalado, pasando hacia la sangre por difusión pasiva tras la disolución de las partículas. El individuo adulto absorbe aproximadamente 5–10% del plomo en la dieta, probablemente utilizando el mismo mecanismo de absorción del calcio.

La sangre contiene entre 1,7 y 2,0 mg de plomo, con una vida media de  $36 \pm 5$  días. Lo mismo que sucede con el calcio, la mayor parte del plomo (aproximadamente el 90%) se deposita en el tejido óseo, y el resto, en los tejidos blandos, contienen 0,3 y 0,9 mg de plomo, de aquí pasa al pelo, las uñas, el sudor y las secreciones salivales, gástrica, pancreática y biliar. En los tejidos blandos, riñón, hígado, cerebro, y medula ósea, el plomo aparece formando los denominados cuerpos de inclusión, compuestos por un complejo proteína-plomo que probablemente desempeñan un importante papel en la división celular. El acúmulo de plomo es mayor en los huesos largos que en los planos, permaneciendo hasta 30 años. Es importante destacar que el plomo puede llegar al feto atravesando la placenta.

Cuando la plumbemia es muy elevada el plomo que queda libre en el plasma se fija a los tejidos blandos, especialmente al riñón, al hígado y en menor proporción al tejido nervioso. Existe una relación lineal entre la concentración de plomo en sangre y la de plomo plasmático para concentraciones superiores. La sangre contiene aproximadamente entre 1,7 y 2,0 mg de plomo, con una vida media de  $36 \pm 5$  días. Este compartimiento está en contacto directo con el plomo absorbido por el aire y la dieta, el plomo urinario excretado y los dos compartimientos restantes.

El plomo se elimina fundamentalmente por vía renal (aproximadamente en un 80%) y digestiva (heces). El sudor, la leche, el pelo y las uñas son vías de excreción secundarias. La saliva también puede servir como vehículo de eliminación del plomo. Después del establecimiento del equilibrio se mantiene un balance positivo con una carga corporal total en exposición no laboral de aproximadamente 165 mg.

Las principales vías de entrada del plomo en el hombre son las vías respiratorias y la digestiva. La absorción gastrointestinal es mayor en niños (40-50%) que en adultos (3-10%) (Jomova y Valko, 2011). La inhalación de humos y polvo fino de plomo propicia la absorción del metal a lo largo de todo el tracto respiratorio siendo esta vía la más importante en la exposición laboral. Aproximadamente se absorbe entre el 30-50% del plomo inhalado, pasando hacia la sangre por difusión pasiva tras la disolución de las partículas.

Una vez absorbido, el plomo se distribuye por todo el organismo, principalmente “secuestrado” por los eritrocitos. Existe una relación lineal entre el plomo en sangre y la del plomo plasmático. La mayor parte del plomo (aproximadamente el 90%) se deposita en el tejido óseo, y el resto, en los tejidos blandos. Cuando la plumbemia es muy elevada, el plomo que queda libre en el plasma se fija a los tejidos blandos, especialmente al riñón, al hígado y en menor proporción al tejido nervioso.

La excreción diaria de plomo en un adulto puede alcanzar los 500 µg, aunque en niños es limitada. El plomo se elimina fundamentalmente por vía renal (aproximadamente en un 80%) y digestiva (heces). El sudor, la leche, el pelo, las uñas y la saliva son vías de excreción secundarias. Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de la excreción urinaria de este elemento son de: 0,1-0,24 µg/l (Heitland y Köster, 2004), de 0,02–4,8 de µg/l (Heitland y Köster, 2005), de 0,01–2,14µg/l (Goullé y cols., 2005) y de 1,7-4,8 µg/l (De Boer y cols., 2004); en suero 0,3 µg/L (Reimann y Caritat, 1998).

La evaluación de los niveles sanguíneos de plomo nos permite evaluar la exposición reciente a plomo, pero para valorar exposiciones pasadas, se debe valorar la concentración de plomo a nivel óseo (Hu y cols., 1998). En el hueso, el plomo compete con el calcio, uniéndose a los cristales de hidroxapatita (O’Flaherty, 1992). De este modo, el plomo es almacenado en estructuras óseas y entran en la circulación sistémica cuando condiciones fisiológicas (embarazo, lactancia, menopausia, envejecimiento) o procesos patológicos inducen remodelación ósea. Siguiendo este razonamiento, se ha estudiado la relación existente entre el contenido de plomo a nivel calcáneo, como índice del almacenamiento de plomo en el cuerpo, con el riesgo de padecer Alzheimer. Se observó que una mayor exposición al plomo a lo largo de la



vida está asociada con un mayor riesgo de sufrir Alzheimer (Coon y cols., 2006). El plomo induce peroxidación lipídica en el cerebro y disminuye la actividad de las enzimas antioxidantes (Yin y cols., 2008). La peroxidación lipídica puede inducir muerte celular por el deterioro de la membrana celular.

## **Toxicidad**

El consumo de plomo ha preocupado desde antiguo a la humanidad, no por sus efectos beneficiosos o esenciales en el metabolismo, si no por sus propiedades tóxicas. El envenenamiento por plomo fue muy importante durante los siglos XVI y XIX. Muchos de estos usos han disminuido o desaparecido, sin embargo, se han introducido otros nuevos, como son la aplicación para mejorar el octanaje de gasolina por la adición de tetraetilo de plomo, su uso en envases de vidrio para cocinar o el uso de pintura con compuestos de plomo (Hernberg, 2000).

También es utilizado para el mantenimiento de las estructuras que se encuentran en el al aire libre como puentes o torres de agua, en soldaduras de las latas de alimentos o bebidas, cerámica vidriada, y también pueden estar presentes en el agua potable o en el humo del tabaco (Spivey, 2007).

Los estudios experimentales realizados por Kirchgessner y Reichmayer-Lais (1981) confirman los interesantes hallazgos de Schwartz y cols. (1970), por lo que se demuestra que el plomo es un elemento necesario para el crecimiento y mantenimiento de la salud corporal. Los primeros probaron, que en animales a los que se le había inducido una deficiencia de plomo a base de alimentarlos durante una o más generaciones con dietas en las que la concentración de plomo era inferior o equivalente a 50 ppb, se observaron, en comparación con los animales control (que recibían cantidades de plomo de aproximadamente (1000 ppb), trastornos en el proceso hematopoyético que se manifestaban por una ligera anemia hipocrómica macrocítica, acompañada por una disminución intestinal de hierro; se detectó asimismo una reducción de la absorción intestinal del hierro, la cual puede ser la causa de las alteraciones hemáticas observadas en animales deficientes en plomo, se han encontrado otros efectos, tales como reducción de la actividad hepática de catalasa y disminuciones de las concentraciones hepáticas de glucosa, triglicéridos y fosfolípidos.

Concentraciones elevadas de plomo en el organismo afectan significativamente al metabolismo de los eritrocitos; se produce inhibición de los enzimas implicados en la biosíntesis de los grupos hemo.

La respuesta biológica al plomo es muy variable, existiendo sujetos asintomáticos. El plomo libre circulante en sangre ( $Pb^{++}$ ) se ha utilizado tradicionalmente para valorar el grado de absorción y exposición reciente. Su análisis, sin embargo, está sujeto a fácil contaminación y en muchos casos a variación analítica significativa.

El plomo puede causar efectos adversos a la salud que incluyen neurotoxicidad, nefrotoxicidad, y los efectos nocivos sobre los sistemas hematológicos y cardiovasculares (ATSDR, 2007).

También se ha encontrado que el plomo puede provocar una respuesta positiva en una amplia serie de pruebas biológicas y bioquímicas, que incluyen fidelidad de la síntesis de ADN, la mutación, aberraciones cromosómicas, el cáncer y defectos de nacimiento (Johnson, 1998). El Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC) clasificó al plomo como posible carcinógeno humano (grupo 2B) (IARC, 1987) y a los compuestos inorgánicos de plomo como probables carcinógenos humanos (grupo 2A) (IARC, 2006). En algunos estudios epidemiológicos de exposición al plomo se ha vinculado a una mayor incidencia de algunos cánceres, como el estómago, cánceres de pulmón y la vejiga (Fu y Boffetta, 1995).

Hay varios mecanismos propuestos para comprender mejor las propiedades carcinogénicas de plomo y las condiciones necesarias para tal fin. Estos mecanismos incluyen mitogénesis, alteraciones en la transcripción de genes, el daño oxidativo y varios mecanismos de genotoxicidad indirecta (Silbergeld, 2003; Hartwig, 1994).

Se han realizado diferentes estudios para evaluar los efectos genotóxicos de plomo en los sistemas biológicos. En la mayoría de los estudios lo más representativo son las lesiones estructurales del ADN y aberraciones cromosómicas (Collins, 2004).

Se conocen efectos del plomo sobre muchos órganos y sistemas, como el sistema cardiovascular (Vaziri, 2002), renal (Gonick, 2002), inmune (Dietert y Piepenbrink, 2006), y reproductivo (Bellinger, 2005) así como sobre los huesos y dientes (Hu y cols., 1998). También ha sido identificado como un posible agente carcinógeno (Silbergeld, 2003). El sistema nervioso es especialmente sensible a los efectos del plomo.

Al igual que otros elementos tóxicos, el plomo induce estrés oxidativo. Los efectos del plomo pueden ir desde la interrupción de la actividad enzimática, inhibir la absorción de importantes minerales traza y desactivar sustancias antioxidantes (pool sulfidriilo) (Patrick, 2006). El plomo puede inducir daño oxidativo a través de dos mecanismos (Ercal y cols., 2001): el primero está relacionado con la formación directa de especies

reactivas de oxígeno (ROS) y, el segundo mecanismo, tendría que ver con la depleción del pool de antioxidantes celulares. El glutatión representa más del 90% de los antioxidantes del organismo, y el glutatión es el más afectado por el plomo (Hunaiti y Soud, 2000). Además, el glutatión juega un papel importante en la detoxificación de sustancias, por su conjugación en el hígado, como ocurre en el caso de los tóxicos arsénico y mercurio. Así, una exposición al plomo provocaría una caída de los niveles de glutatión y por tanto, menor protección frente a otros elementos tóxicos.

Los datos más recientes indican que la exposición prolongada a niveles elevados de plomo puede ocasionar neurodegeneración que llevaría al deterioro de la coordinación neuromuscular y el control motor (Schwartz y cols., 2007). Las funciones motoras afectadas por una baja exposición al plomo son la velocidad de miembros superiores, la destreza, la coordinación bilateral y habilidad visomotora. Altas concentraciones de plomo se han asociado con disfunciones motoras más severas que incluyen problemas posturales de equilibrio, la postura y actividades locomotoras (Bhattacharya y cols., 2006) Los niveles sanguíneos mínimos a los cuales se pueden observar trastornos psicomotores se encuentran en el rango de 50–60 µg/dL (Baker y cols., 1985).

Numerosos estudios epidemiológicos han revelado que existe una asociación entre la enfermedad de Alzheimer y la exposición a determinados metales pesados como el plomo (Edwards y Myers, 2007; Yokel, 2006; Montgomery, 1995).

El plomo parece afectar sobre todo al SNC en desarrollo, de manera que los niños tienen un mayor riesgo de sufrir los efectos neurotóxicos del plomo. Uno de los mecanismos básicos propuestos para explicar la toxicidad neuronal del plomo es la sustitución por el calcio en la transducción de señales intracelulares (Duce y Ashley, 2010). Esta sustitución puede afectar la entrada de calcio, que es fundamental en la liberación presináptica de neurotransmisores. Se ha asociado el plomo con el deterioro intelectual (Canfield y cols., 2003).

### **1.3.4.Otros elementos traza: cesio, rubidio, antimonio y estroncio.**

#### **1.3.4.1. Cesio (Cs)**

El cesio fue descubierto por el químico alemán Robert Wilhelm Bunsen y por Gustav Kirchhoff en el año 1860. Reacciona en forma vigorosa con oxígeno para formar una mezcla de óxidos. En aire húmedo, el calor de oxidación puede ser suficiente para fundir y prender el metal. En general, con compuestos orgánicos el cesio experimenta los mismos tipos de reacciones que el resto de los metales alcalinos, pero es mucho más reactivo.

Los compuestos de cesio se usan en la producción de vidrio y cerámica, como absorbentes en plantas de purificación de dióxido de carbono, en microquímica. Las sales de cesio se han utilizado en medicina como agentes antishock después de la administración de drogas de arsénico. El isótopo cesio-137 se utiliza habitualmente en procedimientos de braquiterapia para el tratamiento del cáncer.

#### **Funciones fisiológicas**

El cesio se une preferentemente a los tensioactivos aniónicos componentes intracelulares de los eritrocitos y disminuye su capacidad de dar el oxígeno en los tejidos (Lin y cols., 1999). La ingesta oral de cloruro de cesio se ha promovido ampliamente sobre la base de la hipótesis de un método complementario de la medicina alternativa para el tratamiento del cáncer. Sin embargo esta propuesta no ha sido confirmada hasta el momento, encontrándose trabajos en los que no se encuentran evidencias científicas para afirmar que las células cancerosas son vulnerables al cloruro de cesio (Melnikov y Zanoni, 2010; Dalal y cols., 2004).

Las sales de cesio se han utilizado en los modelos animales para inducir arritmias cardíacas durante varias décadas, secuelas de toxicidad de cesio en seres humanos, rara vez se han descrito (Lyon y Mayhew, 2003).

Algunos estudios sugieren que existen numerosas posibilidades terapéuticas del cesio, en el tratamiento del cáncer, la depresión y la esquizofrenia, una dosis oral de 50 mg mantiene elevados niveles de cesio en sangre por 80 días. El cesio se acumula principalmente en la fracción de glóbulos rojos. Dosis mayores (6,9 gramos) no producen efectos nocivos y los niveles elevados en sangre se mantienen durante más

de un año (Braverman y cols., 1988), estos autores señalan que hay un umbral de saturación máxima de cesio en la sangre. Si se mantiene cualquier exposición adicional, (el cesio radiactivo), se elimina a un ritmo más rápido. Es probable que a dosis grandes de cesio el organismo se pueda proteger contra la toxicidad de la radiación mediante el bloqueo de sitios en las células rojas de la sangre y por lo tanto dar lugar a aumento de la excreción de las formas radioactivas de cesio. Esta hipótesis podría ser comprobada en animales de laboratorio.

### **Contenido y localización en el organismo**

Los humanos pueden estar expuestos al cesio por respiración o al ingerirlo con alimentos y bebidas. En el aire los niveles de cesio son generalmente bajos, pero el cesio radiactivo ha sido detectado en algunos niveles en aguas superficiales y en muchos tipos de comidas.

La cantidad de cesio en comidas y agua depende de la emisión de cesio radiactivo de plantas de energía nuclear, mayoritariamente a través de accidentes.

### **Absorción, metabolismo y excreción**

Estos accidentes no han ocurrido desde el desastre de Chernobyl en 1986. La gente que trabaja en industria de energía nuclear puede estar expuesta a altos niveles de cesio, pero son tomadas muchas medidas de seguridad para prevenirlo. Es poco probable que la gente que experimente el efecto del cesio sobre la salud pueda relacionarlo con éste.

Cuando hay contacto con cesio radiactivo, algo altamente improbable, la persona puede experimentar daño celular debido a la radiación emitida por las partículas del cesio. Esto puede traer como consecuencia efectos como náuseas, vómitos, diarreas, y hemorragias. Sí la exposición es larga la gente puede incluso perder el conocimiento, entrar en coma o incluso morir. Los efectos dependen de la resistencia de cada persona, el tiempo de exposición y la concentración a la que esté expuesta.

El cesio en el aire puede viajar largas distancias antes de precipitarse en la tierra. La mayoría de los compuestos del cesio son muy solubles en agua. En suelos, por otro lado, el cesio no puede ser eliminado por el agua subterránea; allí permanece en las capas superiores del suelo y es fuertemente unido a las partículas del mismo, y como resultado no queda disponible para ser tomado por las raíces de las plantas. El cesio radiactivo tiene la oportunidad de entrar en las plantas al caer sobre las hojas. Los animales que son expuestos a muy altas dosis de cesio muestran cambios en el

comportamiento, como es el incremento o la disminución de la actividad. Tanto el cesio radiactivo como el estable actúan químicamente igual en los cuerpos de los humanos y los animales.

El conocimiento sobre el metabolismo y la toxicidad de cesio es escaso. El comportamiento biológico en el cuerpo humano se ha construido en torno al modelo de flujo de la sangre. Las transferencias de cesio aparte del intercambio entre el plasma y tejidos (por ejemplo, secreciones en el tracto gastrointestinal) se basan en una combinación de consideraciones fisiológicas y datos empíricos sobre cesio o elementos relacionados (Leggett y cols., 2003).

Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 1,4–11,9 µg/L (Heitland y Köster, 2006).

En la Comunidad Europea no hay regulaciones específicas para el uso de cesio en medicina. Sin embargo, el cloruro de cesio se vende como un suplemento dietético en Estados Unidos y ha sido utilizado como medicina alternativa (Melnikov y Zaroni, 2010).

## **Toxicidad**

El cesio es relativamente seguro, los signos de su toxicidad leve son de malestar gastrointestinal, hipotensión, síncope, entumecimiento u hormigueo en los labios. Sin embargo, la aportación de cesio total de 6 g/día puede producir hipopotasemia severa, hipomagnesemia, prolongación del intervalo QTc (parámetro medio del electrocardiograma), taquicardia ventricular polimórfica, con o sin "*torsade de pointes*", e incluso paro cardíaco agudo. Sin embargo, la información completa sobre su toxicidad aguda y crónica no es suficientemente conocida. En la prescripción se debe ser consciente de las complicaciones cardíacas, como consecuencia del uso de cesio como medicina alternativa. La toxicidad del cesio depende de la dosis, pero no puede ser validada la toxicidad aguda y crónica al no estar disponible estudios sobre ellas (Melnikov y Zaroni, 2010).

### **1.3.4.2. Rubidio (Rb)**

#### **Funciones fisiológicas**

El rubidio sigue la distribución intracelular del potasio y actúa como sustituto y a veces como antagonista de éste, compite con el potasio en los procesos de transporte de membrana, lo desplaza en varios tipos de células, entre ellas las células musculares y los hematíes y es antagonista del potasio en procesos bioquímicos.

Inhibe algunas enzimas dependientes de potasio, aunque, a su vez puede activar otras (Russin, 1979). El rubidio también interviene en mecanismos neurofisiológicos del corazón y del cerebro (Néve, 1990) y antagoniza los efectos tóxicos del litio (Schade y cols., 1987).

#### **Contenido y localización en el organismo**

Las mayores cantidades de rubidio en el organismo están el tejido muscular, que tiene una especial afinidad por los metales alcalinos, como el cesio, el rubidio y el potasio (Tsalev y Zaprianov, 1983).

#### **Ingestas y fuentes de exposición**

El rubidio se encuentra en todas las plantas, líquidos y tejidos biológicos en cantidades que van desde cientos de mg/kg (ej. en la soja, tomates, carne de vaca) a menos de 1 mg/kg (harina blanca, pan). Los valores medios de la ingesta varían entre 1,8 y 4,35 mg/día (Wytttenbach y cols., 1987; Hamilton, 1980; Schelenz, 1977).

Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 283–3300 µg/L (Heitland y Köster, 2006), de 433–2698 µg/L (Goullé y cols., 2005); en suero de 0,06 a 0,40 µg/L (Ward y Abou-Shakra, 1993; Reimann y Caritat, 1998).

#### **Absorción, metabolismo y excreción**

La absorción de rubidio en el tracto intestinal es elevada. El rubidio tiene un comportamiento en el organismo similar al potasio en su transporte, distribución y excreción. En sangre la cantidad de rubidio es aproximadamente de 2,5 mg/L, de la que la mayor parte se encuentra en la fracción celular (hematíes y plaquetas) y solo entre 0,1 y 0,2 mg/L en plasma en forma de ión libre (Kiem y cols., 1979).

El rubidio absorbido se excreta principalmente por la orina. Cuando se absorbe en grandes cantidades el ritmo de excreción es lento (Russin, 1979).

### **Toxicidad**

No se han descrito problemas medioambientales de salud al rubidio. En el caso de exposición ocupacional, el rubidio induce a manifestaciones tóxicas comunes a los metales alcalinos, como irritación de la piel y mucosas por hidrólisis de los compuestos de rubidio al contacto con su superficie y alteraciones funcionales que dependen la solubilidad y actividad química y electroquímica del compuesto.

La exposición del rubidio y su estado en el organismo pueden ponerse de manifiesto mediante sus indicadores directos como son su concentración en sangre total, hematíes, suero o plasma, orina y pelo (Tsalev y Zaprianov, 1983).

En las determinaciones de rubidio en suero la hemolisis interfiere sensiblemente por la liberación del rubidio del interior de los hematíes donde su concentración es unas 26 veces mayor que en el suero (Versieck y cols., 1977).

### **1.3.4.3. Antimonio (Sb)**

#### **Contenido y localización en el organismo**

El antimonio se produce en el tejido humano en el intervalo de 5 a 10 mg/kg, siendo el más bajo en el corazón y el más alto en los músculos, su promedio para tejido blando total se estimó en 9,4 µg/kg y su valor de referencia en el ser humano se estima en 30 µg/kg (Li 2000).

#### **Ingestas y fuentes de exposición**

El antimonio es un veneno acumulativo (Shotyk y cols., 2004). El contenido medio de antimonio en los productos alimenticios es de entre 0,2 y 1,1 µg/kg. En Estados Unidos se calcula la ingesta diaria normal de antimonio para los adultos, tanto en agua como en alimentos, en 5 µg (ATSDR, 2002). La OMS sugirió la menor dosis tóxica de antimonio en 0,86 µg/día (Rish, 2004).

### **Toxicidad**

Los efectos en la salud más comunes a causa de la intoxicación por antimonio, citados por Abbaspour y Baramakeh (2005), son los siguientes:



- Problemas cancerígenos y mutagénicos
- Diarrea
- Nefropatía
- Encefalopatía
- Dolor en músculos y articulaciones
- Problemas gastrointestinales
- Anemia
- Cardiopatías

La población general raramente se expone al antimonio, pero en las regiones de fundición y minería algunas personas y en especial los trabajadores pueden verse afectados a través del contacto con la piel y la inhalación de este elemento. En áreas mineras de fundición de antimonio de China, algunas enfermedades, como la dermatitis y la neumoconiosis se producen en más del 20% de los trabajadores (He y Yang, 1999).

#### **1.3.4.4. Estroncio (Sr)**

##### **Funciones fisiológicas**

El estroncio es un elemento que actúa en el organismo como sustituto del calcio, pudiendo llegar a interferir en las funciones de este. En consecuencia el déficit de estroncio produce retraso del crecimiento y su exceso puede dar lugar a daño óseo del metabolismo del calcio (Neve, 1990).

Los depósitos altos de estroncio en el esmalte dental se han asociado con menor incidencia de caries. Se ha comprobado que existe una relación lineal entre el estroncio de la superficie del esmalte dental (<300 µg/g) y el estroncio del agua de bebida (<10 mg/L) (Spector y Curzon, 1978).

##### **Contenido y localización en el organismo**

La carga corporal de estroncio en los adultos es aproximadamente de 268 mg.

Está distribuido principalmente en el esqueleto, pero también se encuentra en cantidades menores en otros tejidos (Tsalev y Zaprianov, 1983). El estroncio tiene un comportamiento en el organismo similar al del calcio (Christian y Feldman, 1970).

## **Ingesta y fuentes de exposición**

El estroncio se encuentra ampliamente distribuido en el suelo, aunque normalmente en pequeñas cantidades. El estroncio entra en la cadena alimentaria humana a través de las plantas, aunque las concentraciones en estas son bajas. La ingesta media diaria varía de unos países a otros entre 0,858 y 2,2 mg (Mateos y Fernández, 1998). El agua de bebida puede contribuir a la ingesta diaria desde 0,09 a 2,4 mg de estroncio (Christian y Feldman, 1970).

## **Absorción, metabolismo y excreción**

Se absorbe en el tracto intestinal, normalmente se absorbe el 30%, se excreta principalmente por la orina. El estroncio pasa la barrera placentaria y también se elimina por la leche materna unido a las proteínas (Coni y cols., 1996).

Los valores de referencia encontrados en la bibliografía de excreción urinaria de este elemento son de 127,308 µg/L (De Boer y cols., 2004); de 20,413 µg/L (Gouille y cols., 2005); y de 11,675 µg/L (Heitland y Koster, 2006).

## **Toxicidad**

No se han descrito problemas de salud medioambiental debidos al estroncio.

Las aplicaciones industriales del estroncio y sus compuestos son escasas y no existen datos que indiquen que la exposición ocupacional de lugar a problemas importantes de salud.

La toxicidad de los compuestos de estroncio aumenta con la solubilidad de los mismos (Michaux y cols., 1974), la bibliografía recoge algunos datos sobre las alteraciones observadas en trabajadores expuestos a los compuestos de estroncio (Russin, 1977) destacando cambios intersticiales difusos a hidróxido de estroncio o nitrato de estroncio y dermatitis eccematosa.

## **OBJETIVOS**

---

**OBJECTIVES**



## 2. OBJETIVOS

Existen evidencias que demuestran la trascendencia que ejercen los minerales sobre las funciones, tanto elementales como en las más complejas, del organismo humano. Los niveles de elementos minerales en el organismo están determinados por su ingesta y eliminación. La disponibilidad de los minerales para las distintas partes del cuerpo humano la marcan los niveles séricos o plasmáticos de los mismos. Las vías fundamentales de eliminación de minerales desde el cuerpo humano son la sudoración, las heces y la excreción urinaria. La actividad física puede modificar los niveles de minerales tanto disponibles en sangre como en su eliminación por las vías anteriormente anotadas.

Por todo lo comentado en la introducción nos planteamos los siguientes objetivos en la presente tesis:

1. Evaluar las diferencias que puedan existir en las concentraciones séricas de minerales entre individuos que realizan ejercicio de alto rendimiento y los que no superan las 10 horas de práctica física semanal.
2. Valorar las concentraciones en suero de los diferentes minerales en función del tipo de práctica deportiva de alto nivel, aeróbica, anaeróbica o aeróbico-anaeróbica.
3. Evaluar el comportamiento sérico de minerales en deportistas de alto nivel sometidos a un esfuerzo agudo de máximo nivel.
4. Evaluar los niveles en suero de minerales, en deportistas de alto rendimiento antes y después de un periodo de 6 meses de entrenamiento de gran volumen y alta intensidad.

## OBJECTIVES

There is evidence that shows the importance of exercising the functions minerals, in elementary and more complex, the human organism. Levels of mineral elements in the body are determined by the intake and output. The availability of the minerals to various parts of the human body mark serum or plasma thereof. The main ways of removing minerals from the human body are sweating, stool and urine output. Physical activity can modify the mineral levels in both blood and disposal.

For all mentioned in the introduction we set the following objectives in this thesis:

1. Evaluate the differences that may exist in serum levels of trace elements among individuals who exercise high performance and not in excess of 10 hours of weekly physical practice.
2. Evaluate the rate on serum levels of various trace elements depending on the type of high-level sports, aerobic, anaerobic or aerobic-anaerobic.
3. Assess serum trace element behavior in athletes subjected to acute stress peak.
4. Assess serum levels of trace elements in high-performance athletes before and after a period of 9 months of training high volume and high intensity.

## MATERIAL Y MÉTODO

---

MATERIAL AND METHOD





### 3. MATERIAL Y MÉTODO

#### 3.1. Diseño del estudio.

Para alcanzar los objetivos propuestos, la realización de este trabajo está basada en tres diseños independientes, que nos permiten comparar tres situaciones de estudio diferentes.

Primero:

- Sujetos que realizaban ejercicio físico no superando las 10 horas semanales (control) comparado con sujetos deportistas que superaban las 20 horas semanales de entrenamiento riguroso.
- Sujetos deportistas entre ellos Aeróbico–Anaeróbico–Aeróbico-anaeróbico y en relación al grupo control

Segundo:

- Atletas de alto nivel antes y después de un esfuerzo agudo

Tercero:

- Atletas de alto nivel tras un periodo de entrenamiento y competición de 6 meses.

#### 3.2. Sujetos de estudio.

La muestra participante se compone de un total de 132 sujetos varones Extremeños.

Para cumplir el primer objetivo “*Evaluar las diferencias que puedan existir en las concentraciones séricas de minerales entre individuos que realizan ejercicio de alto rendimiento y los que no superan las 10 horas de práctica física semanal*” los sujetos de estudio lo componen 111 sujetos divididos en dos grupos, uno formado por 80 sujetos de edad media  $19,57 \pm 1,95$  que entrenan, al menos, 20 horas semanales en distintas modalidades deportivas, *Grupo deportistas* y otro de 31 sujetos con una edad media de  $24,72 \pm 6,06$  años que realizaban menos de 10 horas de práctica deportiva a

la semana, pertenecientes a la Facultad de Ciencias del Deporte de la Universidad de Extremadura y Módulos formativos. A este grupo lo denominamos *Grupo control*.

Para el segundo objetivo “*Evaluar los diferentes minerales en función del tipo de práctica deportiva de alto nivel que realizaban: aeróbica, anaeróbica o aeróbico-anaeróbica*” se utilizó el *Grupo de deportistas* ya mencionado, formado por 80 sujetos en total en este caso separados según el tipo de actividad deportiva realizada:

- Un grupo de 28 deportistas de especialidades predominantemente aeróbicas, *Grupo desujetos aeróbicos*, que seguían una planificación de entrenamiento orientada a la competición de alto nivel, con 20 horas o más de entrenamiento semanal y con una edad media de  $21,03 \pm 3,71$  años.
- Un grupo de 24 deportistas, en este caso de especialidades predominantemente anaeróbicas, *Grupo desujetos anaeróbicos*, con una edad media de  $16,65 \pm 1,22$  años, compuesto por deportistas pertenecientes al Centro Nacional de Tecnificación Deportiva de Cáceres. Todos ellos pertenecientes a modalidades atléticas de velocidad corta, saltos y lanzamientos, judo, etc., es decir, tareas atléticas cortas y con carácter explosivo.
- Un grupo, de 28 deportistas con intervención aeróbica-anaeróbica, de edad media  $21,04 \pm 3,98$  años, *Grupo desujetos aeróbico-anaeróbicos*, compuesto por futbolistas pertenecientes al Club Polideportivo Cacereño, jugando en segunda división B del fútbol nacional.

Para cumplir con el tercer objetivo “*Evaluar el comportamiento sérico de minerales en deportistas de alto nivel sometidos a un esfuerzo agudo de máximo nivel*” y el cuarto objetivo del estudio “*Influencias de un periodo de 6 meses de entrenamiento sobre las concentraciones séricas de minerales en deportistas de alto nivel*”, se utilizó un grupo específico formado por 21 atletas de modalidades de fondo y medio fondo, todos ellos de alto nivel regional con una edad media de  $21,62 \pm 4,27$ , *Grupo de atletas de alto nivel*.

Tabla 15. Comparativa diferentes tipos de estudio.

Comparativas distintos Grupos de estudio						
OBJETIVOS	GC n=31	GAE n=28	GAN n=24	GAE-AN n=28	GALTN n=21	GALTN n=21
1º	X	X				
2º		X	X	X		
3º					X	X
4º					X	X

Grupo control GC, Grupo aeróbico GAE, Grupo anaeróbico GAN, Grupo aeróbico-anaeróbico GAE-AN, Grupo de atletas de alto nivel GALTN

A continuación, se muestra la clasificación de los diferentes deportistas participantes en nuestro estudio, bajo el criterio de predominancia de las implicaciones metabólicas de la modalidad deportiva practicada, realizando una aproximación porcentual de las vías energéticas (Fox y cols., 1993; Harre, 1987). De este modo realizamos la selección de los diferentes grupos de estudio.

- Deportistas integrantes del grupo aeróbico.

Hemos contado con la participación de atletas de fondo y medio fondo, nadadores de larga distancia y triatletas.

DEPORTISTAS	AERÓBICO	ANAERÓBICO
Atletas medio fondo	70%	30%
Atletas fondo	95%	5%
Nadadores 800, 1500 y aguas abiertas	80%	20%
Triatletas	95%	5%

- Deportistas integrantes del grupo anaeróbico.

En este grupo contamos con atletas de diferentes modalidades de concursos (lanzamientos de peso, jabalina y saltos), nadadores de corta distancia y pruebas de velocidad, y judokas.

DEPORTISTAS	AERÓBICO	ANAERÓBICO
Lanzadores de peso	5%	95%
Lanzadores de jabalina	5%	95%
Saltadores de longitud	10%	90%
Nadadores pruebas cortas	15%	85%
Judocas	10%	90%

- Deportistas integrantes del grupo aeróbico-anaeróbico.

Este grupo estuvo compuesto en su totalidad por futbolistas.

DEPORTISTAS	AERÓBICO	ANAERÓBICO
Futbolistas	40%	60%

- Atletas de fondo y medio fondo implicados en el estudio agudo y crónico.

El grupo de atletas mostraba implicaciones metabólicas íntegramente aeróbicas. Constaba de un grupo homogéneo de deportistas de alto nivel de media (1500 y 3000m) y larga distancia (5000, 10000, media maratón y maratón) (ver tabla x, Harre, 1987).

MODALIDADES ATLÉTICAS DE FONDO Y MEDIO FONDO	AERÓBICO	ANAERÓBICO
1500	60%	40%
3000	65%	35%
5000	90%	10%
10000	95%	5%
Media maratón	<95%	>5%
Maratón	<95%	>5%

Como criterios de inclusión para la participación en el estudio, todos debían cumplir los siguientes requisitos:

- No fumadores.
- No consumidores de drogas y/o alcohol.
- No poseer ninguna enfermedad al comenzar el estudio, así como alteraciones electrocardiográficas que pudieran ser motivo de exclusión del estudio.
- No haber estado sujetos a suplementación nutricional al menos durante los 3 meses anteriores a la realización del estudio, salvo en el caso del hierro.
- Llevar viviendo en Extremadura al menos 24 meses antes del comienzo del estudio.

Un criterio de exclusión, unido al incumplimiento de alguno de los anteriores, era la posesión de tatuajes.

El grado de entrenamiento del grupo control se controló mediante la cumplimentación del cuestionario validado International PhysicalActivityQuestionnaire (IPAQ) versión corta traducida (Anexo I).

Todos los sujetos participantes en el estudio fueron informados del mismo y aceptaron su participación voluntaria mediante la firma de un informe consentido, al amparo de las directrices éticas de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica

Mundial1964 (actualizadas en la Asamblea Médica Mundial de Seúl 2008), para la investigación con seres humanos.

### 3.3. Variables del estudio

Variables antropométricas, ergoespirométricas y las concentraciones en suero de los diferentes minerales:

- *Variables antropométricas*, para determinar la composición corporal:

La composición corporal fue calculada según las indicaciones del grupo español de cineantropometría (Porta y cols., 1993).

El porcentaje de grasa fue calculado mediante la ecuación de Yuhasz (Porta y cols., 1993).

$$\% \text{ Graso: } 3,64 + (\text{suma de 6 pliegues cutáneos} \times 0,097)$$

Los pliegues cutáneos se determinaron con el uso del plicómetro en el hemisferio dominante de los sujetos, realizando tres mediciones de cada pliegue, siempre por el mismo técnico, y tomando como medida válida la media de las tres medidas, del siguiente modo:

- Abdominal: a la derecha de la cicatriz umbilical, en sentido vertical.
- Suprailíaco: ubicado en el punto de corte formado por la línea del bode superior del íleon y una línea que uniría la espina ilíaca antero-superior con el borde axilar anterior. El pliegue se tomó medialmente hacia abajo formando un ángulo de 45° respecto a la horizontal.
- Tricipital: ubicado en la parte posterior del brazo, en el punto medio acromio-radial. La dirección del pliegue es vertical.
- Subescapular: situado justo debajo del pico inferior de la escápula en dirección oblicua hacia abajo y afuera, con una angulación de 45° respecto a la horizontal.
- Muslo: tomado en la parte anterior del muslo, a la mitad del segmento en dirección vertical, con el sujeto sentado con una flexión de rodilla de 90° y los pies apoyados en el suelo.

- Pierna: tomado en la parte medial de la pierna donde ésta alcance su máxima circunferencia. El pliegue tendrá una dirección vertical.

El porcentaje óseo se calculó a partir del peso óseo, que se calculó utilizando la ecuación de Von Döbeln y Rocha (Porta y cols., 1993).

$$\text{Peso Óseo} = 3,02 \times (\text{Talla}^2 \times \text{D. Biestiloideo} \times \text{D. Bicondiloideo (fémur)} \times 400)^{0,712}$$

Los diámetros (D.) se determinaron en el hemisferio dominante de los sujetos del siguiente modo:

- Bicondíleo de fémur: distancia entre el cóndilo medial y lateral del fémur. Las ramas del paquímetro ubicadas hacia abajo y en la bisectriz del ángulo formado por la rodilla, en este caso 90°.
- Biestiloideo: distancia entre las apófisis estiloides del radio y cúbito. Las ramas del paquímetro ubicadas hacia abajo y en la bisectriz del ángulo formado por la muñeca, en este caso 90°.

El porcentaje residual fue determinado mediante la ecuación de Wurch (Porta y cols., 1993) que considera un valor constante de 24,1% para hombres, lo que hace que todos tengan el mismo y la desviación estándar sea igual a cero.

El porcentaje muscular fue determinado (Porta y cols., 1993) a partir del cálculo del peso muscular, que se determinó mediante la diferencia entre el peso total y el resto de pesos: óseo, residual y graso.

$$\text{Peso muscular} = \text{Peso corporal} - (\text{peso óseo} + \text{peso residual} + \text{peso graso})$$

- *Variables ergoespirométricas:*

- Consumo de oxígeno relativo ( $\text{VO}_{2\text{máx}}$ , mL/min/kg): en relación al peso total del sujeto.
- Frecuencia cardíaca (FC, lat/min): expresada en cantidad de latidos del corazón por minuto.
- Tensión arterial sistólica (TAS), en mmHg: representando la presión creada por el corazón en la sístole.
- Tensión arterial diastólica (TAD), en mmHg: correspondiente a la tensión dentro de la arteria cuando el corazón está en la diástole.

- Variable concentraciones séricas de elementos determinados:

Magnesio, Fósforo, Cobalto, Cromo, Cobre, Manganeso, Molibdeno, Níquel, Selenio, Zinc, Arsénico, Boro, Litio, Estaño, Vanadio, Berilio, Cadmio, Plomo, Cesio, Rubidio, Antimonio, Estroncio.

### 3.4. Material

#### 3.4.1. Equipos

Detallamos los diferentes equipos empleados en la realización de este trabajo, detallando el uso, la precisión del mismo, en el caso de los equipos que se emplean en la medición de la composición corporal, y el fabricante.

##### 3.4.1.1. Equipos para la valoración cineantropométrica.

Equipo	Uso	Precisión	Fabricante
Báscula SECA 225	Peso corporal	100g	SECA Alemania.
Tallímetro o Estadiómetro	Estatuta y talla	1mm	SECA Alemania
Compás de pliegues cutáneos (Plicómetro)	Espesor del tejido adiposo subcutáneo	0,2mm	HOLTAIN, Crymych (UK)
Paquímetro	Diámetros óseos	1mm	HOLTAIN. Crymych (UK)
Cinta antropométrica SECA 201	Perímetros musculares	1mm	SECA Alemania.

##### 3.4.1.2. Equipos para la valoración Espirométrica.

Equipo	Uso	Fabricante
Espirómetro Spirobank	Obtención de volúmenes y capacidades pulmonares	Medical International Research (MIR). Alemania.

### 3.4.1.3. Equipos para la Electrocardiografía y Tensión Arterial.

Equipo	Uso	Fabricante
Electrocardiógrafo BTL 08 SD6	Evaluar la actividad cardíaca	Cortex. República Checa.
Esfigmomanómetro. Aneroide	Determinación de la tensión arterial	Corysan. Barcelona
Estetoscopio. Clasic II S.E.	Determinación de la tensión arterial	Littmann. Madrid

### 3.4.1.4. Equipos empleados en ergoespirometría de esfuerzo

Equipo	Uso	Fabricante
Analizador de gases Metamax nº 762014-102	Determinación directa de valores Espirométricos de esfuerzo ( $VO_2$ máx, $VCO_2$ , VE, etc)	CortexAlemania.
Pulsómetro (Polar® "Sport Tester")	Obtención de la Frecuencia Cardíaca (FC)	(Polar® Advantage interface). Finlandia.
Software Polar®	Lectura de datos del pulsómetro	Polar® Precision Performance. Finlandia.
Tapiz rodante Powerjog EG 30.	Realización de las pruebas de esfuerzo modalidad carrera a pie	Power Sport International LTD. United Kingdom.
Electrocardiógrafo	Monitorización de FC en esfuerzo	WelchAllynCardioperfect. Fabricante Welch AllynInc. USA.
Termómetro y medidor de humedad. Huger	Obtención de condiciones ambientales óptimas y estables, para la realización de las valoraciones.	Fabricante HomFor. Alemania.



### 3.4.1.5. Equipos para la conservación de matriz y determinación de los elementos minerales traza.

Equipo	Uso	Fabricante
Congelador	Conservación de plasma a -80°C	Lynx
Centrifugadora Meditronic BL	Separación muestra y obtención de suero para determinaciones	P-Selecta. Barcelona
Automuestreador S10	Autoinyección de muestras en ICP-MS	Perkin Elmer (Inc., Shelton, CT.)
ICP-MS NexION 300D	Análisis muestras de suero humano	(PerkinElmer, Inc., Shelton, CT)

### 3.4.2. Reactivos

A continuación detallaremos los reactivos conjuntamente a su proveedor. Diferenciaremos los reactivos utilizados de forma genérica para las determinaciones, y aquellos utilizados en la determinación de los niveles de elementos traza en matriz suero.

