

SELENIO, ZINC Y DMSA EN LA INTOXICACIÓN RENAL POR MERCURIO EN RATAS SELENIUM, ZINC AND DMSA IN RENAL MERCURY POISONING IN RATS

Autores: Leticia Guadalupe Navarro Moreno

<https://orcid.org/0000-0001-9978-7605>

David Cruz Victoriano

<https://orcid.org/0000-0003-0594-6068>

Cirilo Nolasco Hipólito

<https://orcid.org/0000-0002-3376-1047>

Institución: Universidad del Papaloapan, campus Tuxtepec, México

Correo electrónico: navarroleticia483@gmail.com

dacv_0924@hotmail.com

cirilonolasco@hotmail.com

RESUMEN

La intoxicación con mercurio es un problema de salud mundial. Para tratar de contrarrestarlo se ha estudiado el modo de acción de este elemento dentro de los seres vivos. Estos estudios han proporcionado gran información en cuanto a la forma de acción del metal en muchos órganos y células de los organismos afectados. Como propuestas de tratamiento contra la intoxicación renal con mercurio, se establecieron grupos de ratas Wistar macho, los cuales fueron divididos en controles, expuestos a mercurio y expuestos al metal y tratados con los micronutrientes zinc y selenio, así como con el agente quelante ácido dimercaptosuccínico (DMSA). La exposición fue de tipo agudo y por la vía oral utilizando una sal inorgánica de mercurio. Los resultados demostraron que el uso de los micronutrientes por separado ocasionó daños algunas veces más severos que el propio mercurio. El tratamiento establecido utilizando ambos micronutrientes junto con el agente quelante mostró un restablecimiento renal muy importante.

Palabras clave: Mercurio, Riñón, Selenio, Zinc.

ABSTRACT

Mercury poisoning is a global health problem. To try to counteract it, the mode of action of this element within living beings has been studied. These studies have provided a great deal of information as to the mode of action of the metal in many organs and cells of the affected organisms. As treatment proposals against renal poisoning with mercury, groups of male Wistar rats were established, which were divided into controls, exposed to

mercury and exposed to the metal and treated with the micronutrients zinc and selenium, as well as with the chelating agent dimercaptosuccinic acid. (DMSA). The exposure was acute and by the oral route using an inorganic salt of mercury. The results showed that the use of micronutrients alone caused damage that was sometimes more severe than the mercury itself. The established treatment using both micronutrients together with the chelating agent showed a very important renal recovery.

Keywords: Kidney, Mercury, Selenium, Zinc.

INTRODUCCIÓN

Las vías de entrada de mercurio al organismo son tres: respiratoria (la más importante); la digestiva (en la que los compuestos inorgánicos resultan menos absorbidos que los compuestos orgánicos) y la piel. Una vez que el metal ingresa al organismo, su distribución depende de las características fisicoquímicas del metal y de las propias de los organismos: edad, sexo, nutrición, raza, etc. El 50 % del mercurio inorgánico absorbido se transporta unido a la albúmina sérica. El equilibrio que se logra dentro del organismo se encuentra en función de la dosis, la duración de la exposición, el grado de oxidación, la concentración en sangre, la cantidad de grupos sulfhidrilo (SH) libres, la afinidad por diversos compuestos celulares y de la velocidad de asociación/disociación del complejo mercurio-proteína. Una vez dentro del organismo, el metal puede distribuirse a diferentes órganos, llegando a sus células en donde ejerce daños variables (Magos, 2006, Bernhoft, 2011, Rimjhim *et al*, 2013, González-Estrecha, et al., 2014, WHO, 2021).

Se han reportado tres vías de eliminación para el metal. La primera se conoce como central e involucra a varios órganos menos riñón e hígado. A la segunda se le ha llamado periférica y se divide en riñón (donde se acumula por periodos largos) y en hígado (donde se acumula por periodos cortos). Los procesos involucrados en hígado y riñón incluyen la filtración glomerular, la secreción biliar y la secreción intestinal. El tercer compartimento se produce cuando existe un depósito antes de la salida del metal de organismo (orina, pelo, heces y uñas) (ATSDR, 1999, Ramírez, 2008, González-Estrecha, 2014, Fowler, 2022).