#### 3.4.2.1. Reactivos genéricos

Reactivo	Fabricante
Agua ultrapura Mili-Q	Millipore (USA)
Helio gas 99,99% de pureza	Prazair (Madrid, España)
Amoniaco gas 99,99% de pureza	Prazair (Madrid, España)
Argón gas 99,99% de pureza	Prazair (Madrid, España)

#### 3.4.2.2. Reactivos para la determinación en suero de minerales traza.

Reactivo	Fabricante
Ácido Nítrico (HNO <sub>3</sub> ) 69% Trace Select	Fluka. Sigma Aldrich. St Louis (USA)
Isopropanol alta pureza	Panreac Barcelona (España)
Patrón Ytrio 1000mgL <sup>-1</sup> solución multielemental	PerkinElmer, Inc., Shelton, CT
Seronorm <sup>TM</sup> Trace Elements Serum	Medical UK Ltd

### 3.4.3. Descripción del Material.

El instrumental utilizado detallado a continuación pertenece al laboratorio de Fisiología de la Facultad de Ciencias del Deporte y al Servicio de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura.

Material	Fabricante
Compresor de goma Ri-clip	Riester. EEUU
Dispensador de Agua Mili-Q Quick ServeTap	WorldwideDispensers. London (UK)
Gradillas portatubos 5/10mL	P-Selecta. Barcelona
Gradillas portatubos 15mL	P-Selecta. Barcelona
Pipetas automáticas de 1mL	FINNPIPETTE®F2. Thermoscientific.
Pipetas automáticas de 200µL	FINNPIPETTE®F2. Thermoscientific.
Tubos eppendorf (1-1mL)	Microcentrifuguetubes.Eppendorf. Alemania.
Viales Falcon para suero graduados, de 15 mL	Sigma

#### 3.4.3.1. Material fungible

Material	Fabricante
Agujas de palomilla para perfusión estériles G21 de 0,8 mm x 20 mm	Romed. Holanda
Algodón arrollado hidrófilo estéril	Sanex
Gasas esterilizadas Lusan	Hartmann. Barcelona
Guantes de Látex ambidiestros	Sanyc
Tubos estériles de suero humano. VACUTEST®	Vacutainer. BectonDickinson. Madrid

### 3.5. Métodos

#### Metodología procedimental

##### **Toma de muestras:**

Para la obtención del suero perteneciente al grupo control se realizó una extracción de sangre de la vena antecubital, en condiciones de reposo y ayuno de unas 9 horas, en tubos específicos para la separación de suero (VACUTEST®suero).

Para ver el Efecto Agudo de la prueba ergométrica máxima se realizó una extracción de sangre de la vena antecubital, antes de iniciar el test de esfuerzo y al finalizar el misma en tubos específicos para la separación de suero humano (VACUTEST®suero).

Para evaluar el efecto del entrenamiento (Efecto Crónico) se les realizó a los atletas una toma de sangre en ayunas el primer día del estudio y una vez transcurrido el periodo de 6 meses de entrenamiento y competiciones de alto nivel, se les realizó una nueva extracción de sangre, en reposo y en ayunas, de la vena antecubital, en tubos específicos para suero humano.

En todos los casos, las extracciones se realizaron empleando agujas de palomilla de perfusión, para evitar hemólisis en la muestra y la consiguiente contaminación de la matriz suero de eritrocitos(Sánchez y cols., 2003; Cornelis, 1987).

El proceso de separación del suero de la serie roja se realizó centrifugando los tubos a 4000 revoluciones por minuto (rpm) durante 5 minutos y retirando el sobrenadante (suero) en eppendorf de 1mL, a -80°C, para su posterior tratamiento específico en la determinación de elementos minerales mediante ICP-MS, detallado posteriormente en este trabajo.

### **3.5.1. Tratamiento de Muestras**

Dos horas antes de su preparación, las muestras son llevadas a temperatura ambiente y agitadas hasta total homogeneización. A una alícuota de 200 µL de muestra de suero se añade 50 µL de HNO<sub>3</sub>, 50 µL de disolución de patrón interno y se enrasa a 5 mL con agua ultrapura. Una vez preparadas, se agitan vigorosamente hasta total homogeneización.

Las disoluciones correspondientes a las curvas de calibración fueron preparadas diariamente a partir de disoluciones multielementales de 10 mgL<sup>-1</sup>(MutielementCalibration Standard 3, Standard 4, Standard 5, (PerkinElmer, Inc., Shelton, CT). Las diluciones oportunas se realizaron con isopropanol al 0.5 % y HNO<sub>3</sub> al 1 % en agua ultrapura. Todas las muestras contenían 50 ng mL<sup>-1</sup> de In como patrón interno.

Como control de calidad para asegurar el correcto funcionamiento del método, se ha utilizado material de referencia Seronorm TM Trace ElementsSerum. Este material ha sido reconstituido y tratado siguiendo las recomendaciones del fabricante.

El método ha sido desarrollado íntegramente en el Servicio de Análisis Elemental y Molecular de los Servicios de Apoyo a la Investigación de la Universidad de Extremadura en Badajoz.

### 3.5.1.1. Determinación de elementos mediante ICP-MS

El desarrollo del método y su aplicación en el análisis de muestras de suero se ha llevado a cabo en un ICP-MS modelo NexION 300D (PerkinElmer, Inc., Shelton, CT).

El equipo dispone de un detector de masas triple cuadrupolo, además de una celda de reacción/colisión que permite el funcionamiento en tres modos STD (sin gas de reacción), KED o de discriminación por energía cinética (con helio como gas de colisión) y DRC o de reacción (con amoníaco como gas de reacción).

Tanto los gases de colisión y reacción como el argón para el plasma tienen una pureza del 99,999% y han sido suministrados por Praxair (Madrid, Spain). Los flujos de gases son regulados por dos controladores de flujo másico. El generador de frecuencia es de libre oscilación y trabaja a 40 Mhz.

El posicionamiento de la antorcha está controlado por ordenador en los tres ejes, el sistema de interfase está compuesto por tres conos (Sampler 1,1 mm de Ni, Skimmer de 0,9 mm de Ni y Hyperskimmer de Al). Para el sistema de nebulización se ha utilizado una cámara ciclónica y un nebulizador concéntrico Meinhard para flujo bajo (0,25mL/ min). Esta cámara ciclónica es refrigerada por un sistema Peltier a una temperatura de 2° C mejorando de esta manera la nebulización y reduciendo la aparición de vapor de agua en el flujo de gas de nebulización. La bomba peristáltica de tres vías para la introducción de muestras está integrada y controlada por ordenador.

Se dispone de un automuestreador modelo S10 de PerkinElmer (Inc., Shelton, CT.), controlado por ordenador que incluye un sistema de lavado entre muestras mediante una bomba peristáltica.

Tabla con las condiciones de operación del ICP-MS

Potencia RF (W)	1350
Flujo de gas de plasma (L/min)	17
Flujo de gas auxiliar (L/min)	1,2
Flujo de gas de nebulización (L/min)	0,93-0,97
Flujo de He, colisión (mL/min)	4
Flujo de NH <sub>3</sub> , reacción (mL/min)	0,6
Velocidad de entrada de muestra (mL/min)	0,25
Voltaje del deflector (V)	-10,5
Voltaje de entrada de la celda (V)	-5,-4,-4
Voltaje de salida de la celda (V)	-5,-31,-4

Antes del inicio de lectura en ICP-MS de las muestras correspondientes a los diferentes diseños experimentales de los que consta la tesis doctoral, se leyeron en

ICP-MS dos “muestras blanco”, para descartar elementos minerales contaminantes, posiblemente presentes en los viales e instrumentación empleada en el procesamiento de las muestras.

#### Parámetros para evaluar el grado de hemoconcentración producida durante la prueba.

Uno de los parámetros que más puede influir en los resultados obtenidos en sangre tras la realización de un esfuerzo agudo es la hemoconcentración que se produce como consecuencia, sobre todo, de la pérdida de líquidos por el sudor y por la redistribución del agua corporal. Por ello, si no tenemos en cuenta estos cambios los resultados pueden ser erróneos y no reflejar exactamente lo que está siendo debido al esfuerzo exclusivamente. Para ello nosotros hemos determinado parámetros como el peso total antes y después de la prueba y calculamos el porcentaje de cambio. La concentración de hemoglobina y el hematocrito en sangre antes y después de la prueba para hacer las correcciones apropiadas que nos permitan eliminar los fenómenos de hemoconcentración que se produzcan tras la misma. Ambos parámetros se determinaron mediante un analizador de sangre CoulterAct. Las correcciones para los parámetros se realizaron en base a la fórmula clásica propuesta por (Dill y Costill, 1974).

Tabla 16. Fórmula para la valoración indirecta de los cambios del volumen plasmático (Dill y Costill, 1974).

Índice	Fórmula
Volumen sanguíneo después del ejercicio	$BV_A = (Hb_B / Hb_A)$
Volumen de eritrocitos después del ejercicio	$CA_A = BV_A (Hct_A)$
Volumen plasmático después del ejercicio	$PA_A = BV_A - CA_A$
Cambio del volumen sanguíneo en %	$\Delta BV\% = 100(BV_A - BV_B) / BV_B$
Cambio del volumen de los eritrocitos en %	$\Delta CV\% = 100(CV_A - CV_B) / CV_B$
Cambio del volumen plasmático en %	$\Delta PV\% = 100(PV_A - PV_B) / CV_B$

BV= volumen de sangre; CV= volumen de eritrocitos; PV= volumen plasmático; Hb=hemoglobina; Hct= hematocrito; Δ=cambio. Los subíndices B y A hacen referencia a antes y después del ejercicio respectivamente.

#### Protocolos ergoespirométricos para la obtención de parámetros de esfuerzo

##### Evaluación de los parámetros cardiorespiratorios de esfuerzo:

Se citó a cada sujeto con suficiente antelación al día de la realización de la prueba de esfuerzo, para someterle a un cuestionario sobre práctica deportiva (IPAQ, versión corta en español, 2002) e informarle de las condiciones en las que debía presentarse a realizar la prueba. En esta primera cita, los participantes firmaban el consentimiento informado.

El día de la ergoespirometría se le realizaba un control médico de salud, y las valoraciones pertinentes, necesarias para nuestro trabajo (valoración de la composición corporal, datos de frecuencia cardíaca en reposo, valores de tensión arterial sistólica y diastólica), además de descartar posibles patologías y establecer valores basales.

La frecuencia cardíaca en reposo fue determinada mediante electrocardiografía de superficie en reposo, aprovechando el control cardíaco de salud, empleando derivaciones precordiales (Davis, 2007). Para obtener los valores de tensión arterial sistólica y diastólica (mmHg) se utilizó un medidor de tensión arterial portátil.

El Protocolo de ergoespirometría realizada al grupo control y grupo de deportistas aeróbicos, anaeróbicos y aeróbico-anaeróbicos fue el siguiente:

El consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ) y la frecuencia cardíaca máxima ( $FC_{m\acute{a}x}$ ) se determinó, en todos los grupos, de forma directa, mediante la realización de una ergoespirometría hasta extenuación voluntaria en tapiz rodante.

Antes de comenzar el trabajo en el tapiz se les colocó a todos el pulsómetro, que nos permitiría llevar un registro tanto interno como externo de los datos de pulso en los diferentes escalones de intensidad marcados.

En este caso, el protocolo de ergoespirometría en tapiz fue el mismo tanto para el grupo control como para el grupo de deportistas aeróbicos, anaeróbicos y aeróbico-anaeróbicos. Las únicas diferencias destacables fueron la velocidad de calentamiento y la velocidad de inicio del test.

El grupo control realizó un calentamiento de 10 minutos a 8 km/h de velocidad e inició el test a esa misma velocidad de 8 km/h.

Los grupos de deportistas de las diferentes modalidades metabólicas realizaron un calentamiento de 10 minutos a 10 km/h, velocidad también de inicio de la ergoespirometría máxima.

Una vez finalizado el calentamiento, se les colocó el analizador de gases, y comenzaron el test. Para la realización de la prueba de esfuerzo los sujetos corren en la cinta, de manera incremental, de forma escalonada, hasta la extenuación voluntaria, comenzando a una velocidad de 8 y 10 km/h (según grupo, y bajo las indicaciones mencionadas anteriormente), e incrementando la velocidad a razón de 1 km/h cada 2 minutos, sin modificar la pendiente, siempre dentro de los parámetros recomendados.

En la realización de la prueba de esfuerzo de los atletas de Alto Nivel estos corren en una cinta sin fin, de manera incremental, de forma escalonada, hasta la extenuación voluntaria, comenzando a una velocidad de 10 km/h, e incrementando la velocidad a razón de 1 km/h cada 400 m, sin modificar la pendiente, siempre dentro de los parámetros recomendados (Niemiälä et al., 1980).

Antes de la prueba, y en todos los casos, se informó a los participantes de las condiciones y desarrollo de la misma, se les advirtió para el día previo a la prueba que evitasen realizar un entrenamiento de gran esfuerzo y que se alimentaran adecuadamente con hidratos de carbono y que no ingiriesen alimentos durante las tres horas previas a la realización de la prueba. Estas indicaciones buscan garantizar el mantenimiento de las mismas condiciones, para que sea reproducible. Del mismo modo, se controlan la temperatura, iluminación, humedad y ventilación de la sala; así como la hora del día en la que se realiza que debe ser la misma, ya que los ritmos circadianos pueden influir como variable contaminadora en los resultados de la prueba.

Los parámetros ergoespirométricos fueron obtenidos mediante un analizador de gases, modelo n° 762014-102 (MetamaxCortex, Alemania) y un pulsómetro Polar modelo Advantage (Finlandia). Los datos fueron analizados con el software Polar Precision Performance (Polar, Finlandia) tras la transmisión de los datos con el interface (Advantage Interface, Polar, Finlandia).

Todas las pruebas se llevaron a cabo bajo condiciones atmosféricas (21–24 °C y 45–55% de humedad relativa y presión atmosférica comprendida entre 700 y 715 mmHg). Los valores se expresaron en condiciones STPD (Standard Temperature and Pressure and PressureDry).

### **3.6. Análisis estadístico**

#### Descripción de las características basales

En la muestra de deportistas (GD, GAE, GAN y GAE-AN) y Grupo control (GC) que participaron en el estudio se realizó una descripción de las variables, mediante la media y la desviación estándar. Se utilizó la prueba Q de Dixon para identificar valores atípicos. Estos valores fueron analizados para evaluar si la magnitud de los mismos aconsejaba su eliminación en los análisis.

Se realizó una comparación del comportamiento de las variables antes citadas entre ambas poblaciones, utilizando la prueba de significación t-Student para comparación de medias en grupos independientes. Se consideró que existía diferencia significativa cuando el valor de p calculado era inferior a 0,05.

Para la comparación de los valores obtenidos en los atletas en diferentes momentos, antes y después de la prueba de esfuerzo o al inicio o final del periodo de entrenamiento se empleó la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas. Se consideró que existía diferencia significativa cuando el valor de p calculado era inferior a 0,05.

#### Programas informáticos.

Los datos obtenidos de cada uno de los participantes en el estudio fueron registrados en las hojas de recogida de datos confeccionadas al efecto y posteriormente almacenados en una base de datos de Microsoft Excel.

El análisis estadístico de la información se realizó con SPSS Inc. (versión 17.0 para Windows). Con el fin de realizar la prueba de Dixon para datos aberrantes se elaboró un programa *ad hoc* utilizando Visual Basic para aplicaciones en el entorno de Microsoft Excel.

### **3.7. Limitaciones del estudio**

En este estudio, aunque se realizó una encuesta nutricional, no fue posible establecer una asociación entre los niveles de ingesta de minerales contenidos en la dieta y la eliminación de éstos, debido a la dificultad para cuantificar todos los elementos minerales que contienen los alimentos ingeridos por los sujetos de estudio y que nosotros hemos estudiado.



## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

---

RESULTS AND DISCUSSION



## 4. RESULTADOS Y DISCUSION

A continuación se expone el análisis de los resultados obtenidos en el presente estudio, estructurados en base a los objetivos planteados, en este sentido hablaremos, en este apartado, del primer y segundo objetivos en el mismo bloque. Presentaremos en primer lugar aquellos parámetros que sirven de caracterización de la muestra y nivel de rendimiento deportivo y posteriormente analizamos las concentraciones en suero de los diferentes elementos minerales determinados, en función del diseño y grupos participantes en el estudio.

### 4.1. Diferencias entre individuos que realizan ejercicio de alto rendimiento (GD) y los que no superan las 10 horas de práctica física semanal (GC).

En este apartado estudiaremos de forma conjunta las diferencias existentes entre los sujetos pertenecientes al grupo control y los deportistas de alto nivel y entre el grupo control y los mismos deportistas pero separados según la modalidad deportiva que practican.

#### 4.1.1. Antropometría.

Tabla 17. Características antropométricas de los sujetos pertenecientes al grupo control y de los deportistas de alto nivel.

	GRUPO CONTROL (n=31)	DEPORTISTAS (n=80)
Talla (m)	1,77±0,06	1,76±0,07
Peso (kg)	78,21±12,19	65,31±7,55***
Pliegue abdominal (mm)	22,17±8,86	11,23±3,61***
Pliegue suprailíaco (mm)	10,06±4,63	7,61±1,75**
Pliegue tricipital (mm)	12,46±3,82	7,90±1,99***
Pliegue subescapular (mm)	14,33±6,49	8,38±1,94***
Pliegue muslo (mm)	17,99±6,49	12,34±4,69***
Pliegue pierna (mm)	11,81±4,24	7,89±2,71***
Peso muscular (kg)	36,60±4,18	31,51±3,72***
Peso óseo (kg)	11,77±2,02	12,26±1,63
Peso graso (kg)	9,60±3,32	5,94±1,27***
% muscular	48,21±3,31	48,13±2,01
% óseo	15,37±1,63	18,76±1,87***
% graso	12,28±2,87	9,01±1,23***

Test t-Student (\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001)

En la tabla 17, se muestran los resultados obtenidos en la valoración antropométrica del grupo control frente al grupo de deportistas de alto nivel. En ella se aprecia un descenso muy significativo del peso total en los deportistas respecto al grupo control. Esta disminución del peso total sería a expensas de una gran disminución ( $p<0,001$ ) del peso graso, como lo indican los descensos similares alcanzados en todos los parámetros relacionados con la grasa y su distribución corporal. Sin embargo, ese descenso del peso total del grupo de deportistas iba acompañado de un mayor peso óseo y un menor peso muscular respecto al grupo control ( $p<0,001$ ).

Cuando analizamos las variaciones del porcentaje del peso total encontramos un descenso del porcentaje del peso graso corporal ( $p<0,001$ ), que se acompaña de un incremento en el porcentaje de peso óseo y un no cambios del porcentaje de peso muscular en los deportistas respecto al grupo control.

Tabla 18. Características antropométricas en las distintas modalidades metabólicas deportivas y el GC.

	GRUPO CONTROL (n=31)	AERÓBICOS (n=28)	ANAERÓBICOS (n=24)	AERÓBICO-ANAERÓBICOS (n=28)
Talla (m)	1,768±0,057	1,77±0,05	1,73±0,07	1,80±0,05*†■
Peso (kg)	78,21±12,19	64,95±7,10***	64,91±8,46***	73,78±6,12†††■
P.abdominal (mm)	22,17±8,86	10,51±3,24***	11,91±4,26***	12,59±3,79***†
P. suprailíaco (mm)	10,06±4,63	6,82±1,44**	8,13±1,86††	8,90±2,48†††
P. tricipital (mm)	12,46±3,82	7,25±2,05***	8,09±1,82***	7,91±1,97***
P. subescapular (mm)	14,33±6,49	7,98±2,02***	8,50±1,93**	9,85±1,82**†††■
Pliegue muslo (mm)	17,99±6,49	10,35±3,82***	14,26±4,80††	13,11±4,13***††
Pliegue pierna (mm)	11,81±4,24	6,78±1,27***	8,43±2,08**†	8,13±2,91**†
Peso muscular (kg)	36,60±4,18	31,96±3,68***	30,67±4,10***	36,14±3,33†††■
Peso óseo (kg)	11,77±2,02	12,03±1,27	12,43±2,15	12,83±0,92*††
Peso graso (kg)	9,60±3,32	5,54±1,05***	6,16±1,45***	7,03±1,05***†††■
% muscular	48,21±3,31	48,93±1,58	47,32±2,68††	48,92±1,28■
% óseo	15,37±1,63	18,50±1,63**	19,19±2,46***	17,39±0,90***††■
% graso	12,28±2,87	8,45±1,03***	9,39±1,27***††	9,51±1,03***†††

Test t Student. (\* $p<0,05$ ; \*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$ ) diferencias entre grupo control y grupos aeróbico, anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; († $p<0,05$ ; †† $p<0,01$ ; ††† $p<0,001$ ) diferencias entre grupo aeróbico y grupos anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (■ $p<0,05$ ; ■■ $p<0,01$ ; ■■■ $p<0,001$ ) diferencias entre grupo anaeróbico y grupo aeróbico-anaeróbico.

En la tabla 18, se presentan los valores antropométricos del grupo control frente a los valores obtenidos en los deportistas pero en este caso separados según el tipo de actividad que realizan. En ella se mantienen los cambios descritos entre deportistas y no deportistas. Entre las distintas actividades, destaca la mayor disminución de grasa corporal en los deportistas que realizan actividades aeróbicas (atletas, triatletas) frente

a los que realizan actividades anaeróbicas (judo y otras) y seguidas por los futbolistas profesionales que realizan una actividad física aeróbico-anaeróbica. En cuanto al peso muscular los mayores valores se encuentran en los futbolistas seguidos de los deportistas de especialidades aeróbicas y finalmente de los deportistas anaeróbicos, quizás debido su menor edad. En cuanto al peso óseo, los deportistas que presentan un mayor peso óseo son los futbolistas seguidos por los anaeróbicos y el que menor valor presenta es el grupo de aeróbicos. Cuando expresamos el peso respecto al porcentaje de sus distintos componentes observamos que el porcentaje de peso graso más bajo lo presentan el grupo aeróbico, seguido del grupo anaeróbico y finalmente los futbolistas. El porcentaje de peso muscular más elevado lo presentan los deportistas de especialidades aeróbicas, seguidos por los futbolistas y finalmente por los anaeróbicos. En relación al porcentaje óseo los más elevados se encuentran en los anaeróbicos, seguidos por los aeróbicos y finalmente los futbolistas.

#### 4.1.2. Parámetros cardiovasculares en reposo.

Tabla 19. Valores en reposo de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca en el grupo y el grupo de deportistas.

	GRUPO CONTROL (n=31)	DEPORTISTAS (n=80)
T.A. Sistólica (mmHg)	128,67±8,75	126,69±8,48
T.A. Diastólica (mmHg)	73,50±7,95	75,77±10,19
FC reposo (lat/min)	63,99±6,16	59,75±9,66*

Test t-Student (\* p<0,05)

En la tabla 19, se presentan los datos obtenidos en la valoración realizada en reposo de la presión arterial (TA) (Sistólica y Diastólica) y la frecuencia cardíaca (FC) en el grupo control frente al grupo de deportistas.

Tabla 20. Valores en reposo de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardíaca en el grupo control y el grupo de deportistas separados según el tipo de actividad practicada.

	GRUPO CONTROL (n=31)	AERÓBICOS (n=28)	ANAERÓBICOS (n=24)	AERÓBICO-ANAERÓBICOS (n=28)
TAS (mmHg)	129,53±9,35	129,26±8,44	124,15±7,19†	129,23±9,96
TAD (mmHg)	73,80±8,03	83,74±8,95**	68,30±7,90*†††	75,92±7,64††■
FC reposo (lat/min)	62,58±7,38	54,90±10,85**	62,85±7,57††	57,21±10,51*■

Test t-Student. (\*p<0,05; \*\*p<0,01) diferencias entre grupo control y grupos aeróbico, anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (†<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001) diferencias entre grupo aeróbico y grupos anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (■p<0,05) diferencias entre grupo anaeróbico y grupo aeróbico-anaeróbico.

En la tabla 20, se muestran los mismos parámetros pero comparando, esta vez, el grupo control frente a los deportistas de distintas especialidades deportivas.

Como podemos observar en la tabla los valores de presión arterial tanto diastólica como sistólica están dentro de los rangos de normalidad en todos los grupos. En cuanto a la frecuencia cardíaca en reposo se aprecia en todos los casos unos valores bajos, siendo los más bajos en los de modalidades aeróbicas, seguidos por los futbolistas, siendo en estos dos tipos de deportistas inferiores a los del grupo control, los deportistas que presentan el pulso más alto son los anaeróbicos que presentan un pulso similar al del grupo control.

### 4.1.3. Parámetros cardio-respiratorios máximos de esfuerzo.

En la tabla se pone de manifiesto unos valores del consumo máximo de oxígeno y frecuencia cardíaca máxima muy significativamente elevados ( $p < 0.001$ ) en el grupo de deportistas respecto al grupo control.

Tabla 21. Consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ) y frecuencia cardíaca máxima ( $FC_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados por los sujetos del grupo control y de los deportistas alcanzados al final de una prueba de esfuerzo máxima.

	GRUPO CONTROL (n=31)	DEPORTISTAS (n=80)
$VO_{2m\acute{a}x}$ (mL/min/kg)	43,93±7,28	64,08±5,27***
$FC_{m\acute{a}x}$ (lat/min)	187,11±5,38	196,41±6,64***

Test t-Student (\*\*\*) $p < 0,001$ .

Los valores más altos en el  $VO_{2m\acute{a}x}$  los presentaban los deportistas de modalidades aeróbicas, seguidos por los de modalidades anaeróbicas y en último lugar los futbolistas (aeróbicos-anaeróbicos), siendo en todos los casos muy significativamente superiores en los deportistas respecto al grupo control. En cuanto a la frecuencia cardíaca máxima, los máximos valores, en relación con el grupo control, se encontraron en los deportistas anaeróbicos ( $p < 0,001$ ), aeróbicos  $p < 0,01$ ) y futbolistas, estos sin presentar significación estadística.

Tabla 22. Valores encontrados en el consumo máximo de oxígeno ( $VO_{2m\acute{a}x}$ ) y la frecuencia cardiaca máxima ( $FC_{m\acute{a}x}$ ) alcanzados por los sujetos del grupo control y de los deportistas, según sus diferentes modalidades deportivas, alcanzados al final de una prueba de esfuerzo máxima.

	GRUPO CONTROL (n=31)	AERÓBICOS (n=28)	ANAERÓBICOS (n=24)	AERÓBICO-ANAERÓBICOS (n=28)
$VO_{2M\acute{a}x}$ (mL/min/kg)	44,89±7,509	66,17±8,362***	62,23±3,004***†	59,85±4,539***††■
$FC_{M\acute{a}x}$ (lat/min)	187,15±5,112	194,03±7,250**	198,65±4,934***†	188,79±11,83†■

Test t-Student. (\*\*p<0,01; \*\*\*P<0,001) diferencias entre grupo control y grupos aeróbico, anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (†p<0,05; ††p<0,01) diferencias entre grupo aeróbico y grupos anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (■p<0,05; ■■p<0,001) Diferencias entre grupo anaeróbico y grupo aeróbico-anaeróbico.

Estas diferencias encontradas entre el grupo control y los deportistas nos permiten constatar el nivel de rendimiento de ambos grupos. Los datos del consumo máximo de oxígeno relativo de los deportistas indican alto nivel de rendimiento, y el referente al grupo control un nivel saludable de condición física.

Nuestros deportistas muestran valores significativamente mayores de  $VO_{2m\acute{a}x}$  y  $FC_{m\acute{a}x}$ , que el grupo control como es conocido.

#### 4.1.4. Efectos del ejercicio físico de alto nivel en los niveles séricos de los distintos elementos.

A continuación, se muestran las concentraciones séricas de los diferentes elementos minerales determinados, separados en relación a la clasificación en la que nos hemos centrado, relevante en la salud humana.

##### 4.1.4.1. Macroelementos esenciales.

En la tabla 23, se presentan los resultados obtenidos en nuestro estudio en suero para los macroelementos esenciales magnesio y fósforo en un grupo de 31 sujetos sedentarios frente a los de un grupo de 80 deportistas de alto nivel de distintas especialidades deportivas. En ella podemos observar como la concentración de ambos elementos están más elevadas (p<0,001) en el grupo control que en los deportistas de alto nivel. Es decir, existe mayor presencia sérica, a nivel basal, de estos elementos en sujetos que no realizan entrenamiento físico de alto rendimiento, que en deportistas de alto nivel.

Tabla 23. Concentraciones de los Macroelementos Mg y P en suero del grupo control y de deportistas.

	GRUPO CONTROL (n=31)	DEPORTISTAS (n=80)	VALORES NORMALES (mg/L)
Mg (mg/L)	18,39±15,79	15,49±17,52***	14-25
P (mg/L)	40,01±53,92	34,75±60,92***	34-46

Test tStudent (\*\*p<0,001).

Cuando separamos los deportistas en relación a la actividad practicada se observa, que las diferencias anteriormente mostradas se mantienen para todas las modalidades deportivas, es decir, menores valores en todos los deportistas respecto al grupo control en el caso del Magnesio (p<0,001) y también menores valores para el fósforo, aunque solo llegan a la significación estadística los aeróbicos (p<0,05) y los aeróbicos-anaeróbicos (p<0,001).

Tabla 24. Concentraciones de los Macroelementos, Mg y P en suero del grupo control y de deportistas de distintas modalidades.

	GRUPO CONTROL (n=31)	AERÓBICOS (n=28)	ANAERÓBICOS (n=24)	AERÓBICO-ANAERÓBICOS (n=28)
Mg (mg/L)	18,71±15,56	16,11±18,18***	15,27±0,877***†	15,43±22,57***
P (mg/L)	40,25±59,69	36,85±54,71*	38,37±33,39	30,09±54,53***†††■

Test t-Student. (\*p<0,05; \*\*\*P<0,001) diferencias entre grupo control y grupos aeróbico, anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (†p<0,05; †††p<0,001) diferencias entre grupo aeróbico y grupos anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (■p<0,001) Diferencias entre grupo anaeróbico y grupo aeróbico-anaeróbico.

#### 4.1.4.2. Elementos traza con probadas funciones de esencialidad.

En la tabla 25, se muestran los resultados obtenidos para los elementos traza esenciales Cobalto (Co), Cobre (Cu), Cromo (Cr), Manganeso (Mn), Molibdeno (Mo), Níquel (Ni), Selenio (Se) y Zinc (Zn) en suero de los sujetos sedentarios y los deportistas. En ella llama la atención que en los deportistas existen unas concentraciones basales superiores respecto a los del grupo control de cromo, cobre, manganeso, molibdeno, níquel y zinc, llegando a la significación (p<0,001) en el caso del cromo, molibdeno, níquel y el manganeso (p<0,05). No llegaron a la significación estadística el cobre y el zinc. Por su parte, el cobalto y el selenio en suero de los deportistas presentaban concentraciones basales más bajas en los deportistas



respecto al grupo control; siendo este descenso muy significativo en el caso del selenio ( $p < 0,001$ ). Hay que llamar la atención en relación a que ninguno de los elementos se encontraba en concentraciones inferiores o superiores a los normales encontrados en la bibliografía.

Tabla 25. Concentraciones séricas de elementos traza con probadas funciones de esencialidad, Co, Cr, Cu, Mn, Mo, Ni, Se y Zn, entre el grupo control y el grupo de deportistas de alto nivel.

	<b>GRUPO CONTROL</b> (n=31)	<b>DEPORTISTAS</b> (n=80)	<b>VALORES NORMALES</b> ( $\mu\text{g/L}$ )
<b>Co (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,836 $\pm$ 0,427	0,723 $\pm$ 0,094	0,20-7
<b>Cr (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,226 $\pm$ 0,248	1,921 $\pm$ 3,131***	0,5-7
<b>Cu (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	759,46 $\pm$ 108,40	784,63 $\pm$ 143,03	700-1400
<b>Mn (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	1,185 $\pm$ 0,448	1,632 $\pm$ 1,466*	0,4-10
<b>Mo (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,342 $\pm$ 0,126	1,528 $\pm$ 0,886***	1-2
<b>Ni (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,519 $\pm$ 0,412	1,938 $\pm$ 2,220***	Hasta 4
<b>Se (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	102,37 $\pm$ 12,99	85,64 $\pm$ 17,86***	50-310 <sup>a</sup>
<b>Zn (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	968,71 $\pm$ 118,69	1034,86 $\pm$ 316,23	700-1600

Test de t Student (\* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ). <sup>a</sup>Existen variaciones dependiendo del lugar de residencia.

En la tabla 26, se muestran los resultados obtenidos en los mismos grupos pero en este caso los deportistas se han separado según la modalidad deportiva que practican. Se observa en esta tabla que presentaban concentraciones similares los dos grupos. Siendo las concentraciones en los deportistas aeróbicos-anaeróbicos significativamente ( $p < 0,05$ ) menores que los de los deportistas anaeróbicos. Por su parte el cromo, como en la tabla anterior presenta concentraciones más elevadas ( $p < 0,001$ ) en todas las modalidades deportivas que el grupo control, correspondiendo las concentraciones más elevadas a los deportistas aeróbicos, seguidos por los aeróbico-anaeróbicos y el de los sujetos de especialidades anaeróbicas.

Tabla 26. Concentraciones séricas de elementos traza con probadas funciones de esencialidad, Co, Cr, Cu, Mn, Mo, Ni, Se y Zn en función del tipo de actividad física practicada por los deportistas.

	<b>GRUPO CONTROL</b> (n=31)	<b>AERÓBICOS</b> (n=28)	<b>ANAERÓBICOS</b> (n=24)	<b>AERÓBICO-ANAERÓBICOS</b> (n=28)
<b>Co (µg/L)</b>	0,885±0,484	0,723±0,126	0,749±0,071	0,692±0,059■
<b>Cr (µg/L)</b>	0,155±0,207	3,435±4,103***	0,442±0,242***†††	0,708±0,504***†††■
<b>Cu (µg/L)</b>	750,46±113,47	741,49±114,15	767,66±74,83	857,91±180,55**††■
<b>Mn (µg/L)</b>	1,104±0,413	2,545±1,747***	0,819±0,246***†††	1,027±0,392***†††■
<b>Mo (µg/L)</b>	0,319±0,108	0,873±0,835***	2,083±0,674***†††	1,622±0,711***†††■
<b>Ni (µg/L)</b>	0,471±0,438	2,876±2,954***	1,110±0,356***††	1,008±0,695***††
<b>Se (µg/L)</b>	102,87±13,80	94,16±13,61*	79,17±11,48***†††	84,01±23,43*†
<b>Zn (µg/L)</b>	969,02±131,24	840,27±236,24**	1183,52±371,62*†††	1152,36±146,87***†††

Test t Student. (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p≤0,001) diferencias entre grupo control y grupos aeróbico, anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (†p<0,05; ††p<0,01; †††p≤0,001) diferencias entre grupo aeróbico y grupos anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (■p<0,05; ■■p<0,01) diferencias entre grupo anaeróbico y grupo aeróbico-anaeróbico.

En relación al cobre, cuando separamos los deportistas según el tipo de actividad física realizada, encontramos que únicamente en el caso de los deportistas aeróbicos y anaeróbicos sus concentraciones son similares a los encontrados en el grupo control. Sin embargo, las concentraciones del grupo de aeróbicos-anaeróbicos fueron superiores a los que presenta el grupo control (p<0,01). También llama la atención las concentraciones más elevadas (p<0,01) de los futbolistas (aeróbico-anaeróbicos) respecto al grupo de fondistas (aeróbicos) y anaeróbicos (p<0,05).

En el manganeso, cuando es separado según la actividad física practicada, encontramos cambios importantes en la interpretación de los resultados dado que encontramos que únicamente son más elevados sus concentraciones en los deportistas aeróbicos (p<0,001) respecto al grupo control.

Por el contrario en las otras dos modalidades deportivas encontramos concentraciones inferiores respecto al grupo control en los deportistas anaeróbicos (p<0,01) y

aeróbicos-anaeróbicos ( $p < 0,001$ ). Encontrándose, por tanto, las concentraciones más elevadas de este elemento en los deportistas aeróbicos, seguido del grupo control, deportistas aeróbicos-anaeróbicos y del grupo anaeróbico.

En el caso del molibdeno los resultados encontrados cuando desglosamos a los deportistas según su especialidad vemos datos similares a los encontrados en la tabla anterior, es decir, concentraciones más elevadas en los deportistas de todas las especialidades respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ). Las concentraciones más bajas se encontraron en el grupo de aeróbicos existiendo importantes diferencias ( $p < 0,001$ ) entre este y los otros dos grupos. Los deportistas que presentaban las concentraciones más altas fueron los anaeróbicos, seguidos por los aeróbicos-anaeróbicos, existiendo diferencias significativas entre estos dos grupos.

Como ocurre con el molibdeno el níquel presentaba concentraciones más elevadas en los deportistas de las distintas especialidades respecto al grupo control. Sin embargo, en este elemento las concentraciones más elevadas se encontraban en los deportistas de especialidades aeróbicas ( $p < 0,001$ ), seguidos de los de especialidades anaeróbicas ( $p < 0,001$ ) y de los de especialidades aeróbicas-anaeróbicas ( $p < 0,01$ ).

El selenio, como se muestra en la tabla 25, resentaba menores concentraciones en suero en los deportistas respecto al grupo control. Las concentraciones más bajas se encontraron en los deportistas de especialidades anaeróbicas ( $p < 0,001$ ), seguido por los aeróbicos-anaeróbicos ( $p < 0,01$ ) y los aeróbicos ( $p < 0,05$ ).

En relación al zinc las concentraciones presentadas en la tabla ponen de manifiesto como al separar los deportistas por especialidades, aparecían diferencias significativas entre los distintos deportes y el grupo control. Así mientras las concentraciones del grupo de deportistas aeróbicos eran menores respecto al grupo control ( $p < 0,01$ ), las de los grupos anaeróbicos ( $p < 0,05$ ) y aeróbicos-anaeróbicos ( $p < 0,001$ ) eran superiores al grupo control.

Igualmente son significativas las diferencias entre las menores concentraciones en los deportistas aeróbicos respecto a los anaeróbicos ( $p < 0,001$ ) y los aeróbicos anaeróbicos ( $p < 0,001$ ).

#### 4.1.4.3. Elementos traza con esencialidad no probada.

Tabla 27. Concentraciones séricas de elementos traza con función esencial sospechada, pero con mecanismo de acción desconocido As, B, Li, Sn y V, en el grupo control y el grupo de deportistas.

	GRUPO CONTROL (n=31)	DEPORTISTAS (n=80)	VALORES NORMALES (µg/L)
As (µg/L)	1,646±2,697	1,872±1,939	0,8-7,9
B (µg/L)	5,002±2,116	5,731±4,117	n.d
Li (µg/L)	1,466±1,681	1,448±0,634	-
Sn(µg/L)	0,214±0,426	0,833±1,410**	n.d
V (µg/L)	0,164±0,020	0,359±0,305***	n.d

Test t-Student (\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001). n.d. valores no descritos.

En la tabla 27, se presentan los datos obtenidos en el estudio para los elementos arsénico, boro, litio, estaño y vanadio. De estos elementos se sospecha que tienen una función esencial pero hasta el momento se desconoce cuál. En ella observamos concentraciones muy superiores en el grupo de deportistas respecto al grupo control de estaño (p<0,01) y vanadio (p<0,001). En los otros elementos no existían diferencias importantes en sus concentraciones entre ambos grupos.

Tabla 28. Concentraciones séricas de elementos traza con función esencial sospechada, pero con mecanismo de acción desconocido, As, B, Li, Sn y V, en función del tipo de actividad practicada.

	GRUPO CONTROL (n=31)	AERÓBICOS (n=28)	ANAERÓBICOS (n=24)	AERÓBICO-ANAERÓBICOS (n=28)
As (µg/L)	1,708±3,072	2,195±2,410	1,919±1,475	1,278±1,176†
B (µg/L)	5,489±2,063	6,036±4,541	5,267±2,655	5,106±4,234
Li (µg/L)	1,522±1,859	1,343±0,854	1,365±0,465	1,619±0,535
Sn (µg/L)	0,229±0,485	1,431±1,465***	0,128±0,114†††	0,457±1,443††
V (µg/L)	0,170±0,009	0,437±0,429***	0,253±0,078***†	0,284±0,099***†

Test t-Student. (\*\*p<0,001) diferencias entre grupo control y grupos aeróbico, anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (†p<0,05; ††p<0,01; †††p<0,001) Diferencias entre grupo aeróbico y grupos anaeróbico y aeróbico-anaeróbico.

Cuando separamos el grupo de deportistas según la actividad practicada tabla, se mantienen los resultados encontrados en la tabla anterior. En el caso del estaño, este elemento presentó las mayores concentraciones en los deportistas de modalidades aeróbicas, presentando diferencias significativas con los otros tipos de actividades que le seguían, los aeróbico-anaeróbicos ( $p < 0,01$ ) y los anaeróbicos ( $p < 0,001$ ). Es de destacar, pese a no llegar a la significación estadística, que los deportistas anaeróbicos presentaron concentraciones inferiores al grupo control a diferencia de lo que pasaba con las otras modalidades deportivas.

Por su parte el vanadio presentaba las concentraciones más elevados en el grupo de los deportistas que el grupo control ( $p < 0,001$ ). Al separar al grupo de deportistas según la actividad que desempeñan, (tabla 28), se observan que las mayores concentraciones, respecto al grupo control, los presentan los deportistas de especialidades aeróbicas ( $p < 0,001$ ) seguidos de los deportistas de especialidades aeróbico-anaeróbicas ( $p < 0,001$ ) y finalmente los anaeróbicos ( $p < 0,001$ ).

#### 4.1.4.4. Elementos traza tóxicos.

Tabla 29. Concentraciones séricas de los elementos traza tóxicos Be, Cd y Pb, en el grupo control frente al grupo de deportistas.

	GRUPO CONTROL (n=31)	DEPORTISTAS (n=80)	VALORES NORMALES ( $\mu\text{g/L}$ )
<b>Be (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,043 $\pm$ 0,019	0,074 $\pm$ 0,029***	Hasta 0,15
<b>Cd (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,046 $\pm$ 0,027	0,067 $\pm$ 0,059*	Hasta 0,4
<b>Pb (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,162 $\pm$ 0,271	2,375 $\pm$ 1,699***	<50 $\mu\text{g/L}$

Test t-Student: (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ;  $p < 0,001$ ).