Uno de los principales depósitos de mercurio inorgánico es el riñón, originando nefrotoxicidad por exposición a bajas dosis. En ratas expuestas de 1 a 25 mM de mercurio por kilogramo de peso se reportaron una serie de daños histológicos en las células del túbulo proximal de riñones. Entre ellos se reportaron lisosomas anormales que aparecieron en el lumen tubular después de exposición al metal. Después de 12 horas

de exposición se detectaron cambios mitocondriales, así como necrosis celular y tubular apareciendo gránulos anormales en los túbulos renales. Bajo dosis crónicas de cloruro de mercurio se puede producir anuria asociada con necrosis de la porción distal del túbulo proximal en humanos y animales. Se han reportado casos de personas que han sufrido insuficiencia renal aguda ocasionada por diferentes sales de mercurio. Sin embargo el estudio de la anuria ocasionada por la exposición a este metal no ha sido bien esclarecido y requiere de mayores investigaciones. En 2014, el equipo de Rice, reportó que la exposición a mercurio ocasiona necrosis tubular, glomerulonefritis, daño renal crónico, cáncer renal y síndrome nefrótico (Rice *et al.*, 2014). Cuando las células renales son sometidas a intoxicación con mercurio, todos sus componentes se ven comprometidos y el metabolismo puede ser inhibido al ser inhibidas las enzimas y demás macromoléculas participantes. Una vez que el mercurio entra a las células y se encuentra en estado iónico se puede fijar a macromoléculas ricas en grupos sulfhidrilo (SH), alterando sistemas enzimáticos o a las membranas celulares, así como alterar las funciones energéticas de las mitocondrias. Se ha reportado que el mercurio puede inhibir la actividad de la fosfatasa alcalina, el transporte de potasio y la actividad de la ATPasa de la membrana celular (Ramírez, 2008., Tchounwou, 2012). Cualquier forma química de mercurio puede ocasionar problemas celulares relacionados con la generación de estrés oxidativo, ya que el metal posee una elevada afinidad por los grupos sulfhidrilo libres de muchas enzimas antioxidantes como catalasa, glutatión peroxidasa y glutatión disulfuro reductasa y de igual forma al glutatión (GSH) depletando, de esta manera, a la célula del compuesto más importante dentro del metabolismo antioxidante. Se ha observado que también los niveles de ácido ascórbico y vitamina E (otros sistemas antioxidantes endógenos) disminuyen en casos de intoxicación con el metal (Zalups, 2021, Farina *et al.*, 2013, Li *et al.*, 2008). El objetivo de este trabajo fue establecer una serie de alternativas basadas en el uso de micronutrientes (selenio y zinc) y el DMSA como posibles terapias contra el daño renal ocasionado por la exposición aguda a mercurio.

MATERIALES Y MÉTODOS

La metodología empleada para este estudio fue de tipo experimental. Para ello se establecieron esquemas de estudio que incluyeron grupos de seis ratas cada uno. Los grupos fueron control, expuesto a mercurio (vía oral 2.5 mg/Kg peso por 15 días), grupos expuestos a mercurio y tratados con micronutrientes (zinc y selenio, vía oral a una

concentración de 25 mg/Kg de peso) más el agente quelante ácido dimercaptosuccínico (DMSA) (20 mg/Kg, vía oral). Como indicadores de daño de las funciones renales se evaluaron las características fisiológicas (peso corporal y comportamiento de los animales) y bioquímicas (determinación de la generación de especies reactivas de oxígeno, examen general de orina (EGO) y determinación de enzimas antioxidantes). Se respetó la norma de uso y trabajo con animales de laboratorio tratándolos con respeto y con estricto apego a la ética profesional (NOM.062-200-1999).

Los datos se presentan como media \pm desviación estándar. Las diferencias entre los grupos experimentales se compararon mediante análisis de varianza unidireccional (ANOVA), seguido de la prueba de comparación múltiple de Tukey. Los valores que indican que dos o más grupos son diferentes es $p < 0.05$ y se considera estadísticamente significativo. El programa Minitab, versión 2016, se utilizó para los análisis estadísticos.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los efectos sobre el riñón en las ratas expuestas a mercurio no fueron ocasionados por estrés oxidativo, como lo muestra la figura 1. Se ha reportado por varios autores que este metal puede ocasionar daño oxidativo debido a que puede inducir apoptosis o necrosis en ratones, ocasionando disminución de la actividad de muchas enzimas. De la misma forma ha reportado la inducción de estrés oxidativo con aumento de especies reactivas de oxígeno, pérdida de contenido de sulfhidrilos y disminución de enzimas antioxidantes en ratones y ratas (Sánchez-Reus et al, 2003). Lo anterior indica que, posiblemente, el efecto del mercurio en el riñón se debió a su interacción directa en las enzimas que forman parte de los metabolismos oxidativo, de xenobióticos y antioxidante.

La figura 1 muestra la actividad de las enzimas glutatión S-transferasa (GST), superóxido dismutasa (SOD) y catalasa (CAT). La actividad de GST aumentó aproximadamente 10 unidades a comparación con el grupo control, la enzima SOD no mostró ningún cambio en ausencia y presencia de mercurio y la CAT resultó sensible a la presencia del metal disminuyendo, aproximadamente, 6 veces su actividad al entrar en contacto con el mercurio. Lo anterior sugiere la presencia de cantidades elevadas de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) que es un inductor de especies reactivas de oxígeno en riñón. GST ha sido relacionada con los metales y el radical lipoperoxilo (LOO°) generado durante la cascada de oxidación de los lípidos, inducida por H_2O_2 dentro del metabolismo del glutatión (Valko, et al, 2006., Valko et al, 2007). Se ha reportado una relación existente entre

plomo y mercurio con la actividad de esta enzima, misma que depende de las características fisiológicas y metabólicas del organismo así como la concentración, los tiempos de exposición y la vía de entrada (Dagget et al, 1998., Pulido, 2021).

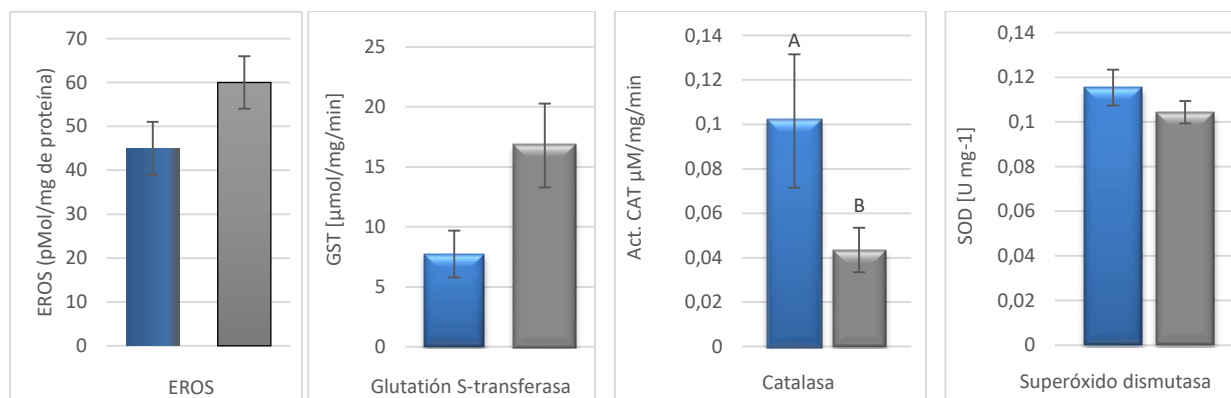


Figura 1. Especies reactivas de oxígeno (EROs) y actividad de las enzimas Glutación S-transferasa (GST), Superóxido dismutasa (SOD) y Catalasa (CAT) en riñón de ratas intoxicadas vía oral con 2.5 mg de cloruro de mercurio por kilogramo de peso corporal. Símbolos:(■) Control; (■) Mercurio

En relación con el mercurio se han realizado experimentos con vapores del metal y se ha observado que la actividad de la enzima aumenta en riñones de ratas expuestas (Brambila et al, 2002). Se sabe que la exposición a mercurio puede inhibir a las enzimas por su alta afinidad a los grupos sulfhidrilo. El mercurio puede inducir la formación de H_2O_2 y estimular las actividades de la Cu/Zn-SOD y la xantina oxidasa en células AS52. En ellas el metal no afecta otras enzimas antioxidantes, como catalasa, glutación peroxidasa (GPx) y glutación reductasa (GR). Por otro lado, se ha observado un aumento de la actividad de CAT y GPx, y del contenido de GSH en los hígados, riñones y cerebros de ratones expuestos a 1 mg/kg/día de cloruro de mercurio durante 14 días. Se reportó el aumento de los niveles de glutación reducido (GSH) y las actividades de GR y GPx en ratas expuestas a metilmercurio en el agua potable como una respuesta adaptativa a la exposición al metal en las células epiteliales renales. La disminución de la actividad de SOD en riñones de ratas expuestas a mercurio en función de la dosis empleada (de 0.25 a 3 mg/Kg de peso) ha sido reportada (Nuran et al, 2001, Shimojo, 2002).

Por todo lo anterior se propone que, cuando el mercurio entra a las células renales, ocasiona la sobreproducción de H_2O_2 debido a la inhibición de la enzima catalasa. Esto

genera que el ion hidroxilo ($\cdot\text{OH}$) ponga en marcha la vía de formación de hidroxiperoxilos, por lo que la actividad de GST se incrementa. Al no existir una sobre producción de radical superóxido (O_2^-) la actividad de la enzima SOD no se ve alterada.