En la tabla 29, presentamos los datos obtenidos para los elementos traza, considerados tóxicos para el organismo humano, berilio, cadmio y plomo al comparar el grupo de deportistas con el grupo control. En ella podemos observar que las concentraciones de los tres elementos son superiores en el suero de los deportistas, aunque en ningún caso se superaron las concentraciones aceptadas como normales, respecto al grupo control.

Tabla 30. Concentraciones séricas de los elementos traza tóxicos Be, Cd y Pb, entre el grupo control y los deportistas separados según su modalidad deportiva.

	<b>GRUPO CONTROL (n=31)</b>	<b>AERÓBICOS (n=28)</b>	<b>ANAERÓBICOS (n=24)</b>	<b>AERÓBICO-ANAERÓBICOS (n=28)</b>
<b>Be (µg/L)</b>	0,036±0,011	0,075±0,034***	0,070±0,028***	0,073±0,021***
<b>Cd (µg/L)</b>	0,037±0,010	0,079±0,039***	0,079±0,088*	0,039±0,037†††■
<b>Pb (µg/L)</b>	0,119±0,238	1,763±2,033***	2,634±1,591***	2,388±1,257***

Test t-Student. (\*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001) diferencias entre grupo control y grupos aeróbico, anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (†p<0,05; †††p<0,001) diferencias entre grupo aeróbico y grupos anaeróbico y aeróbico-anaeróbico; (■p<0,05; ■■p<0,001) diferencias entre grupo anaeróbico y grupo aeróbico-anaeróbico.

Cuando analizamos los datos comparando el grupo control con los deportistas separados según el tipo de actividad desempeñada encontramos, concentraciones basales más altas en todos los metales respecto al grupo control. En el caso del berilio eran similares en los distintos deportistas respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ). En relación al cadmio encontramos que son sobre todo los deportistas de modalidades aeróbicas los que presentan las Concentraciones más altas respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ), los anaeróbicos también presentan valores superiores al control pero menores que los aeróbicos ( $p < 0,01$ ). Llama la atención que los deportistas aeróbicos-anaeróbicos tienen concentraciones similares al grupo control y significativamente menores que los aeróbicos ( $p < 0,001$ ) y también, menores concentraciones que los anaeróbicos ( $p < 0,05$ ). El plomo presenta concentraciones basales en suero superiores en todas las modalidades deportivas respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ). Siendo en este caso las concentraciones más altas las alcanzadas por los deportistas anaeróbicos seguidos por los aeróbicos-anaeróbicos y las que menores tienen serían los aeróbicos.

#### 4.1.4.5. Otros elementos traza.

Tabla 31. Concentraciones séricas de Cs, Rb, Sb y Sr, entre el grupo control y los deportistas.

	GRUPO CONTROL (n=31)	DEPORTISTAS (n=80)	VALORES NORMALES (µg/L)
Cs (µg/L)	0,693±0,305	1,358±0,569***	< 1,5
Rb (µg/L)	147,01±24,99	211,87±53,59***	60-400
Sb (µg/L)	0,999±0,235	3,440±2,148***	n.d.
Sr (µg/L)	30,67±7,483	32,17±9,935	10-40

Test t Student (\*\*p<0,001).

En la tabla 31, se pone de manifiesto como las concentraciones de todos los elementos estudiados en el suero basal se encontraban más elevados en los deportistas respecto al grupo control, llegando a la significación el cesio, rubidio y antimonio (p<0,001).

Tabla 32. Concentraciones séricas de Cs, Rb, Sb y Sr, entre el grupo control y los distintos tipos de actividades practicadas por los deportistas.

	GRUPO CONTROL (n=31)	AERÓBICOS (n=28)	ANAERÓBICOS (n=24)	AERÓBICO-ANAERÓBICOS (n=28)
Cs (µg/L)	0,722±0,341	0,856±0,548	1,488±0,227***†††	1,713±0,437***†††■
Rb (µg/L)	150,17±27,55	163,90±55,22	254,42±30,48***†††	219,38±20,03***†††■■■
Sb (µg/L)	0,951±0,182	1,487±1,982	4,945±0,876***†††	4,143±1,229***†††■■
Sr (µg/L)	31,55±7,356	29,65±10,19	34,86±10,03†	32,13±8,546

Test T-Student. (\*\*p<0,001) diferencias entre grupo control y grupos aeróbico, anaeróbico y aeróbico-anaeróbico. (†p<0,05; †††p<0,001) diferencias entre grupo aeróbico y grupos anaeróbico y aeróbico-anaeróbico. (■p<0,05; ■■p<0,01; ■■■p<0,001) diferencias entre grupo anaeróbico y grupo aeróbico-anaeróbico.

En la tabla 32, se pone de manifiesto cómo, en relación al cesio, las concentraciones más elevadas del mismo se encuentran en los deportistas con menor consumo de oxígeno (aeróbicos-anaeróbicos) (p<0,001), seguidos por los anaeróbicos (p<0,001). Sin embargo, los deportistas de especialidades aeróbicas tienen concentraciones similares al grupo control y significativamente menores (p<0,001) que los otros tipos

de deportistas. Resultados similares al cesio se encontraron para el rubidio y antimonio.

#### **4.1.5. Discusión**

La caracterización de los grupos muestra la composición corporal que poseen los deportistas de alto nivel de nuestra región, representando la expresión de la herencia, el entrenamiento físico planificado de alto nivel, el cuidado nutricional adecuado a las exigencias del deporte practicado y los factores socioculturales, frente a las características del grupo control de sujetos activos, con diferentes hábitos (alimentación, actividad física y salud) y factores determinantes en la composición corporal, unidos a la práctica de actividad física regular moderada inferior a los deportistas de nuestro estudio (Bourgois y cols., 2000). El perfil antropométrico que muestran los deportistas de élite en la tabla frente al grupo control, nos indica la relación del mismo con el nivel de rendimiento del deporte practicado (Claessens, 1999).

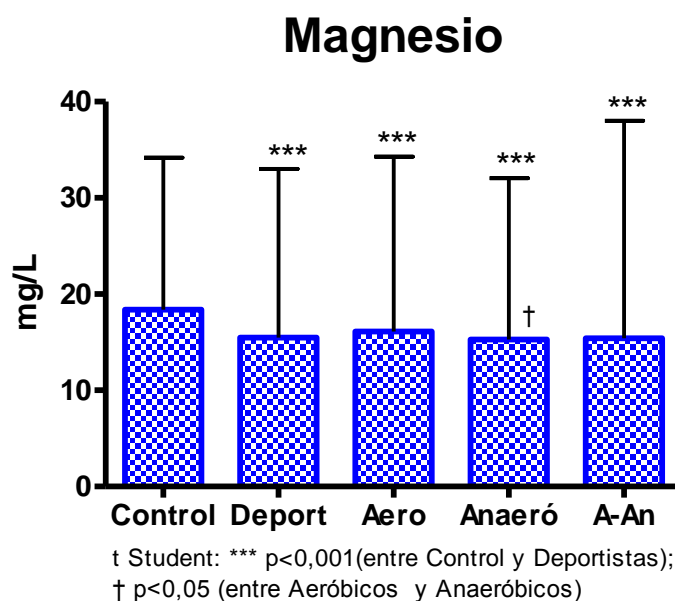
Por tanto, los deportistas de alto nivel presentan valores significativamente inferiores a los del grupo control de grasa corporal localizada y general, reflejada en los porcentajes, reflejándose el gasto energético que implica el entrenamiento diario, y la dedicación de 20h semanales frente a la actividad inferior de los sujetos activos que componen el grupo control de referencia en nuestro estudio. Estos cambios más significativos pueden ser debidos principalmente a dieta y ejercicio, pero principalmente a las adaptaciones que se dan como consecuencia del entrenamiento de alto nivel y las respuestas fisiológicas al mismo (Willmore y Costil, 2005).

##### **4.1.5.1. Macroelementos**

El magnesio es el segundo catión intracelular más común, un mineral que interviene en numerosos procesos metabólicos relacionados con la actividad física (Antinoro, 2002; Buchman y cols., 1998; Deuster, 1989; Sojka y Weaver, 1995), y que además posee un rol fundamental como cofactor en más de 300 reacciones enzimáticas envueltas en el metabolismo energético (Chaudhary y cols, 2010; Fawcett y cols., 1999).



Figura 10. Concentraciones en suero de magnesio en los distintos grupos del estudio.



El ejercicio puede influir en el metabolismo del magnesio, pero de una forma desconocida. En adultos, los niveles de magnesio intracelular y en suero bajos están asociados a insulinoresistencia y con la tolerancia a la glucosa alterada en algunos, pero no en todos los estudios (Laires y cols., 2004; Paolisso y Ravussin, 1995). Algunos estudios transversales han demostrado que la ingesta de Mg se correlaciona significativamente con las características del síndrome metabólico, incluyendo obesidad, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, colesterol HDL bajo e hipertensión (Song y cols., 2005a; Fung y cols., 2003). En otros estudios prospectivos se asoció la ingesta de Mg en la dieta inversamente a la incidencia del síndrome metabólico (He y cols., 2006), y sus enfermedades asociadas crónicas, como la diabetes tipo 2 (Song y cols., 2004; Colditz y cols., 1992), enfermedades cardiovasculares (Song y cols., 2005; Abbott y cols., 2003), hipertensión y cáncer colonrectal (Folsom y Hong, 2006; Larsson, Bergkvist y Wolk, 2005).

Diferentes estudios confirman que se produce un flujo de magnesio durante y después de la realización de ejercicio físico aeróbico siendo el más representativo el de Nielsen y Lukaski, 2006. Según este el magnesio se distribuye desde el plasma hasta los adipocitos y la musculatura esquelética activa en el ejercicio. El grado de traslocación del magnesio extracelular está modulado por la intensidad del ejercicio, que dependerá de la producción o demanda energética. Así en nuestro estudio los niveles más bajos se encuentran en los deportistas de especialidades anaeróbicas y aeróbica-anaeróbicas, es decir en las actividades de una intensidad más elevada.

Uno de los hallazgos más comunes, en algunas investigaciones, es una disminución de los niveles plasmáticos de magnesio después del ejercicio físico (Deuster, 1989), más recientemente confirmada por Buchman y cols. (1998) que midieron los niveles de magnesio tras una maratón.

Varios investigadores indican que el ejercicio prolongado aumenta las pérdidas de magnesio corporal a través de la orina y el sudor. Sin embargo, las pérdidas reportadas en el sudor de 4 a 15 mg/L son relativamente pequeñas en comparación con las reservas corporales y la ingesta diaria. Casoni y cols. (1990) informaron que los niveles de magnesio sérico son significativamente más bajos en los atletas de resistencia italianos en comparación con las personas sedentarias, estando los valores séricos siempre dentro de valores normales. Estos datos quedan confirmados en nuestro estudio, pues nuestros atletas de resistencia (aeróbicos) presentaban esta misma tendencia. Por lo que parece confirmado unas menores concentraciones séricas de los deportistas de fondo respecto a los sujetos que no practican entrenamiento de alto nivel.

También de forma similar a lo encontrado en nuestro trabajo, al estudiar los efectos de la práctica de ejercicio de resistencia de larga duración (maratón o esquí de fondo), se ha observado una disminución plasmática y sérica de los niveles de magnesio (Bohl and Volpe, 2002; Kawabey cols., 1998).

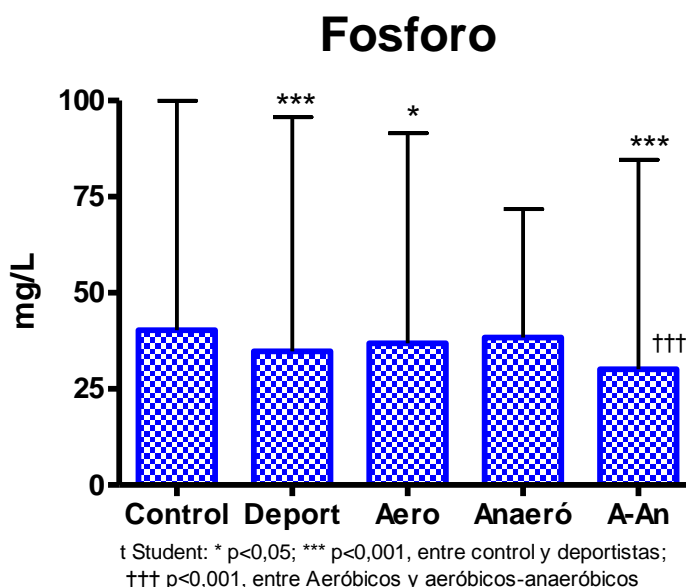
Por otra parte es reconocido un déficit de magnesio en los países industrializados. Varios estudios han indicado que los deportistas son deficitarios en magnesio (Nielsen y Lukaski, 2006; Seelig, 1994). El estudio de Boggio y cols., (1986) muestra que la ingesta de magnesio en deportistas y sedentarios son similares salvo en relación al mayor aporte energético en los atletas. Mantener unas adecuadas concentraciones de magnesio es necesario para que los deportistas mantengan un adecuado nivel de rendimiento deportivo dada la importancia que tiene este elemento en la utilización de moléculas de alta energía, en la contracción muscular y en el mantenimiento de las propiedades de las membranas celulares (Durlach y Bara, 2000). Todo lo anterior, también, podría explicar las menores concentraciones basales de magnesio encontradas en los deportistas de nuestro estudio (figura). Este descenso en suero de magnesio, en nuestros deportistas, está acompañado de un descenso significativo en su eliminación urinaria (Llerena, 2011) que evitaría una disminución sérica importante que podría llevar a un bajo rendimiento físico a nuestros deportistas. Este descenso en el magnesio sérico en los deportistas de nuestro estudio queda muy reforzado con los descensos muy significativos del mismo observados en

todas las modalidades deportivas que hemos estudiado. Por tanto queda patente en nuestro estudio que la actividad física conduce a los deportistas de nuestra Región a una clara disminución en los niveles basales séricos de magnesio, aunque en todos los casos sin que los valores estén por debajo de la normalidad. Esta disminución podría tener como causas, un incremento en la eliminación, sobre todo por el sudor, una redistribución del mismo en las distintas células corporales tras la actividad física o como consecuencia de un deficiente aporte del mismo en la dieta.

Todo lo anterior nos hace pensar en la necesidad de una suplementación a los deportistas de nuestra región con magnesio durante su periodo de entrenamiento y competición.

El fósforo juega un papel muy importante en el metabolismo de los hidratos de carbono, contribuyendo a la absorción intestinal de la glucosa mediante el proceso de fosforilación, en el cual el fosfato se combina con glucosa. Estimula la reabsorción tubular renal de glucosa mediante el mismo proceso. Se une a los lípidos constituyendo los fosfolípidos, que forman parte estructural de todas las membranas celulares. Los fosfatos orgánicos también son parte de un compuesto en el glóbulo rojo conocido como 2,3 DFG (2,3-difosfoglicerato), el cual facilita la liberación de oxígeno a los tejidos musculares (Bremnery cols., 2002; Faurey cols., 1981).

Figura 11. Concentraciones en suero de fósforo en los distintos grupos del estudio.



El fósforo es necesario para multitud de reacciones en las que se requiere energía, siendo básicas en la producción de moléculas energéticas como el adenosíntrifosfato (ATP), fosfato de creatina y fosfoenolpirúvico. Forma parte del músculo e interviene en

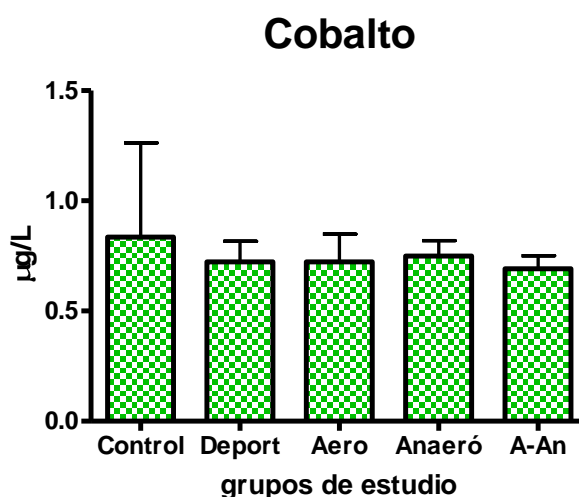
su metabolismo. Colabora con el transporte de los ácidos grasos y forma parte de los ácidos nucleicos. Contribuye al control del equilibrio ácido-base en la sangre. Por otro lado, el fósforo forma parte del tejido nervioso, siendo indispensable para un adecuado funcionamiento de la actividad intelectual y sexual. El fósforo es un elemento ligado íntimamente al calcio, constituye el 22% del contenido mineral del cuerpo. Aproximadamente el 80% de este fósforo está unido al calcio en los huesos como fosfato cálcico proporcionando fuerza y rigidez a los mismos. De este modo los descensos encontrados en los deportistas respecto al grupo control en nuestro estudio podrían estar en relación con el aumento del porcentaje de peso óseo que se observa en todos los deportistas de nuestro estudio cuando los comparamos con el grupo control. Esto obligaría a aumentar las reservas de fósforo a nivel del hueso que se acompañarían de un descenso del mismo en suero o plasma. Igualmente otros mecanismos que podrían influir en este descenso, como en el caso del magnesio, sería la mayor pérdida por sudor, ya que en orina no se producen cambios significativos en estos deportistas (Llerena, 2011) y la redistribución del mismo entre los compartimentos corporales como consecuencia de la actividad física.

En la bibliografía consultada, no hemos encontrado datos que como en nuestro estudio observen este muy significativo descenso del fósforo en deportistas respecto a sujetos sedentarios, (figura 11). Sin embargo, estos datos hay que tenerlos en cuenta a la hora de tener que realizar una suplementación a la dieta de nuestros deportistas con este elemento dada la importancia que el mismo tiene en el rendimiento físico.

Se necesitarán más trabajos en esta línea para esclarecer todos estos aspectos.

#### 4.1.5.2. Elementos traza con probadas funciones de esencialidad.

Figura 12. Concentraciones en suero de cobalto en los distintos grupos del estudio.



El ión cobalto constituye el centro activo de la vitamina B<sub>12</sub> (Kim y cols., 2008; Kobayashi and Shimizu, 1999), adquiriendo así su carácter esencial.

La deficiencia de cobalto puede provocar anemia y anorexia. Los pacientes anémicos muestran mayores requerimientos de cobalto. Presumiblemente, el cobalto se une a las proteínas transportadoras del hierro y está involucrado en la formación de la hemoglobina (Kabata y cols. 2007).

La excesiva ingesta de cobalto puede causar policitemia (incremento del número de glóbulos rojos), miocardiopatías, hipotiroidismo, fallo pancreático, hiperplasia de la médula ósea y algunos tipos de cáncer (Plumlee and Ziegel 2003) aunque su toxicidad es difícil de alcanzar.

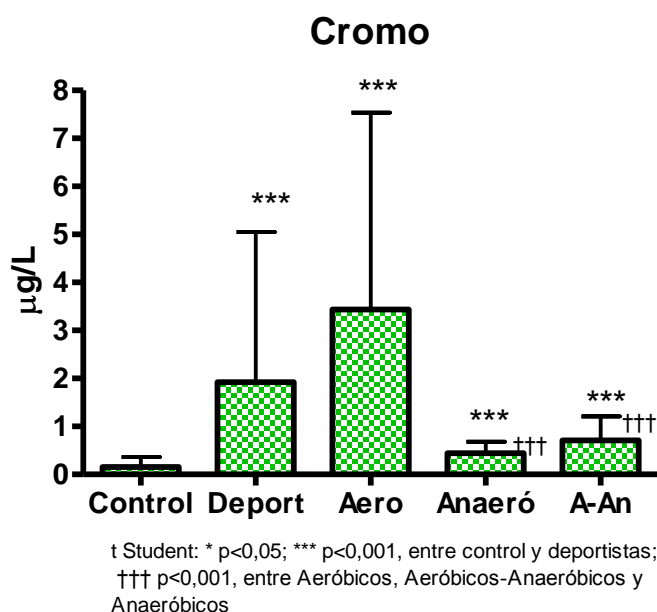
Otros estudios sugieren que el cobalto tiene capacidad para producir radicales libres como el anión superóxido y el óxido nítrico en los sistemas biológicos. La pérdida de homeostasis por los metales puede provocar estrés oxidativo, estado en el que se incrementa la formación de especies reactivas de oxígeno, que superan la protección antioxidante del organismo, dando lugar a daño celular, peroxidación lipídica, modificaciones proteicas y otros efectos que pueden dar lugar a numerosas patologías (Jomova y Valko, 2011).

Por lo tanto la importancia que este elemento puede tener en los deportistas se centrará en:

1. Formar parte del hueso y del tejido muscular en gran cuantía.
2. Ser un elemento que juega un importante papel en la producción de glóbulos rojos y hemoglobina.
3. Ser un elemento que en cantidades importantes puede promover un importante estrés oxidativo.

Basándonos en estos tres puntos, y dado la falta de datos en la bibliografía científica en relación con los posibles efectos de este elemento en los deportistas, podemos indicar que nuestros deportistas presentaban todos un mayor peso óseo que los sujetos sedentarios, lo que haría necesario un mayor incremento de este elemento en el hueso y esto podría ser la causa de los menores niveles del mismo. Igualmente la no presencia excesiva del elemento impediría aumentar los procesos de estrés oxidativo que se producen con la actividad física en los deportistas.

Figura 13. Concentraciones en suero de cromo en los distintos grupos del estudio.



El cromo es un elemento traza esencial relacionado con el metabolismo de los hidratos de carbono (Anderson 1993 and 1995, Mertz 1994, Treuthy cols., 1994). El cromo altera los niveles de la glucosa sanguínea potenciando la acción de la insulina influyendo en el metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos y el anabolismo de las proteínas (Hernández y Sastre, 1999;Mertz, 1998).

Su función o mecanismo de acción bioquímica no ha sido definido y se ha sugerido que su forma activa es un complejo de cromo, ácido nicotínico y los aminoácidos glicina, cisteína y ácido glutámico conocido como CTF o Factor de Tolerancia a la Glucosa. Este complejo, probablemente afecta la interacción de la insulina con el receptor (WHO, 1996). La evidencia que sugiere que el cromo es esencial vino de Schwarz y Mertz (1957) que mostraron que la intolerancia a la glucosa en ratas se mejoraba con la suplementación de cromo.

La U.S. Food and Nutrition Board ha propuesto como ingesta apropiada de cromo los 50–200 mg de cromo al día, para adultos (NRC 1989). Sin embargo, la ingesta con la dieta, de este elemento, está lejos de la ideal (Anderson 1993 and 1995, Anderson and Kozlovsky 1985, Bunker y cols., 1984, Gibson and Scythes 1982). El ejercicio aeróbico ha mostrado capacidad para alterar la excreción y distribución corporal del Cr (Anderson 1993 and 1995; Anderson y cols., 1982, 1984 and 1988, Vallerandy cols., 1984). Es posible que el mecanismo mediante el cual el ejercicio mejora la respuesta a la insulina esté relacionado con una alteración en el metabolismo del cromo. Así, un

ejercicio aeróbico agudo incrementa las pérdidas urinarias de cromo (Anderson y cols., 1982, 1984 and 1988).

Clarkson y cols.(1991), indican que en la población general se ingiere poco cromo, ello hace pensar que los atletas puedan presentar déficit en este elemento. Además el ejercicio puede crear esta deficiencia debido a un incremento en su eliminación urinaria. Anderson y cols. (1991), indican que las pérdidas urinarias de cromo están correlacionadas con el estrés, esta eliminación fue menor cuando se estaba en fase de carga de hidratos de carbono y estaba correlacionada con el cortisol post prueba.

Son varios los estudios donde se le atribuyen al cromo distintas acciones. Así se afirma que su principal efectoergogénico es el aumento de la masa magra y la reducción de la masa grasa. Los primeros estudios respaldaban este efecto similar al de los esteroides anabólicos por parte de la suplementación con cromo (Kaats y cols., 1998; Evans, 1989). Estudios más recientes no han registrado ningún cambio en la masa magra y masa grasa, ni aumentos adicionales de la fuerza por encima de otros grupos que no tomaban suplementación en este elemento (Díaz y cols., 2008; Nissen and Sharp, 2003; Lukaskiy cols., 1996; Trent y Thieding-Cancel, 1995; Clancy y cols., 1994).

Se indica, también, que la suplementación con picolinato de cromo, supuestamente, aumenta la síntesis de glucógeno, mejora la tolerancia a la glucosa y los perfiles lipídicos, y aumenta la incorporación de aminoácidos a los músculos (Armsey y Green, 1997). Sin embargo, Voleky cols., (2006),indican que la suplementación de cromono aumenta la síntesis de glucógeno durante la recuperación de ejercicios de alta intensidad con carga de hidratos de carbono.

Grant y cols. (1997) en su estudio realizado en mujeres obesas encuentran que si al programa de ejercicio físico se le acompaña una suplementación con cromo tiene mayor beneficio para la modificación de enfermedades arteriales de las coronarias y en la diabetes méllitus no insulino dependiente.

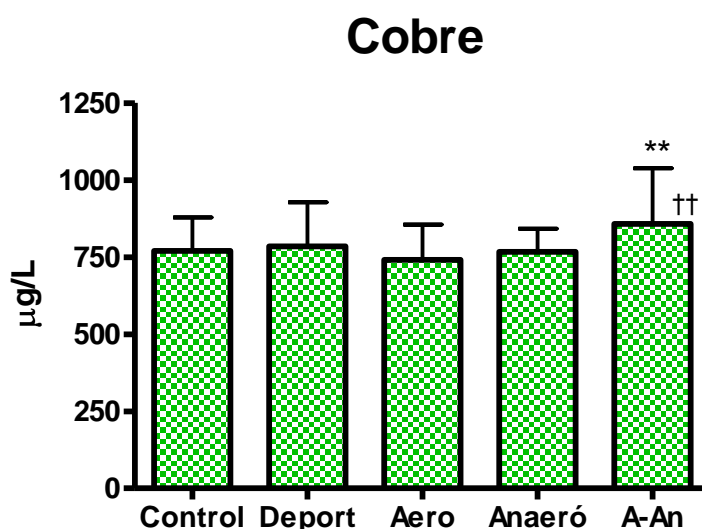
En 1998 Rubin y cols. indicaron que ejercicios de resistencia tanto agudos como crónicos puede producir un incremento en la absorción de cromo en respuesta a ejercicios agudos y entrenamientos de fuerza debido a un incremento en la eliminación urinaria del cromo. Se produjo igualmente una mejora en la acción de la insulina en respuesta a una sobrecarga oral con glucosa,un descenso en el porcentaje de grasa

corporal y un incremento del peso libre de grasa. Ello indicaría, según ellos, que mejoras en el metabolismo del cromo y la actividad física juntos serían los responsables de las mejoras en el metabolismo de la glucosa y la insulina y de la composición corporal física que se observan en los sujetos que realizan actividad física, ya que la actividad física provocaría un incremento en la absorción de cromo.

Volpe y cols. (2001), informan que la toma de 400 microgramos al día de cromo no afectó significativamente a la composición corporal, glucosa plasmática, insulina sérica, glucagón, péptido C y concentración sérica de lípidos en mujeres moderadamente obesas que siguieron un programa de actividad física.

Todo lo anteriormente comentado hace que las investigaciones respecto a las acciones del cromo sean contradictorias. En nuestro estudio al comparar las concentraciones en suero de cromo en los sujetos control y en los deportistas se encuentra en todos los casos mayores valores séricos en los deportistas respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ). Al separar los tipos de actividades se encuentra que los sujetos con las actividades aeróbicas son los más elevados, primero los aeróbicos, después los aeróbicos-anaeróbicos y en último lugar los anaeróbicos, lo que muestra una clara relación entre el tipo de actividad y las concentraciones séricas. Nuestros resultados reforzarían los resultados obtenidos por Rubin y cols. (1998) y podría corroborar lo que indicaban cuando decían que los cambios en la composición corporal, disminución de la grasa corporal o aumento de la del peso libre de grasa, que se producen con el ejercicio físico podrían ser debidos tanto a la propia actividad física como a las mayores concentraciones de cromo encontradas en los deportistas.

Figura 14. Concentraciones en suero de cobre en los distintos grupos del estudio.





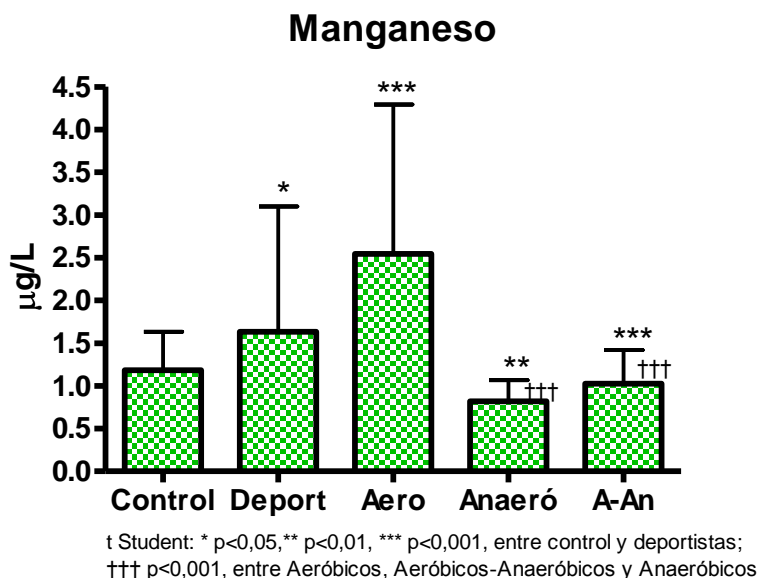
En teoría, la función de las enzimas con cobre (figura 14) es muy importante para el rendimiento físico. Por ejemplo, la citocromo-c oxidasa mitocondrial cataliza el paso terminal en la cadena respiratoria aeróbica (HowellyGawthorne, 1987). Además, tres enzimas con cobre (ceruloplasmina, superóxidodismutasa 1, (citosolica) y la superóxidodismutasa 3 (extracelular)) tienen importantes funciones antioxidantes (Fridovich, 1995; Howelly Gawthorne, 1987). Con esta función puede reducir los radicales libres formados durante la actividad física que producirían estrés oxidativo y podrían conducir al deportista a fatiga y retraso de la recuperación muscular. (Hasegaway cols., 1997; Karlsson, 1997). También, el cobre forma parte de la enzima que cataliza el paso final en la síntesis de epinefrinas (HowellyGawthorne, 1987) que tiene gran importancia en la respuesta del organismo al estrés físico.

Los estudios que examinan los efectos del ejercicio agudo intenso sobre los niveles de cobre muestran resultados diferentes (Anderson y cols., 1995; Marrellay cols., 1993). Por ejemplo, la concentración de cobre en plasma cae después de un ejercicio en cinta sin fin en voluntarios humanos (Bordin y cols., 1993). Al contrario, mujeres que corren una maratón incrementan sus niveles plasmáticos después de la misma sin que haya cambios a nivel eritrocitario. (Deustery cols., 1991). En un estudio diferente, correr una maratón produce pequeños incrementos en la concentración plasmática de cobre, pero al mismo tiempo, un descenso de la concentración en sangre total (Marrellay cols., 1993). Otros ejercicios aeróbicos en humanos y de natación hasta la extenuación en ratas producen un incremento en la concentración de cobre en suero o plasma (Anderson y cols., 1995; Cordovay cols., 1990). Por otra parte, se han encontrado una gran variedad de respuestas en las concentraciones del cobre cuando se hacen estudios utilizando el cicloergómetro en voluntarios humanos (Aruomay cols., 1988).

En un estudio similar al nuestro, Rodríguez Tuya y cols. (1996) en el que se estudiaron las concentraciones plasmáticas de cobre en deportistas de alto nivel aeróbicos y anaeróbicos y un grupo control, que realizaban moderada actividad, se encontró que los deportistas de modalidades anaeróbicas presentaban concentraciones significativamente ( $p < 0,05$ ) mayores que el grupo control y los deportistas aeróbicos. Estos datos son similares a los encontrados en nuestro estudio en el que las concentraciones más elevadas de cobre se encuentran en los futbolistas que realizan actividades aeróbico-anaeróbicas siendo mayor su concentración que la del grupo control ( $p < 0,01$ ) (Fig ). Estas concentraciones más elevadas en los deportistas aeróbicos-anaeróbicos de nuestro estudio, que eran futbolistas, es que en estos se

presentan mayores niveles de rbdomiolisis en sus entrenamientos diarios y esta podría ser la causa de estos mayores niveles.

Figura 15. Concentraciones en suero de manganeso en los distintos grupos del estudio.



El manganeso (figura 15) es un elemento traza presente en todos los tejidos de los organismos terrestres y acuáticos. La principal función del manganeso está asociada a la actividad enzimática (como la superóxidodismutasa mitocondrial o la arginasa) y con la metalotioneina (Brandt y cols., 2004). Hasta ahora, los mecanismos de transporte de Mn son parcialmente conocidos, sin embargo, se sabe que comparte algunos de los mecanismos de transporte del hierro (Rivera-Mancíay cols., 2011).

Las principales funciones del manganeso, y por tanto donde se centra el interés de este elemento en los deportistas, son las siguientes:

- a. Enzimática: el manganeso actúa como constituyente de un gran número de enzimas y como activador de otras. El manganeso forma parte de la enzima superóxidodismutasa (SOD) mitocondrial, fundamental dentro de los sistemas antioxidantes. También forma parte de otras enzimas como la piruvatocarboxilasa, clave en el proceso de gluconeogénesis, y la arginasa, una enzima importante en el metabolismo de la urea. La fosfoenolpiruvatocarboxikinasa, la acetil-CoAcarboxilasa y la tirosina sulfotransferasa también requieren manganeso en su estructura.

- b. Metabolismo de hidratos de carbono: el manganeso está implicado en la regulación de la glucemia, aunque no se conoce exactamente su función. Así se ha observado que el déficit de manganeso podría estar relacionado con diabetes insulino dependiente, y esto podría ser explicado por el papel que cumple el Mn como activador de diversas enzimas relativas al metabolismo de los glúcidos. El manganeso actúa además como un activador de la gluconeogénesis.
- c. Función estructural: el manganeso interviene de forma importante en la formación del sistema óseo y su carencia afecta al desarrollo, de manera que el déficit durante la gestación conduce a anomalías óseas múltiples. De hecho la deficiencia de manganeso da lugar a alteraciones notables en las síntesis de ácido hialurónico, sulfato de condroitina, heparina y otras formas de mucopolisacáridos importantes para el crecimiento y el desarrollo del tejido conjuntivo en cartílago y hueso. Independiente de la acción del manganeso en tantos y variados sistemas enzimáticos, el catión está asociado a los ácidos nucleicos e interviene en la composición mineral ósea, aunque su presencia no es necesaria en el proceso fisiológico de calcificación del hueso. Por otra parte el manganeso presente en el tejido óseo no constituye un depósito corporal de almacenamiento del catión, ya que el organismo no puede utilizar con fines metabólicos ese manganeso alojado en la matriz extracelular mineralizada del esqueleto del individuo.
- d. Manganeso y sistema nervioso: el cerebro es sensible a la deficiencia y a la sobrecarga de manganeso. El Mn ejerce un papel general frenando la actividad celular y la conducción de impulsos nerviosos al ser un competidor del calcio. Interviene además en la síntesis de neurotransmisores y su metabolismo (Aschner, 2007)
- e. Manganeso y metabolismo del hierro: esta estrecha relación se manifiesta por una mayor absorción del manganeso en mujeres con bajos niveles de ferritina. Esto indica el impacto de los niveles corporales de hierro en el metabolismo del manganeso (Momãiloviõ, 2004). La absorción gastrointestinal de manganeso involucra a los principales transportadores intestinales de hierro, como el DMT1. La actividad de este transportador aumenta cuando las reservas de hierro son bajas, lo que explicaría el aumento de la absorción de manganeso en condiciones de anemia o deficiencia de hierro (Garricky cols., 2006; Conrady cols., 2002; Garrick and Dolan, 2002). De hecho, se ha observado un aumento de los niveles

sanguíneos de manganeso en condiciones de deficiencia de hierro (Kim and Lee, 2011; Meltzery cols., 2010).

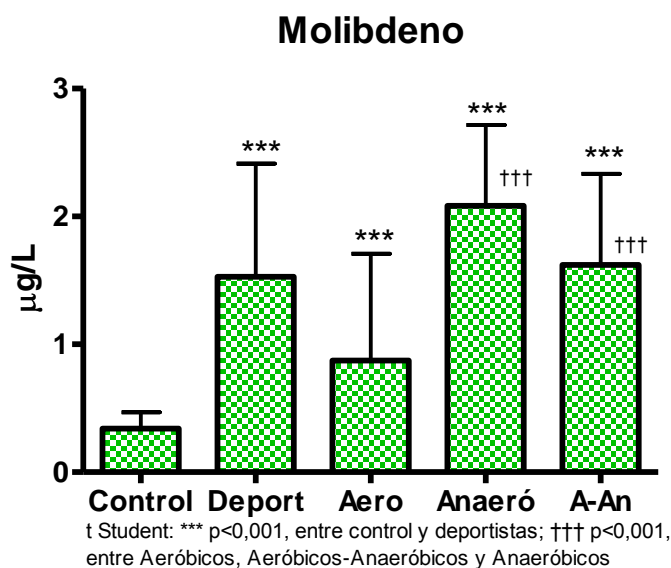
Diversos estudios, han observado que el ejercicio físico aumenta la actividad de la superóxidodismutas mitocondrial (MnSOD o SOD2) a nivel del miocardio y en general de las mitocondrias (Lee y cols., 2012; Bicer y cols., 2012; De Lisio y cols., 2011; Yamashitay cols., 1999; Powersy cols., 1993). Esto es significativo porque la Mn-SOD es una enzima antioxidante localizada a nivel de la mitocondria que neutralizaría los radicales superóxido que se forman en su interior. Por ello se sugiere que la práctica de ejercicio físico y el consecuente aumento de la actividad de la Mn-SOD pueden inducir cardioprotección y en general protección de las mitocondrias celulares contra los radicales libres producidos por la práctica deportiva. Esto justificaría por qué los deportistas aeróbicos de nuestro estudio (figura) son los que presentan concentraciones basales más elevadas en suero, siendo más altas que las del grupo control ( $p < 0,001$ ), que la del grupo de los anaeróbicos ( $p < 0,001$ ) y que las del grupo de los aeróbicos-anaeróbicos ( $p < 0,001$ ).

La explicación que se le podría dar a esta situación presentada en nuestro estudio estaría basada en las funciones que este metal puede jugar en los deportistas. Así, Frenchy cols. (2008) sugieren en su estudio que la actividad física produce un incremento en la Mn-SOD lo que produce cardioprotección frente a la acción de los radicales libres que se forman como consecuencia de los procesos de isquemia-reperfusión que se producen en el miocardio previniendo la apoptosis y necrosis del miocardio.

Pero además de la superóxidodismutasa 2, forma parte de enzimas que son fundamentales en la neoglucogénesis y esta es fundamental sobre todo en los deportistas de actividades físicas aeróbicas y también en la formación de urea, que igualmente donde más trascendencia tiene es en las actividades físicas aeróbicas (Lee y cols., 2012; Bicer y cols., 2012). Esto lo refuerza el que las concentraciones más bajas se encuentran en los deportistas anaeróbicos donde las enzimas anteriormente mencionadas no se necesitan a gran escala por existir menor producción de radicales libres. Otro de los aspectos que creemos que podría ser la causa de estas mayores concentraciones basales de Mn en los deportistas aeróbicos respecto a los otros deportistas, serían las menores concentraciones de hierro que se suelen encontrar en estos deportistas respecto a las otras especialidades. Esto haría que la absorción intestinal de hierro sea más elevada en estos deportistas aeróbicos y menos en los

más anaeróbicos y teniendo en cuenta que utilizan ambos elementos los mismos transportadores, esto llevaría a un aumento en la absorción del Mn que conduciría a un incremento en su concentración basal. Por último la menor eliminación urinaria en los fondistas frente a sujetos con poco nivel de actividad física (Llerena, 2011) podría ser determinante en las mayores concentraciones de manganeso en estos deportistas.

Figura 16. Concentraciones en suero de magnesio en los distintos grupos del estudio.



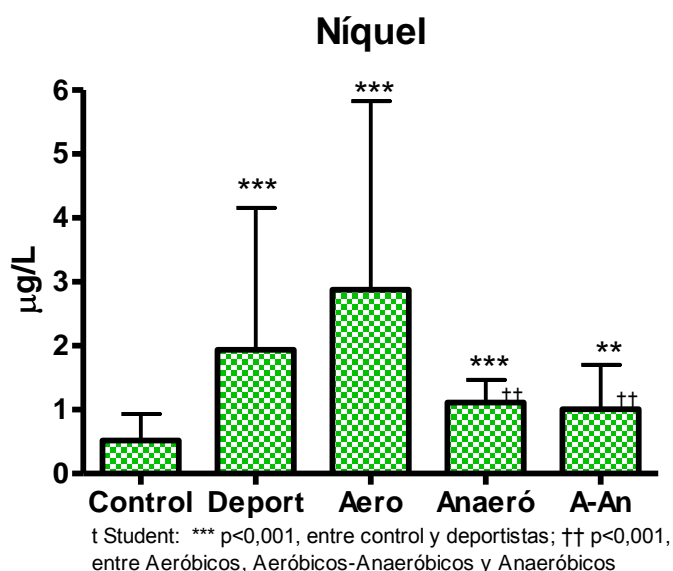
En el hombre, el molibdeno (figura 16) funciona como cofactor enzimático de tres enzimas (aldehído oxidasa, sulfito oxidasa, xantino oxidasa-deshidrogenasa), que catalizan la hidroxilación de varios sustratos.

La aldehído oxidasa oxida y detoxifica varias pirimidinas, purinas y pteridinas y compuestos relacionados. La sulfito oxidasa cataliza la transformación de sulfito a sulfato, procedente de la cisteína y de la metionina o directamente de la dieta. La xantino deshidrogenasa cataliza la transformación de hipoxantina a xantina y de xantina a ácido úrico. Por tanto, el molibdeno está involucrado en el ciclo de las purinas y en la producción final de ácido úrico, considerado como un antioxidante en el cuerpo humano. La xantino deshidrogenasa normalmente actúa como una deshidrogenasa dependiente de NAD, pero cuando reacciona con el oxígeno inicia la producción del anión superóxido y posteriormente se forman otros radicales libres de oxígeno, responsables del daño tisular provocado por el estrés oxidativo. Otra función del molibdeno parece estar unida a su capacidad para unirse a receptores de hormonas esteroideas, principalmente a los receptores de glucocorticoides libres,

actuando como estabilizador de los mismos (Bodine y Litwack, 1991; Wikström y cols., 1986).

En nuestro trabajo las concentraciones basales en suero de molibdeno fueron más elevadas en los deportistas respecto al grupo control ( $p < 0,001$ ), (figura 16). Al separar los deportes, los resultados y la significación para cada uno se mantenían, encontrándose las más elevadas en los deportistas de modalidades anaeróbicas, seguidos por las modalidades aeróbicas-anaeróbicas y con las menores concentraciones los aeróbicos. Estos datos estarían en relación con la mayor producción de radicales libre según la vía de la isquemia-reperfusión, más utilizada en las actividades anaeróbicas y utilizada en menor proporción por los deportistas aeróbicos. Las mayores concentraciones de molibdeno facilitarían la formación de ácido úrico y con ello se evitaría los daños que producirían los aniones superóxido generados por la xantina oxidasa en los procesos de isquemia-reperfusión que se produce en los músculos de los deportistas durante la actividad intensa (Barrientos, 2012; Muñoz y cols., 2010).

Figura 17. Concentraciones en suero de magnesio en los distintos grupos del estudio.

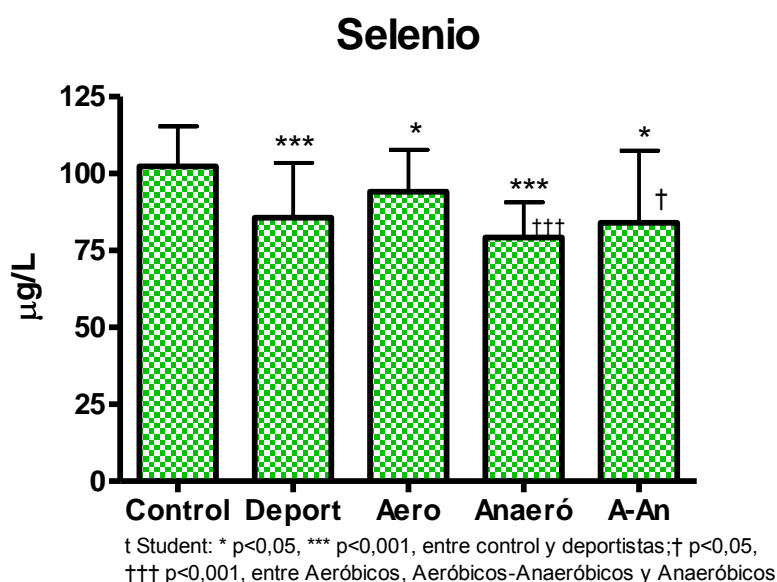


El níquel posee efectos beneficiosos y es necesario para determinados procesos metabólicos. El níquel parece tener un papel como cofactor, y componente estructural de metalo-enzimas específicas, presentes sobre todo en plantas y microorganismos. Se ha comprobado que la deficiencia de Ni afecta en gran medida al metabolismo y, más concretamente, a determinadas enzimas implicadas en la glucólisis, el ciclo del

citrato y el metabolismo de los aminoácidos. Este oligoelemento estimula la secreción de glucagón, y se compleja con los ácidos desoxiborribonucleico (DNA) y ribonucleico (RNA) y sus enzimas reguladoras. El níquel también ejerce control sobre los niveles tisulares de fosfolípidos, triglicéridos, urea, glucosa, glucógeno y ATP (M'Bemba-Meka y cols., 2005; Cartaña y Arola, 1992).

En nuestro estudio (figura 17), se observan unas concentraciones significativamente más elevadas ( $p < 0,001$ ) de níquel en los deportistas respecto a los sujetos controles. Cuando los deportistas se separan según su tipo de actividad y los comparamos con el grupo control, observamos que las concentraciones séricas de níquel son mayores en los deportistas aeróbicos ( $p < 0,001$ ), seguidos de los deportistas anaeróbicos ( $p < 0,001$ ) y los anaeróbicos-aeróbicos ( $p < 0,01$ ). Estas mayores concentraciones en los deportistas podrían estar en relación avolumen de entrenamiento que realizan de forma diaria los deportistas, siendo los que más horas de entrenamiento tienen los aeróbicos y los que menos los aeróbicos-anaeróbicos. El que sean más elevadas en los fondistas podría estar en relación con el mayor grado de reacciones metabólicas relacionadas con el mayor consumo de sustratos metabólicos y la mayor duración de estos procesos que se producen en su entrenamiento y competición.

Figura 18. Concentraciones en suero de selenio en los distintos grupos del estudio.



El selenio, como parte de las selenoproteínas en el cuerpo, es esencial para el funcionamiento de numerosas enzimas, particularmente la glutatión peroxidasa, enzima que ayuda a neutralizar los radicales libres y prevenir el daño en las estructuras celulares, como las membranas de los eritrocitos. El selenio funciona, como la

vitamina E, como un antioxidante (Williams, 2005). El selenio también está involucrado en el metabolismo de las hormonas tiroideas y las funciones inmunológicas y se considera de importancia en la prevención del cáncer (Loeb y Partin, 2009).

El selenio interviene en la acción de la glutatión peroxidasa (GSH-Px), enzima que juega un papel clave en el metabolismo del oxígeno y sus disfunciones se relacionan con multitud de síntomas asociados con el déficit de selenio. La mayor actividad GSH-Px en el hombre se encuentra en el hígado y en las células sanguíneas. La actividad GSH-Px se correlaciona bastante con el contenido de selenio en sangre y en tejidos en estados deficitarios, pero no cuando las concentraciones son altas. La acción principal de esta enzima es proteger el organismo de la acción citotóxica de los hidroperóxidos y los radicales libres, ya que previenen la formación de peróxidos lipídicos en la membrana celular (Czernichowy cols., 2009). Por lo tanto, el selenio tiene propiedades antioxidantes y juega un papel esencial en la defensa ante los radicales libres, cuya aparición se produce en mayor medida en las situaciones de traumatismos y de sobre esfuerzo, así como durante un ejercicio agotador. Además se ha sugerido que los déficits de selenio afectan al tejido muscular, produciendo miocardiopatía, debilidad y molestias musculares.

En el estudio de (Mena y cols., 1991) se observó un incremento en la actividad glutatión peroxidasa en los eritrocitos de ciclistas profesionales, guardando esta relación con el grado de entrenamiento.

Debido a su acción antioxidante, el selenio puede ayudar a prevenir la peroxidación de los lípidos inducida por el ejercicio físico y, por lo tanto, compensar el grado de daño celular con mayor probabilidad en los tejidos activos (tales como los músculos) o tejidos susceptibles de una disminución de flujo sanguíneo que produzca una isquemia local (tubo digestivo) (Brouns, 1995).

En esta línea, el estudio de Akil y cols, (2011) indica que el incremento en la producción de radicales libres y de los niveles de lactato debido a un ejercicio de natación en ratas puede ser disminuido con la suplementación de selenio.

Según lo anterior la principal función que desempeñaría el selenio en los deportistas sería la de proteger a las células de este contra la acción de los radicales libres. En este sentido serían las mejoras en la actividad enzimática de la GSH-Px en eritrocitos

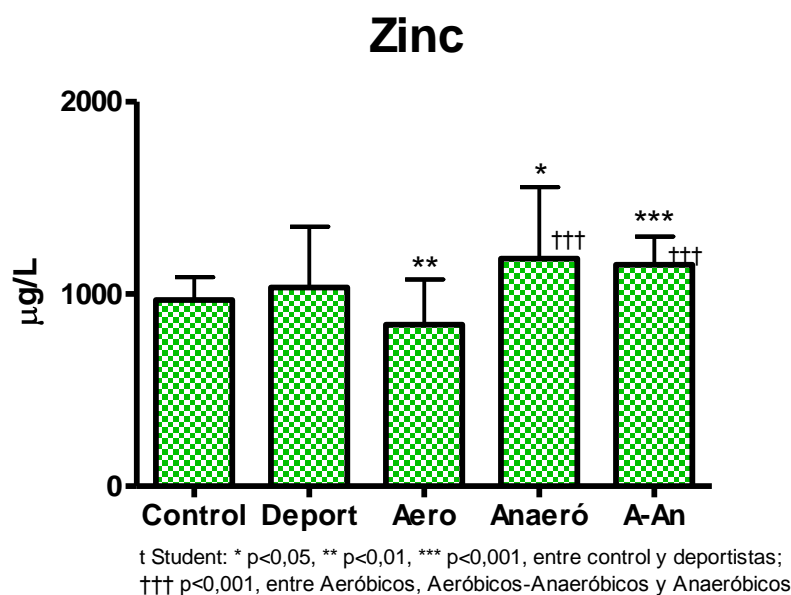


y células hepáticas la necesidad que tendría el deportista en utilizar el selenio. Teniendo en cuenta lo anterior, encontramos en nuestro estudio concentraciones séricas de selenio significativamente inferiores en el grupo de deportistas frente al grupo control ( $p < 0,001$ ), figura 18. Estos resultados se mantienen cuando separamos el grupo de los deportistas según la especialidad que practican, pero llama la atención que son los deportistas de fondo los que mayores concentraciones presentan respecto al grupo control, siendo este grupo, dado su mayor nivel de producción de radicales libres de oxígeno, los que presentan más necesidad de este elemento. El siguiente grupo con más actividad aeróbica son los deportistas aeróbicos-anaeróbicos que generarían mayor cantidad de radicales libres según su actividad y son los que presentan la segunda concentración más elevada de selenio dentro de los deportistas y los que menos concentración basal de selenio presentan son los deportistas de actividades anaeróbicas, donde la producción de radicales libres sería aún menor. Ello pone de manifiesto que los deportistas más aeróbicos podrían poner en marcha mecanismos adaptativos para mantener las concentraciones de Se lo menos bajas posibles, para evitar los efectos negativos que podría tener en ellos una deficiencia. Sin embargo, los deportistas anaeróbicos que no se ven tan sometidos a la sobrecarga de oxígeno no necesitarían mantener esas concentraciones como en los dos casos anteriores.

Por ello, creemos que en nuestro medio la suplementación con selenio sería necesaria en nuestros deportistas para evitar deficiencias que pudieran conducir a un descenso en su rendimiento deportivo.

Como se comentó en la introducción, el zinc forma parte de más de 70 enzimas involucradas en diversas funciones del metabolismo celular, incluyendo el metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono (Jomova y Valko, 2011). El zinc está distribuido en todos los órganos, fluidos y secreciones del cuerpo humano. La mayor proporción de zinc corporal se encuentra en el músculo esquelético (50-60%) y en el hueso (25-30%).

Figura 19. Concentraciones en suero de zinc en los distintos grupos del estudio.



La concentración de zinc en los alimentos es muy variable y su ingesta puede depender de numerosos factores. Así por ejemplo, se pueden observar interacciones entre determinados metales como puede ser la relación antagonista que se da entre el zinc-cadmio y el zinc-cobre. Además, altos niveles de calcio y magnesio en la dieta disminuyen la biodisponibilidad del zinc (Kabata-Pendias and Pendias 1999).

La esencialidad del zinc está dada por su intervención en multitud de enzimas. Se halla en enzimas que intervienen en el metabolismo del ADN, influye en la síntesis de proteínas, participa en la glicólisis y neoglucogénesis, en la síntesis de protaglandinas y en el metabolismo del colesterol, previene la peroxidación lipídica y mantiene las estructuras de membranas (Kabatay cols., 2007).

El zinc cumple funciones antioxidantes a través de dos mecanismos diferentes:

1. La protección de los grupos sulfhidrilos de las proteínas contra el ataque de los radicales libres.
2. Evitar procesos redox a través de su papel antagonista de metales activos en reacciones de oxidación-reducción, como el hierro y el cobre (Bray y Bettger, 1990). Así, una deficiencia de zinc ha sido asociada con un incremento de los niveles de daño oxidativo que incluyen oxidación de lípidos, proteínas y ADN (Prasad, 2009). El zinc lleva a cabo su función

antioxidante gracias a que inhibe la NADPH oxidasa, induce metalotioneínas y forma parte de la Cu-Zn-SOD. Además, lleva a cabo una importante función antiinflamatoria gracias a la reducción de la producción de citokinas (Prasad, 2008).

Dado que el zinc plasmático representa en gran parte las reservas de zinc fácilmente disponibles, se puede entender que cualquier cambio rápido en el volumen plasmático, debido a la práctica de ejercicio físico, afectará a las concentraciones de zinc, bien por una disminución del volumen plasmático debido a la deshidratación (con lo que aumentaría la concentración de zinc por la hemoconcentración), bien por un aumento plasmático con posterioridad al desarrollo del ejercicio debido a la retención de agua y sodio (lo que hará disminuir la concentración de zinc). Aparte de estos efectos, se puede asumir que pueden producirse desplazamientos funcionales de zinc entre los tejidos durante el ejercicio. Por esa razón, parece bastante difícil determinar los efectos del ejercicio sobre la concentración de zinc y otros elementos, si nos guiamos por sus niveles plasmáticos (Buchmann y cols., 1998).

Unas bajas concentraciones de Zn en sangre se relaciona con una mayor producción de lactato y unas menores concentraciones de glucemia durante un esfuerzo (Khaledy y cols., 1997) lo que es normal en sujetos con bajo rendimiento deportivo.

A la vista de los estudios relacionados con el zinc, vemos en primer lugar que solo existe un estudio similar al nuestro que se hizo en nuestra Universidad en 1996 por Rodríguez Tuya y cols. (1996) y que comparaba los valores basales de zinc en deportistas de alto nivel nacional, separados en deportistas aeróbicos y anaeróbicos y sujetos de moderado nivel de entrenamiento. Ellos encontraron, como en nuestro estudio, que las concentraciones plasmáticas de zinc eran significativamente superiores en el caso de los deportistas anaeróbicos respecto al grupo control. Sin embargo, a diferencia de lo que ocurre en nuestro estudio, en su estudio Rodríguez-Tuya y cols. Encontraron concentraciones en plasma significativamente superiores respecto al control en los deportistas aeróbicos, mientras que nosotros encontramos concentraciones significativamente ( $p < 0,01$ ) más bajas en el grupo de deportistas aeróbicos. Además en nuestro estudio se pone de manifiesto que en el otro grupo donde hay un alto componente anaeróbico el del grupo aeróbico-anaeróbico eran también más elevadas que en el grupo control. Ello indicaría que las concentraciones en plasma de este elemento guardan relación con el tipo de actividad practicado.

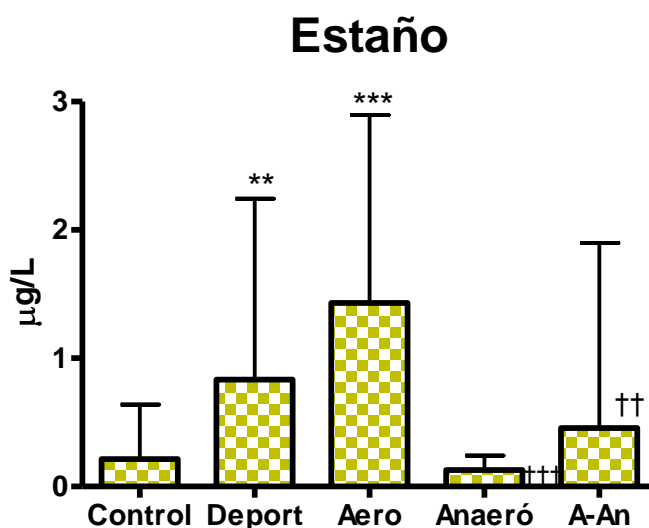
Por ello, los deportistas practicantes de actividades aeróbicas presentarían una necesidad de suplementación de este elemento para mantener unos niveles adecuados del mismo disponible en suero para la producción de las enzimas dependientes del zinc. Se observa, también, en nuestro estudio que los deportistas anaeróbicos presentan altas concentraciones de zinc, superiores al grupo control, estas concentraciones más elevadas podrían deberse, como se indicó en el caso del cobre, a una mayor rabiomiolisis en este tipo de deportistas que llevaría a mayores valores circulantes de zinc. Estos cambios en las concentraciones séricas podrían ser debidos también, como indican varios autores, a la sudoración y la orina que se produce durante y después de la actividad física, que influirían igualmente en las concentraciones de otros elementos cobre, hierro, cromo, potasio, magnesio, sodio y calcio (Llerena, 2011; Maughan, 1999; Cordova, 1998; Lukaski, 1995).

#### 4.1.5.3. Elementos traza con esencialidad no probada.

El estaño es un elemento que se cree pueda ser esencial y cuyas concentraciones más altas en el organismo humano se encuentran en el hígado y riñones (Jorgensen, 2000). Según Li (2000), los tejidos blandos humanos contienen una cantidad de 0,1 mg/kg, siendo los niveles de referencia corporales en el hombre 0,24 mg/kg de peso corporal.

Los humanos estamos expuestos al estaño por ingestión, inhalación o absorción dérmica. Sin embargo, la principal fuente de estaño es la comida, con la excepción de las áreas industriales donde la concentración de estaño en el agua y el aire es grande.

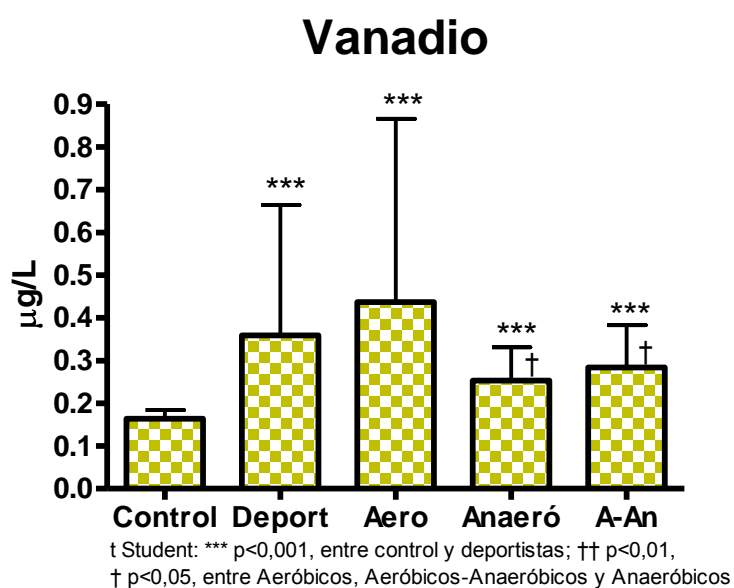
Figura 20. Concentraciones en suero de estaño en los distintos grupos del estudio.



† Student: \*\* p<0,01, \*\*\* p<0,001, entre control y deportistas; †† p<0,01, ††† p<0,001 entre Aeróbicos, Anaeróbicos y A-An.

Es, quizás, la mayor ingesta de agua y la mayor movilización de aire por los deportistas de modalidades más aeróbicas la causa de que se encuentren las concentraciones más elevadas en suero en estos deportistas (figura 20). No encontramos datos en la bibliografía que puedan aclararnos esta situación que se presenta en los deportistas, pues por el contrario los aeróbicos-anaeróbicos y anaeróbicos presentan concentraciones similares al grupo control y significativamente menores que el grupo de los deportistas aeróbicos.

Figura 21. Concentraciones en suero de vanadio en los distintos grupos del estudio.



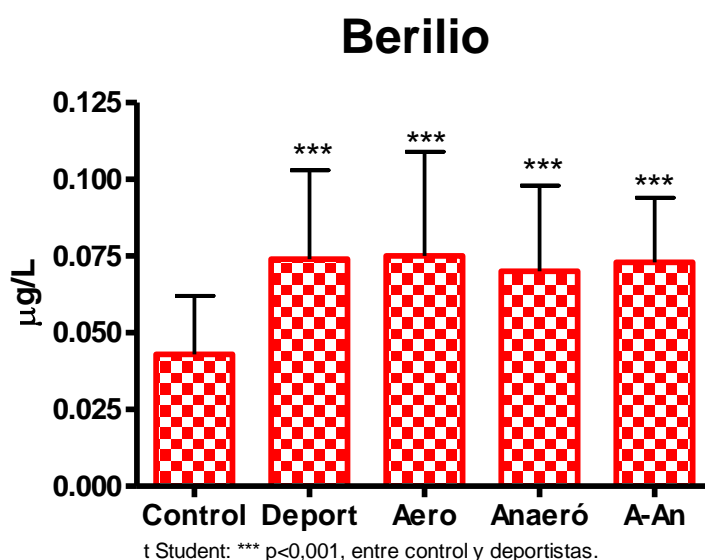
Algunos autores sugieren que el vanadio ejerce un efecto similar a la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y las proteínas, e induce un efecto anabolizante sobre los músculos mediante la inhibición del catabolismo proteico. Entonces, aunque la deficiencia de vanadio no se ha detectado en seres humanos, si el vanadio tiene un efecto similar al de la insulina, su deficiencia podría afectar al metabolismo de la glucosa (Williams, 2005). También, al parecer, el vanadio puede formar complejos con moléculas biológicas importantes, como el ATP, las catecolaminas, el acetato, los ribósidos, la hemoglobina y la transferrina (Nechay y cols., 1986).

Si tenemos en cuenta los resultados obtenidos en nuestro estudio (figura 21), observamos que las mayores concentraciones basales en suero de este elemento se presentan en los deportistas con mayor actividad aeróbica, seguidos de los aeróbico-anaeróbicos y los que menos concentraciones los anaeróbicos. En todos los casos las

concentraciones en los deportistas eran superiores a las del control, por tanto parece clara la relación de las concentraciones séricas de este elemento y el entrenamiento. Todo esto podría estar en relación con su comentada similitud en la acción con la insulina que se le atribuye a este elemento, y dado las grandes propiedades anticatabólicas que podría tener, lo haría fundamental en los deportes donde más catabolismo existe y es en los deportes donde los entrenamientos son de mayor duración y mayor gasto de energía donde esto se produce en mayor cuantía. Lamentablemente no hemos encontrado estudios serios sobre la influencia de este interesante elemento en los deportistas y serán necesarios más estudios para aclarar sus posibles funciones en el deportista.

#### 4.1.5.4. Elementos traza tóxicos.

Figura 22. Concentraciones en suero de berilio en los distintos grupos del estudio.



El riesgo de la población general a contraer enfermedades por berilio es muy bajo ya que los niveles de berilio en airedeentornos no laborales son muy bajos (0,00003–0,0002 µg/m<sup>3</sup>). En nuestro estudio (figura 22), las concentraciones en suero del elemento estaban dentro de la normalidad. Dentro de esta normalidad, las concentraciones más elevadas se encuentran en los deportistas respecto al grupo control (p<0,001). Las concentraciones en suero fueron similares en todas las modalidades deportivas, ello indicaría que estas mayores concentraciones podrían ser debidas a una mayor ingesta del elemento a través del aire, agua y alimentos, que serían mayores, en el caso de los dos primeros en los deportistas, como se comentó anteriormente. Sin embargo, estos mayores valores de berilio en los deportistas no

tienen por qué resultar alarmantes si tenemos en cuenta los resultados obtenidos, en orina de atletas de actividades aeróbicas, por Llerena y cols, (2012) en el sentido de una muy significativa ( $p < 0,001$ ) mayor eliminación de este elemento en orina lo que impediría cualquier acumulo del mismo en el organismo.

El cadmio es actualmente considerado probablemente como el elemento más peligroso de cuantos ingerimos los seres humanos por su gran toxicidad, facilidad de acumulo y dificultad de eliminación. Las principales fuentes de ingesta del cadmio en humanos son la inhalación y la ingestión a través de la comida o la bebida. A través de los alimentos, la ingesta de cadmio varía mucho de un país a otro, o de una región a otra, en función de las condiciones ambientales e industriales. Así las mayores fuentes de cadmio se encuentran en los alimentos vegetales, llegando al 75%, entre los que los cereales (el arroz) y las patatas pueden llegar a aportar en torno al 50% de la ingesta total de cadmio (Louekariy cols., 2000).

El cadmio es incapaz de generar radicales libres, sin embargo, de manera indirecta favorece la formación de especies reactivas de oxígeno (Waisberg y cols., 2003). Un interesante mecanismo parece explicar el papel indirecto del cadmio en la generación de radicales libres. Parece ser que el cadmio puede reemplazar al hierro y el cobre en varias proteínas plasmáticas y de membrana, lo que llevaría a un aumento de la cantidad libre de hierro o cobre que participan en el estrés oxidativo a través de la reacción de Fenton (Price y Joshi, 1983; Watjen y Beyersmann, 2004).

El desplazamiento del cobre y el hierro por el cadmio puede explicar la toxicidad inducida por cadmio, porque el cobre, desplazado de su punto de unión, es capaz de catalizar la ruptura del peróxido de hidrógeno vía reacción de Fenton (figura 23).

Figura 23. Vías de inducción de estrés oxidativo a partir de metales.

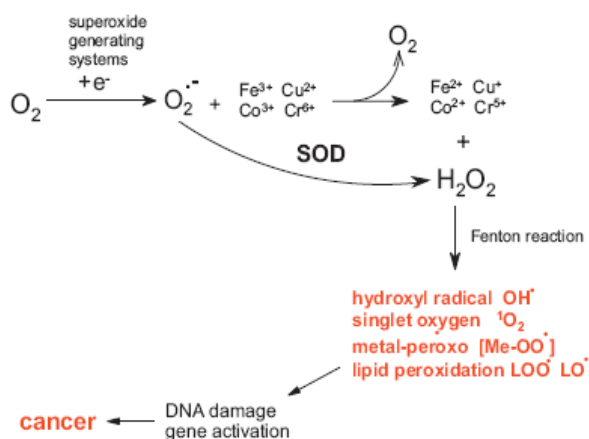
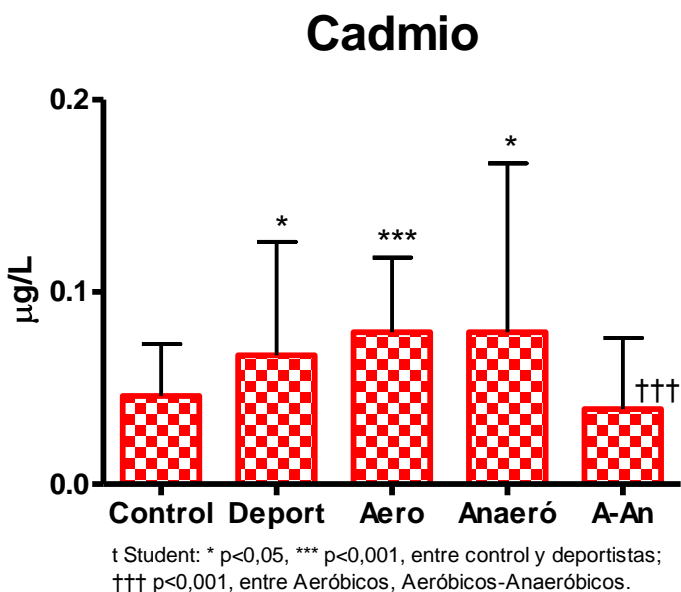


Figura 24. Concentraciones en suero de cadmio en los distintos grupos del estudio.



El interés por este metal y su relación con el ejercicio está en ver si como indicaban Rodríguez Tuya y cols. en 1996 la actividad física puede facilitar la eliminación de dicho elemento mediante la realización de actividad física. Ya Llerena y cols. 2012, demostraban una significativamente mayor eliminación urinaria ( $p < 0,05$ ) de este elemento en los atletas de especialidades aeróbicas. En nuestro estudio observamos, figura 24, unos mayores niveles de cadmio, respecto al grupo control, en los deportistas aeróbicos ( $p < 0,001$ ) y anaeróbicos ( $p < 0,05$ ). Sin embargo no existen diferencias significativas cuando hablamos de deportistas aeróbicos-anaeróbicos. Estos resultados difieren de los encontrados en el estudio de Rodríguez Tuya y cols. en 1996, único estudio similar al nuestro. Ellos encontraron concentraciones más bajas de cadmio en el plasma de deportistas de alto nivel, residentes en Madrid, y de especialidades aeróbicas y anaeróbicas frente al grupo control, que en su caso eran sujetos deportistas de moderado grado de entrenamiento. En nuestro estudio, sin embargo, encontramos valores más elevados de cadmio en deportistas de modalidades aeróbicas y anaeróbicas, con consumos de oxígeno más elevados y sin embargo los valores eran significativamente menores ( $p < 0,001$ ) en el grupo de aeróbicos-anaeróbicos respecto al grupo de aeróbicos, siendo en estos los valores muy similares a los del grupo control con bajos consumos de oxígeno en relación a los otros grupos. Creemos que las mayores concentraciones de cadmio en los deportistas de nuestro estudio serían debido a la mayor ingesta del elemento por agua y aire, como comentamos en el caso del berilio. Además, pensamos que estas diferencias



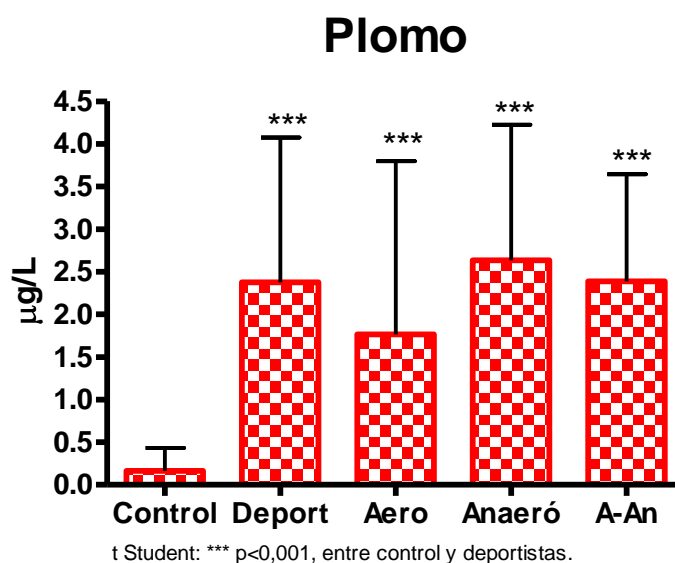
encontradas, respecto a las encontradas en el estudio realizado en Madrid, podrían ser debidas sobre todo a que el estudio se realizaba en una ciudad con elevados índices de contaminación ambiental y los controles podrían presentar valores más elevados que nuestro grupo control. Sin embargo, los datos aportados por Llerena y cols. 2012 en orina de atletas de fondo nos indican, como comentamos anteriormente, que se produciría en los deportistas una mayor eliminación de este elemento y que pese a ingerir más cantidad del mismo por el entrenamiento deportivo, no se producen acúmulos del mismo gracias a su mayor eliminación urinaria en los deportistas aeróbicos.

Las fuentes de exposición al plomo son variadas, acumulándose en el organismo humano debido a la exposición continuada al mismo. La existencia de tuberías de plomo, el vertido de residuos industriales y la elevada concentración de plomo en las aguas de regiones graníticas, como la provincia de Cáceres, hacen que el agua sea una fuente de exposición considerable.

Los recipientes y utensilios de cocina recubiertos de esmaltes plomados contaminan los alimentos allí conservados por el metal. Prácticamente todos los condimentos, pescados, carnes, huevos y legumbres contienen plomo. El tabaco y el vino también contienen plomo.

Las principales vías de entrada del plomo en el hombre son las vías respiratorias y la digestiva. La absorción gastrointestinal es mayor en niños (40-50%) que en adultos (3-10%) (Jomova y Valko, 2011). Aproximadamente se absorbe entre el 30-50% del plomo inhalado, pasando hacia la sangre por difusión pasiva tras la disolución de las partículas. Una vez absorbido, el plomo se distribuye por todo el organismo, principalmente “secuestrado” por los eritrocitos. Existe una relación lineal entre el plomo en sangre y el plomo plasmático. La mayor parte del plomo (aproximadamente el 90%) se deposita en el tejido óseo, y el resto, en los tejidos blandos

Figura 25. Concentraciones en suero de plomo en los distintos grupos del estudio.



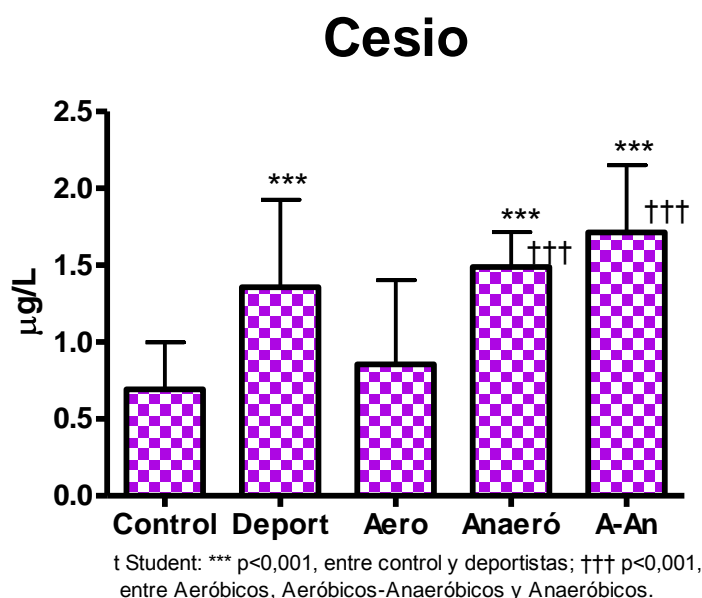
Al igual que otros elementos tóxicos, el plomo induce estrés oxidativo. Los efectos del plomo pueden ir desde la interrupción de la actividad enzimática, inhibir la absorción de importantes minerales traza y desactivar sustancias antioxidantes (pool sulfidrilo) (Patrick, 2006). El plomo puede inducir daño oxidativo a través de dos mecanismos (Ercaly cols., 2001): el primero está relacionado con la formación directa de especies reactivas de oxígeno (ROS) y, el segundo mecanismo, tendría que ver con la depleción del pool de antioxidantes celulares. El glutatión representa más del 90% de los antioxidantes del organismo, y el glutatión es el más afectado por el plomo (Hunaitiy Soud, 2000).

En nuestro estudio, como pasó con el cadmio, el plomo se encuentra significativamente más elevado ( $p < 0,001$ ) en los deportistas respecto al grupo control. Estos mayores niveles serían debidos como en el caso del cadmio y el berilio, a una mayor ingestión del mismo por el aire inhalado y el agua. Pero a diferencia de lo que pasaba en el caso del cadmio las mayores concentraciones entre los deportistas se encontraban en los de menor grado de entrenamiento, los aeróbicos-anaeróbicos ( $p < 0,001$ ), seguidos por los anaeróbicos ( $p < 0,001$ ) y los que menos tenían eran los fondistas ( $p < 0,001$ ). Estos resultados ponen de manifiesto posibles mecanismos adaptativos que llevarían a niveles menores en plasma de este elemento en relación con el volumen de entrenamiento. Como pasaba con el cadmio los resultados obtenidos en nuestro estudio, en una de las ciudades menos contaminadas de España para estos elementos tóxicos Cáceres, no coincidían con los encontrados por Rodríguez Tuya y cols.(1996) en una ciudad como Madrid altamente contaminada con

estos elementos. Creemos que únicamente es el grado de contaminación lo que haría que los deportistas de alto nivel presentaran menores niveles plasmáticos de plomo respecto al grupo control que presentaron niveles más elevados.

#### 4.1.5.5. Otros elementos traza.

Figura 26. Concentraciones en suero de cesio en los distintos grupos del estudio.

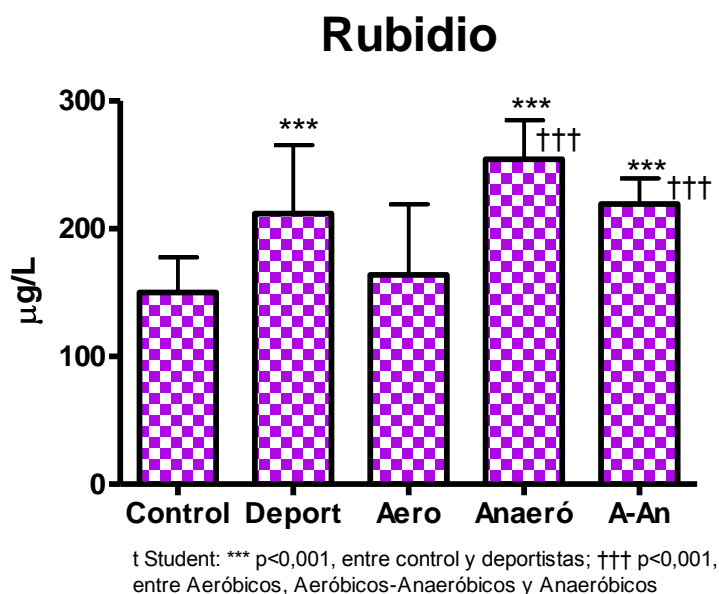


Los humanos pueden estar expuestos al cesio por respiración o al ingerirlo con alimentos y bebidas. El cesio se une preferentemente a los tensioactivos aniónicos componentes intracelulares de los eritrocitos y disminuye su capacidad de dar el oxígeno en los tejidos (Liny cols., 1999).

El cesio se acumula principalmente en los glóbulos rojos. Los únicos resultados encontrados respecto a los niveles de cesio y la actividad física son descritos en orina. Así Llerena, en su tesis doctoral 2011, indica que las concentraciones urinarias para el cesio eran significativamente superiores en los sujetos que hacían deporte, que en su caso eran sobre todo deportistas de especialidad aeróbica. Esta sería la causa de que las tasas de este elemento sean menores en los deportistas aeróbicos de nuestro estudio. Es decir, que el entrenamiento elevado podría conducir a una mayor eliminación urinaria de este elemento para evitar que se produzca una dificultad en la extracción del oxígeno de los eritrocitos, fundamental en los deportes aeróbicos. Así, en los otros deportes, aeróbicos-anaeróbicos y anaeróbicos, el oxígeno no juega un papel tan importante en el rendimiento deportivo por ello las concentraciones de cesio son superiores.

Creemos que esto podría ser consecuencia de un proceso adaptativo, por parte del organismo para este elemento, y que evitaría sus efectos nocivos sobre el deportista de fondo.

Figura 27. Concentraciones en suero de rubidio en los distintos grupos del estudio.



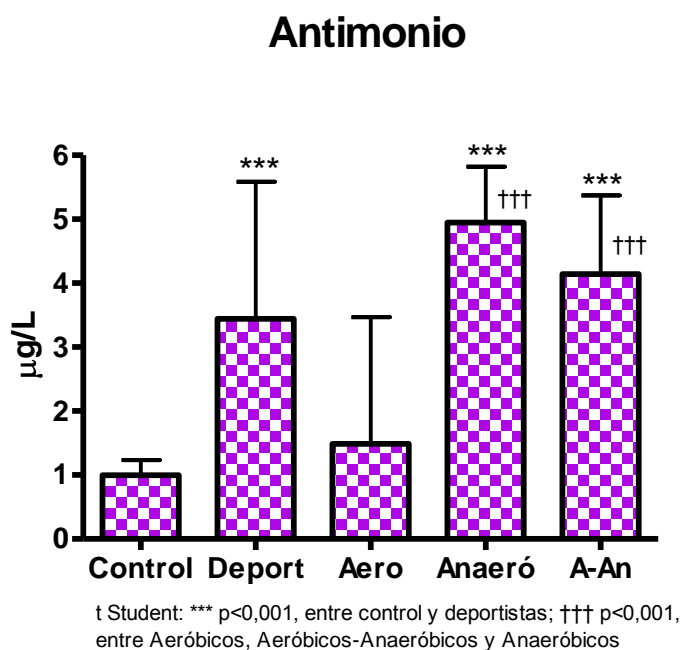
El rubidio se encuentra en todas las plantas, líquidos y tejidos biológicos en cantidades muy variables.

La absorción de rubidio en el tracto intestinal es elevada. El rubidio tiene un comportamiento en el organismo similar al potasio en su transporte, distribución y excreción. El rubidio sigue la distribución intracelular del potasio y actúa como sustituto y a veces como antagonista de éste, compite con el potasio en los procesos de transporte de membrana, lo desplaza en varios tipos de células, entre ellas las células musculares y los hematíes y es antagonista del potasio en procesos bioquímicos. Inhibe algunas enzimas dependientes de potasio, aunque, a su vez puede activar otras. El rubidio también interviene en mecanismos neurofisiológicos del corazón y del cerebro y antagoniza los efectos tóxicos del litio (Néve, 1990).

En nuestro estudio, como pasó con el cesio (figura 26), el rubidio se encontró en mayores concentraciones en los deportistas que utilizaban el sistema anaeróbico en su desempeño físico.

Esto podría ser debido a que las mayores cantidades de rubidio en el organismo están en el tejido muscular, que tiene una especial afinidad por los metales alcalinos, como el cesio, el rubidio y el potasio, es quizás por esto que los niveles más altos en nuestro estudio se encuentran en los deportistas con mas masa muscular y en menor cuantía en los que menor volumen muscular presentan (figura 27).

Figura 28. Concentraciones en suero de antimonio en los distintos grupos del estudio.



La exposición de los humanos al antimonio puede tener lugar por medio de la respiración, del agua potable y de la comida que lo contenga, pero también por contacto cutáneo con tierra, agua y otras sustancias que lo tengan.