La exposición a mercurio generó una serie de cambios metabólicos que pudieron evaluarse al realizar el examen general de orina a los animales, medir los pesos corporales y renales y observar su comportamiento en general. La tabla 1 muestra los resultados obtenidos. Los animales presentaron un aumento de peso corporal 10 veces mayor en relación al grupo control, de la misma forma los riñones aumentaron de peso. Lo anterior pudo ser originado por la formación de edema como mecanismo de defensa contra el metal. Los animales expuestos a mercurio presentaron disminución de movimiento y apetito, pelos erizados y casos de diarrea e inanición. El EGO reveló alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, en hígado y riñón, infecciones y variación en el pH. Chávez en 1988 demostró que el mercurio puede inhibir tanto el metabolismo del calcio como la función energética en mitocondrias de riñón de ratas. Ramírez en 2008 indicó que el metal puede disminuir la actividad de las fosfatasas, alterar el transporte de potasio y alterar el funcionamiento de las ATPasas. Algunos síntomas de la intoxicación con este metal incluyen pérdida de apetito, adelgazamiento, cansancio, insomnio y artralgias, mismas que al agravarse pueden generar vómitos y diarreas así como daño a los órganos en general (Chávez, 1988., Larry, 2002., Ramírez, 2008, WHO, 2021). Animales de laboratorio expuestos a 25 mM de mercurio por kilogramo de peso mostraron daños histológicos en células de túbulo proximal, mitocondriales y necrosis celular y tubular apareciendo gránulos en las células y en los túbulos renales. Se sabe que administraciones prolongadas de mercurio inorgánico producen anuria asociada a necrosis de la porción distal de los túbulos proximales. En humanos se ha detectado insuficiencia renal aguda ocasionada por diversos compuestos de mercurio. En el año 2014 se reportó que la exposición al metal ocasiona necrosis tubular, glomerulonefritis, daño renal crónico, cáncer renal y síndrome nefrótico (Charles, 2021., Zalups, 2021, Rice, 2014, Rafiti-Rahimzadeh, 2014).

Tabla 1. Peso corporal, peso de los riñones y Examen General de Orina de ratas Wistar Macho sin exponer y expuestas a mercurio (n=6)

	Grupo control	Grupo expuesto a mercurio
Cambio de peso corporal	2.13	21.8
Peso del riñón	1.91 ± 0.14 ^a	2.68 ± 28 ^b
Examen general de orina		
Glucosa (mg/dL)	-	-
Proteínas (mg/dL)	0.3	0.3
Sangre (eri/μL)	-	-
pH	7.1 ± 1.8 ^a	6.5 ± 0.6 ^a
Leucocitos (leu/μL)	-	Trazas (80%)
Nitritos	-	+ (40%)
Cetonas (mg/dL)	1.5 (100%)	0.5-16 (100%)
Bilirrubina	Trazas (67%)	1.0 (80%)
Volumen de orina (mL)	24 ± 2.0	29.2 ± 3.63

La figura 2 muestra un esquema de los resultados experimentales. Se indican los daños renales, los hepáticos así como el aumento en la actividad de la enzima catalasa, la presencia de infecciones, el estrés, la agresividad, la disminución en el apetito y la alteración en el metabolismo de los carbohidratos. Aunque no resultó estadísticamente significativo el aumento de EROS ocasionado por el mercurio, la disminución en la actividad de la catalasa indicó la presencia de cantidades altas de peróxido de hidrógeno, generado, posiblemente, por el efecto del metal en organelos como la mitocondria. Como estrategia a seguir para tratar de disminuir los efectos del mercurio en los animales de experimentación, se establecieron cuatro grupos de roedores utilizando combinaciones con zinc, selenio y DMSA La figura 3 muestra los resultados obtenidos al cuantificar las especies reactivas de oxígeno y la actividad de las enzimas. Cuando la intoxicación se trató utilizando el agente quelante, se observó un aumento de 30 unidades de EROS y un incremento de 5 y 4,5 veces en la actividad de las enzimas CAT y SOD respectivamente. La actividad de GST permaneció sin cambios en relación con la actividad de las ratas intoxicadas. El DMSA es un compuesto que ha sido recomendado por algunos autores y se ha empleado como una estrategia farmacológica contra metales como el plomo (Ramírez, 2008). Los resultados indican que el aumento de las actividades enzimáticas se pudo deber al elevado nivel de EROS en este grupo experimental.