En nuestro estudio, figura 28, el antimonio presentaba una distribución similar a la que ocurría en el caso del cesio y del rubidio entre los deportistas. Pero en el caso de éste y contrariamente a lo que pasaba con el cesio, en los aeróbicos se encontraba en la orina una menor eliminación del mismo en los deportistas respecto al grupo control (Lerena, 2011). Lo que reforzaría la idea de una posible adaptación en los deportistas con un alto grado de entrenamiento y que no estaría muy relacionada con la eliminación renal y que en el momento actual no podemos entender el significado de esta adaptación.

## 4.2. Efectos de una Prueba Aguda, en tapiz rodante, hasta la extenuación en un grupo de Atletas de resistencia de Alto Nivel.

En este apartado valoramos los efectos que tuvo la realización de una prueba de esfuerzo hasta la extenuación, en tapiz rodante, en 21 atletas de alto nivel regional y nacional en especialidades de fondo y medio fondo. Se pretende ver cuáles son las modificaciones que sufren los elementos estudiados como consecuencias de una actividad física aguda de máxima intensidad.

Tabla 33. Datos ergoespirométricos más representativos de los atletas, obtenidos en la prueba aguda máxima.

ATLETAS (n=21)	
<b>VO<sub>2max</sub> relativo (mL/min/kg)</b>	65,95±8,29
<b>VO<sub>2max</sub> absoluto (L/min)</b>	4,22±0,62
<b>VCO<sub>2max</sub> absoluto (L/min)</b>	4,35±0,68
<b>R<sub>max</sub> (VO<sub>2</sub>/VCO<sub>2</sub>)</b>	0,97±0,10
<b>VE<sub>max</sub>(L/min)</b>	140,75±13,12
<b>FC<sub>max</sub>(lat/min)</b>	187,10±21,85
<b>Velocidad máxima (km/h)</b>	20,79±1,19

VO<sub>2max</sub>(consumo máximo de oxígeno); VCO<sub>2max</sub> (volumen de dióxido de carbono); R<sub>max</sub>(cociente ventilatorio); VE(volumen espirado); FC(frecuencia cardíaca)

### 4.2.1. Parámetros para evaluar el grado de hemoconcentración producida durante la prueba.

Uno de los parámetros que más puede influir en los resultados obtenidos en sangre tras la realización de un esfuerzo agudo es la hemoconcentración que se produce como consecuencia, sobre todo, de la pérdida de líquidos por el sudor y por la redistribución del agua corporal. Por ello, si no tenemos en cuenta estos cambios los resultados pueden ser erróneos y no reflejar exactamente lo que está siendo debido al esfuerzo exclusivamente.

Para ello nosotros hemos determinado parámetros como el peso total, la concentración de hemoglobina en sangre y el hematocrito antes y después de la prueba para hacer las correcciones apropiadas que nos permitan eliminar los fenómenos de hemoconcentración que se produzcan tras la misma.

Tabla 34. Peso Corporal Total, Hemoglobina y Hematocrito, antes de la realización de la prueba y al final de la misma.

	ATLETAS (n=21)		
	ANTES	DESPUÉS	PÉRDIDA
<b>Peso (kg)</b>	65,05±7,11	64,09±7,06***	-9,30±5,17%
<b>Hematocrito (%)</b>	43,71±4,19	44,76±6,19 ***	+10,51±3,88%
<b>Hemoglobina (g/dL)</b>	14,57±1,39	14,92±2,07 ***	+3,5±1,29%

T-Student (\*\*p<0,001)

En la tabla 33, podemos observar cómo tras la prueba se produjo una disminución muy significativa ( $p<0,001$ ), de un 9,39%, del peso total de los atletas y un aumento de la concentración de Hemoglobina en sangre y del Hematocrito, también muy significativo. Todo ello refleja una hemoconcentración en la prueba que hay que tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

## 4.2.2. Elementos minerales en suero

### 4.2.2.1. Macroelementos

Los macroelementos mostrados en la tabla 35, en relación al efecto agudo del ejercicio físico en atletas de alto nivel de entrenamiento, el magnesio y fósforo (con y sin corrección para hemoconcentración), ven aumentadas sus concentraciones en suero, éste último muy significativamente, al finalizar la ergoespirometría máxima, cuando no se hace corrección para hemoconcentración y en ambos casos cuando se hace la corrección.

Tabla 35. Concentraciones séricas de los macroelementos esenciales Mg y P sin corrección y corregidos para hemoconcentración, expresados en mg/L en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba ergométrica aguda máxima.

	ATLETAS (n=21)			
	Sin corrección para hemoconcentración		Con corrección para hemoconcentración	
	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
<b>Mg (mg/L)</b>	16,89±25,75	16,09±19,68*	16,89±25,75	14,77±20,51***
<b>P (mg/L)</b>	41,19±70,92	35,19±63,89***	41,19±70,92	32,39±66,76***

Test de Wilcoxon (\*p<0,05; \*\*\*p<0,001).

#### 4.2.2.2. Elementos traza con esencialidad probada

Tabla 36. Concentraciones séricas de los elementos traza esenciales sin corregir Co, Cr, Cu, Mn, Mo, Ni, Se, Zn y corregidos, expresados en µg/L en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba ergométrica aguda máxima.

	ATLETAS (n=21)			
	Sin corrección para hemoconcentración		Con corrección para hemoconcentración	
	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
<b>Co (µg/L)</b>	0,752±0,252	0,716±0,139	0,752±0,252	0,655±0,124*
<b>Cr (µg/L)</b>	4,822±5,515	5,776±4,417	4,822±5,515	5,301±4,208
<b>Cu (µg/L)</b>	739,45±127,24	722,38±123,49	739,45±127,24	664,74±127,28**
<b>Mn (µg/L)</b>	3,501±2,403	3,766±1,576	3,501±2,403	3,443±1,492
<b>Mo (µg/L)</b>	0,419±0,147	0,479±0,154	0,419±0,147	0,443±0,155
<b>Ni (µg/L)</b>	3,883±3,455	3,654±1,795	3,883±3,455	3,346±1,690
<b>Se (µg/L)</b>	102,64±19,35	94,82±14,39*	102,64±19,35	87,28±15,82**
<b>Zn (µg/L)</b>	673,14±94,27	645,69±70,84	673,14±94,27	593,61±82,59**

Test de Wilcoxon (\*p<0,05; \*\*p<0,01).

En la tabla 36, donde presentamos las concentraciones séricas de los metales traza con esencialidad probada, sin corrección y con corrección, podemos observar como la realización de una prueba de estas condiciones llevó a una disminución en las concentraciones séricas de cobalto, cobre, selenio y zinc, que únicamente llegó a la significación estadística (p<0,05) en el caso del selenio cuando no se efectuó corrección. Llegando esta disminución a la significación estadística cuando se realiza la corrección: cobalto (p<0,05); cobre (p<0,01); selenio (p<0,01); zinc (p<0,01).

#### 4.2.2.3. Elementos traza con esencialidad no probada

En la tabla 37, vemos las concentraciones de los minerales con esencialidad no probada arsénico, boro, litio, estaño y vanadio. Estos metales se sabe que son importantes para el ser humano pero en el momento actual no se conoce bien cuál o cuáles son las funciones que desempeñan en el organismo.



Tabla 37. Concentraciones séricas de los elementos traza esenciales sin corregir As, B, Li, Sn, V y corregidos, expresados en µg/L en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba ergométrica aguda máxima.

<b>ATLETAS (n=21)</b>				
	Sin corrección para hemoconcentración		Con corrección para hemoconcentración	
	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
<b>As (µg/L)</b>	2,476±3,003	2,659±2,839	2,476±3,003	2,479±2,789
<b>B (µg/L)</b>	6,810±7,364	7,478±5,859	6,810±7,364	5,013±3,541
<b>Li (µg/L)</b>	1,101±0,656	1,371±0,997*	1,101±0,656	1,265±0,970
<b>Sn (µg/L)</b>	2,304±1,340	2,412±1,212	2,304±1,340	2,192±1,079
<b>V (µg/L)</b>	0,619±0,618	0,689±0,507	0,619±0,618	0,628±0,443

Test de Wilcoxon (\*p<0,05).

En esta tabla llama la atención, sobre todo, el aumento significativo (p<0,05) que se produce en la concentración de litio tras la prueba. Sin embargo, cuando se realiza la corrección para la hemoconcentración, esa significación desaparece.

#### 4.2.2.4. Elementos traza considerados tóxicos

En la tabla 38, podemos ver como las concentraciones séricas de los metales tóxicos estudiados, berilio (Be), cadmio (Cd) y plomo (Pb) tienden a disminuir tras la prueba ergométrica, tanto sin corregir como corregidos, aunque sin llegar la significación estadística.

Tabla 38. Concentraciones séricas de los elementos traza, considerados tóxicos para el ser humano, sin corregir Be, Cd, Pb y corregidos, expresados en µg/L, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba ergométrica aguda máxima.

<b>ATLETAS (n=21)</b>				
	Sin corrección para hemoconcentración		Con corrección para hemoconcentración	
	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
<b>Be (µg/L)</b>	0,093±0,152	0,082±0,033	0,093±0,152	0,076±0,032
<b>Cd (µg/L)</b>	0,147±0,178	0,093±0,045	0,147±0,178	0,085±0,045
<b>Pb (µg/L)</b>	2,080±2,759	1,810±1,275	2,080±2,759	1,678±1,231

#### 4.2.2.5. Otros elementos minerales traza

Tabla 39. Concentraciones séricas de los metales traza, Cs, Rb, Sb y Sr sin corregir y corregidos, expresados en  $\mu\text{g/L}$ , en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.

	ATLETAS (n=21)			
	Sin corrección para hemoconcentración		Con corrección para hemoconcentración	
	ANTES	DESPUÉS	ANTES	DESPUÉS
<b>Cs (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,817 $\pm$ 0,409	0,663 $\pm$ 0,403***	0,817 $\pm$ 0,409	0,618 $\pm$ 0,406***
<b>Rb (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	136,57 $\pm$ 30,86	137,32 $\pm$ 25,18	136,57 $\pm$ 30,86	125,83 $\pm$ 23,73
<b>Sb (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	0,273 $\pm$ 0,184	0,258 $\pm$ 0,197	0,273 $\pm$ 0,184	0,238 $\pm$ 0,186
<b>Sr (<math>\mu\text{g/L}</math>)</b>	28,34 $\pm$ 7,999	28,03 $\pm$ 9,611*	28,34 $\pm$ 7,999	25,64 $\pm$ 8,268**

Test de Wilcoxon (\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ).

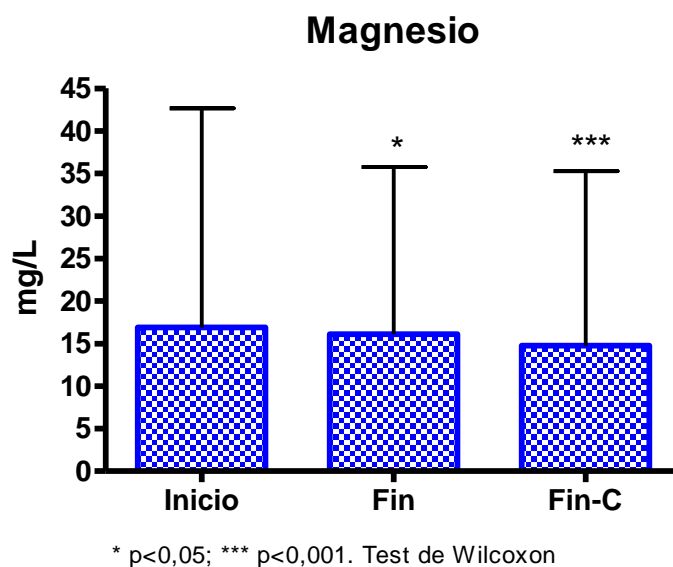
En la tabla 39 se pone de manifiesto un descenso significativo en las concentraciones en suero, tanto corregidos como sin corregir, del cesio y el estroncio. Nuevamente se puede observar cómo tras la corrección de las concentraciones en suero para la hemoconcentración la significación se hace mas manifiesta, sobre todo en el estroncio.

### 4.2.3. Discusión

#### 4.2.3.1. Macroelementos

En relación a las concentraciones séricas de magnesio, en nuestro estudio, se observa un descenso significativo ( $p < 0,05$ ) de dicho elemento tras finalizar la prueba de esfuerzo en los atletas que se hace muy significativa ( $p < 0,001$ ) cuando se realiza la corrección para la hemoconcentración. En estudios realizados en otro tipo de sujetos, no atletas de alto nivel, se observó que a corto plazo y contrariamente a lo que pasa en nuestro estudio, el ejercicio de alta intensidad aumenta las concentraciones de magnesio en plasma transitoriamente, volviendo a los valores basales al día siguiente, asociándose este aumento con la disminución del volumen plasmático (BohlyVolpe, 2002). Este aumento de las tasas plasmáticas de magnesio también se ha observado tras un ejercicio moderado de larga duración o tras un ejercicio anaeróbico, sugiriéndose el daño muscular como la causa de este aumento, en base a la observación de una mayor actividad sérica de la creatina quinasa (Meluduy cols., 2001).

Figura 29. Concentraciones en suero de magnesio sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



Sin embargo, y de forma similar a lo encontrado en nuestro trabajo, al estudiar los efectos de la práctica de ejercicio de resistencia de larga duración (maratón o esquí de fondo), se ha observado una disminución plasmática y sérica de las concentraciones de magnesio (BohlyVolpe, 2002; Buchmany cols., 1998; Kawabey cols., 1998). Independientemente de la naturaleza del efecto, el cambio en los niveles extracelulares de magnesio reflejan que el cuerpo responde al ejercicio físico redistribuyendo el magnesio hacia lugares en donde pueda haber una mayor necesidad metabólica por una mayor producción energética y por la necesidad de contrarrestar el estrés oxidativo (Nielsen y Lukaski, 2006).

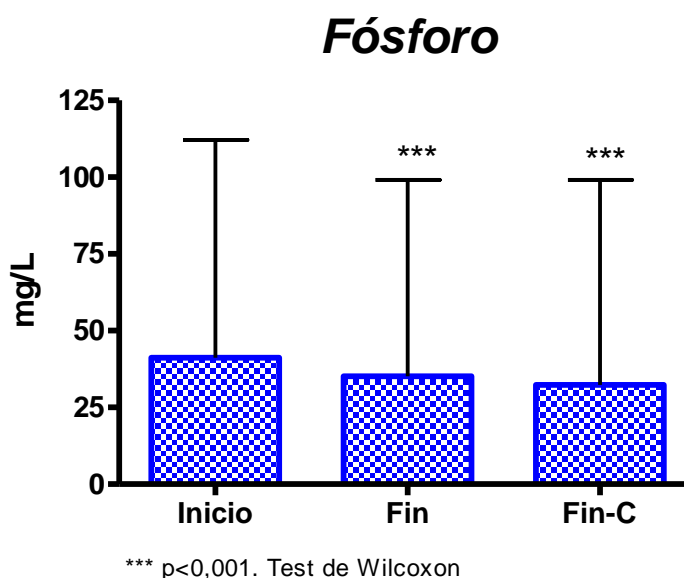
Diferentes estudios confirman que se produce un flujo de magnesio durante y después de la realización de ejercicio físico aeróbico siendo el más representativo el de Nielsen y Lukaski, (2006). Según estos autores, y como ya hemos comentado, el magnesio se distribuye desde el plasma hasta los adipocitos y la musculatura esquelética activa en el ejercicio.

El magnesio se moviliza desde el tejido óseo, muscular y adiposo para restaurar los niveles plasmáticos de magnesio previos al ejercicio.

La afirmación de que el ejercicio físico provoca un aumento de las necesidades de magnesio se basa en una mayor pérdida a través del sudor y la orina tras un ejercicio de corta duración y alta intensidad o tras el ejercicio de larga duración, así en el

estudio de Llerena (2011), en estos mismos sujetos, pero en orina, se encontró un descenso muy significativo de este elemento en la orina tras la prueba una vez corregidos los datos con la creatinina urinaria. Todo ello nos indica que las bajas concentraciones encontradas en suero en nuestro estudio serían debidos tanto a la pérdida por la orina como a las pérdidas por sudor. Estos datos unidos a las bajas concentraciones séricas encontradas en nuestros deportistas hacen pensar en la necesidad de una suplementación de magnesio tras la actividad física aguda, como se hace con otros elementos como el potasio.

Figura 30. Concentraciones en suero de fósforo sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



El fósforo en suero de nuestros deportistas, tanto con corrección como sin ella, sufrió como el magnesio, un descenso en sus concentraciones tras la prueba incremental máxima. Este descenso podría ser debido a una mayor pérdida del elemento por la orina. Así en el estudio de Llerena (2011), se observaba en estos deportistas un aumento significativo en su eliminación urinaria tras la prueba de esfuerzo máxima.

Como comentamos en la introducción el fósforo juega un importante papel en el metabolismo de los hidratos de carbono en los procesos de fosforilación. También es necesario para múltiples reacciones que requieren energía, pues es un componente básico en la producción de moléculas energéticas como el ATP, fosfato de creatina y fosfoenolpirúvico.

Parece ser que el suplemento con sales de fosfato incrementa los niveles de 2,3-DPG (difosfoglicerato) (Bremmery cols., 2002).

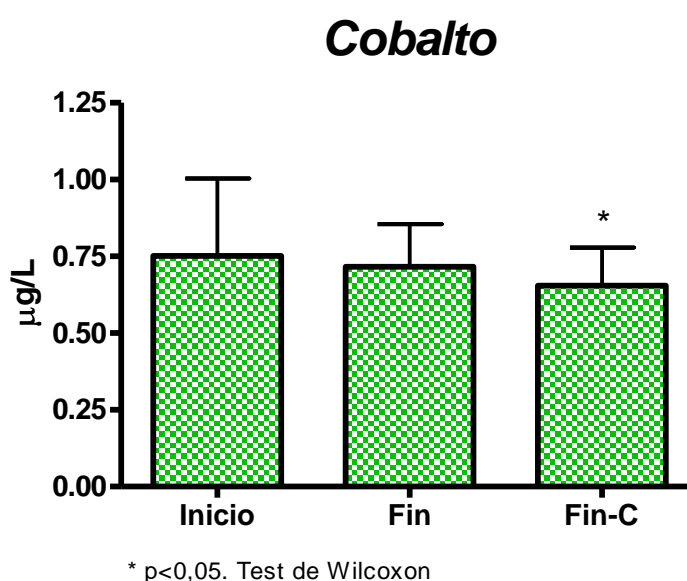
Por ello estos descensos séricos tras la prueba de esfuerzo, acompañados de una importante eliminación urinaria hacen que este elemento deba ser vigilado en los controles a deportistas de élite para tratar de evitar una posible deficiencia en el mismo.

#### 4.2.3.2. Elementos traza con esencialidad probada

En cuanto a los minerales traza esenciales sin hacer corrección se observa, en general, un descenso de sus concentraciones séricastras la prueba de esfuerzo aunque solo alcanzó la significación estadística en el caso del selenio ( $p < 0,05$ ).

Sin embargo, cuando efectuamos la corrección por la hemoconcentración observamos que el descenso visto en el selenio pasa a ser altamente significativo ( $p < 0,01$ ) y se observa descensos significativos en las concentraciones del cobalto ( $p < 0,05$ ), cobre ( $p < 0,01$ ) y zinc ( $p < 0,01$ ).

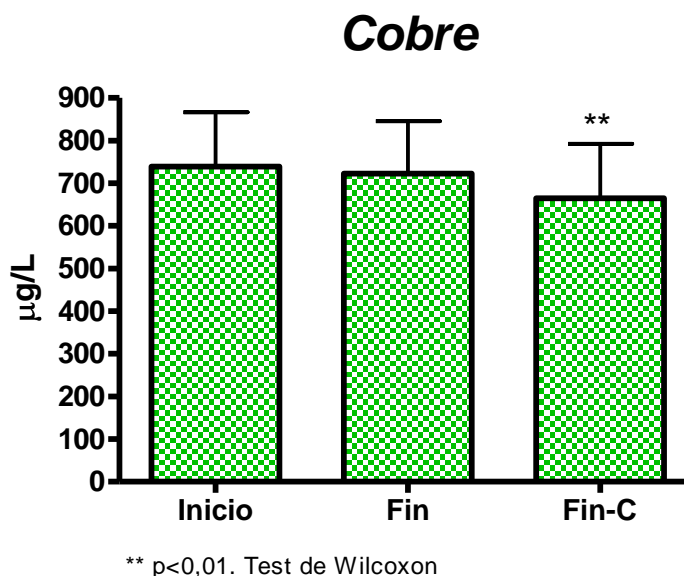
Figura 31. Concentraciones en suero de cobalto sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



En relación al cobre plasmático, nuestros resultados difieren de los obtenidos por otros autores, que encuentran un incremento significativo en las concentraciones plasmáticas de cobre tras una prueba de esfuerzo hasta la extenuación en cicloergómetro (Olha y cols., 1982) y después de un ejercicio en bicicleta a un 70-80% de su  $VO_{2max}$  (Ohno y cols., 1984). Anderson y cols. (1984) no encontraron ningún cambio en las concentraciones plasmáticas después de una carrera de 6 millas.

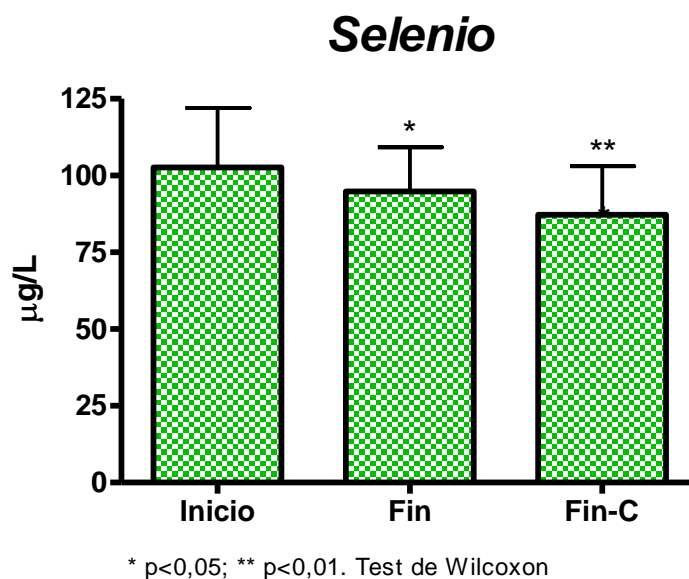
Ya en el trabajo realizado por Bordin y cols. 1993, en sujetos de ambos sexos a los que se le sometía a una prueba por encima de su umbral anaeróbico en tapiz rodante se observó un incremento en las concentraciones de zinc, contrario a lo encontrado en nuestro estudio, y un descenso de cobre, similar a lo encontrado en nuestro estudio.

Figura 32. Concentraciones en suero de cobre sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



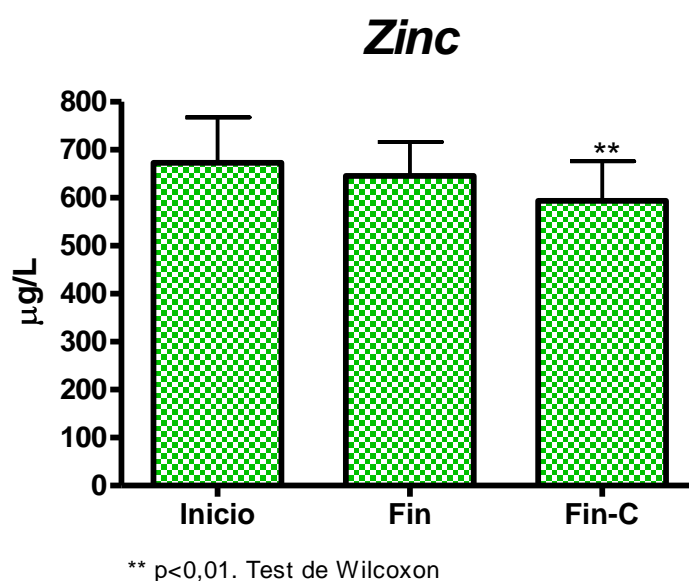
Se ha propuesto que cuando realizamos ejercicio físico de alta intensidad se produciría un intercambio de esos metales entre la sangre y diversos tejidos disminuyendo sus concentraciones séricas. Nuestros resultados estarían de acuerdo con esta teoría en relación a los descensos del cobalto, cobre, selenio y zinc (Singh y cols., 1990; Aruoma y cols., 1988).

Figura 33. Concentraciones en suero de selenio sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



Varios autores han sugerido, también, que la sudoración y la orina que se produce durante y después de la actividad física pueden ser la causa de las modificaciones en las concentraciones de zinc, cobre, hierro, cromo, selenio, potasio, magnesio, sodio y calcio. (Maughan, 1999; Cordova, 1998; Lukaski, 1995).

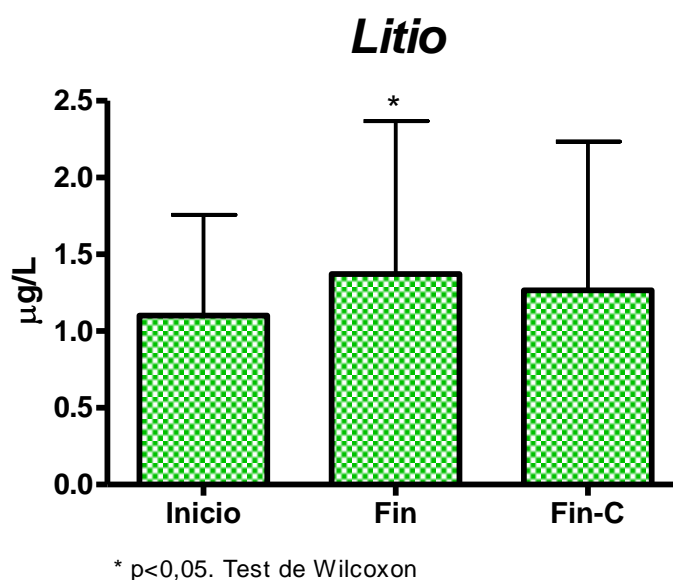
Figura 34. Concentraciones en suero de zinc sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



#### 4.2.3.3. Elementos traza con esencialidad no probada

En cuanto a los otros minerales con esencialidad no demostrada, únicamente encontramos un descenso significativo en sus valores en el caso del litio cuando no se efectúa la corrección. Pero cuando se realiza corrección esa significación desaparece, lo que indicaría que ese aumento encontrado sería debido a la hemoconcentración post-esfuerzo y no a un cambio real en las concentraciones de dicho elemento.

Figura 35. Concentraciones en suero de litio sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



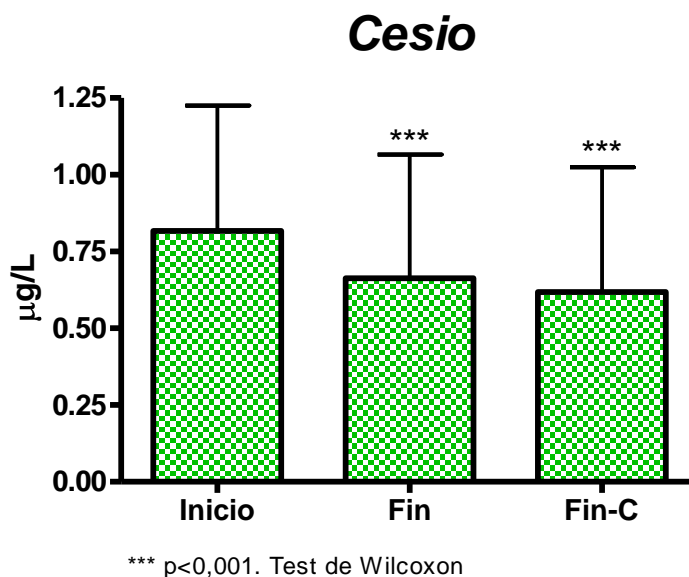
#### 4.2.3.4. Elementos traza considerados tóxicos

En los metales traza tóxicos se ve una tendencia a un leve descenso en sus concentraciones en suero, tanto con corrección como sin corrección lo que indicaría un posible efecto de eliminación de estos metales con el ejercicio agudo.



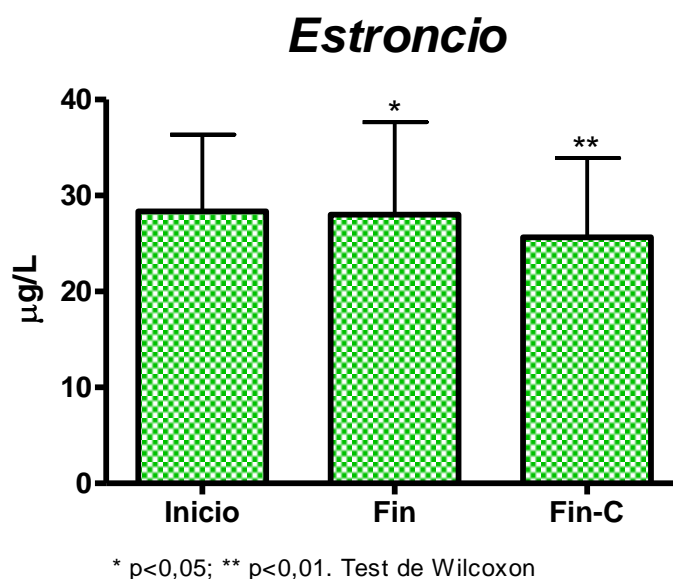
#### 4.2.3.5. Otros elementos minerales traza

Figura 36. Concentraciones en suero de cesio sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



Entre los otros minerales traza estudiados, llama la atención por una parte el descenso muy significativo de los valores del Cesio tras la prueba ( $p < 0,001$ ), tanto con corrección como sin ella. Este descenso puede ser debido al significativo incremento en la eliminación urinaria de este elemento descrita en estos sujetos en el trabajo de Llerena (2011). Este descenso sérico podría tener gran interés médico dado que las sales de cesio se han utilizado en los modelos animales para inducir arritmias cardíacas durante varias décadas (Lyon y Mayhew, 2003), por lo que pensamos que elevaciones en el mismo podrían estar relacionados con arritmias cardíacas que durante el esfuerzo podrían ser letales.

Figura 37. Concentraciones en suero de estroncio sin corrección y con corrección para hemoconcentración, en el grupo de atletas de alto nivel antes y después de la prueba de esfuerzo aguda máxima.



En cuanto al estroncio (figura 36), se observó un descenso significativo en suero tras la prueba ( $p < 0,05$ ), que se hizo altamente significativo cuando se hizo la corrección ( $p < 0,01$ ). El estroncio tiene un comportamiento en el organismo similar al del calcio (Christian y Feldman, 1970). El estroncio es un elemento que puede actuar en el organismo como sustituto del calcio, pudiendo llegar a interferir en las funciones de éste. En consecuencia el déficit de estroncio produce retraso del crecimiento y su exceso puede dar lugar a daño óseo (Neve, 1990). Por todo lo anterior, creemos que la elevación post-esfuerzo del mismo podría venir causada por una necesidad del organismo por este elemento para apoyar al calcio en sus funciones celulares.

### 4.3. Efectos de 6 meses de entrenamiento en atletas de resistencia, de alto nivel.

En este apartado veremos el efecto que la realización de 6 meses de entrenamiento continuado, y las competiciones correspondientes, tienen sobre los parámetros antropométricos, cardiorrespiratorios y sobre los elementos minerales estudiados.

#### 4.3.1. Antropometría

Tabla 40. Características antropométricas y composición corporal de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.

	ATLETAS (n=21)	
	INICIO	6 MESES
Talla (m)	1,77±0,05	1,77±0,05
Peso (kg)	64,68±7,24	64,85±7,63
Pliegue abdominal (mm)	10,64±3,41	8,88±2,43
Pliegue suprailíaco (mm)	6,88±1,47	6,31±1,92
Pliegue tricipital (mm)	6,71±2,26	6,55±1,86
Pliegue subescapular (mm)	8,57±1,92	8,21±1,66
Pliegue muslo (mm)	9,64±3,56	8,37±2,61
Pliegue pierna (mm)	6,84±2,34	7,65±2,14
Peso muscular (kg)	31,85±3,97	31,55±4,11
Peso óseo (kg)	11,76±1,01	11,87±1,17
Peso graso (kg)	5,48±1,15	5,17±0,90
% muscular	49,19±1,45	49,21±1,42
% óseo	18,28±1,47	11,86±1,17***
% graso	8,42±1,10	8,04±0,95

Test de Wilcoxon (\*\*\*) $p < 0,001$

En la tabla 40, se muestran los resultados obtenidos en la composición corporal de nuestros atletas al inicio y al final de 6 meses de entrenamiento de gran volumen y alta intensidad. En ella llama la atención que únicamente alcanzaron significación estadística los valores del porcentaje de peso óseo, que disminuyeron de forma muy significativa ( $p < 0,001$ ) tras el periodo de entrenamiento.

### 4.3.2. Parámetros cardiovasculares en Reposo

Tabla 41. Tensión Arterial Sistólica, Diastólica y Frecuencia Cardíaca en reposo de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.

	ATLETAS (n=21)	
	INICIO	6 MESES
T.A.Sistólica (mmHg)	130,71±6,90	135,32±18,10
T.A.Diastólica (mmHg)	87,62±6,77	83,26±13,07
FC reposo (lat/min)	53,76±11,92	49,79±8,68

En la tabla 41, donde se presentan los valores de parámetros cardiovasculares de los atletas en reposo, no observamos ningún cambio significativo en sus valores después de los seis meses de entrenamiento.

### 4.3.3. Parámetros cardiorrespiratorios tras prueba de esfuerzo.

Tabla 42. Consumo Máximo de Oxígeno ( $VO_{2máx}$ ) y la Frecuencia Cardíaca Máxima ( $FC_{máx}$ ) de los atletas, obtenidos al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.

	ATLETAS (n=21)	
	INICIO	6 MESES
$VO_{2máx}$ (mL/min/kg)	66,96±9,70	68,78±6,62
$FC_{máx}$ (lat./min)	192,71±7,61	187,10±21,85

Los parámetros de rendimiento máximo en la prueba de esfuerzo, presentados en la tabla, no presentaban cambios significativos en sus valores después del periodo de entrenamiento.

### 4.3.4. Elementos minerales en suero

A continuación se muestra el efecto que puede producir el entrenamiento planificado y estructurado de alto nivel de 6 meses de duración sobre la concentración de los distintos elementos minerales estudiados.

#### 4.3.4.1. Macrominerales

Tabla 43. Concentraciones en suero de los macrominerales esenciales Mg y P de los atletas obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.

	ATLETAS (n=21)	
	INICIO	6 MESES
Mg (mg/L)	15,92±20,01	16,40±21,56
P (mg/L)	35,84±61,18	35,22±68,16

En la tabla 43, mostramos las concentraciones de los macroelementos magnesio y fósforo antes y después de 6 meses de entrenamiento. Como podemos observar no se produjeron cambios estadísticamente significativos en ninguno de ellos después del periodo de entrenamiento.

#### 4.3.4.2. Minerales traza con esencialidad probada

Tabla 44. Concentraciones séricas de los elementos traza esenciales Co, Cr, Cu, Mn, Mo, Ni, Se y Zn de los atletas obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.

	ATLETAS (n=21)	
	INICIO	6 MESES
Co (µg/L)	0,728±0,136	0,698±0,109
Cr (µg/L)	5,653±4,171	2,508±6,977**
Cu (µg/L)	733,39±133,05	696,86±157,58
Mn (µg/L)	3,590±1,574	1,471±1,060**
Mo (µg/L)	0,599±0,626	0,768±1,194
Ni (µg/L)	4,274±3,207	1,924±2,433**
Se (µg/L)	96,03±13,79	92,77±15,66
Zn (µg/L)	683,95±143,74	873,81±207,76***

Test de Wilcoxon (\*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001)

En la tabla 44, se muestran los valores de los metales traza de esencialidad comprobada. En la misma se observa un descenso en la concentración sérica de los elementos cobalto, cromo, cobre, manganeso, níquel y selenio al final del periodo de entrenamiento, llegando a la significación estadística en el caso del cromo (p<0,01), manganeso (p<0,01) y níquel (p<0,01). Los elementos molibdeno y zinc sufrían un incremento en sus concentraciones al final del periodo de entrenamiento, muy significativo (p<0,001) en el caso del zinc.

#### 4.3.4.3. Minerales traza con esencialidad no probada

En la tabla 45 podemos observar como en la mayoría de metales estudiados se producía un descenso en los valores séricos de estos elementos al finalizar el periodo de 6 meses de entrenamiento llegando a la significación estadística ( $p < 0,01$ ) en el caso del estaño y vanadio.

Tabla 45. Concentraciones en suero de los elementos traza con esencialidad no probada As, B, Li, Sn, y V de los atletas obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.

ATLETAS (n=21)		
	INICIO	6 MESES
As ( $\mu\text{g/L}$ )	2,652 $\pm$ 2,935	1,902 $\pm$ 2,741
B ( $\mu\text{g/L}$ )	12,86 $\pm$ 26,92	10,77 $\pm$ 14,47
Li ( $\mu\text{g/L}$ )	1,287 $\pm$ 0,918	1,349 $\pm$ 0,818
Sn ( $\mu\text{g/L}$ )	2,309 $\pm$ 1,291	1,189 $\pm$ 3,344**
V ( $\mu\text{g/L}$ )	0,588 $\pm$ 0,508	0,166 $\pm$ 0,114**

Test de Wilcoxon (\*\* $p < 0,01$ ).

#### 4.3.4.4. Minerales TrazaTóxicos

En cuanto a los minerales traza tóxicos, se observa en la tabla 46 como hay una tendencia a la disminución es sus concentraciones en suero tras el periodo de entrenamiento aunque solo llegó a la significación estadística en el caso del plomo ( $p < 0,05$ ).

Tabla 46. Concentraciones séricasde los elementos traza tóxicos para el ser humano Be, Cd y Pb de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.

ATLETAS (n=21)		
	INICIO	6 MESES
Be ( $\mu\text{g/L}$ )	0,075 $\pm$ 0,035	0,079 $\pm$ 0,036
Cd ( $\mu\text{g/L}$ )	0,086 $\pm$ 0,044	0,081 $\pm$ 0,041
Pb ( $\mu\text{g/L}$ )	2,066 $\pm$ 2,422	0,797 $\pm$ 0,920*

Test de Wilcoxon (\* $p < 0,05$ ).

#### 4.3.4.5. Otros elementos traza de interés

En la tabla 47, donde se presentan los datos para otros metales de interés, llama la atención el muy significativo incremento ( $p < 0,001$ ) del antimonio tras el periodo de entrenamiento.

Tabla 47. Concentraciones séricas de los elementos traza Cs, Rb, Sb y Sr de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.

ATLETAS (n=21)		
	INICIO	6 MESES
Cs ( $\mu\text{g/L}$ )	0,656 $\pm$ 0,372	0,665 $\pm$ 0,362
Rb ( $\mu\text{g/L}$ )	141,27 $\pm$ 27,69	135,34 $\pm$ 17,95
Sb ( $\mu\text{g/L}$ )	0,291 $\pm$ 0,223	0,866 $\pm$ 0,225***
Sr ( $\mu\text{g/L}$ )	27,30 $\pm$ 9,147	28,09 $\pm$ 7,327

Test de Wilcoxon (\*\*\* $p < 0,001$ ).

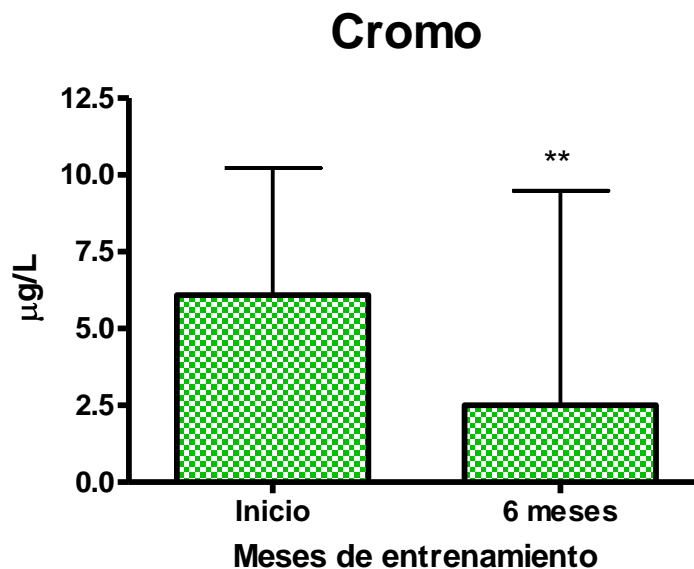
#### 4.3.5. Discusión

En este apartado donde se quiere valorar los efectos que un programa de entrenamiento de gran volumen y alta intensidad tiene sobre nuestro grupo de atletas se puede observar como los parámetros antropométricos no sufrieron modificaciones significativas después del periodo de entrenamiento excepto en el caso del porcentaje de peso óseo que disminuyó significativamente, esto pone de manifiesto el alto grado de entrenamiento que tienen estos deportistas.

Cuando el deportista llega al mayor grado de entrenamiento personal muy pocos son los cambios que se producen en sus funciones cardiorespiratorias o vasculares con el entrenamiento. El descenso en porcentaje de peso óseo puede ser la consecuencia de un aumento en los parámetros de reabsorción ósea, inducido por la alta intensidad del entrenamiento lo que podría conducir a las fracturas de estrés en estos deportistas, más frecuentes en esta fase de su preparación o puede ser consecuencia de tratar de mejorar la flexibilidad ósea e impedir las fracturas por exceso de entrenamiento. En todo caso podríamos descartar el primero de los supuestos pues si esto fuera así parámetros que se encuentran a altas concentraciones en el hueso deberían aparecer elevados, como por ejemplo el fósforo sérico. En este sentido y como muestra la figura, no hay un incremento del mismo al final del periodo de entrenamiento.

#### 4.3.5.1. Minerales traza con esencialidad probada

Figura 38. Concentraciones en suero de cromo de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.



\*\*  $p < 0,01$ ; test Wilcoxon

En cuanto a los metales traza esenciales, se encuentra un descenso altamente significativo ( $p < 0,01$ ) del cromo, este elemento como se comentó en la introducción juega un papel fundamental como centro del complejo de tolerancia a la glucosa (GTF), este complejo es fundamental para que la insulina pueda cumplir con sus funciones. Este GTF juega un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa, grasas y aminoácidos (Hernández y Sastre, 1999; Mertz, 1998) y como consecuencia del entrenamiento de alta intensidad y larga duración es previsible una gran utilización del mismo, por lo que una deficiencia de este factor sería muy negativa para el rendimiento de los deportistas. Se han referido deficiencias en la ingesta de este elemento entre los deportistas, lo que podría ser la causa de esta disminución (Lukaski y cols., 1999). Lo cierto es que es conocido que la suplementación con picolinato de cromo a los deportistas conlleva a una disminución de su peso graso y aumento de su peso muscular, ambos factores fundamentales en la mejora del rendimiento deportivo.

La U.S. Food and Nutrition Board ha propuesto como ingesta apropiada de cromo los 50–200 mg Cr/día para adultos (NRC, 1989). Sin embargo, la ingesta con la dieta, de este elemento, está lejos de la ideal (Anderson, 1993 y 1995, Anderson y Kozlovsky, 1985, Bunker y cols., 1984, Gibson y Scythes, 1982). El ejercicio aeróbico ha mostrado capacidad para alterar la excreción y distribución corporal del cromo (Anderson 1993 y

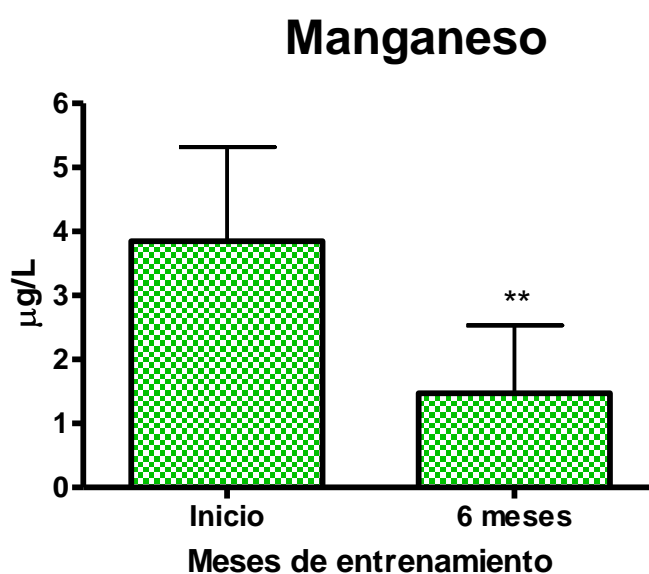


1995; Anderson y cols., 1982, 1984 and 1988, Vallerand y cols., 1984). Es posible que el mecanismo mediante el cual el ejercicio mejora la respuesta a la insulina esté relacionado con una alteración en el metabolismo del cromo. Así, un ejercicio aeróbico agudo incrementa las pérdidas urinarias de cromo (Anderson y cols., 1982, 1984 y 1988).

Clarkson y cols.(1991), indican que en la población general se ingiere poco cromo, ello hace pensar que los atletas puedan presentar déficit en este elemento. Además el ejercicio puede crear esta deficiencia debido a un incremento en su eliminación urinaria. Anderson y cols.(1991), indican que las pérdidas urinarias de cromo están correlacionadas con el estrés, esta eliminación fue menor cuando se estaba en fase de carga de hidratos de carbono y estaba correlacionada con el cortisol post prueba. Como los atletas estaban al final de su temporada, existiría un gran estrés que podría conducir a una mayor eliminación urinaria de cromo, que podría ser la causa del descenso en suero que se aprecia en nuestro estudio.

Las concentraciones encontradas en nuestro estudio indicarían la necesidad de suplementación de este elemento a lo largo de la temporada en los atletas para evitar este descenso en la fase final de su periodo de entrenamiento.

Figura 39. Concentraciones en suero de manganeso de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.



\*\*  $p < 0,01$ , test Wilcoxon

La principal función del manganeso está asociada a la actividad enzimática (como la superóxidodismutasa mitocondrial (SOD-2) o la arginasa) y con la metalotioneína (Brandi y cols., 2004).

Se ha observado que el ejercicio físico aumenta la actividad de la superóxidodismutasa (Mn-SOD) a nivel del miocardio (Yamashitay cols., 1999; Powersy cols., 1993). Esto es significativo porque la Mn-SOD es una enzima antioxidante localizada a nivel de la mitocondria que neutralizaría los radicales superóxido. Por ello se sugiere, la práctica de ejercicio físico y el consecuente aumento de la actividad de la Mn-SOD pueden inducir cardioprotección (Lee y cols., 2012; Bicer y cols., 2012; De Lisio y cols., 2011; Yamashitay cols., 1999; Powersy cols., 1993).

Hasta ahora, los mecanismos de transporte de manganeso son parcialmente conocidos, sin embargo, se sabe que comparte algunos de los mecanismos de transporte de hierro (Rivera-Mancía y cols., 2011).

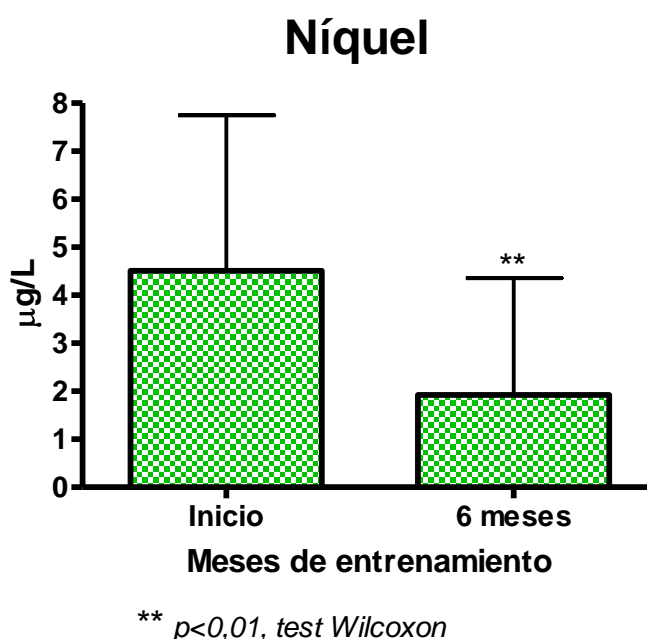
El descenso en las concentraciones séricas de manganeso podrían ser debidas a una menor absorción intestinal del mismo, debido probablemente a un incremento en la ingestión de hierro, único suplemento que se les permitió tomar a los atletas durante el estudio, este aumento llevaría a una saturación de los transportadores del hierro que son los mismos que para el manganeso e impediría una correcta absorción del mismo. Este descenso también podría ser debido a una mayor utilización del manganeso para la formación de la Mn-SOD mitocondrial necesaria para poderse defender el deportista de los radicales libres que se formarían como consecuencia de las grandes cargas de entrenamiento que tendría que tolerar.

Por todo lo anteriormente comentado una disminución de manganeso en la sangre de nuestros atletas podría conducirles a alteraciones de gran trascendencia en su rendimiento deportivo e incluso en su salud por las posibles deficiencias en enzimas como la Mn-SOD. Esto nos haría pensar en una posible suplementación de este elemento en la nutrición de nuestros atletas para evitar grandes déficits al final de su periodo de entrenamiento.

Como se comento en la introducción la deficiencia en níquel afecta en gran medida al metabolismo y, más concretamente, a determinadas enzimas implicadas en la

glucólisis, el ciclo del citrato y el metabolismo de los aminoácidos. Este oligoelemento estimula la secreción de glucagón. El níquel también ejerce control sobre los niveles tisulares de fosfolípidos, triglicéridos, urea, glucosa, glucógeno y ATP (Gil, 2010) y ello puede ser de gran importancia para los deportistas.

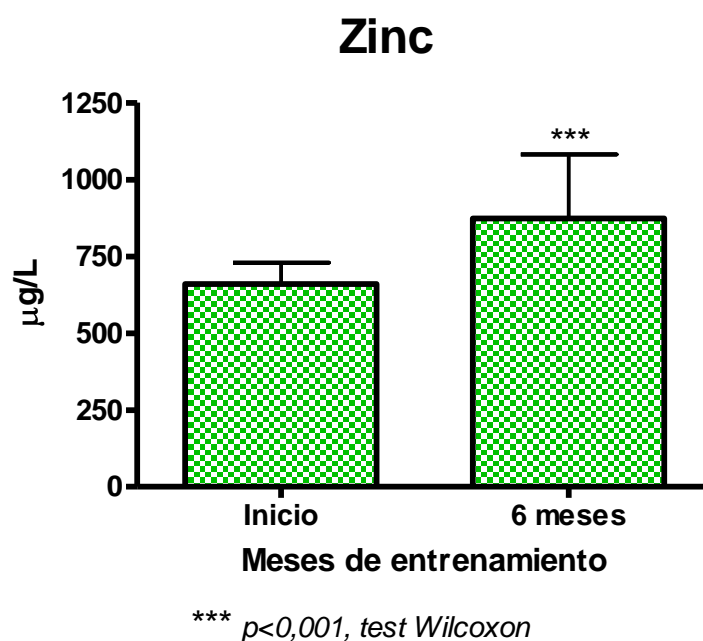
Figura 40. Concentraciones en suero de níquel de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.



La deficiencia de níquel no suele darse en humanos (Sunderman, 2004), debido a que la dieta contiene generalmente una cantidad suficiente de níquel. Sin embargo, se ha establecido que una deficiente ingesta podría generar disfunciones en el metabolismo de las grasas (Ankey cols., 1995). Por tanto, y como sucedía con el manganeso, la muy significativa disminución de este elemento podría ser de gran trascendencia para el rendimiento del deportista ya que vería disminuida la absorción intestinal de hierro, podría producirse un mal control en la síntesis de ATP y otras moléculas de gran trascendencia para la actividad física.

Por su parte, el zinc forma parte de más de 70 enzimas involucradas en diversas funciones del metabolismo celular, incluyendo el metabolismo de lípidos, proteínas e hidratos de carbono (Jomova y Valko, 2011). El zinc está distribuido en todos los órganos, fluidos y secreciones del cuerpo humano. La mayor proporción de zinc corporal se encuentra en el músculo esquelético (50-60%) y en el hueso (25-30%).

Figura 41. Concentraciones en suero de zinc de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.



Es esencial para crecimiento, desarrollo y reproducción (Kabatay cols.,2007). El zinc cumple funciones antioxidantes a través de dos mecanismos diferentes: 1) la protección de los grupos sulfhidrilos de las proteínas contra el ataque de los radicales libres y 2) evitar procesos redox a través de su papel antagonista de metales activos en reacciones de oxidación-reducción, como el hierro y el cobre (Bray y Bettger, 1990). Así, una deficiencia de zinc ha sido asociada con un incremento de los niveles de daño oxidativo que incluyen oxidación de lípidos, proteínas y ADN (Prasad, 2009). El zinc lleva a cabo su función antioxidante gracias a que inhibe la NADPH oxidasa, induce metalotioneínas y forma parte de la Cu,Zn-SOD enzima de gran importancia en la defensa frente al anión superóxido producido con la actividad física. Además, lleva a cabo una importante función antiinflamatoria gracias a la reducción de la producción de citocinas (Prasad, 2008).

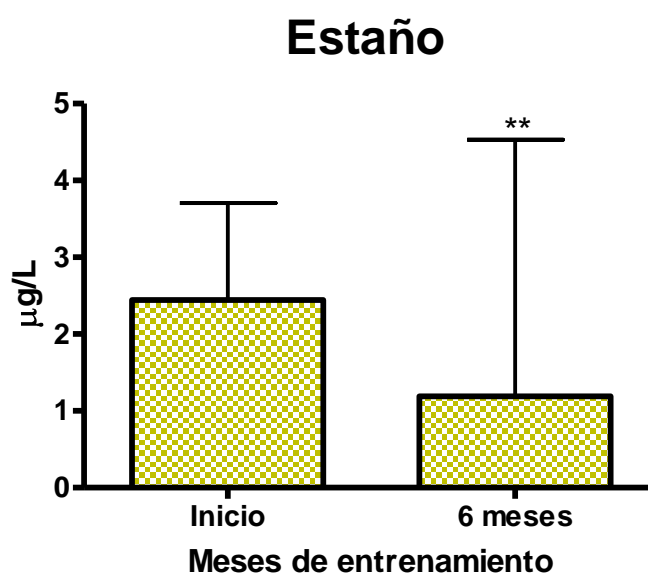
Desde que el estrés oxidativo y la inflamación crónica juegan un papel importante en la etiología de varias enfermedades crónicas, entre las que se incluyen la arterioesclerosis, el cáncer, trastornos neurológicos y enfermedades autoinmunes, se hace necesaria la suplementación con zinc, a la vez que va en aumento el número de estudios que tratan de explorar aspectos relacionados con la deficiencia de zinc (Jomova y Valko, 2011).

El aumento muy significativo del zinc sérico en nuestros atletas en el final de la temporada podría ser debido a una mayor eliminación desde sus reservas óseas, pues como ya comentamos anteriormente el porcentaje de peso óseo disminuyó de forma, también muy significativa al final del periodo de entrenamiento. Este incremento en el elemento en plasma hace que exista una mayor disponibilidad del mismo y asegurar, en una fase tan importante de su actividad, el final de la temporada deportiva, todas las funciones que dependen de su presencia. Otro de los factores que podrían conducir a un incremento en los niveles de suero de Zn sería la presencia de mayores niveles de rbdmiolisis relacionados con fatiga propia de este periodo donde las competiciones son más frecuentes. Una mayor concentración sérica de la Cu-Zn-SOD podría ser, también, la causa de esta elevación. Sin embargo, la no existencia de un incremento paralelo en suero de la concentración de cobre nos lleva a pensar que esta no sea la causa de este incremento de zinc.

#### 4.3.5.2. Minerales traza con esencialidad no probada

En cuanto a los minerales traza con esencialidad no probada arsénico, boro, estaño, litio y vanadio, se observa una disminución en sus valores séricos al final del periodo de entrenamiento en todos los elementos estudiados salvo el litio que no sufre modificaciones. De esos descensos alcanzan una alta significación estadística ( $p < 0,01$ ) el estaño y el vanadio.

Figura 42. Concentraciones en suero de estaño de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.



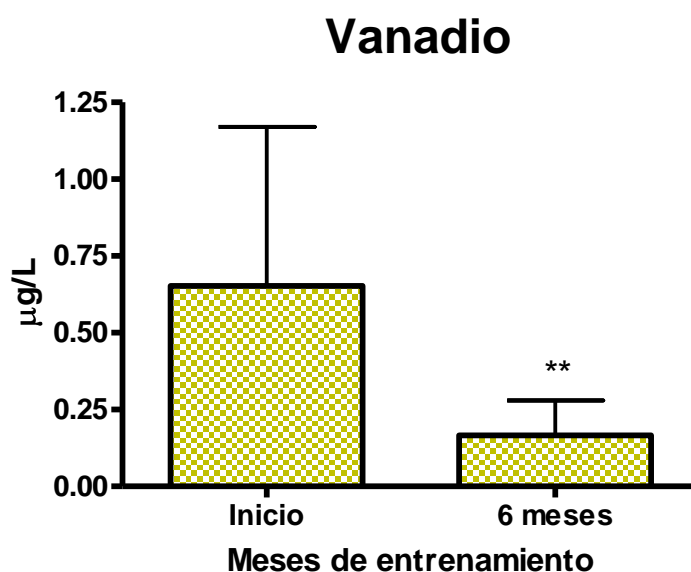
\*\*  $p < 0,01$ , test Wilcoxon

El estaño debido a su alto potencial de oxidación-reducción puede jugar un papel importante en los sistemas biológicos en los que participan enzimas. Por ello, la mayoría de los compuestos organoestánicos son tóxicos porque se combinan con enzimas y las desactivan.

Algunos organoestánicos pueden causar edema en el cerebro y en el sistema nervioso central. Muchos destruyen la mielina y las proteínas que recubren las fibras nerviosas (Saxena, 1987).

Por ello, el altamente significativo descenso en suero de este elemento podría constituir una adaptación del organismo para evitar una acción negativa de este elemento en el deportista que está sometido, en esta fase de su temporada, a un elevado estrés oxidativo. Los descensos de Sn impediría una situación de mayor nivel de alteración en los potenciales de óxido-reducción en las células del deportista y evitaría un mayor estrés oxidativo y con ello un menor rendimiento deportivo y un menor número de lesiones en los atletas.

Figura 43. Concentraciones en suero de vanadio de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.



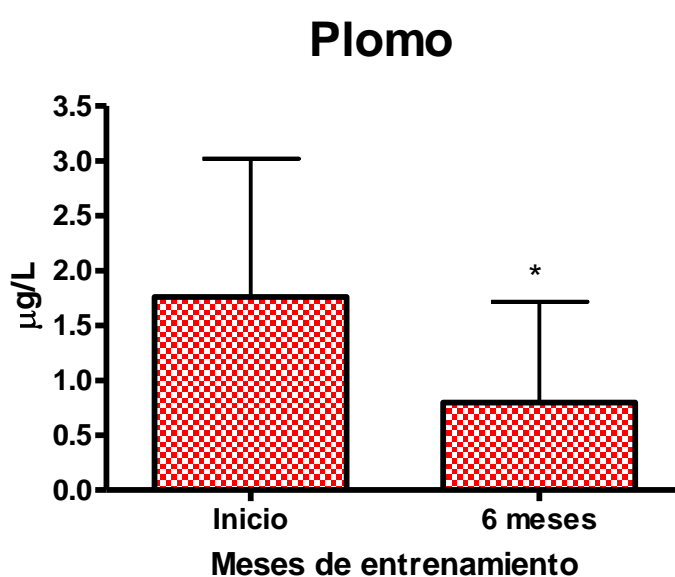
\*\*  $p < 0,01$ , test Wilcoxon

Aunque la deficiencia de vanadio no se ha detectado en seres humanos, si el vanadio tiene un efecto similar al de la insulina, su deficiencia podría afectar al metabolismo de la glucosa (Williams, 2005). En nuestros atletas el descenso de los valores de vanadio fueron acompañados de unos niveles de Insulina en suero en el rango de la normalidad (Barrientos, 2012), por tanto este descenso en el vanadio no tendría

consecuencias negativas sobre el metabolismo de la glucosa o los aminoácidos. Pero creemos que habría que hacer estudios para saber si existe una posible correlación entre los valores de insulina y el vanadio. Esto nos podría demostrar la posible relación, si es que en realidad existe, entre el metabolismo de la glucosa y este elemento.

#### 4.3.5.3. Minerales Traza Tóxicos

Figura 44. Concentraciones en suero de plomo de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.



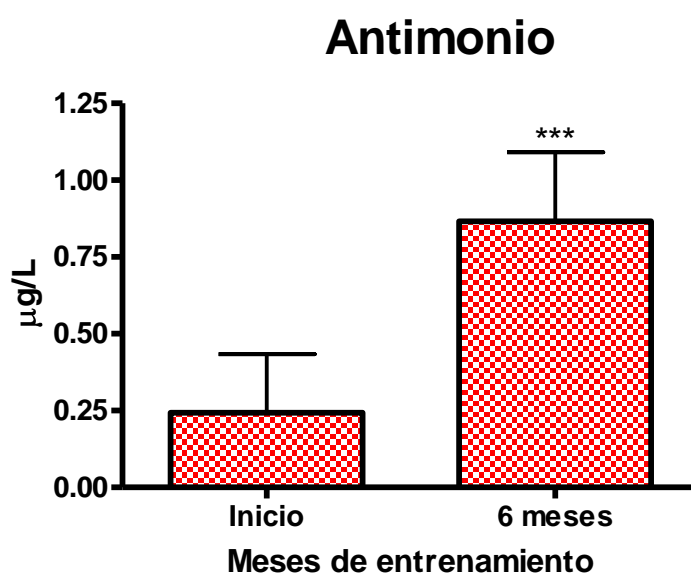
\*  $p < 0,05$ , test Wilcoxon

En cuanto a los elementos traza tóxicos, encontramos una disminución en las concentraciones de plomo en suero al final del periodo de entrenamiento ( $p < 0,05$ ). La concentración urinaria de estos elementos en los mismos sujetos fue mayor después de 6 meses de entrenamiento (Llerena y cols., 2012) por lo que la disminución de plomo podría ser debida a un aumento en la eliminación urinaria del mismo como consecuencia de una adaptación al entrenamiento como ya indicaban Rodríguez Tuya y cols. (1996). Entendemos que esta adaptación tiene gran interés en cuanto que la actividad física de larga duración podría evitar el acúmulo de estos metales en el organismo de los sujetos que realizan actividad física de forma continua y esto evitaría todas las patologías derivadas de dicho acúmulo en los distintos órganos de nuestro cuerpo. Esta adaptación sería de gran importancia para los ciudadanos de las grandes ciudades muy contaminadas por estos metales pesados pudiendo recomendar la

actividad física de larga duración y de una forma continuada para prevenir en estos ambientes las patologías derivadas de la acción del plomo.

#### 4.3.5.4. Otros elementos traza de interés

Figura 45. Concentraciones en suero de antimonio de los atletas, obtenidas al inicio y al final del periodo de 6 meses de entrenamiento.



\*\*\*  $p < 0,001$ , test Wilcoxon

En cuanto a otros elementos traza estudiados llama la atención la elevación ( $p < 0,001$ ) que sufren los niveles de antimonio al final del periodo de entrenamiento. Este incremento en sus valores al final del entrenamiento podría ser debido a un mayor consumo de agua por los deportistas en esta época estival donde se alcanzan grandes temperaturas y el cuerpo debe beber grandes cantidades de agua para mantener un estado de hidratación adecuado. No hemos encontrado ningún estudio en la bibliografía que nos hable del comportamiento de este elemento en relación a la actividad física por lo que se necesitarán más estudios para aclarar su posible papel en los deportistas, aunque los valores alcanzados por los deportistas no superan los niveles de normalidad.



## CONCLUSIONES

---

---

CONCLUSIONS



## 5. CONCLUSIONES

Se presentarán separadas las conclusiones obtenidas, para cada uno de los objetivos planteados en el estudio.

En relación al objetivo 1:

- 1.1. Los deportistas presentan concentraciones séricas más bajas de los elementos Mg, P y Se que el grupo control.
- 1.2. Los deportistas presentan concentraciones séricas más altas de los elementos Cr, Mn, Mo, Ni, Sn, V, Cs, Rb y Sb, que el grupo control.
- 1.3. Los metales traza tóxicos Be, Cd y Pb presentan concentraciones séricas más elevadas en los deportistas que en el grupo control.

En relación al objetivo 2:

- 2.1. Los diferentes tipos de actividad física condicionan las concentraciones séricas de elementos minerales traza.
- 2.2. Los deportistas que sufren las mayores variaciones en sus concentraciones séricas son los de las modalidades aeróbicas.

En relación al objetivo 3:

- 3.1. Cuando se realicen estudios sobre efectos a corto plazo en sangre, para que los resultados sean fiables se debe de realizar una corrección de las concentraciones en relación a la posible hemoconcentración producida durante la actividad.
- 3.2. Una actividad física aguda máxima produce una disminución en las concentraciones séricas de Mg, P, Co, Cu, Se, Zn, Cs y Sr.
- 3.3. Dadas estas disminuciones, se debe de controlar las concentraciones de estos elementos durante la temporada para detectar a tiempo un posible déficit.

En relación al objetivo 4:

- 4.1. Un programa de entrenamiento de 6 meses produce en atletas de fondo de alto nivel un descenso en las concentraciones séricas de Cr, Mn, Ni, Sn y V, lo que nos podría indicar una suplementación de los elementos esenciales durante el periodo de entrenamiento.
- 4.2. Un programa de entrenamiento de 6 meses produce un incremento en la concentración sérica de Zn y Sb en atletas de fondo de alto nivel.
- 4.3. Un programa de entrenamiento de 6 meses produce un descenso en la concentración sérica de Pb en atletas de fondo de alto nivel.

## CONCLUSIONS

We present separately the conclusions will be obtained for each of the objectives of the study.

In relation to the objective 1:

- 1.1. Athletes present lowest serum concentrations of Mg, P and Se than the control group.
- 1.2. Athletes present most high concentrations of Cr, Mn, Mo, Ni, Sn, V, Cs, Rb and Sb, than the control group.
- 1.3. Toxic trace metals serum concentrations of Be, Cd and Pb are higher in athletes than in the control group.

In relation to the objective 2:

- 2.1. Different types of physical activity determine serum concentrations of mineral elements trace.
- 2.2. Athletes who suffer greater variations in their serum concentrations are in the aerobic modalities.

In relation to the objective 3:

- 3.1. When performing studies on short-term effects in blood, so that the results are reliable it must be a correction of the concentrations in relation to the possible hemoconcentration produced during the activity.
- 3.2. A maximum acute physical activity produces a decrease in serum concentrations of Mg, P, Co, Cu, Zn, Cs and Sr.

- 3.3. Given these declines, you must monitor the concentrations of these elements during the season to detect a possible deficit.

In relation to the objective 4:

- 4.1. A training programme of 6 months produces a decrease in serum concentrations of Cr, Mn, Ni, Sn and V of high-level athletes which might indicate us a supplementation of essential elements during the training period.
- 4.2. A programme of training of 6 months produces an increase in the serum concentration of Zn and Sb of high-level athletes.
- 4.3. A programme of training of 6 months produces a decrease in serum concentration of Pb of high-level athletes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

---

**REFERENCES**





## 6. BIBLIOGRAFÍA

Abadía T (1989) Toxicidad por plomo. Determinación de la plumbemia: Valores de referencia en nuestro medio y estudio de su variación temporal. Tesis doctoral. Universidad de Zaragoza.

Abbaspour A, Baramakeh L (2005) Simultaneous determination of antimony and bismuth by beta-correction spectrophotometry and an artificial neural network algorithm; 65(3)692–99.

Abbott RD, Ando F, Masaki KH, et al (2003) Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *AmJ Cardiol*; 92:665–9.

Abdulla M, Bjorklund A, Mathur A, Wallenius K (1979) Zinc and Copper levels in whole blood and plasma from patients with squamous cell carcinomas of the head and neck. *J Surg Oncol*;12(2):107–13.

Abdulla M, Svensson S, Norden A, Öckerman PA (1981) The dietary intakes of trace elements in Sweden. En: Howell J McC, Gawthorne JM, White CL, eds. Trace element and metabolism in man and animals. Canberra: Australian Academy of Science; p.14–6.

Abernathy CO, Cantilli R, Du JT (1993) Essentiality versus toxicity: some considerations in the risk assessment of essential trace elements. *Hazard Assess Chem* 8: 81–113.

Abrahams PW (2005) Geophagy and the involution ingestion of soil. In: Selinus O, Alloway BJ, Centeno JA, Finkelman RB, Fuge R, Lindh U, Smelley P (eds) *Medical geology*. Elsevier, Amsterdam, pp 435–58.

Abumrad N, Schneider AJ, Steel D, Rogers LS (1981) Amino acid intolerance during prolonged total parental nutrition reversed by molybdate therapy. *Am Clin Nutr*;34(11):2551–9.

Afridi HI, Kazi TG, Kazi NG, Jamali MK, Arain MB, Sirajuddin, Baig JA, Kandhro GA, Wadhwa SK, Shah AQ (2010) Evaluation of cadmium, lead, nickel and zinc status in biological samples of smokers and non-smokers hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2010;24(1):34–3.

Anderson RA (1987) Chromium. In *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*, ed. W Mertz, pp. 225-44- Orlando, FL:Academic.

Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM (1992) Dietary chromium intake freely chosen diets, institutional diets and individual foods. *Biol. Trace Elem. Res.* 32:117-21.

Anderson RA, Bryden NA, Polansky MM, Deuster PA (1995) Acute exercise effects on urinary losses and serum concentrations of copper and zinc of moderately trained and untrained men consuming a controlled diet. *Analyst*; 120(3):867-0.

Anderson RA, Kozlovsky AS (1985) Chromium intake, absorption and excretion of subjects consuming self-selected diets. *Am. J. Clin. Nutr.* 41:571-7.

Anderson RA, Polansky MM and Bryden NA (1984) Strenuous running: Acute effects on chromium, copper, zinc, and selected variables in urine and serum of male runners. *Biol. Trace Elem. Res.* 6:327-36.

Andrási E, Igaz S, Szoboszlai N, Farkas E, Ajtony Z (1999) Several methods to determine heavy metals in human brain. *Spectrochim Acta, Part B* 54:819-25.

Anke M (2004) Essential and toxic effects of macro, trace and ultra elements in the nutrition of man. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M (eds) *Elements and their compounds in the environment*. 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, pp 343-67.

Anke M, Angelow L, Gleis M, Müller M, Illing H (1995) The biological importance of nickel in the food chain. *Fresenius J Anal Chem* 352:92-6.

Anke M, Gleis M (1994) Molybdenum. En: Selier H, Sigel A, Sigel H, eds. *Handbook on Metals in Clinical and Analytical Chemistry*. New York: Marcel Dekker; 1994. p.495-50.

Antinoro L (2002) Marvelous magnesium offers health benefits: From heart to bones. *Environmental Nutrition*;25(9):1-6.

Aresu G, Pascalis L, Pia G (1990) Behavior of blood copper, ceruloplasmin and procollagen III in acute myocardial infarction. *Minerva Cardioangiologica*; 38(4):141-50.

Armstrong TD Jr, Green GA (1997) Nutrition supplements: Science vs. hype. *Physician and Sportsmedicine*, 25(6), 77-92.

Arnaud J (1995) Détermination du cuivre et du zinc. En: Chappuis P, ed. *Techniques d'analyse des oligoéléments chez l'homme*. Paris: Editions Médicales Internationales; p.77-92.

Arquilla ER, Packer S, Tarmas W, Miyamoto S (1978). The effect of zinc on insulin metabolism. *Endocrinology*;103(4):1440-9.

Aruoma OI, Reilly T, MacLaren D, Halliwell B (1988) Iron, copper and zinc concentrations in human sweat and plasma; the effect of exercise. *Clin Chim Acta*;177(1):81-7.

Aschner JL, Aschner M (2005) Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Mol Aspects Med*;26(4–5):353–2.

Aschner M, Guilarte TR, Schneider JS, Zheng W (2007) Manganese: recent advances in understanding its transport and neurotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol*; 221(2):131–47.

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2002) Draft toxicological profile for several trace elements. U.S. Dept Health Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA.

ATSDR (2007) Toxicological profile for lead. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

ATSDR (2000) Toxicological profile for manganese. Atlanta, Georgia: US Department of Health and Human Services: Agency for Toxic Substances and Disease Registry.

Babor JA, Ibarz J (1970) Hierro, cobalto, níquel y grupo de cobalto. En: *Química general moderna*. Barcelona: Ed. Marín S.A.; p.798–20.

Banci L, Bertini I, Cantini F, Ciofi-Baffoni S (2010) Cellular copper distribution: a mechanistic systems biology approach. *Cell Mol Life Sci*; 67(15):2563–89.

Baran EJ (1995) *Química Bioinorgánica*. Ed. McGraw-Hill; p.3-11.

Barrow L, Tanner MS (1988) Copper distribution among serum proteins in paediatric liver disorders and malignancies. *Eur Clin Invest*;18(6):555–0.

Basun H, Forssell LG, Wetterberg L, Winblad B (1991) Metals and trace elements in plasma and cerebrospinal fluid in normal aging and Alzheimer's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect*; 3(4):231–58.

Bauersfeld M (1985) *Rapidity e la capacita motorie*. SDS, 1.

Berg JM (1986) Potential metal-binding domains in nucleic acid binding proteins. *Science*;232(4749):485–7.

Berman E (1980) *Toxic Metals and Their Analysis*. London: Heyden & Son.

Bermejo P, Capdevila N (1998) Estaño. En: Cocho JA, Escanero JF, González Buitrago JM, eds. *Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos*. Barcelona: Monografías de la SEQC; p.607–19.

Bernard A, Roels H, Thielemans N, Van Lierde M, Lauwerys R (1992) Assessment of the causality of the cadmium-protein relationship in the urine of the general population with reference to the Cadmibel study. *IARC Sci Publ*;118:341–6.

Bernard AM, Roels H, Cardenas A, Lauwerys R (1990) Assessment of urinary protein and transferrin as early markers of cadmium nephrotoxicity. *Br J Ind Med*; 47(8):559–65.

Berner YN, Shuler TR, Nielsen FH, Flombaum C, Farkouk SA, Shike M (1989) Selected ultratrace elements in total parenteral nutrition solutions. *Am J Clin Nutr*; 50(5):1079–83.

Betteger WJ, O'Dell BL (1993) Physiological roles of zinc in the plasma membrane of mammalian cells. *J Nutr Biochem*;4(4):194–207.

Blouin E, Vignon E (2008) Reflexions Rhumatologiques. TAP du n°106. Tome 12, Février.

Boggio V, Guillard JC, Moreau D, Durlach J & Keppling J (1986): Dietary magnesium intake among male athletes. *Magnesium Bull.* 8, 275.

Bohl CH, Volpe SL (2002) Magnesium and exercise. *Grit Rev Food Sci Nutr*; 42: 533-63.

Bohmer T, Roseth A, Holm H et al. (1990) Bioavailability of oral magnesium supplementation in female students evaluated from elimination of magnesium in 24-hour urine. *Magnesium and trace elements*; 9:272-78.

Bordin D, Sartorelli L, Bonanni G, Mastrogiacomo I, Scalco E (1993) High intensity physical exercise induced effects on plasma levels of copper and zinc. *Biol Trace Elem Res*;36(2):129-34.

Bourgois J, Claessens AL, Vrijens J, Philippaerts R, Van Renterfhem B, Thomis M, Janssens M, Loos R, Lefevre J (2000) Anthropometric characteristics of elite male junior rowers. *Sports Med* 2000;34:213-17.

Bowen HJM (1966) *Trace Elements in Biochemistry*. New York: Academic Press.

Braverman ER, Sohler A, Pfeiffer CC (1988) Cesium chloride: Preventive medicine for radioactive cesium exposure? *Med Hypotheses*;26(2):93–5.

Bremner K, Bubb WA, Kemp GJ, Trenell MI, Thompson CH (2002) The effect of phosphate loading on erythrocyte 2,3-bisphosphoglycerate level. *Clin Chim Acta*;323(1– 2):111–4.

Brewer GJ, Dick RD, Johnson V, Wang Y, Yuzbasiyan-Gurkan V, Kluin K, Fink JK, Aisen A (1994) Treatment of Wilson's disease with ammonium tetrathiomolybdate. I. Initial therapy in 17 neurologically affected patients. *Arch Neurol*;51(6):545–54.

Brooks GA & Mercier J (1994) Balance of carbohydrate and lipid utilization during exercise: The "crossover" concept. *Journal of Applied Physiology*, 76, 2253-61.

Brouns F (2001) *Necesidades nutricionales de los atletas*. 3ª ed. Barcelona: Eds Paidotribo; p.103.

Brown DD (1984) The role of stable complexes that repress and activate eukaryotic genes. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sc*;307(1132):297–9.

Bryce-Smith D. Stephens R. Lead or health (1980) A review of contemporary lead pollution and a commentary on the HM Government Working Party report Lead and earth. London: Conservation Society.

Buchet JP, Lauwerys R, Roels H, Bernard A, Bruaux P, Claeys F, Ducoffre G, de Plaen P, Staessen J, Amery A, Lijnen P, Thijs L, Rondia D, Sartor F, Saint Remy A, Nick L (1990) Renal effects of cadmium body burden of the general population. *Lancet*;336(8717):699–02.

Buchman AL, Keen C, Commisso J, Killip D, Ou CN, Rognerud CL, Dennis K, Dunn JK (1998) The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations. *J Am Coll Nutr*;17(2):124–7.

Bunker W, Lawson MD, Delves HT, Clayton BE (1984) The uptake and excretion of chromium by the elderly. *Am. J. Clin. Nutr.* 39:799-02.

Burton NC, Guilarte TR (2009) Manganese neurotoxicity: lessons learned from longitudinal studies in nonhuman primates. *Environ Health Perspect*;117(3):325–32.

Calderón J (2007) *Fisiología aplicada al deporte* (2ed). Madrid: Tebar.

Campbell WW, Anderson RA (1987) Effects of aerobic exercise and training on the trace minerals chromium, zinc and copper. *Sports Med*;4(1):9–18.

Canfield RL, Henderson CR Jr, Cory-Slechta DA, Cox C, Jusko TA and Lanphear BP (2003): Intellectual impairment in children with blood lead concentration below 10 µg per deciliter. *New Engl J Med*, 16: 1517-6.

Cannon JG, Evans WJ, Hughes VA, Meredith CN, Dinarello CA (1986) Physiological mechanisms contributing to increased interleukin-1 secretion. *J Appl Physiol*; 61(5):1869–74.

Cantone MC, de Bartolo D, Molho N, Pirola L, Gambarini G, Hansen C, Roth P, Werner E (1993) Response to a single oral test of molybdenum stable isotopes for absorption in humans. *Physiol Meas*;14(2):217–25.

Cardarelli NF ed (1985) Tin as a vital nutrient: implications in cancer prophylaxis and other physiological processes. Boca Raton, Florida: CRC Press.

Caroli S, Alimonti A, Coni E, Petrucci F, Senofonte O, and Violante N (1994) The assessment of reference values for elements in human biological tissues and fluids: a systematic review, *Crit. Rev. Anal. Chem.* 24(5&6), 363–98.

Carson BL, Ellis HV, McCann JL, eds (1986) *Toxicology and Biological Monitoring of metals in humans, including feasibility and need*. Chelsea, Michigan: Lewis Publishers.

Cartañà J, Arola LI (1992) Nickel-induced hyperglycaemia: the role of insulin and glucagon. *Toxicology* 71(1–2):181–92.

Casado M, Anawar HM, Garcia-Sánchez A, Santa Regina I (2008) Cadmium and zinc in polluted mining soils and uptake by plants (El Losar mine, Spain). *Int J Environ Pollut*;33(2–3):146–59.

Casoni I, Guglielmini C, Graziano L, Reali MG, Mazzotta D, Abbasciano V (1990) Changes of magnesium concentrations in endurance athletes. *Int J Sports Med*;11(3):234–7.

Castellano C, Pérez de Juan MA, Attie F (2004) *Electrocardiografía clínica*, pp. 9-18. Elsevier, España.

CDC (2010) National Report on Human Exposure to Environmental Chemicals. Chemicals in the Fourth Report, July Updated Tables.

Chaudhary DP, Sharma R, Bansal DD (2010) Implications of magnesium deficiency in type 2 diabetes: a review. *Biol Trace Elem Res* 134:119–29.

Chen MD, Lin WH, Lin PY, Wang JJ, Tsou CT (1991) Investigation on the relationships among blood zinc, copper insulin and thyroid hormones in non insulin dependent diabetes mellitus and obesity. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*;48(6):431–8.

Chen NSC, Tsai A, Duer IA (1973) Effects of chelating agents on chromium absorption in rats. *J. Nutr.* 103:1182-86.

Chen Q, Wang N (1990) Analysis of carcinogenic metals (As, Ni, Cd) in lung tissues of smokers with lung cancer. In: Tan Jian'an, Peterson PJ, Li Ribang, Wang W (eds) *Environmental life elements and health*. Sci Press, Beijing, pp 243–45.

Chen Z-S, Mutoh M, Sumizawa T, Furukawa T, Haraguchi M, Tani A, Akiyama S (1997) Reversal of heavymetals resistance in multidrug-resistant human KB carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Comm*236:586–90.

Chisolom Jr JJ (2001) The road to primary prevention of lead toxicity in children. *Pediatrics* 107:581–83.

Christian GD, Feldman FJ (1970) *Atomic Absorption Spectroscopy. Applications in Agriculture, Biology and Medicine*. New York: Wiley-Interscience.

Christian GDE, Knoblock EC, Purdy WC, Mertz WA (1963) A polarographic study of chromium insulin mitochondrial interaction. *Biochim. Biophys. Acta* 66: 420-3.

Claessens AL (1999) Talent detection and talent development: kinanthropometric issues. *Acta Kinesiologiae UniversitatisTartuensis*; 4:47–64.

Clancy SP, Clarkson PM, DeCheke ME, Nosaka K, Freederson PS, et al. (1994) Effects of chromium picolinate supplementation on body composition, strength, and urinary chromium loss in football players. *Int. J. Sports Nutr.* 4:142-53.

Clarkson PM (1991) Minerals: exercise performance and supplementation in athletes. *J Sports Sci*;9(Spec):91-16.

Cleggs MS, Ferrell F, Keen CL (1987) Hypertension-induced alterations in copper and zinc metabolism in Dahl rats. *Hypertension*;9(6):624-8.

Coates RJ, Weiss NS, Daling JR, Rettmer RL, Warnick GR (1989) Cancer risk in relation to serum copper levels. *Cancer Res*;49(15):4353-6.

Cohen HJ, Fridovich I, Rajagopalan KV (1971) Hepatic sulfite oxidase. A functional role for molybdenum. *J Biol Chem*;246(2):374-2.

Colditz GA, Manson JE, Stampfer MJ, Rosner B, Willett WC, Speizer FE (1992) Diet and risk of clinical diabetes in women. *Am J Clin Nutr*; 55:1018 -23.

Collins A (2004) The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. *Mol Biotechnol*;26(3):249-61.

Coni E, Alimonti A, Bocca A, La Torre F, Menghetti E, Miraglia E, Caroli S (1996) Speciation of trace elements in human milk by high performance liquid chromatography combined with inductively coupled plasma-mass spectrometry. *Trace Elem Electrolytes*;13(1):26-2.

Connor JR, Benkovic SA (1992) Iron regulation in the brain: histochemical, biochemical, and molecular considerations. *Ann Neuro*; 32(Sup):S51-S6.