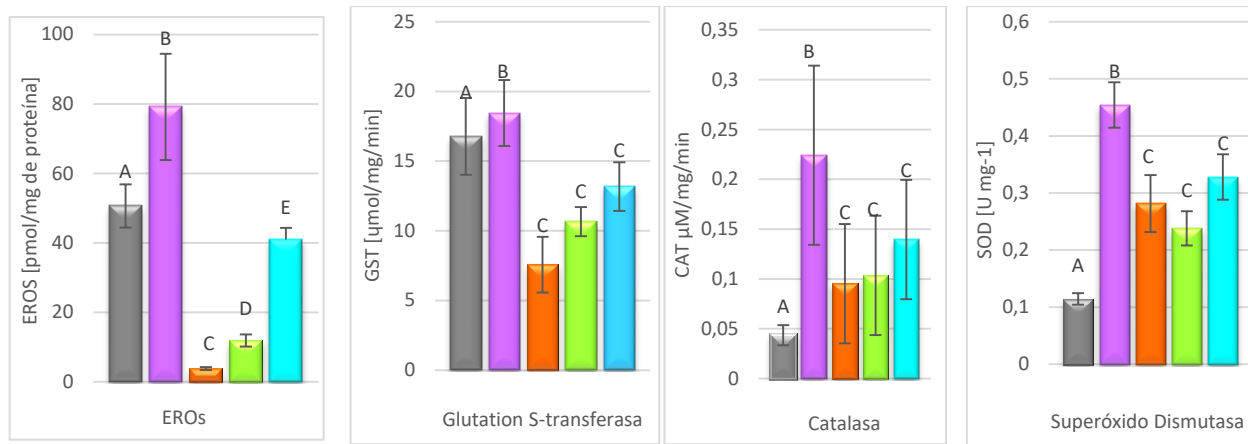


Figura 3. Especies reactivas de oxígeno (EROs) y actividad de las enzimas Glutación S-transferasa (GST), Superóxido dismutasa (SOD) y Catalasa (CAT) en riñón de ratas intoxicadas con mercurio y tratadas como se indica en cada caso. Símbolos: (■) Mercurio; (■) Hg + DMSA; (■) Hg + Se + DMSA; (■) Hg + Zn + DMSA; (■) Hg + Se + Zn + DMSA.

En el caso de la intoxicación con mercurio, el tratamiento con DMSA no resultó efectivo ya que originó un estado de estrés extremadamente elevado, además de otros daños en las células renales. Los micronutrientes combinados con el quelante resultaron los mejores tratamientos al estimular las actividades de SOD y CAT, con lo cual el estrés disminuyó de forma significativa. En relación con estos resultados, se han reportado estudios sobre la importancia de algunos metales en el metabolismo celular; entre los que se encuentran magnesio, cobre, zinc y selenio. La importancia de estos elementos radica en que participan como agentes activos formando parte de la estructura de moléculas como metaloenzimas o metaloproteínas. Entre las primeras se encuentran las enzimas que participan dentro del metabolismo antioxidante. El zinc, el magnesio y el cobre sirven como cofactores para la enzima superóxido dismutasa y el selenio es cofactor de las enzimas glutación peroxidasa, glutación reductasa y tioredoxina reductasa (Agarwal, 2007). Se sabe que el selenio y el mercurio actúan en el organismo antagonizando cada uno la actividad del otro. La presencia de selenio, en riñón, puede reducir la cantidad de mercurio sin embargo, la cantidad del metal aumenta en el resto del organismo y de manera preferencial en el hígado. Esta relación presenta algunas desventajas como el hecho de que el selenio posee propiedades pro-oxidantes, mismas que ocasionan la oxidación de los grupos tiol y generan superóxidos. De la misma manera el selenio puede afectar la vía urinaria de eliminación de mercurio ya que este metal

ocasiona modificaciones en su distribución dentro del riñón. Se sabe también que ambos elementos forman asociaciones 1:1 pero, sin embargo, no se tiene bien estudiada la implicación de esta asociación (Agarwal, 2007; Curvin-Aralar, 1991). Estudios en ratas han demostrado que los tratamientos pre y post exposición a selenio en animales expuestos a mercurio ocasionaron aumento en la lipoperoxidación y disminución de la actividad de las enzimas SOD y CAT de riñón. Se ha reportado, de la misma manera que el selenio muestra gran afectividad contra el metilmercurio. Las formas químicas tanto del mercurio como del selenio son importantes en la toxicología de ambos metales, es por ello que, en ratas, las formas químicas que pueden disminuir los efectos del mercurio son selenometionina, selenocisteína, selenato y selenito. De ellos, los compuestos orgánicos tienen mayor efectividad que los inorgánicos. Por otro lado, se sabe que el selenio es componente de varias enzimas antioxidantes como la glutatión peroxidasa y la tioredoxina reductasa (Cuvín-Aralar, 1991., Agarwal, 2007). Por su parte, el zinc puede modular la inmunidad celular, es antioxidante y antiinflamatorio, puede disminuir las infecciones y el estrés oxidativo. Este elemento posee muchas funciones bioquímicas, entre ellas activar alrededor de 300 enzimas, y cerca de 2000 factores de transcripción. Es indispensable para el crecimiento y desarrollo de microorganismos, animales y plantas. Desempeña tres papeles: catalítico, estructural y regulatorio y tiene importancia en el mantenimiento de la homeostasis, la apoptosis y el envejecimiento. La falta de este elemento ocasiona aterosclerosis, diabetes, desordenes neurodegenerativos, Parkinson, degeneración macular, síndrome de malabsorción, daño crónico en hígado y riñón, retardo en el crecimiento y daño cognitivo (Stefanidou et al., 2006., Prasad, 2012 a, b, Chistos, 2012, Chasapis et al, 2012, Prasad, 2014 a, b).

El efecto fisiológico de los tratamientos se reflejó en el peso corporal y del riñón, así como en el examen general de orina. La tabla 2 muestra los resultados obtenidos.

En ella se puede observar que los pesos corporales de los grupos expuestos a mercurio y tratados con DMSA solo o con zinc más DMSA resultaron ser los más afectados ya que disminuyeron 25 y 30 gramos respectivamente. Los pesos renales bajaron en todos los grupos tratados. No se detectó daño renal en los grupos y, en general, la mayoría de las funciones renales y celulares como las actividades enzimáticas, el estrés oxidativo y las

infecciones o el deterioro del metabolismo de los carbohidratos fueron restablecidos. Solo se observó la prevalencia de infecciones.

Tabla 2. Peso corporal, peso de los riñones y Examen General de Orina de ratas Wistar Macho sin exponer, expuestas a mercurio así como expuestas a mercurio y tratadas con diferentes esquemas de micronutrientes y DMSA (n=6).

Grupo	Δ de peso corporal (g)	Pesos de los riñones (g)	Proteínas (mg/dL)	pH	Leucocitos	Nitritos	Cetonas	Bilirrubina	Volumen de orina (mL)
Control	2.13	1.91 ± 0.14 a	0.3-1 (66%)	7.1 ± 1.89	---	---	1.5	Trazas (67%)	24 ± 2.0
Hg	21.28	2.68 ± 0.20 a	0.3 (20%)	6.5 ± 0.61	Trazas (80%)	+	0.5-16	1.0 (80%)	29.2 ± 3.63
Hg + DMSA	-25.7	2.28 ± 0.28 b	--	7.3 ± 1.25	Trazas (66%)	+	1.5 (33%)	---	27.1 ± 7.98
Hg + Se + DMSA	24	1.77 ± 0.12 b	---	7.7 ± 0.52a	Trazas (66%)	+	---	---	40.33 ± 14.94
Hg + Zn + DMSA	-30.75	1.72 ± 0.09 b	---	7.0 ± 0.63	---	---	---	---	25 ± 1.41
Hg + Se + Zn + DMSA	18.88	2.08 ± 0.18 b	0.3 (16%)	7.6 ± 0.52 b	+	+	---	---	33.67 ± 13.59

Lo anterior indica que los daños ocasionados por la exposición a mercurio fueron restablecidos al utilizar los micronutrientes junto al quelante. Se sabe que estos micronutrientes pueden activar enzimas de tipo antioxidante y que el quelante es específico para metales pesados como plomo y mercurio. Sin embargo, los resultados indicaron que su uso sin microelementos ocasionó el aumento de especies reactivas de oxígeno, de las actividades de las enzimas estudiadas así como diversos daños fisiológicos. Lo anterior posiblemente se debe a la concentración utilizada. La figura 4 muestra un esquema que indica los efectos de los diferentes tratamientos. Los animales tratados mostraron un comportamiento normal, disminución de la diarrea, aumento de actividad y de alimentación.