Cordova A, Gimenez M, Escanero JF (1990) Effect of swimming to exhaustion, at low temperatures, on serum Zn, Cu, Mg and Ca in rats. *Physiol Behav*; 48(5):595-8.

Córdova A, Navas FJ (1998) Effect of training on zinc metabolism: changes in serum and sweat zinc concentrations in sportsmen. *Ann Nutr Metab*;42(5):274-82.

Cornelis R (1987) Sample handling of clinical specimens for ultratrace element analysis. *J Radioanal Nucl Ch*; 112(1) 141-50.

Cornelis R, De Kimpe J (1994) Elemental speciation in biological fluids. *J Anal Atom Spectrometry* 9:945-50.

Costill DL (1985) Practical problems in exercise physiology research. *Research Quarterly*, 56, 379-4.

Costill DL (1986) Inside running: Basics of sports physiology (p.178). Indianapolis: Benchmark Press.

Costill DL, Coyle EF, Fink WF, Lesmes GR & Witzmann FA (1979) Adaptations in skeletal muscle following strength training. *J Appl Physiol: Respiratory Environmental Exercise Physiology*, 46, 96-9.

Costill DL, Thomas R, Robergs RA, Pascoe DD, Lambert CP Barr SI & Fink WJ (1991) Adaptations to swimming training: Influence of training volume. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 23, 371-7.

Cousins RJ (1985) Absorption, transport and hepatic metabolism of copper and zinc: special reference to metallothionein and ceruloplasmin. *Physiol Rev*; 65(2):238-309.

Cupit M, Larsson O, de Meeûs C, Eduljee GH, Hutton M (2002) Assessment and management of risks arising from exposure to cadmium in fertilisers-II. *Sci Tot Environ*;291(1-3):189-06.

Czernichow S, Vergnaud AC, Galan P, Arnaud J, Favier A, Faure H, Huxley R, Dang HS y Pullat VR (1993) Normal concentration and excretion ratio of uranium in serum of normal individuals in India, *Health Phys*. 65(3), 303-05.

Dalal AK, Harding JD, Verdino RJ (2004) Acquired long QT syndrome and monomorphic ventricular tachycardia after alternative treatment with cesium chloride for brain cancer. *Mayo Clin Proc*;79(8):1065-9.

Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, Mayne V, Cartwright E (1972) Menke's kinky hair syndrome. An inherited defect in copper absorption with widespread effects. *Pediatrics*;50(2):188-01.

Davies NT, Hristic V, Flett AA (1977) Phytate rather fiber in bran as the major determinant of zinc availability to rats. *Nutr Rep Int*;15: 207-14.

Davis D (2007) Interpretación del ECG. Su dominio rápido y exacto, pp. 37-53. Ed. Médica Panamericana.

Dawson JB, Walker BE (1969) Direct determination of zinc in whole blood, plasma and urine by atomic absorption spectroscopy. *Clin Chim Acta*;26(3):465-75.

De Boeck M, Kirsch-Volders M, Lison D (2003) Cobalt and antimony: genotoxicity and carcinogenicity. *Mutat Res*;533(1-2):135-52.

Delves HT (1982) Some clinical aspects of trace elements. *Ann Clin Biochem*; 19(Pt 4):302-6.

Deuster P (1989) Magnesium in sports medicine. *J Am Coll Nutr*;8:462.

Deuster PA, Dolev E, Kyle SB, Anderson RA, Shoomaker EB (1987) Magnesium homeostasis during high-intensity anaerobic exercise in men. *J Appl Physiol*; 62: 545-50.



Deuster PA, Kyle SB, Singh A, Moser PB, Bernier LL, Yuyahiro JA, Schoomaker EB (1991) Exercise-induced changes in blood minerals, associated proteins and hormones in women athletes. *J Sports Med Phys Fitness*;31(4):552–60.

Dill DB and Costill DL (1974) Calculation of percentage changes in volumes of blood, plasma and red cells in dehydration. *J Appl Physiol* 2: 247-8.

Dinarello CA (1984) Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med*;311(22):1413–8.

Disilvestro RA, Hinchcliff KW, Blostein-Fujii A (2005) Sustained strenuous exercise in sled dogs depresses three blood copper enzyme activities. *Biol Trace Elem Res*; 105(1–3):87–6.

Dobson AW, Erikson KM, Aschner M (2004) Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci*;1012: 115–28.

Dorris J, Atieh BH, Gupta RC (2002) Cadmium uptake by radishes from soil contaminated with nickel–cadmium batteries: toxicity and safety considerations. *Toxicol Mech Methods*;12(4):265–76.

Dreosti IE (1995) Magnesium status and health. *Nutr Rev*; 53: S23-S7.

Dumont JE, Corvilain B, Contempre B (1994) The biochemistry of endemic cretinism: roles of iodine and selenium deficiency and goitrogens. *Mol Cell Endocrinol*; 100(1-2):163–6.

Duran M, Beemer FA, van de Heiden C, Korteland J, de Bree PK, Brink M, Wandman SK, Lombeck I (1987) Combined deficiency of sulfite oxidase and xanthine oxidase: a defect of molybdenum metabolism or transport? *J Inher Metab Dis*; 1(4):175–8.

Durlach J & Bara M (2000) *Le magnésium en biologie et en médecine*. Cachan, France: Eminter, 403pp.

Dybczyński R (1998) Reference materials and their role in quality assurance in inorganic trace analysis. In: Kabata-Pendias A, Szeke B (eds) *Quality problems in trace analysis in environmental studies*. 2nd ed. Wyd Edukacyjne Z. Dobkowska, Warszawa, pp 41–78 (in Polish).

Egan SK, Tao SS-H, Pennington JAT, Bolger PM (2002) U.S. food and drug administration's Total Diet Study: intake of nutritional and toxic elements, 1991–1996. *Food Add Contam* 19:103–25.

Elinder CG, Lind B, Kjellström T, Linnman L, Friberg L (1976) Cadmium in kidney cortex, liver, and pancreas from Swedish autopsies. Estimation of biological half time in kidney cortex, considering calorie intake and smoking habits. *Arch Environ Health*;31(6):292–02.

Elsner RJ, Spangler JG (2005) Neurotoxicity of inhaled manganese: public health danger in the shower? *Med Hypotheses*;65(3):607–16.

Ericson JE (2001) Enamel lead ion markers for prenatal exposure assessment. *Environ Res Section A*87:136–40.

Erikson KM, Aschner M (2003) Manganese neurotoxicity and glutamate-GABA interaction. *Neurochem Int*;43(4–5):475–80.

Ernst E (2002) Toxic heavy metals and undeclared drugs in Asian herbal medicines. *Trends Pharmacol Sci* 23:136–9.

Escanero JF (1992) Vanadio y Molibdeno: los dos extremos de la metaloproteínas. *Química Clínica*;11:119–6.

Escanero J (1998) Minerales: Elementos traza. En Cocho JA, Escanero JF, Gozález Buitrago JM. Elementos traza: Aspectos Bioquímicos, analíticos y clínicos. SEQC, 1: 11-4.

Esfarjani F, Laursen PB (2007) Manipulating high-intensity interval training: Effects on  $VO_{2max}$ , the lactate threshold and 3000 m running performance in moderately trained males. *J Sci Med Sport*. 10(1):27-5.

Evans GW (1989) The effect of chromium picolinate on insulin controlled parameters in humans. *Int. J. Biosoc. Med. Res.* 11: 163-80.

Evans GW, Johnson EC (1981) Effect of iron, vitamin B-6 and picolinic acid on zinc absorption in the rat. *J Nutr*;111(1):68–75.

Faller P, Hureau C (2009) Bioinorganic chemistry of copper and zinc ions coordinated to amyloid-beta peptide. *Dalton Trans*;21(7):1080–94.

Farber EM (1992) History of the treatment of psoriasis. *J Am Acad Dermatol*;27(4):640–5.

Farré R (2006) Minerales. En: Soriano JM (ed.) Nutrición básica humana. PUV. Valencia; 203-12.

Farré R, Pons I (1999) Calcio, fósforo y magnesio. En: Hernández M, Sastre A (eds.) Tratado de nutrición. Díaz de Santos. Madrid; 217-29.

Fawcett WJ, Haxby EJ, Male DA (1999) Magnesium: physiology and pharmacology. *Br J Anaesth* 83:302–20.

Feher J (2012) Quantitative Human Physiology An Introduction, Boston, 270-80.  
Fell GS, Lyon TDB (1994) Zinc. En: Herber RFM, Stoeppelern M, eds. Trace element analysis in biological specimens. Amsterdam: Elsevier Science BV;p.541–58.

Fernández A (2006) Consumo de oxígeno: concepto, bases fisiológicas y aplicaciones. En: López J, Fernández A (eds.) Fisiología del ejercicio. Editorial Médica Panamericana. Madrid; 405-15.

Fernández de León S, Ambel MP, Sánchez A, García-Monco RM, Cobos JG, Fajardo M (2004) Presencia de cadmio y plomo en sangre total, suero y plasma de cordón umbilical de la embarazada y su relación con el hábito fumador. *Prog Obstet Ginecol*;47(3):127-34.

Fernández MD, Mateos F (1998) Boro. En: Cocho JA, Escanero JF, González Buitrago JM, eds. Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Barcelona: Monografías de la SEQC; p.585–91.

Fine KD, Ana CAS, Porter JL et al. (1991) Intestinal absorption of magnesium from food and supplements. *J Clin Invest*; 88:396-02.

Finley JW, Penland JG, Pettit RE, Davis CD (2003) Dietary manganese intake and type of lipid do not affect clinical or neuropsychological measures in healthy young women. *J Nutr*;133(9):2849–56.

Fisher GL, Spitler LE, McNeill KL, Rosenblatt LS (1981) Serum copper and zinc levels in melanoma patients. *Cancer*;47(7):1838–44.

Fitsanakis VA, Au C, Erikson KM, Aschner M (2006) The effects of manganese on glutamate, dopamine and gamma-aminobutyric acid regulation. *Neurochem Int*; 48(6–7):426–33.

Flora SJS, Bhadauria S, Pant SC, Dhaked RK (2005) Arsenic induced blood and brain oxidative stress and its response to some thiol chelators in rats. *Life Sciences* 77:2324–37.

Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A (2005) Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson- Salvat; p.1261–4.

Floriańczyk B, Grzybowska L (2006) Concentration of metalloprotein and microelements in breast cancer. *Polish J Environ Stud* 15(2A):69–1.

Folsom AR, Hong CP (2006) Magnesium intake and reduced risk of colon cancer in a prospective study of women. *Am J Epidemiol*;163: 232–5.

Fox, EL et al. (1993) *The Physiological Basis for Exercise and Sport*. 5th ed. Madison: Brown & Benchmark.

Fox SI (2003) Regulación del metabolismo. En Fox SI (eds) Fisiología humana, 7ª ed. McGraw-Hill Interamericana; Madrid, 622-55.

French RJ, Jones PJ (1993) Role of vanadium in nutrition: metabolism, essentiality and dietary considerations. *Life Sci*; 52(4):339–46.

Fridovich I (1995) Superoxide radical and superoxide dismutases. *Annu Rev Biochem*; 64:97–112.

Friedman BJ, Freeland-Graves JH, Bales CW, Behmardi F, Shorey-Kutschke RL, Willis RA, Crosby JB, Trickett PC, Houston SD (1987) Manganese balance and clinical observations in young men fed a manganese-deficient diet. *J Nutr*;117(1):133–43.

Fu H, Boffetta P(1995) Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: a meta-analysis of published data. *Occup Environ Med*;52(2):73–1.

Fung TT, Manson JE, Solomon CG, Liu S, Willett WC, Hu FB (2003) The association between magnesium intake and fasting insulin concentration in healthy middle-aged women. *J Am Coll Nutr*; 22: 533– 8.

Gaeta A, Hider RC (2005) The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy. *Br J Pharmacol*;146(8):1041–59.

García I (2002) Introducción a la electrocardiografía clínica, pp. 19-32. Ariel Ciencias Médicas.

García JJ, Martínez-Ballarín E, Millán-Plano S, Allué JL, Albendea C, Fuentes L, Escanero JF (2005) Effects of trace elements on membrane fluidity. *J Trace Elem Med Biol*;19(1):19–2.

García JM, Navarro M, Ruiz JA (1996) Bases teóricas del entrenamiento deportivo. Principios y aplicaciones. Ed Gymnos.

Gibson RS (1990) Assessment of the status of calcium, phosphorous, and magnesium. En: *Principles of nutritional assessment*. Oxford University Press; 487-10.

Gielen M (1996) Tin-based antitumour drugs. *Coord Chem Rev*;151:41–1.

Gibson RS (1990) Assesment of trace-elements status. En: Gibson RS (ed.). *Principles of nutritional assessment*. Nueva York, Oxford University Press, 507-18.

Gil A (2004) Bases moleculares del desarrollo y del metabolism óseo. En: Díaz M, Gil A, Mataix J (eds). *Nutrición y salud ósea*. Instituto Omega 3 y Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas óseas. Madrid.

Gil A (2010) Tratado de Nutrición. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. Panamericana.

Gobe G, Crane D (2010) Mitochondria, reactive oxygen species and cadmium toxicity in the kidney. *Toxicol Lett*. 15;198(1):49-5.

Goldestein IM, Kaplan HB, Edelson HS, Weissmann G (1979) Ceruploplasmin. A scavenger of superoxide anion radicals. *J Biol Chem*;254(10):4040–5.

Golf SW (1993) Biochemistry of magnesium in man. In: Golf S, Dralle D, Vecchiet L, eds. Magnesium. London: John Libbey, Company; 31-1.

Golf SW, Böhmer D, Nowacki PE (1994) Is magnesium a limiting factor in competitive exercise? A summary of relevant scientific data. In: Golf S, Dralle D, Vecchiet L, eds. Magnesium 1993. London: John Libbey, Company; 209-19.

González Buitrago JM, González Rodríguez C (1998) Cadmio. En: Cocho JA, Escanero JF, González Buitrago JM, eds. Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Barcelona: Monografías de la SEQC; p.507-36.

González HA, Varo CN (1998) Arsénico. En: Cocho JA, Escanero JF, González Buitrago JM, eds. Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Barcelona: Monografías de la SEQC; p.507-26.

Goullé JP, Mahieu L, Castermant J, Neveu N, Bonneau L, Lainé G, Bouige D, Lacroix C (2005) Metal and metalloid multi-elementary ICP-MS validation in whole blood, plasma, urine and hair. Reference values. *Forensic Sci Int*;153(1):39-4.

Graham DG (1984) Catecholamine toxicity: a proposal for the molecular pathogenesis of manganese neurotoxicity and Parkinson's disease. *Neurotoxicology*; 5(1):83-6.

Green HJ, Jones S, Ball-Burnett M, Farrance B & Ranney D (1995) Adaptations in muscle metabolism to prolonged voluntary exercise and training. *J Appl Physiol*; 78, 138-5.

Gubler CJ, Lahey ME, Cartwright GE, Wintrobe MM (1953) Studies on copper metabolism IX. The transportation of copper in the blood. *J Clin Invest*; 32(5):405-14.

Gunshin H, Mackenzie B, Berger UV, Gunshin Y, Romero MF, Boron WF, Nussberger S, Gollan JL, Hediger MA (1997) Cloning and characterization of a mammalian proton-coupled metal-ion transporter. *Nature*;388(6641):482-8.

Guthrie BE, Robinson MF (1978) Zinc balance studies during wheat bran supplementation. *Fed Proc*;37: 254-8.

Guthrie BE, Wolf WR, Veillon C (1978) Background correction and related problems in the determination of chromium in urine and by graphite furnace atomic absorption spectrometry. *Anal. Chem.* 50:900-2.

Gutteridge JM (1981) Antioxidant activity of ceruloplasmin: Physiological and pathological perspectives. *Clin Lab Sci*;14:257.

Guyton AC, Hall JEH (2001) Tratado de fisiología médica, 10ª ed. McGraw-Hill Interamericana. Madrid; 1081-100.

Hahn CJ, Evans GW (1975) Absorption of trace elements in the zinc deficient rat. *Am. J. Physiol.* 228:1020-23.

Halsted JA, Smith JC, Irwin MI (1974) A conspectus of research of zinc requirements in man. *J Nutr*; 104(3):345–78.

Hambidge KM (1971) Chromium nutrition in the mother and the growing child. See Ref. 66a, pp. 169-74.

Hambidge KM, Casey CE, Krebs NF (1986) Zinc. En: Mertz W, ed. *Trace elements in Human and Animal Nutrition*. 5ª ed. Orlando, Florida: Academic Press.

Hamilton EI (1980) The need for trace elements analyses of biological materials in the environmental sciences. En: *Elemental Analysis of Biological Materials*. Internacional Atomic Energy Agency, Technical Report Series No. 197. Viena: IAEA.

Hansen JC (1996) Human health and diet in the Arctic. *Sci Total Environ* 186:135–2.

Harland BF, Harden-Williams BA (1994) Is vanadium of human nutritional importance yet? *J Am Diet Assoc*;94(8):891–4.

Harper HA, Rodwel VW, Mayes PA (1978) *Manual de Química Fisiológica*. 6ª ed. México:El Manual Moderno.

Harre D (1987) *Teoría del entrenamiento deportivo*. Ed. Stadium. Buenos Aires.

Harris DB, Harris RC, Wilson AM, Goodship A (1997) ATP loss with exercise in muscle fibres of the gluteus medius of the thoroughbred horse. *Res Vet Sci* 63(3):231-7.

Harrison HE (1984) Phosphorous. En: *Present knowledge in nutrition*. Fifth edition. The Nutrition Foundation Inc.

Hart EB, Steenbock H, Waddell J, Elvehjem CA (1928) Iron in nutrition VII. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat. *J Biol Chem*:77:797–12.

Hartwig A (1994) Role of DNA repair inhibition in lead- and cadmium-induced genotoxicity: a review. *Environ Health Perspect*; 102(Suppl 3):45–0.

Hasegawa A, Suzuki S, Matsumoto Y, Okubo T (1997) In vivo fatiguing contraction of rat diaphragm produces hydroxyl radicals. *Free Radic Biol Med*;22(1–2):349–4.

Hasumi M, Suzuki K, Matsui H, Koike H, Ito K, Yamanaka H (2003) Regulation of metallothionein and zinc transporter expression in human prostate cancer cells and tissues. *Cancer Letters* 200:187–5.

He K, Liu K, Daviglius ML, et al (2006) Magnesium intake and incidence of metabolic syndrome among young adults. *Circulation*;113: 1675–82.

He M, Yang J (1999) Effects of different forms of antimony on rice during the period of germination and growth and antimony concentration in rice tissue. *Sci Total Environ* 243/244:149–5.

Heitland P, Köster HD (2006) Biomonitoring of 30 trace elements in urine of children and adults by ICP-MS. *Clin Chim Acta*;365(1–2):310–8.

Heitland P, Köster HD (2004) Fast, simple and reliable routine determination of 23 elements in urine by ICP-MS. *J Anal At Spectrom*;19(12):1552–8.

Hercberg S, Ahluwalia N (2009) Effects of long-term antioxidant supplementation and association of serum antioxidant concentrations with risk of metabolic syndrome in adults. *Am J Clin Nutr*;90(2):329–5.

Hernández M (1999) Valoración del estado nutricional. En: Hernández M, Sastre A, eds. *Tratado de nutrición*. Madrid: Ed. Díaz Santos; p.601–26.

Hernberg S (2000) Lead poisoning in a historical perspective. *Am J Ind Med*;38(3):244–4.

Herrero E, Coperías JL, Serrano E. Cobalto (1998) En: Cocho JA, Escanero JF, GonzálezBuitrago JM, eds. *Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos*. Barcelona: Monografías de la SEQC; p.195–06.

Hicks SE, Wallwork JC (1987) Effect of dietary zinc deficiency on protein synthesis in cell-free systems isolated from rat liver. *J Nutr*;117(7):1234–0.

Himeno S, Yanagiya T, Fujishiro H (2009) The role of zinc transporters in cadmium and manganese transport in mammalian cells. *Biochimie*;91(10):1218–2.

Hollins DM, McKinley MA, Williams C, Wiman A, Fillos D, Chapman PS, Madl AK (2009) Beryllium and lung cancer: a weight of evidence evaluation of the toxicological and epidemiological literature. *Crit Rev Toxicol*;39 Suppl 1:1-32.

Hurley LS, Woolley DE, Rosenthal F, Timiras PS (1963) Influence of manganese on susceptibility of rats to convulsions. *Am J Physiol*;204:493–6.

IARC (2006) Inorganic and Organic Lead Compounds. En: *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Lyon: IARC Monographs.

IARC (1987) Lead and lead compounds, Inorganic. En: *International Agency for Research on Cancer*. Lyon: IARC Monographs.

IARC (1990) *Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol, 49. Chromium, nickel and welding. International Agency for research on cancer. World health organization.

Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE (2006) Heavy metal poisoning: clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med* 26:67–97.

Iffland R (1994) Arsenic. En: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. *Handbook on metals in clinical and analytical chemistry*. New York: Marcel Dekker; p.237–53.

Illera M, Illera del Portal J, Illera del Portal JC (2000) *Vitaminas y minerales*. Ed Complutense. Madrid; 117-2.

Iregren A (1999) Manganese neurotoxicity in industrial exposures: proof of effects, critical exposure level, and sensitive tests. *Neurotoxicology*;20(2–3):315–3.

Iskandar M, Swist E, Trick KD, Wang B, L'Abbé MR and Bertinato J (2005) Copper Chaperone for Cu/Zn Superoxide Dismutase is a sensitive biomarker of mild copper deficiency induced by moderately high intakes of zinc. *Nutrition Journal*, 4:35.

IUPAC (1976) Nomenclature, symbols, units and their usage in spectrochemical analysis-III. *Analytical flame spectroscopy and associated non-flame procedures*. Rules approved 1975. *Pure & Applied Chemistry*;45:105–20.

Iyengar V, Woittiez J (1988) Trace elements in human clinical specimens: evaluation of literature data to identify reference values. *Clin Chem*;34(3):474–1.

Johnson BFG (1978) *Inorganic chemistry of the transition elements*. London: The Chemical Society.

Johnson FM (1998) The genetic effects of environmental lead. *Mutat Res*;410(2):123–40.

Jomova K, Valko M (2011) Advances in metal-induced oxidative stress and human disease *Toxicology*; 283 (2011) 65–87.

Jørgensen SE (2000) *Principles of pollution abatement. Pollution abatement for the 21st century*. Elsevier, Amsterdam.

Kaats GR, Blum K, Pullin D, Keith SC, Wood R (1998) A randomized, doublemasked, placebo-controlled study of the effects of chromium picolinate supplementation on body composition: a replication and extension of a previous study. *Curr. Ther. Res.* 59:379–8.

Kabata-Pendias A, Mukherjee AB (2007) *Trace elements from soil to human*. Springer.

Kabata-Pendias A, Pendias H (1999) *Biogeochemistry of trace elements*, 2<sup>nd</sup> ed., Wyd Nauk PWN, Warszawa.

Karlsson J. *Antioxidants and Exercise* (1997) Champaign, IL: Human Kinetics.

Kawabe N, Suzuki M, Machida K, Shiota M (1998) Magnesium metabolism after a full-marathon race. *Jap J Phys Fitness Sports Med*; 47: 221-0.



Kawada T, Koyama H, Suzuki S (1989) Cadmium, NAG activity, and  $\beta$ 2-microglobulin in the urine of cadmium pigment workers. *Br J Ind Med*;46(1):52–5.

Kawada T, Tohyama C, Suzuki S (1990) Significance of the excretion of urinary indicator proteins for a low level of occupational exposure to cadmium. *Int Arch Occup Environ Health*;62(1):95–100.

Kelsay JL, Behall KM, Prather ES (1980) Effect of fiber from fruits and vegetables on metabolic responses of human subjects. *Am J Clin Nutr*; 32:1876-80.

Khaled S, Brun JF, Micallel JP, Bardet L, Cassanas G, Monnier JF, Orsetti A (1997) Serum zinc and blood rheology in sportsmen (football players). *Clin Hemorheol Microcirc*;17(1):47–8.

Kimmel G, Vu V (2001) Framework for human health risk assessment. *Human Ecol Risk Assess* 7:153–6.

Kirchgessner M, Reichlmayr-Lais AM (1981) Lead deficiency and its effects on growth and metabolism. En: Howel JM, Gawthorne JM, White CL, eds. Trace element metabolism in man and animals. Canberra: Academy of Science; p.390.

Klaassen CD (1985) Heavy metals and heavy metal antagonists. In: Gilman AG, Goodman LS, Rall TW, Murli F (eds) The pharmacological basis of therapeutics. MacMillan, New York, pp 1605–27.

Klein CB (1996) Carcinogenicity and genotoxicity of chromium. In: Chang LW (ed) Toxicology of metals. CRC Lewis Publ, pp 205–9.

Kleczkowski M, Kluciński W, Sikora J, Zdanowicz M (2004) Role of antioxidants in the protection against oxidative stress in cattle – trace elements and enzymatic mechanisms, *Polish J Veterin Sci* 7:233–0.

König D, Berg A, Halle M, Grathwohl D, Keul J (1997) FACSM Zinc concentrations in serum, red blood cells and urine following strenuous exercise in endurance trained athletes 1678. *Med Sci Sports Exerc*;29(5):295.

Kozlovsky AS, Moser PB, Reiser S, Anderson RA (1986) Effects of diets high in simple sugars on urinary chromium excretion. *Metabolism* 35:515-8.

Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E (1996) Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Science of The Total Environment*, 204,2, 26,147-60.

Kumar A, Sharma CB (1987) Hematological indices in copper-poisoned rats. *Toxicol Lett*;38(3):275–8.

Kuru O, Sentürk UK, Gündüz F, Aktekin B, Aktekin MR (2003) Effect of long-term swimming exercise on zinc, magnesium, and copper distribution in aged rats. *Biol Trace Elem Res*;93(1–3):105–12.

Kwapuliński J, Wiechuń D, Malara P, Brodziak B (2004) A concept of cationic balance in human ecology. *Problemy Ekologii* 1:27–0.

Laires MJ, Monteiro C (2001) Magnesium Status: Influence on the regulation of exercise-induced oxidative stress and immune function in athletes. In: Rayssiguier Y, Mazur A, Durlach J, eds. *Advances in Magnesium Research: Nutrition and Health*. London: John Libbey, Company;433-1.

Laires MJ, Moreira H, Monteiro CP, Sardinha L, Limao F, Veiga L, Goncalves A, Ferreira A, Bicho M(2004) Magnesium, insulin resistance and body composition in healthy postmenopausal women. *J Am Coll Nutr* 23:510S–3S.

Langauer-Lewowicka H, Kazibutowska Z (1991) Value of the studies of multimodal evoked potentials for evaluation of neurotoxic effects of combined exposure to lead, copper and zinc. *Neurol Neurochir Pol*; 25(6):715–9.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A (2005) Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA*; 293:86 –9.

Lau S, Sarkar B (1984) Comparative studies of Manganese (II), Nickel (II), Zinc (II), Copper (II), Cadmium (II) and Iron (II), binding components in human cord and adult sera. *Can J Biochem Cell Biol*;62(6):449–5.

Leblanc J-Ch, Guérin T, Noë L, Calamassi-Tran G, Volatier J-L, Verger P (2005) Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1st French Total Diet Study. *Food Add Contam* 22:624–41.

Leggett RW, Williams LR, Melo DR, Lipsztein JL (2003) A physiologically based biokinetic model for cesium in the human body. *Sci Total Environ*;317(1–3):235–55.

Lener J, Bibr B (1984) Effects of molybdenum on the organism (a review). *J Hyg Epidemiol Microbiol Immunol*;28(4):405–19.

Levander OA, Alfthan G, Arvilomni H, Gref CG, Huttunen JK, Kataja M, Koivisto P, Pikkarainen J (1983) Bioavailability of selenium to Finnish men assessed by platelet glutathione peroxidase activity and other blood parameters. *Am J Clin Nutr*;37(6):887–7.

Levenson CW (2005) Trace metal regulation of neuronal apoptosis: from genes to behavior. *Physiol Behav*;86(3):399–06.

Li F, Calingasan NY, Yu F, Mauck WM, Toidze M, Almeida CG, Takahashi RH, Carlson GA, Flint Beal M, Lin MT, Gouras GK (2004) Increased plaque burden in brains of APP mutant MnSOD heterozygous knockout mice. *J Neurochem*; 89(5):1308–12.

Li Y-H (ed) (2000) A compendium of geochemistry: From solar nebula to the human brain, Princeton Univ Press, Princeton, Oxford.

Lin W, Mota de Freitas D, Zhang Q, Olsen KW (1999) Nuclear magnetic resonance and oxygen affinity study of cesium binding in human erythrocytes. *Arch Biochem Biophys*;369(1):78–8.

Lindeman RD (1982) Mineral metabolism in the aging and the aged. *J Am Coll Nutr*; 1(1):49–73.

Linder MC (1995) Nutritional biochemistry and metabolism with clinical applications. 2<sup>a</sup> ed. Connecticut: Appleton & Lange.

Lindberg JS, Zobitz MM, Poindexter JR et al. (1990) Magnesium bioavailability from magnesium citrate and magnesium oxide. *J American Coll Nut*; 9:48-5.

Linder MC (1978) Function and metabolism of trace elements. En: Stave U, ed. *Perinatal Physiology*. 2<sup>a</sup> ed. New York: Plenum; p.425–54.

Linder MC (1988) Nutrición. Aspectos bioquímicos, metabólicos y clínicos. EUNSA. Pamplona.

Lippi G, Franchini M, Guidi GC (2005) Cobalt chloride administration in athletes: a newperspective in blood doping? *Br J Sports Med*;39(11):872-3.

Liu J, Li K, Xu J, Zhang Z, Ma T, Lu X, Yang J, Zhu Q (2003) Lead toxicity, uptake, and translocation indifferent rice cultivars. *Plant Sci* 165:793–02.

Liu J, Qu W, Kadiiska MB (2009) Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*;238(3):209–4.

Liu L, Borowski G, Rose LI (1983) Hypomagnesemia in a tennis player. *Phys Sportsmed*; 11: 79-0.

Ljungberg S, Paalzow L (1969) Some Pharmacological properties of lithium. *Acta Psychiat Scand*;44(S207):68–82.

Lockitch G, Fasset JD, Gerson B, Nixon DE, Parson PJ, Savory J, Tanaka Y, Vereby K (1994) Control of preanalytical variation in trace-element determinations; approved guideline. NCCLS document C38-A. NCCCLAS, Pensilvania.

Loeb S, Partin AW (2009) Randomized trials of selenium, vitamin e, or vitamin C for prostate cancer prevention. *Rev Urol*;11(2):114–5.

Lohmar PH, Toft DO (1975) Inhibition of the binding of progesterone receptor to nuclei: effects of o-phenanthroline and rifamycin AF/013. *Biochem Biophys Res Commun*; 67(1):8–15.

- López J, Fernández A (2006) Fisiología del ejercicio (3ed). Madrid: Panamericana.
- López J, Lucía A (2006) Transición aeróbica-anaeróbica: concepto, bases fisiológicas y aplicaciones. En: Fisiología del ejercicio (3ed). Madrid: Panamericana.
- López-García L, Fernández L, González M, Cuadrado MA (2008) Elementos traza y ultratraza. Ed: Asociación Española de Biopatología Médica. Monografías AEBM, Nº 6; p.91–4.
- Lovell MA, Robertson JD, Teesdale WJ, Campbell JL, Markesbery WR (1998) Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J Neurol Sci*; 158(1):47–2.
- Llerena F (2011) Efectos del ejercicio físico en la eliminación urinaria de elementos traza. Tesis Doctoral.
- Lukaski H.C (2000) Magnesium, zinc, and chromium nutriture and physical activity. *Int. J. Clin. Nutr*; Aug;7(Suppl. 2): pp. 585S–3S.
- Lukaski HC (2001) Magnesium, zinc, and chromium nutrition and athletic performance. *Can J Appl Physiol* 2001; 26 (Suppl): 13S-2S.
- Lukaski HC (1995) Micronutrients (magnesium, zinc, and copper): are mineral supplements needed for athletes? *Int J Sport Nutr*;5(Sup):74S–3S.
- Lukaski HC (2004). Vitamin and mineral status: effects on physical performance. *Nutrition*; 20: 632-4.
- Lukaski HC, Bolonchuk WW, Klevay LM, Milne DB, Sandstead HH (1984) Changes in plasma zinc content after exercise in men fed a low-zinc diet. *Am J Physiol*; 247: E88-E3.
- Lukaski HC, Bolonchuk WW, Siders WA, Milne DB (1996) Chromium supplementation and resistance training: effects on body composition, strenght, and trace element status of men. *Am J. Clin. Nutr.* 63:954-5.
- Lukaski HC, Hoverson BS, Gallagher SK, Bolonchuk WW (1990) Physical training and copper, iron, and zinc status of swimmers. *Am J Clin Nutr*; 51(6):1033–99.
- Lydiard RB, Pearsall R (1984) Lithium: Predicting Response/Maximizing Efficacy. En: Gold MS, Lydiard RB, Carman JS, eds. *Advances in Psychopharmacology: Predicting and Improving Treatment Response*. Boca Raton: *CRC Press*.
- Lyon AW, Mayhew WJ (2003) Cesium toxicity: a case of self-treatment by alternate therapy gone awry. *Ther Drug Monit*;25(1):114–6.
- MacDonald E (1984) Cardiovascular effects of copper in pithed rats. *Acta Pharmacol Toxicol*;54(1):76–0.

Machado-Vieira R, Manji HK, Zarate CA Jr (2009) The role of lithium in the treatment of bipolar disorder: convergent evidence for neurotrophic effects as a unifying hypothesis. *Bipolar Disord*;11(Sup 2):92–109.

Mackenzie RD, Anwar R, Byerrum RU, Hoppert C (1959) Absorption and distribution of <sup>51</sup>Cr in the albino rat. *Arch. Biochem.* 79:200-5.

Madsen E, Gitlin JD (2007) Copper and iron disorders of the brain. *Annu Rev Neurosci*;30:317–37.

Malher HR, Mackler B, Green DE (1954) Studies on metalloflavoproteins. III. Aldehyde oxidase: a molybdoflavoprotein. *J Biol Chem*;210(1):465–80.

Margerison AC, Mann JR (1985) Serum copper, serum ceruloplasmin and erythrocyte sedimentation rate measurements in children with Hodgkin's disease, non-Hodgkin's lymphoma and nonmalignant lymphadenopathy. *Cancer*;55(7):1501–6.

Marier JR (1986) Magnesium content of food supply in the modern-day world. *Magnesium*; 5:1-8.

Markiewicz A, Gomoluch T, Marek E, Boldys H (1981) Circadian absorption of vitamin B12. *Scand J Gastroenterol*;16(4):541–4.

Marrella M, Guerrini F, Solero PL, Tregnaghi PL, Schena F, Velo GP (1993) Blood copper and zinc changes in runners after a marathon. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis*; 7(4):248–0.

Marzec Z, Marzec A, Zaręba S (2006) Study of metal release from cookware. *Polish J Environ Stud*15(2A):139–2.

Marzec Z, Schlegel-Zawadzka M (2004) Exposure to cadmium, lead and mercury in the adult population from Eastern Poland, 1990–2002. *Food Add Contam* 21:963–0.

Mataix J, Carazo E (2005) Minerales I. Visión general: Estructura química, clasificación y aporte alimentario. En: Mataix J, Carazo E. *Nutrición para educadores*. Madrid: Díaz de Santos, pp149-1.

Mateos F, Fernández MD (1998) Estroncio. En: Cocho JA, Escanero JF, González Buitrago JM, eds. *Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos*. Barcelona: Monografías de la SEQC; p.559–99.

Maughan RJ (1999) Role of micronutrients in sport and physical activity. *Br Med Bull*; 55(3):683–90.

M'Bemba-Meka P, Lemieux N, Chakrabarti SK (2005) Nickel compound-induced DNA single-strand breaks in chromosomal and nuclear chromatin in human blood lymphocytes in vitro: Role of oxidative stress and intracellular calcium. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis Volume 586(2,3):124–7*.

McDonald R, Keen CL (1988) Iron, zinc and magnesium nutrition and athletic performance. *Sports Med*; 5: 171-4.

McDowell LR, Conrad JH (1989) Mineral requirements and methods of detection of deficiencies for grazing livestock. En: Abdulla M, Dasthi H, Sarkar B, Al-Sayer H, Al-Naqeeb N. *Metabolism of Minerals and Trace Elements in Human Diseases*. New Delhi: Smith-Gordon & Co Ltd; p.135-2.

Melnikov P, Zanoni LZ (2010) Clinical Effects of Cesium Intake. *Biol Trace Elem Res* 135:1-9.

Melo V, Cuamatzi O (2007) *Bioquímica de los procesos metabólicos*. Ed. Reverté; 373-4.

Meludu SC, Nishimuta M, Yoshitake Y, Toyooka F, Kodama N, Kim CS, Maekawa Y, Fukuoka H (2002) Anaerobic exercise-induced changes in serum mineral concentrations. *African Journal of Biomedical. Research*: Vol 5; 13 – 7.

Mena P, Maynar M, Gutierrez JM, Maynar J, Timon J, Campillo JE (1991) Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med*;12(6):563-6.

Mergler D, Baldwin M (1997) Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: an update. *Environ Res*;73(1-2):92-00.

Mertz W (1998) Interaction of chromium with insulin: a progress report. *Nutr.Rev* 56:174-7.

Mertz W (1969) Chromium occurrence and function in biological systems. *Physiol. Rev.* 49:163-239.

Mertz W, Roginski EE (1969) Effects of chromium (III) supplementation of growth and survival under stress in rats fed low protein diets. *J.Nutr.* 97:531-6.

Michaux P, Bioteau HL, Tolot F (1974) Valeurs et limites du dépistage clinique et biologique en pathologie professionnelle. *Arch Mal Prof Méd Travail Sec Soc*;32:1.

Miller LM, Wang Q, Telivala TP, Smith RJ, Lanzirotti A, Miklossy J (2007) Synchrotronbased infrared and X-ray imaging shows focalized accumulation of Cu and Zn colocalized with beta-amyloid deposits in Alzheimer's disease. *J Struct Biol*; 155(1):30-7.

Mills CO, Davis GK. Molybdenum (1987) En: Mertz W, ed. *Trace Elements in Human and Animal Nutrition*. Vol 1. 5<sup>a</sup> ed. New York: Academic Press; p.429-63.

Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M (1990) Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of

46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ*; 95:89–105.

Momãiloviõ B, Iviãio N (2003) The analysis of human blood molybdenum (Mo6+) with differential pulse anodic stripping voltammetry. 4th Intern Symp trace elements in human: New perspectives. Entypossis, Athens, pp 1339–9.

Monreal JI, Rivero A (1993) Análisis de Elementos traza: Campos de aplicación clínica. En: AEFA, eds. Actualidades en el laboratorio clínico. Madrid: Ed Garsi;p.35–2.

Montgomery JM (1995) Water treatment principles and design. Wiley, New York.

Monteiro CP, Santa Clara H, Raposo MF, Goncalves A, Limão F, Laires MJ, Rayssiguier Y, Mazur A, Coudray C, Nielsen HF, Lukaski FG, Gueux E, Feillet Coudray C, Bicho M (2004) Effect of exercise intensity and training on magnesium status. *Magnes Res*; 17: 231.

Mordes JP, Wacker WE (1978) Excess magnesium. *Pharmacol Rev*; 29:273-0.

Mosavi-Jarrahi A, Mohagheghi M, Kalaghchi B, Mousavi-Jarrahi Y, Noori MK (2009) Estimating the incidence of lung cancer attributable to occupational exposure in Iran. *Popul Health Metr*;7:7.

Mudd SH, Irreverre F, Laster L (1967) Sulfite oxidase deficiency in man: demonstration of the enzymatic defect. *Science*;156(3782):1599–02.

Mueller PW, Paschal DC, Hammel RR, Klincewicz SL, McNeil ML, Spierto B, Steinberg KK (1992) Chronic renal effects in three studies of men and women occupationally exposed to cadmium. *Arch Environ Contam Toxicol*;23(1):125–6.

Mueller PW, Smith SJ, Steinberg KK, Thun MJ (1989) Chronic renal tubular effects in relation to urine cadmium levels. *Nephron*;52(1):43–4.

Muhlbauer R, Schwnek M, Coram WM et al. (1991) Magnesium-L-aspartate-HCL and magnesium oxide: bioavailability in healthy volunteers. *Eur Clin Pharm*; 40:437-8.

Müller R (2006) The biological and toxicological importance of copper – the copper content of invertebrates, mammals and humans. In «ynieria Ekologiczna 16:44–5.

Munno De G, Geday MA, Medaglia M, Anastassopoulou J, Theophanides T (1996) Manganese and cobalt cytosine (Cyt) and 1-methycytosine (1-Mecyt) complexes. In: Collery Ph, Corbella J, Dominnggo JL, Etienne J-C, Llobet JM (eds) Metal ions in biology and medicine 4, Libbey Eurotext, Paris, pp 3–5.

Muñoz D, Olcina GJ, Timón R, Robles MC, Caballero MJ, Maynar M (2010) Effect of different exercise intensities on oxidative stress markers and antioxidant response in trained cyclist. *J Sports Med Phys fitness* 50(1):93-8.

Narang RL, Gupta KR, Narang AP, Singh R (1991) Levels of copper and zinc in depression. *Indian J Physiol Pharmacol*; 35(4):272–4.

Narita K, Kawasaki F, Kita (1990) Mn and Mg influxes through Ca channels of motor nerve terminals are prevented by verapamil in frogs. *Brain Res*;510(2):289–5.

National Academy of Sciences (1980) Committee on Lead in the human Environment. *Lead in the human environment*: Washington, D.C.

National Research Council (NRC) (1991) *Raciones dietéticas recomendadas*. Primera edición española de la 10ª original. Barcelona. Ediciones Consulta SA.

National Research Council (NRC) (1989) Chromium. In *Recommended Dietary Allowances*, Food and Nutrition Board, pp.241-3. Washington, DC:Natl. Acad. 10<sup>th</sup> ed.