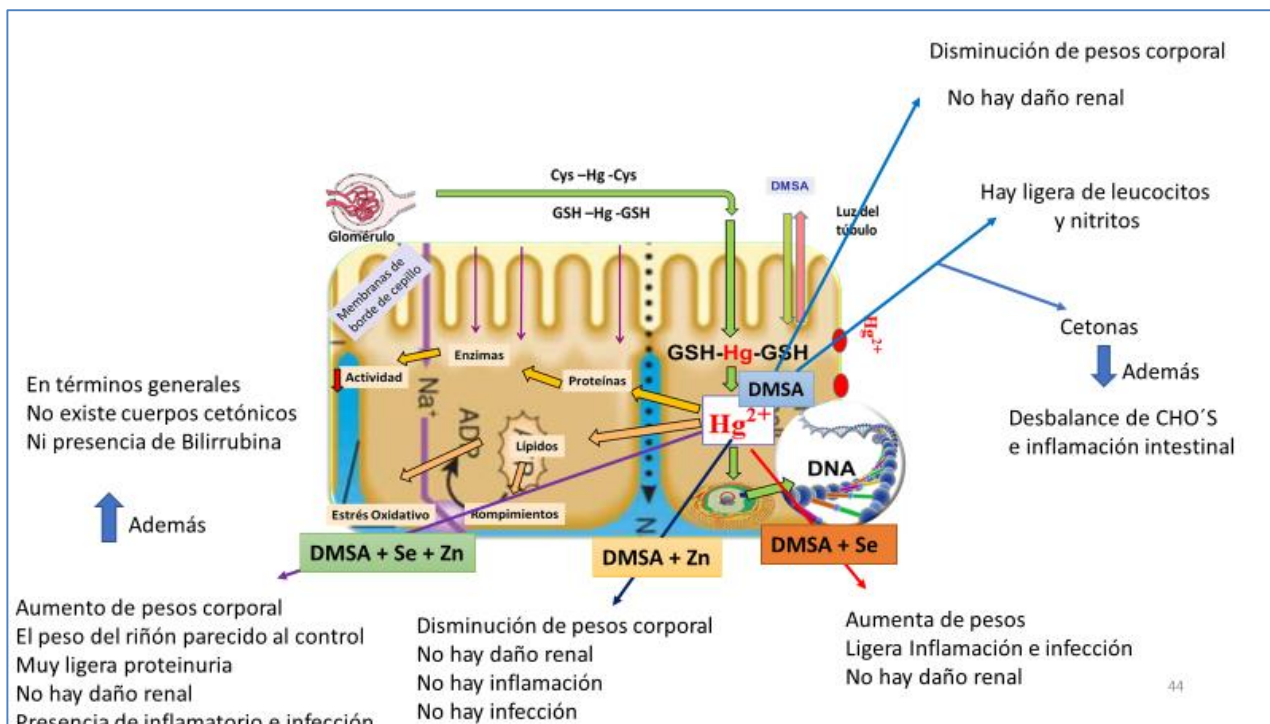


Figura 4. Efectos del uso de micronutrientes y DMSA sobre la intoxicación renal con mercurio. La imagen fue elaborada utilizando un esquema publicado por Bridges y Zalups en 2017 y modificado con los resultados obtenidos en este trabajo.

CONCLUSIONES

La intoxicación con mercurio depende de muchos factores, entre ellos las propiedades químicas y físicas del elemento como su estado; su reactividad química (capacidad que tiene para reaccionar con otras moléculas formando uniones estables o inestables); el tipo de compuesto que forme (orgánico o inorgánico), su solubilidad en agua y en los compartimentos celulares; entre otras. De igual forma es importante considerar las características fisiológicas, metabólicas, salud, edad y nutrición de los organismos con los cuales entre en contacto.

Empleando el esquema de intoxicación indicado, se logró una sobrevivencia del 100 % de la población. Los daños observados por la intoxicación con mercurio incluyeron afectación de las funciones renales y hepáticas, así como del sistema inmune ya que se generaron las condiciones necesarias para que los animales fueran más propensos a las infecciones. El uso de micronutrientes por separado o juntos más DMSA provocó diferentes resultados, siendo los de la administración del quelante solo, los más impresionantes. Con los datos obtenidos en este trabajo, se puede afirmar que el DMSA (a las concentraciones utilizadas en este trabajo) no debe administrarse solo como

tratamiento en la intoxicación con el metal ya que provocará un ambiente altamente estresante. Sin embargo, al aplicarse junto con los micronutrientes podrá ayudar a disminuir los daños ocasionados por el tóxico. El uso de micronutrientes y DMSA logró revertir los efectos del mercurio en los animales ya que no se observaron daños renales o hepáticos. Las infecciones microbianas disminuyeron y los animales no perdieron peso. Las actividades enzimáticas y las especies reactivas de oxígeno obtuvieron valores semejantes a los de las ratas control, y en comparación con las ratas expuesta a mercurio, se pudo apreciar que estas combinaciones de metales y agente quelante, lograron activar las defensas antioxidantes y por ello disminuir la producción de especies reactivas de oxígeno, por lo que se logró disminuir el daño oxidativo. Este trabajo también demostró que el uso del agente quelante como única alternativa, no es viable y ello abre nuevas investigaciones relacionadas con la dosis y los esquemas de administración. En el caso de los micronutrientes también habrá que investigar lo que sucede al administrar dosis y tiempos diferentes a las utilizadas en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGARWAL, R. y BEHARI, J. R. (2007). Role of selenium in Mercury intoxication in Mice. *Industrial Health*, Vol. 45, pp. 388-395.
- ATSDR. (1999). Resumen de Salud Pública. pp. 1-20.
- BERNHOF, R. (2011). Mercury Toxicity and Treatment: A Review of the Literature. *Journal of Environmental and Public health*, Vol. 2012, pp. 1-10.
- BRAMBILA, E... [et al.]. (2002). Effect of mercury vapor on metallothionein and glutathione s-transferase gene expression in the kidney of nonpregnant and neonatal rats. *Toxicol Environ Health*. Vol. 65, No 17, pp. 1273-11288.
- BRIDGES, C. C. y ZALUPS, R. K (2017). The aging kidney and nephrotoxic effects of mercury. *Toxicol Environ Health B. CRT. REV*. Vol. 20, No 2, pp. 55-80.
- CUVIN-ARALAR, M. L. A., y FURNES, R. W. (1991). Mercury and Selenium Interaction: A Review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, Vol. 21, pp. 348-364.
- CHARLES, R. P. G. (2011). Mercury and Kidney. *Jornal of Nephrology*. Vol. 44, No 17, pp. S126-132.
- CHISTOS, T. ... [et al.]. (2012). Zinc and Human Health: an update. *Archives of Toxicology*. Vol. 83, pp. 521-534.

- DAGGET, D. A. (1998). Effects of lead on rat kidney and liver: GST expression and oxidative stress. *Journal of Nephrology*. Vol. 128, No 3, pp. 191-206.
- FARINA, M... [et al.]. (2013). Metals, oxidative stress and neurodegeneration: A focus on iron, manganese and mercury. *Neurochemistry International*. Vol. 64, pp. 575-594.
- FOWLER, B., 6 ZALUPS, R. (2013). Mercury. Chapter 22. In *Handbook on the Toxicology of metals*, Gunnar F. Norderberg and max Costa.
- GONZÁLEZ-ESTRECHA, M... [et al.]. (2014). Exposición a metilmercurio en la población general; toxicocinética, diferenciación según el sexo, factores nutricionales y genéticos. *Nutrición Hospitalaria*. Vol. 30, No 5, pp. 969-988.
- LARRY, A. ... [et al.]. (2002). The Toxicology of Mercury. *Laboratory Medicine*. Vol. 64, No 8, pp. 614-625.
- LI, S. ... [et al.]. (2008). The interaction of Selenium and mercury in the accumulations and oxidative stress of rat tissues. *Ecotoxicology and Environmental Zanetti*, Vol. 70, pp. 483-489.
- MAGOS, L. y CLARKSON, T. W. (2006). Overview of the clinical toxicity of mercury. *Annual Clinical Biochem*, pp. 257-268.
- NURAN, E. ... [et al.]. (2001). Toxic Metals and Oxidative Stress Part 1: Mechanims involved in Metal induced Oxidative. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. Vol 1, pp. 529-539.
- PRASAD, A. S. (2012). Discovery of human zinc deficiencie: 50 years later. *Journal of Trace elements in Medicine and Biology*. Vol. 26, pp. 66-69.
- PRASAD, A. S. (2012). Discovery of human zinc deficiencie: Its impact on Human Health and Disease. *Advances in Nutrition*. Vol. 4, No. 2, pp. 176-190.
- PRASAD, A. S. (2014). Impact of the discovery of human zinc deficiency on health. *Journal of Trace elements in Medicine and Biology*. Vol. 28, pp. 357-363.
- PRASAD, A. S. (2014). Zinc: An antioxidant and anti-inflammatory agent: Role of zinc in degenerative disorders of aging. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. Vol. 28, pp. 364-371.
- PULIDO, H. B. A. y NAVARRO, M: L. G. (2021). Glutación S-transferasa, metales pesados y especies adaptadas en la región del Papaloapan. En *Investigación en la educación Superior-Hidalgo 2020*, pp. 1620-1625.

- RAFITI-RAHIMZADEH, M. ... [et al.]. (2014). Arsenic compounds toxicity. *J. of B. Univ. of Med. Sc.* Vol. 15., No. 2, pp. 51-68.
- RAMÍREZ, A. (2008). Intoxicación ocupacional por mercurio. *An. Fac. Med.* Vol. 69, No.1, pp. 46-51.
- RICE, M.K... [et al.]. (2014). Environmental Mercury and Its Toxic Effects. *J Prev Med Public Health.* Vol. 47, pp. 74-83.
- RIMJHIM, J... [et al.]. (2013). Mercury Toxicity and its management. *International Research Journal of Pharmacy.* Vol. 4, No 8, pp. 38-41.
- SÁNCHEZ, R... [et al.]. (2003). Relationship Between Expression of HSP70 and metallothionein and Oxidative Stress During Mercury Chloride Induced Acute Liver Injury in Rats. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology.* Vol. 17, No 3, pp. 161-168.
- SHIMOJO, N... [et al.]. (2002). Difference between Kidney and Liver in decreased manganese superoxide dismutase activity caused by exposure of mice to mercuric chloride. *Archives of Toxicology.* Vol. 76, pp. 383-387.
- STEFANIDOU, M... [et al.]. (2006). Zinc: a multipurpose trace element. *Archives of Toxicology,* Vol. 80, pp. 1-9.
- TCHOUNWOU, P. ... [et.al.]. (2012). Heavy Metal Toxicity and the Environment. A. Luch (ed.). *Molecular, Clinical and Environmental Toxicology.* Vol. 273, pp. 53-59.
- VALKO, M... [et.al.]. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry and cell Biology,* Vol. 39, pp. 44-84.
- VALKO, M... [et.al.]. (2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-inducer cancer. *Chemico-Biological Interactions.* Vol. 160, pp. 44-84.
- WHO. (2021). Mercury Toxicity and its management. pp. 1-40.
- ZALUPS, R. (2021). Educational course. Mercury and human health. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Vol. 52, No. 1, pp. 1825-1838.
- ZALUPS, R. (2021). Educational course. Mercury and human health. *The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics.* Vol. 52, No. 1, pp. 1825-1838.