Navarro M, Gil F, Gil A (2005) Selenio, manganeso, cromo, molibdeno, yodo y otros oligoelementos minoritarios. En: Gil A, ed. *Tratado de Nutrición*. Madrid: Ed. Acción Médica; p.997–34.

Nechay BR, Nanninga LB, Nechay PSE, Post RL, Grantham JJ, Macara IG (1986) Role of vanadium in biology. *Fed Proc*;45:123–2.

Negretti de Brätter V, Brätter P, Mohn L et al. (1995) *Minerales y oligoelementos. Aspectos generales y análisis clínico*. Fundación Bertelsmann, ed. Gütersloh; 3-13.

Neumann G (1991) La struttura della prestazione negli sport di resistenza. *SDS*. 66-2.

Neve J (1990) Eléments essentiels et toxiques en traces et ultra-traces: quelques définitions et principales propriétés. *Nouv Sci Technol*;8(1):11–6.

Newhouse IJ, Finstad EW (2000) The effects of magnesium supplementation on exercise performance. *Clin J Sport Med*; 10: 195-0.

Newman LS (1996) Significance of the blood beryllium lymphocyte proliferation test. *Environ Health Perspect*;104(Sup 5):953–6.

Nielsen FH (1999) Ultratrace minerals. En: Shils ME, Olson JA, Shike M, eds. *Modern nutrition in health and disease*. Baltimore: Williams & Wilkins; p.29–72

Nielsen FH, Givand SH, Myron DR (1975) Evidence of a possible requirement for arsenic by the rat. *Fed Proc*;34:923.

Nielsen FH, Lukaski HC (2006) Update on the relationship between magnesium and exercise. *Magnesium Research*; 19 (3): 180-9.

Noël L, Leblanc J-C, Guerin T (2003) Determination of several elements in duplicate meals from catering establishments using closed vessel microwave digestion with inductively coupled plasma mass spectrometry detection: estimation of daily dietary intake. *Food Add Contam* 20:44–6.



Norin H, Vahter M, Christakopoulos A, Sandstrom M (1981) A rapid method for selective analysis of total urinary metalbolites of inorganic arsenic. *Scan J Work Environ Health*;7:38–4.

Nuviala RJ, Lapieza MG, Bernal E (1999) Magnesium, zinc, and copper status in women involved in different sports. *Int J Sport Nutr*; 9: 295-09.

Oberlas D, Prasad A (1976) Factors affecting zinc homeostasis. En: Prasad AS, Oberleas D, eds. *Trace elemnts in Human Helath and Disease*. New York: Acedemic Press; p.155–73.

Offenbacher EG (1994) Promotion of chromium absorption by ascorbic acid. *Trace Elem. Electrolytes* 11:178-1.

Ohno H, Yahata T, Hirata F, Yamamura K, Doi R, Harada M and Taniguchi N (1984) Changes in dopamine-b-hydroxylase, and copper, and catecholamine concentrations in human plasma with physical exercise. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 24:315-0.

OIT (Organización Internacional del Trabajo) (2003) *La seguridad y la salud en las industrias de los metales no ferrosos*. Ginebra, Suiza.

Ojo JO, Hasan A, Ogbonna O, Ogunba O, Owolawase H, Olaniyi B (2006) Daily dietary intake sof somnetoxic and essential elements in two tin mining communities on the Jos Plateau. *Intern Symp TraceElements in the Food Chain*, Budapest, pp 502–6.

Okusa MD, Crystal LJ (1994) Clinical manifestations and management of acute lithium intoxication. *Am J Med*;97(4):383–9.

Olha AE, Klissouras V, Sullivan JD and Skoryna SC (1982) Effect of exercise on concentration of elements in the serum. *J. Sports Med. Phys. Fitness* 22:414-25.

Pal PK, Samii A, Calne DB (1999) Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology*;20(2–3):227–38.

Paolisso G, Ravussin E (1995) Intracellular magnesium and insulin resistance: results in Pima Indiansand Caucasians. *J Clin Endocrinol Metab* 80:1382–5.

Parsons PJ, Barbosa F. *Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine*. *Spectrochimica Acta*, 2007; Part B 62: 992-03.

Pasternak K (1997) Magnesium and zinc in stomach cancer. *Biul Magnezol* 2:222–225.

Patric K, Robinson TN, Alemi F, Eng TR (1999) Policy issues relevant to evaluation of interactive healthcommunication applications. *Am J Prev Med* 16:35–2.

Pennington JA, Young BE, Wilson DB, Johnson RD, Vanderveen JE (1986) Mineral content of foods and total diets: the Selected Minerals in Foods Survey, 1982 to 1984. *J Am Diet Assoc*;86(7):876–91.

Pepys MB, Baltz ML (1983) Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Avd Immunol*;34:141–212.

Pereira R, Ribeiro R, Gonçalves F (2004) Scalp hair analysis as a toll in assessing human exposure to heavy metals (S. Dominos mine, Portugal). *Sci Total Environ* 327:81–2.

Pérez F, Garaulet M, Gil A, Zamora S (2010) Calcio, fósforo, magnesio y flúor. Metabolismo óseo y su regulación. En: Gil A. Tratado de nutrición. Tomo 1. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición 2ª ed. Editorial médica panamericana. Madrid.

Pérez F, Garaulet M, Gil A, Zamora S (2005) Bases Fisiológicas y Bioquímicas de la Nutrición En: Navarro M, Gil F, Gil A. Tratado de Nutrición. Ed. Acción Médica; p.897–25.

Pérez R, Segura MC (2003) Regulación del metabolismo mineral: PTH, calcitonina y vitamina D. En: Diéguez C, Yturriaga R (eds.). metabolismo fosfocálcico. Actualizaciones en endocrinología 9. McGraw-Hill Interamericana, Madrid; 1-23.

Piscator M. Copper (1979) En: Friberg L, Norberg G, Vouk VB, eds. Handbook on the Toxicology of Metals. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; p.411–0.

Platonov VN (1991) La adaptación en el deporte. Barcelona. Paidotribo.

Plumlee GS, Ziegler TL (2003) The medical geochemistry of dusts, soils, and other earth materials. *Treatise on geochemistry* 9:263–10.

Porta J, Galiano D, Tejado A & González JM (1993) Valoración de la composición corporal. Utopías y realidades. En Manual de Cineantropometría, pp. 113-170. Monografías FEMEDE, Pamplona.

Powers SK, Criswell D, Lawler J, Martin D, Lieu FK, Ji LL, Herb RA (1993) Rigorous exercise training increases superoxide dismutase activity in ventricular myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*; 265: 2094–8.

Prasad AS (1976) Trace Elements in Human Health and Disease. Prasad AS, Oberlas D, eds, New York: *Academic Press*. Riordan JF. Biochemistry of zinc. *Med Clin North Am*;1(60):661–4.

Prasad AS, Miale A, Farid Z, Sandstead HH, Schulert AR (1963a) Zinc metabolism in patients with the syndrome of iron deficiency anemia, hepatosplenomegaly, dwarfism and hypogonadism. *J Lab Clin Med*;61:537–49.

Prasad AS, Miale A, Sandstead HH, Schulert AR, Darby WJ (1963b) Biochemical studies on dwarfism, hypogonadism, and anemia. *Arch Intern Med*;111:407–28.

Prasad AS, Oberleas D, Miller ER, Luecke RW (1971) Biochemical effects of zinc deficiency: changes in activities of zinc-dependent enzymes and ribonucleic acid and deoxyribonucleic acid content of tissues. *J Lab Clin Med* 1971;77(1):144–2.

Pratt, MD, Belsito DV, Deleo VA, Fowler Jr. JF, Fransway AF, Maibach HI, Marks JG, Mathias CG, Rietschel RL, Sasseville D, Sherertz EF, Storrs FJ, Taylor JS, Zug K, (2004) North American Contact Dermatitis Group patch-test results, 2001–2002 study period. *Dermatitis*.

Prohaska JR (1987) Functions of trace elements in brain metabolism. *Physiol Rev*; 67(3):858–01.

Pyatt EB, Pyatt AJ, Walker C, Sheen T, Grattan JP (2005) The heavy metal content of skeletons from an ancient metalliferous polluted area in southern Jordan with particular reference to bioaccumulation and human health. *Ecotoxicol Environ Safety* 60:295–00.

Rakoviã M, Latýnová E, Foltýnová V, Výborný S, Kuãera J, Pilecká N, Glagoliãová A (1996) Feasibility of using INAA for biomonitoring of heavy metals and other elements in human ectoderm derivatives. *J Radioanal Nucl Chem Letters* 212:281–6.

Raulin J. (1969) Etudes cliniques sur la végétation. *Ann Sci Nat Bot Biol Veg*;11:93.

Rayman MP (2008) Food-chain selenium and human health: emphasis on intake. *Br. J. Nutr.* 100: 254–68.

Rayssiguier Y, Guezenec CY, Durlach J (1990) New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport. *Magnes Res*; 3: 93-02.

Reimann C, de Caritat P (1998) Chemical elements in the environment. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg.

Richert DA, Westerfeld WW (1953) Isolation and identification of xanthine oxidase factor as molybdenum. *J Biol Chem*;203(2):915–3.

Rish MA (2004) Antimony. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoeppler M (eds) Elements and their compounds in the environment. 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, pp 659–70.

Risher JF, Amler SN (2005) Mercury exposure: Evaluation and intervention; the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and treatment of putative mercury poisoning. *Neuro Toxicology*26:691–9.

Rivera-Mancía S, Pérez-Neri I, Ríos C, Tristán-López L, Rivera-Espinosa L, Montes S (2010) The transition metals copper and iron in neurodegenerative diseases. *Chem Biol Interact*;186(2):184–99.

Robinson DS, Calvo M, Sevillano E (1991) Bioquímica y valor nutritivo de los alimentos. Zaragoza: Ed. Acribia; p.303–4.

Rodríguez Tuya I, Pinilla Gil E, Maynar Mariño M, García-Moncó Carra RM, Sánchez Misiego A (1996) Evaluation of the influence of physical activity on the plasma concentrations of several trace metals. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol*;73(3-4):299-03.

Roesel RA, Bowyer F, Blankenship PR, Hommes FA (1986) Combines xanthine and sulphite oxidase defect due to a deficiency of molybdenum cofactor. *J Inherit Metab Dis*;9(4):343-7.

Rouault TA (2001) Systemic iron metabolism: a review and implications for brain iron metabolism. *Pediatr Neurol*; 25(2):130-7.

Russin V, Minkina NA (1977) Inorganic and organic compounds of B. En: Lazarev NV, Gadaskina ID, eds. Harmful substances in industry. Leningrad: Khimija; p.308.

Russin V (1979) Rubidium, cesium, and their compounds. En: Lazarev NV, Gadaskina ID, eds. Harmful substances in industry. Leningrad: Khimija; p.327.

Ruz M, Cavan KR, Bettger WJ, Fischer PW, Gibson RS (1992) Indices of iron and copper status during experimentally induced, marginal zinc deficiency in humans. *Biol Trace Elem Res*;34(2):197-12.

Sadiki AI, Williams DT, Carrier R, Thomas B (1996) Pilot study on the contamination of drinking water by organotin compounds from PVC materials. *Chemosphere*; 32(12):2389-8.

Salonen JT, Salonen R, Korpela H, Suntioinen S, Tuomilehto J (1991) Serum copper and the risk of acute myocardial infarction: a prospective population study in men in eastern Finland. *Am J Epidemiol*;134(3):268-6.

Sánchez A, García-Moncó RM, Ambel MP (2003) Trace-element analysis in biological fluids: evaluation of contamination in samples collected with metallic needles. *Anal Chim Acta* 494;167-6.

Sandstead HH (1981) Trace element interactions. *J Lab Clin Med*;98(4):457-1.

Sandstead HH, Evas GW (1984) Zinc. En: Olson RE, Broquist HP, Chichester CO, Darby WJ, Kolbye AC, Stalvey RM, eds. Present Knowledge in Nutrition. 5<sup>a</sup> ed. Washington DC: The Nutrition Foundation; p.469-9.

Sandström B, Almgren A, Kivistö B, Cederblad A (1989) Effect of protein level and protein source on zinc absorption in humans. *J Nutr*;119(1):48-3.

Santamaria AB (2008) Manganese exposure, essentiality & toxicity. *Indian J Med Res*; 128(4):484-00.

Santo Tomas LH (2009) Beryllium hypersensitivity and chronic beryllium lung disease. *Curr Opin Pulm Med*;15(2):165-9.

Sardesai VM (1993) Molybdenum: an essential trace element. *Nutr Clin Pract*; 8(6):277–1.

Sata F, Araki S, Murata K, Aono H (1998) Behavior of heavy metals in human urine and blood following calcium disodium ethylenediamine tetraacetate injection. Observations in metal workers. *J Toxicol Environ Health, Part A* 54:167–78.

Satarug S, Garrett SH, Sens MA, Sens DA (2010) Cadmium, environmental exposure, and health outcomes. *Environ Health Perspect.* 118, 182–0.

Satarug S, Moore MR (2004) Adverse health effects of chronic exposure to low-level cadmium in foodstuffs and cigarette smoke. *Environ Health Perspect*;112(10):1099–03.

Satarug S, Nishijo M, Lasker JM, Edwards RJ, Moore MR (2006) Kidney dysfunction and hypertension: role for cadmium, p450 and heme oxygenases? *Tohoku. J. Exp. Med.* 208, 179–02.

Savory J, Wills MR (1992) Trace-metals: essential nutrients or toxins. *Clin Chem*;38(8B Pt 2):1565–73.

Saxena AK (1987) Tin in pharmacy and nutrition. *Appl Organomet Chem*;1:39–75.

Schelebusch H, Pietrzik K, Giles-Schmogner G et al. (1992) Bioverfügbarkeit von Magnesium Magnesiumororat und Magnesiumhydroxikarbonat. *Medizinische Welt*; 43: 523-8.

Schelenz R (1977) Dietary intake of 25 elements by man estimated by NAA. *J Radionanal Chem*;37:539-8.

Schrauzer GN (2004) Cobalt. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoepler M (eds) *Elements and their compounds in the environment*. 2nd ed., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, pp 825–39.

Schroeder HA (1966) Essential trace metals in man: manganese. A study in homeostasis. *J Chron Dis*;19(5):545–71.

Schroeder HA (1973) The trace elements and man: Some positive and negative aspects.

Old Greenwich, Connecticut: The Davin Adair CT; 1973.

Schroeder HA, Nason AP (1971) Trace-element analysis in clinical chemistry. *Clin Chem* 17(6): 461-74.

Schwartz R, Spencer H, Welsh JJ (1984) Magnesium absorption in human subjects from leafy vegetables, intrinsically labeled with stable <sup>26</sup>Mg. *Am J Clin Nut*; 39:571-6.

Schwarz K, Mertz W (1957) A glucose tolerance factor and its differentiation from factor 3. *Arch. Biochem. Biophys.* 72:515-8.

Schwarz K, Milne DB, Vinyard E (1970) Growth effects of tin compounds in rats maintained in a trace elements controlled environment. *Biochem Biophys Res Commun*;40(1):22-9.

Seelig MS (1994) Consequences of magnesium deficiency on the enhancement of stress reactions; preventive and therapeutic implications (a review). *J Am Coll Nutr*; 13: 429-46.

Seijas V. Selenio (1998) En: Cocho JA, Escanero JF, González Buitrago JM, eds. Elementos traza: Aspectos bioquímicos, analíticos y clínicos. Barcelona: Monografías de la SEQC; p.415-34.

Sentinel (2010). Boletín Informativo OMS / OIT / PNUMA. Organización Mundial de la Salud. Ginebra.

Sharp PA, Eisenberg D (1987) The evolution of catalytic function. *Sci*; 238(4828):729-07.

Shyamala G (1975) Is the estrogen receptor of mammary glands a metallo-protein? *Biochem Biophys Res Commun*;64(1):408-5.

Silbergeld EK (2003) Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. *Mutat Res*; 533(1-2):121-33.

Silverman S Jr, Thompson JS (1984) Serum zinc and copper in oral/oropharyngeal carcinoma. A study of seventy-five patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*; 57(1):34-6.

Singh A, Smoak BL, Patterson KY, LaMay LG, Veillon C, Deuster PA (1991) Biochemical indices of selected trace minerals in men: effect of stress. *Am J Clin Nutr*; 53(1):126-1.

Singh A, Deuster PA, Moser PB (1990) Zinc and copper status in women by physical activity and menstrual status. *J Sport Med Phys Fit* 30(1):29-6.

Smeyers VJ, Defrise GE, Ebinger G, Löwenthal A, Massart DL (1974) Distribution of Cu and Zn in human brain tissue. *Clin Chim Acta*;51(3):309-4.

Smith DG, Cappai R, Barnham KJ (2007) The redox chemistry of the Alzheimer's amyloid beta peptide. *Biochim Biophys Acta*;1768(8):1976-90.

Smith JC, Morris ER, Ellis R (1983) Zinc: requirements, bioavailabilities and recommended dietary allowances. En: Prasad AS, Cavdar AO, Brewer GJ, Aggett PJ, eds. Zinc deficiency in human subjects. New York: Alan R Liss; p.147-70.

Smith RJ, Contrera JF (1974) Cobalt-induced alterations in plasma proteins, proteases and kinin system of the rat. *Biochem Pharmacol*;23(6):1095–03.

Smolders E (2005) Risk assessment of metals – cadmium as a case study. In: Eckel H, Roth U, Döhler H, Nicholson F, Inwin R (eds) *Assessment and regulation of heavy metal input into agro-ecosystem*. KTBL, Darmstadt, pp 229–2.

Solomons NW, Cousins RJ (1984) Zinc. En: Solomons NW, Rosemberg IH, eds. *Absorption and Malabsorption of Mineral Nutrients*. New York: Alan R Liss; 1984. p.125–43.

Solomons NW, Jacob RA (1981) Studies on the bioavailability of zinc in humans: effect of heme and nonheme iron on the absorption of zinc. *Am J Clin Nutr*;34(4):475–8.

Sojka JE, Weaver CM (1995) Magnesium supplementation and osteoporosis. *Nutr Rev*;53(3):71–4.

Song Y, Manson JE, Buring JE, Liu S (2004) Dietary magnesium intake in relation to plasma insulin levels and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*;27:59–5.

Song Y, Manson JE, Cook NR, Albert CM, Buring JE, Liu S (2005) Dietary magnesium intake and risk of cardiovascular disease among women. *Am J Cardiol* 2005;96:1135–1.

Song Y, Ridker PM, Manson JE, Cook NR, Buring JE, Liu S (2005a) Magnesium intake, C-reactive protein, and the prevalence of metabolic syndrome in middle-aged and older U.S. women. *Diabetes Care*;28: 1438–4.

Spector PC, Curzon ME (1978) Relationship of strontium in drinking water and surface enamel. *J Dent Res*;57(1):55–8.

Speich M, Murat A, Auget JL, Bousquet B, Amaud P (1992) Magnesium, total calcium, phosphorus, copper and zinc in plasma and erythrocyte of venous cord blood from infants of diabetic mothers, comparison with a reference group by logistic discriminant analysis. *Clin Chem*;38(10):2002–7.

Spivey A (2007) The weight of lead. Effects add up in adult. *Env Health Persp*; 115(1):A30–6.

Spivey-Fox MR (1983) Cadmium bioavailability. *Fed Proc*;42:1726–9.

Srikumar TS, Kallgard B, Ockerman PA, Akesson B (1992) The effects of 2-years switch from a mixed to a lactovegetarian diet on trace element status in hypertensive subjects. *Eur J Clin Nutr*;46(9):661–9.

Staessen J, Sartor F, Roels H, Bulpitt CJ, Claeys F, Ducoffre G, Fagard R, Lauwerijs R, Lijnen P, Rondia D, et al. (1991) The association between blood pressure, calcium and other divalent cations: a population study. *J Hum Hypertens*; 5(6):485-4.

Stanek EJ III, Calabrese EJ, Zorn M (2001) Soil ingestion distributions for Monte Carlo Risk Assessment in children. *Human Ecol Risk Assess* 7:357–68.

Steinmaus C, Balmes JR (2010) Government laboratory worker with lung cancer: comparing risks from beryllium, asbestos, and tobacco smoke. *Environ Health Perspect*;108(10):1003–6.

Stoecker B (2004) Chromium. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoepler M (eds) *Elements and their compounds in the environment*. 2nd ed., Wiley-VCH Verlag, Weinheim, 2, pp 709–29.

Stremmel W (1992) Pathogenesis of Wilson's disease. *Z Gastroenterol*;30(3):199–01.

Striffler JS, Polansky MM, Anderson RA (1998) Dietary chromium decreases insulin resistance in rats fed a high fat, mineral imbalanced diet. *Metabolism* 47:396-00.

Sunderman Jr. FW (2004) Nickel. In: Merian E, Anke M, Ihnat M, Stoepler M (eds) *Elements and their compounds in the environment*. 2004. 2nd ed., Wiley-VCH, Weinheim, pp 841–65.

Suzuki KT, Imura N, Kimura M, eds (1993) *Metallothionein III. Biological Roles and Medical Implications*. Birkhäuser Basel.

Szentmihályi K, Hajdu M, Then M (2006) Trace elements in medicinal plants and extracts and their potential, beneficial and toxic effects. *Intern Symp Trace Elements in the Food Chain, Budapest*, pp 130–4.

Szpunar J, Lobinski R, Prange A (2003) Hyphenated techniques for elemental speciation in biological systems. *Appl Spectroscopy* 57:102A–12A.

Thorstensson A (1975) Enzyme activities and muscle strength after sprint training in man. *Acta Physiologica Scandinavica*, 94, 313-8.

Thuunus L, Lejeune R (1994) Zinc. En: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, eds. *Handbook on metals in clinical and analytical chemistry*. New York: Marcel Dekker; p.667–974.

Tietz N (1994) *Textbook of clinical chemistry*. Burtis CA, Ashwood ER, eds. 2<sup>a</sup> ed. Philadelphia: Saunders Company; p.1329–5.

Trent LK, Thieling-Cancel D (1995) Effects of chromium picolinate on body composition. *J. Sports Med. Phys. Fit.* 35:273-0.

Tsalev DL, Zaprianov MD (1983) Biological and Toxicological Characteristics of Individual Elements. En: *Atomic Absorption Spectrometry in Occupational and Environmental Health Practice*. (vol. I). Florida: CRC Press, Inc; p.181–2.

Tsangaris JM, Williams DR (1992) Tin in pharmacy and nutrition. *Appl Organomet Chem*;6(1):3–18.



Turnlund JR, Keyes WR, Peiffer GL (1995) Molybdenum absorption, excretion and retention studied with stable isotopes in young men at five intakes of dietary molybdenum. *Am J Clin Nutr*;62(4):790–6.

Tynaliev y Usupbaev (1999) en Kabata-Pendias A, Pendias H *Biogeochemistry of trace elements*, 2nd ed., Wyd Nauk PWN, Warszawa.

Underwood E.J (1987) *Trace elements in human and animal nutrition*. 5ª ed. Nueva York:Academic Press.

Underwood, E. J. (1977) *Trace elements in human and animal nutrition*. New York, Academic Press.

UNEP/CHW.7/1 (2004) Draft technical guidelines on the environmentally sound recycling/reclamation of metals and metal compounds (R4).

Urberg M, Zimmel MB (1987) Evidence for synergism between chromium and nicotinic acid in the control of glucose tolerance in elderly humans. *Metabolism* 36:896-9.

Ursinova M, Masanova V (2005) Cadmium, lead, and mercury in human milk from Slovakia. *Food Add Contam* 22:579–9.

Uthus EO, Poellot R, Nielsen FH (1989) The effect of arsenic deprivation on polyamine content and activity of S-adenosylmethionine and ornithine decarboxylase in rat liver. En: 6th International Trace Element Symposium; p.1013–9.

Vahter M, Gochfeld M, Casati B, Thiruchelvam M, Falk-Filippson A, Kavlock R, Marafante E, Cory-Slechta D (2007) Implications of gender differences for human health risk assessment and toxicology. *Environ Res*. May;104(1):70-84.

Valberg LS, Sorbie J, Hamilton DL (1976) Gastrointestinal metabolism of cadmium in experimental iron deficiency. *Am J Physiol*;231(2):462–7.

Valentine JL, Campion DS, Schluchter MD, Massey FJ (1981) En: Howell JMcC, Gawthorne JM, White CL, eds. *Trace element, metabolism in man and animals*. Canberra: Australian Academy of Science; p.409.

Vallee B, Galdes A (1984) The metallobiochemistry of zinc enzymes. En: Meister A, ed. *Advances in enzymology and related areas of molecular biology*. New York: John Wiley & Sons; p.283–430.

Vallee BL, Falchuk KH (1993) The biochemical basis of zinc physiology. *Physiol Rev*; 73(1):79–18.

Veillon C (1986) Trace element analysis of biological samples. *Anal Chem*. 58:A851-8.

Venugopal B, Luckey TD, eds (1978) *Metal Toxicity in Mammals*. New York/London: Plenum Press.

Versieck J (1985) Trace elements in human body fluids and tissues. *CRC Crit. Rev Clin. Lab. Sci.* 22:97-84.

Versieck J, Hoste J, Barbier F, Michels H, De Rudder J (1977) Simultaneous determination of iron, zinc, selenium, rubidium, and cesium in serum and packed blood cells by neutron activation analysis. *Clin Chem*;23(7):1301-5.

Villa EI, Havarro BJ, Martin PA (1999) Elementos traza. En: Hernández Rodríguez M. *Tratado de nutrición*. Madrid: Díaz de Santos; p.229-48.

Viček J, Štemberk V, Koupil P (1989) Serum concentrations and urinary excretion of Mg, Zn and Cu during high intensity exercise in healthy men. *Trace Elem Med*; 6: 150-3.

Wallock LM, King JC, Hambidge KM, English-Westcott JE, Pritts J (1993) Meal-induced changes in plasma, erythrocyte, and urinary zinc concentrations in adult women. *Am J Clin Nutr*;58(5):695-01.

Walter RM, Uriu-Hare JY, Olin KL, Oster MH, Anawalt BD, Critchfield JW, Keen CL (1991) Copper, zinc, manganese, and magnesium status and complications of diabetes mellitus. *Diabetes Care*;14(11):1050-6.

Wapnir RA (1990) The absorption of Arsenic, Boron, Silicon, Aluminum, Tin, Iodine and Fluoride: interactions with proteins and other nutrients. En: *Protein nutrition and mineral absorption*. Florida: CRC Press, Inc; p.227-81.

Washko P, Cousins RJ (1997) Role of dietary calcium and calcium binding protein in cadmium toxicity in rats. *J Nutr*;107(5):920-8.

Wasowicz W, Reszka E, Gromadzka J (2003) Trace elements (Se, Zn, Cu) and lung cancer risk. 4th Intern Symp Trace Elements in Human: a New Perspective, Part I, *Enthyoposis*, Athens, pp 54-65.

Weineck J (1992) *Biologie du sport*. Paris. Vigot.

Weiss KC, Linder MC (1985) Copper transport in rats involving a new plasma protein. *Am J Physiol*;249(1 Pt1):E77-88.

Westmoreland D, Porta S, Bacher H, Knapp M, Spencer K, Merback J, Leitner T (2004) The effect of magnesium supplementation on exercise-induced plasma magnesium shifts and lactic acid accumulation in female youths. *Trace Elem Electro*; 21: 95-8.

Whitehouse RC, Prasad AS, Rabbani PI, Cossack ZT (1982) Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes and erythrocytes, as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clin Chem*;28(3):475-1.

- WHO (2004). Manganese and its compounds: environmental aspects. Geneva.
- WHO/IAEA (1988) Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. Food Additives, ser 24, Univer Press, Cambridge, pp 116–7.
- WHO/IPCS (2002) Principles and methods for the assessment of risk from essential trace elements. Environmental Health Criteria 228. Geneva.
- Williams MH (2005) Minerales los reguladores inorgánicos. En: Nutrición para la Salud, Condición Física y Deporte. Old Dominion University: Eds. McGraw Hill Interamericana; p.293–0.
- Williams RB, Chesters JK (1970) The effects of early zinc deficiency on DNA and protein synthesis in the rat. *Br J Nutr*;24(4):1053–9.
- Wilmore JH, Costill DL (2007) Fisiología del esfuerzo y del deporte. Paidotribo.
- Winter-Sorkina de R, Bakker MI, van Donkersgoed G, van Klaveren JD (2003) Dietary intake of heavymetals (cadmium, lead and mercury) by the Dutch population. RIVM report 32010001.
- Wikström AC, Okret S, Bakke O, Fuxe K, Gustafsson JA (1986) Glucocorticoid mechanism of action: monoclonal antibodies as experimental tools. *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.* 1986;3(3-4):185-96.
- World Health Organization (WHO) (1996) Trace elements in human nutrition and health. Ginebra: World Health Organization. Office of Publications.
- Yamashita N, Hoshida S, Otsu K, Asahi M, Kuzuya T, Hori M (1999) Exercise provides direct biphasic cardioprotection via manganese superoxide dismutase activation. *J Exp Med*; 189: 1699–06.
- Yokel RA (2006) Blood-brain barrier flux of aluminum, manganese, iron and other metals suspected to contribute to metalinduced neurodegeneration. *J Alzheimers Dis*;10:223–53.
- Yost KJ, Miles LJ, Parsons TW (1980) A method for estimating dietary intake of environmental trace contaminants: cadmium a case study. *Environ Int*; 3(6):473–84.
- Youdin MB, Fridkin M, Zheng H (2005) Bifunctional drug derivatives of MAO-B inhibitor rasagiline and iron chelator VK-28 as a more effective approach to treatment of brain ageing and ageing neurodegenerative diseases. *Mech Ageing Dev*; 126(2):317–6.
- Zachara BA, Pileexi A (2000) Selenium concentration in the milk of breast-feeding mothers and its geographic distribution. *Environ Health Persp* 108:1043–6.
- Zhang P-C, Krumhansi JL, Brady PC (2002) Introduction to properties, sources and characteristics of soil radionuclides. In: Zhang P-C, Brady PV (eds) *Geochemistry of soil radionuclides*, SSSA SpecPubl, Madison WI, pp 1–20

Zhou JR, Canar MM, Erdman JW (1993) Bone zinc is poorly released in young, growing rats fed marginally zinc-restricted diet. *J Nutr*;123(8):1383–8.

Ziegler EE, Serfass RE, Nelson SE, Figueroa-Colón R, Edwards BB, Houk RS, Thompson JJ (1989) Effect of low zinc intake on absorption and excretion of zinc by infants studied with <sup>70</sup>Zn as extrinsic tag. *J Nutr*;119(11):1647–3.

Zintl F (1991) Entrenamiento de la Resistencia: Fundamentos, métodos y dirección del entrenamiento. Barcelona. Editorial Martínez Roca.

Zlotkin SH, Atkinson S, Lockitch G (1995) Trace elements in nutrition for premature infants. *Clin Perinatol*;22(1):223–40.

Zorbas YG, Federenko YF, Naexu KA (1994) Plasma trace elements concentrations in trained subjects after exposure to hypokinesia and daily hyperhydration. *Biol Trace Em Res*;40(1):71–82.





## CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA (Octubre de 2002)

### VERSIÓN CORTA FORMATO AUTO ADMINISTRADO - ÚLTIMOS 7 DÍAS

PARA USO CON JÓVENES Y ADULTOS DE MEDIANA EDAD (15-69 años)

Los Cuestionarios Internacionales de Actividad Física (IPAQ, por sus siglas en inglés) contienen un grupo de 4 cuestionarios. La versión larga (5 objetivos de actividad evaluados independientemente) y una versión corta (4 preguntas generales) están disponibles para usar por los métodos por teléfono o auto administrada. El propósito de los cuestionarios es proveer instrumentos comunes que pueden ser usados para obtener datos internacionalmente comparables relacionados con actividad física relacionada con salud.

#### ***Antecedentes del IPAQ***

El desarrollo de una medida internacional para actividad física comenzó en Ginebra en 1998 y fue seguida de un extensivo exámen de confiabilidad y validez hecho en 12 países (14 sitios) en el año 2000. Los resultados finales sugieren que estas medidas tienen aceptables propiedades de medición para usarse en diferentes lugares y en diferentes idiomas, y que son apropiadas para estudios nacionales poblacionales de prevalencia de participación en actividad física.

#### ***Uso del IPAQ***

Se recomienda el uso de los instrumentos IPAQ con propósitos de monitoreo e investigación. Se recomienda que no se hagan cambios en el orden o redacción de las preguntas ya que esto afectará las propiedades sicométricas de los instrumentos.

#### ***Traducción del Inglés y Adaptación Cultural***

Traducción del Inglés es sugerida para facilitar el uso mundial del IPAQ. Información acerca de la disponibilidad del IPAQ en diferentes idiomas puede ser obtenida en la página de internet [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se). Si se realiza una nueva traducción recomendamos encarecidamente usar los métodos de traducción nuevamente al Inglés disponibles en la página web de IPAQ. En lo posible por favor considere poner a disposición de otros su versión traducida en la página web de IPAQ. Otros detalles acerca de traducciones y adaptación cultural pueden ser obtenidos en la página web.

#### ***Otros Desarrollos de IPAQ***

Colaboración Internacional relacionada con IPAQ es continua y un ***Estudio Internacional de Prevalencia de Actividad Física*** se encuentra en progreso. Para mayor información consulte la página web de IPAQ.

#### ***Información Adicional***

Información más detallada del proceso IPAQ y los métodos de investigación usados en el desarrollo de los instrumentos IPAQ se encuentra disponible en la página [www.ipaq.ki.se](http://www.ipaq.ki.se) y en Booth, M.L. (2000). Assessment of Physical Activity: An International Perspective. Research Quarterly for Exercise and Sport, 71 (2): s114-20. Otras publicaciones científicas y presentaciones acerca del uso del IPAQ se encuentran resumidas en la página Web.

## CUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ACTIVIDAD FÍSICA

Estamos interesados en saber acerca de la clase de actividad física que la gente hace como parte de su vida diaria. Las preguntas se referirán acerca del tiempo que usted utilizó siendo físicamente activo(a) en los **últimos 7 días**. Por favor responda cada pregunta aún si usted no se considera una persona activa. Por favor piense en aquellas actividades que usted hace como parte del trabajo, en el jardín y en la casa, para ir de un sitio a otro, y en su tiempo libre de descanso, ejercicio o deporte.

Piense acerca de todas aquellas actividades **vigorosas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **vigorosas** son las que requieren un esfuerzo físico fuerte y le hacen respirar mucho más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

1. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días realizó usted actividades físicas **vigorosas** como levantar objetos pesados, excavar, aeróbicos, o pedalear rápido en bicicleta?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física vigorosa



**Pase a la pregunta 3**

2. ¿Cuánto tiempo en total usualmente le tomó realizar actividades físicas **vigorosas** en uno de esos días que las realizó?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

Piense acerca de todas aquellas actividades **moderadas** que usted realizó en los **últimos 7 días**. Actividades **moderadas** son aquellas que requieren un esfuerzo físico moderado y le hace respirar algo más fuerte que lo normal. Piense *solamente* en esas actividades que usted hizo por lo menos 10 minutos continuos.

3. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días hizo usted actividades físicas **moderadas** tal como cargar objetos livianos, pedalear en bicicleta a paso regular, o jugar dobles de tenis? No incluya caminatas.

\_\_\_\_\_ **días por semana**

Ninguna actividad física moderada



**Pase a la pregunta 5**

4. Usualmente, ¿Cuánto tiempo dedica usted en uno de esos días haciendo actividades físicas **moderadas**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**  
\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)



Piense acerca del tiempo que usted dedicó a caminar en los **últimos 7 días**. Esto incluye trabajo en la casa, caminatas para ir de un sitio a otro, o cualquier otra caminata que usted hizo únicamente por recreación, deporte, ejercicio, o placer.

5. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuántos días caminó usted por al menos 10 minutos continuos?

\_\_\_\_\_ **días por semana**

No caminó



**Pase a la pregunta 7**

6. Usualmente, ¿Cuánto tiempo gastó usted en uno de esos días **caminando**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

La última pregunta se refiere al tiempo que usted permanenció **sentado(a)** en la semana en los **últimos 7 días**. Incluya el tiempo sentado(a) en el trabajo, la casa, estudiando, y en su tiempo libre. Esto puede incluir tiempo sentado(a) en un escritorio, visitando amigos(as), leyendo o permanecer sentado(a) o acostado(a) mirando television.

7. Durante los **últimos 7 días**, ¿Cuánto tiempo permanenció **sentado(a)** en un **día en la semana**?

\_\_\_\_\_ **horas por día**

\_\_\_\_\_ **minutos por día**

No sabe/No está seguro(a)

**Este es el final del cuestionario, gracias por su participación.**





## INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

### “INFLUENCIA DEL EJERCICIO FÍSICO EN LOS NIVELES SÉRICOS DE ELEMENTOS MINERALES TRAZA”

Se le ha pedido que participe en esta investigación, el propósito de este documento es explicarle en qué consiste el estudio para que le ayude a tomar una decisión sobre la invitación para participar en el mismo. Antes de decidirse a participar, por favor, tome todo el tiempo que necesite para hacer todas las preguntas necesarias. Asimismo siéntase con la libertad de hablar con cualquier persona, su familia, amigos, médico, o cualquier otro profesional de la salud.

#### **Propósito del estudio:**

El ejercicio físico está alcanzando un lugar cada día más importante en la vida de los seres humanos, son muchas las investigaciones que se han realizado para estudiar los cambios que se producen en el cuerpo como consecuencia de la realización de distintos tipos del mismo.

El objetivo del presente proyecto es conocer los “Efectos de la actividad física sobre los niveles en suero de elementos traza” en sujetos entrenados y en personas que realizan actividad física no reglada, de forma activa, no superando las 10 horas semanales de la misma. Para ello se utilizara un sistema ICP-MS que nos permite realizar de forma muy específica y sensible el análisis simultáneo de hasta 60 metales.

**En una muestra de suero** se estudiarán los elementos y la respuesta en el organismo al ejercicio físico.

#### **Procedimientos:**

Si decide participar en este estudio:

- 1º Una persona con experiencia le tomará los datos y el médico responsable le realizará las extracciones de sangre.
- 2º La recogida de suero es en ayunas.
- 3º Se le realizarán preguntas sobre su régimen de vida y los hábitos alimenticios recogidas en un cuestionario.

La realización de este estudio no precisa la administración de ningún medicamento.

#### **Beneficios, riesgos y molestias:**

Usted no obtendrá ningún beneficio directo por participar en este estudio. Sin embargo, su participación en esta investigación puede ayudar al conocimiento de las propuestas planteadas.

Este estudio no debe ocasionarle riesgos ni molestias, más que las causadas por la extracción corriente de sangre de la vena antecubital.

## **Alternativas:**

Usted tiene como alternativas participar o no en este estudio.

## **Revisión de documentos originales, confidencialidad y protección de datos personales**

### **Información y muestras codificadas**

Para proteger su confidencialidad, sus datos, su muestra y sus resultados estarán identificados con una etiqueta en la que sólo aparecerá un código, pero no su nombre ni sus iniciales. A esto se le denomina "información codificada". El investigador principal (y sus colaboradores) guardará un archivo confidencial con la vinculación de este código con su nombre.

### **Almacenamiento de las muestras y análisis posteriores de las muestras**

En todo momento las muestras se almacenarán en un lugar seguro. Realizados los análisis las muestras serán almacenadas anonimizadas, de tal manera que no podrá relacionarse con usted ni identificarse. En estas condiciones podría ser analizada en otros estudios o por otros investigadores con un proyecto aprobado por un Comité de Ética e Investigación o correspondiente, y siempre que se respeten los objetivos y principios establecidos en este documento.

### **Información personal y resultados**

El consentimiento informado que firma para participar en esta investigación, se conservará en un archivo especial y seguro, separado de su historia y no forma parte de ella. Su nombre no aparecerá en ninguna publicación o informe acerca de esta investigación.

Su información médica y sus resultados de la investigación formarán parte de los medios que permitirá a los investigadores comprender la respuesta del organismo en los minerales y elementos traza con el ejercicio físico. Su información y resultados se almacenarán en una base de datos electrónica de un ordenador. Se seguirá la normativa internacional que regula la información almacenada en ordenadores. Todas las previsiones legales sobre la confidencialidad y acceso a sus datos de carácter personal serán respetadas en este estudio y en los datos que de él se deriven.

**Sus resultados son únicamente para la investigación** y no deben ser utilizados para otro fin.

### **Aspectos comerciales**

Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación en este estudio o derivada de sus resultados, registros o desarrollos de la investigación.

### **Participación voluntaria**

La participación en este estudio es voluntaria, Usted tiene las siguientes opciones; participar en este estudio, no participar en este estudio, no participar en él desde el principio, y participar, pero luego cambiar de opinión y retirarse en cualquier momento. Tanto si opta por no participar desde el principio como retirarse más adelante, no tiene que dar ninguna explicación al respecto.

Si inicialmente decide participar en este estudio, pero luego opta por retirarse del mismo, muestra codificada será destruida y solo se guardará la información ya obtenida hasta el momento. Sin embargo, una vez anonimizada no será posible identificar su muestra y por tanto destruirla.

### Persona contacto para el estudio.

Si tiene acerca de esta investigación, cualquier daño relacionado con la extracción de sangre o sobresa retirada de este estudio, debe contactar en cualquier momento con:

Carmen Crespo Coco.....nº de teléfono

## CONSENTIMIENTO PARA LA PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo, \_\_\_\_\_ (nombre \_\_\_\_\_ y  
apellidos)..... DNI  
Nº.....

He leído las hojas de la información (páginas 1–2). He podido hacer preguntas sobre el estudio, y las realizadas han sido contestadas satisfactoriamente.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He tenido tiempo suficiente para considerar de manera adecuada mi participación en el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones

Al firmar este documento doy libremente mi conformidad en el estudio.

Fecha:...../...../.....

Firma del participante (manuscrita) Firma del responsable del estudio

Tfno de contacto..... Código.....

## FICHA DE REGISTRO DATOS ANTROPOMÉTRICOS

### COMPOSICIÓN CORPORAL.

