

IMPACTO DE LA EXPOSICIÓN A METALES PESADOS EN LA PROGRESIÓN DEL CÁNCER RENAL

 <https://doi.org/10.56238/arev6n2-197>

Data de submissão: 29/09/2024

Data de publicação: 29/10/2024

Silvio Stafi Filho

Acadêmico de Medicina do 6to semestre
Diretor Científico da Liga Acadêmica de Endocrinologia - Universidad Central del Paraguay (UCP),
Ciudad del Este, Paraguai
ORCID: 0000-0002-7355-3904

Isabeli Comby

Acadêmica de Medicina do 6to semestre
Presidente da Liga Acadêmica de Endocrinologia - Universidad Central del Paraguay (UCP), Ciudad
del Este, Paraguai
ORCID: 0000-0002-2693-8668

Artur da Rocha Oliveira

Acadêmico de Medicina
Vice presidente da liga de Neurologia e Neurociências - Universidade Central del Paraguay (UCP),
Ciudad del Este, Paraguai
ORCID: 0000-0003-0086-1444

Diogo Aurelio dos Santos

Acadêmico de Medicina - Universidad Central del Paraguay (UCP), Ciudad del Este, Paraguai
ORCID: 0009-0002-5507-9855

Ketlin Jabs Schütz

Acadêmica de Medicina
Membro ativo da liga acadêmica de Ginecologia e Obstetrícia - Universidad Central del Paraguay
(UCP), Ciudad del Este, Paraguai
ORCID: 0009-0007-3107-3463

Marianna Azevedo da Silva Queiroz

Acadêmica de Medicina -Universidad Central del Paraguay (UCP), Ciudad del Este, Paraguai
ORCID: 0009-0004-06029135

Marcelo Santos de Souza

Acadêmico de Medicina - Universidad Central del Paraguay (UCP), Ciudad del Este, Paraguai
ORCID: 0009-0003-0266-2809

Samya Leticia Moraes Marques

Acadêmica de Medicina - Universidad Central del Paraguay (UCP), Ciudad del Este, Paraguai
ORCID: 0009-0006-3868-3208

Kevyn Murillo Silva Bitencourt

Acadêmico de Medicina

Membro ativo da liga acadêmica de Neurologia e Neurociências - Universidade Central del Paraguay (UCP), Ciudad del Este, Paraguai

ORCID: 0000-0002-9433-2051

Mateus Oliveira Araújo

Acadêmico de Medicina - Universidad Central del Paraguay (UCP), Ciudad del Este, Paraguai

ORCID: 0009-0001-1399-4505

RESUMEN

La exposición a metales pesados, incluso en concentraciones relativamente bajas, representa un riesgo importante para la salud humana debido a la incapacidad fisiológica para metabolizar y excretar estos elementos de forma eficiente. Entre las enfermedades asociadas a esta exposición destaca el cáncer de riñón por su agresividad y la dificultad de su detección precoz. Los principales metales pesados relacionados con la carcinogénesis son el cadmio, el arsénico, el plomo y el mercurio, que tienden a acumularse en los tejidos, provocando estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y daños en el ADN, creando un entorno propicio para la carcinogénesis. Los mecanismos patológicos, como la interferencia en la expresión del gen supresor de tumores p53 y la activación del factor inducido por la hipoxia (HIF-1), favorecen la progresión tumoral, especialmente en el carcinoma de células claras, un subtipo con una fuerte correlación con la toxicidad de los metales. La exposición crónica a estos elementos compromete las funciones celulares esenciales y se asocia a signos inespecíficos como la proteinuria y la hipertensión arterial, lo que dificulta el diagnóstico clínico. Desde el punto de vista del diagnóstico, técnicas como el análisis de orina tras la administración de agentes quelantes y pruebas de laboratorio detalladas, combinadas con métodos de imagen, son fundamentales para la detección precoz de la intoxicación por metales pesados y sus complicaciones. En los casos en que la carcinogénesis renal está avanzada, la biopsia renal revela alteraciones características como necrosis tumoral y fibrosis. La investigación utilizó metodología bibliográfica, revisando la literatura de los últimos cinco años en bases de datos como PUBMED y Google Scholar. La exposición ocupacional en sectores como la industria de baterías y la minería plantea importantes cuestiones legales sobre la responsabilidad de las empresas y la protección de los trabajadores. Para prevenir la contaminación y reducir la incidencia de neoplasias asociadas a la exposición crónica a metales pesados son esenciales políticas estrictas de vigilancia y control.

Palabras clave: Exposición Laboral. Toxicidad Renal. Agentes Quelantes. Carcinogénesis Y Neoplasia de Células Claras.

1 INTRODUCCIÓN

Concentraciones relativamente bajas, debido a la debilidad fisiológica del organismo para metabolizar y excretar eficazmente este tipo de materiales, que se acumulan progresivamente en los tejidos y provocan importantes disfunciones y trastornos fisiológicos y fisiopatológicos en los seres humanos.^{1,2}

Su capacidad patológica ha sido ampliamente reconocida como un importante factor de riesgo en diversas enfermedades, como la hipertensión, la proteinuria y los calambres abdominales, entre las que destaca el cáncer renal como una afección especialmente preocupante, no sólo por la agresividad de esta forma de cáncer, sino también por la dificultad de su detección precoz^{1,2,3}.

Según el informe de la Asociación Europea de Urología en el año de 2020, el carcinoma de células renales representa aproximadamente el 2% de todos los casos de carcinomas notificados en todo el mundo, con una prevalencia de 1.793 casos por cada 100.000 habitantes europeos, ocupando la decimoséptima posición de los casos letales por neoplasias malignas en general⁴.

La exposición a metales pesados son factores desencadenantes de la carcinogénesis, aunque no existen estudios hasta el momento que cuantifiquen esta interacción⁵. Metales pesados como cadmio, mercurio y arsénico tienden a acumularse de forma crónica en los tejidos debido a la ineficacia fisiológica del organismo para eliminarlos y a la resistencia biológica natural de estos materiales, desencadenando procesos toxicológicos que comprometen las funciones celulares normales^{1,2}.

La exposición a estos metales compromete procesos biológicos fundamentales, favoreciendo tanto la patogénesis como la aparición de mutaciones². Uno de los mecanismos fisiopatológicos más relevantes es el estrés oxidativo, que resulta en el desequilibrio entre los sistemas antioxidantes y los radicales libres^{5,6}. Además, estos metales compiten con iones esenciales para funciones celulares críticas, como la reparación del ADN y la señalización celular, lo que crea un ambiente propicio para la carcinogénesis⁶.

Por ejemplo, la exposición al cadmio interfiere en la expresión celular del gen supresor tumoral p53, fundamental en el control del ciclo celular y en la prevención de la formación de células tumorales^{1,7}. Otro mecanismo afectado es la señalización celular, como el factor inducido por hipoxia (HIF-1), que promueve la angiogénesis local, favoreciendo la progresión e invasión de neoplasias renales, especialmente el subtipo de células claras, que presenta la mayor correlación con la toxicidad metálica^{1,8}.

Clínicamente, la exposición a metales pesados presenta signos y síntomas que varían según el metal involucrado en la intoxicación⁸. Por ejemplo, el arsénico tiende a causar síntomas respiratorios debido a su exposición frecuente a aerosoles y su forma gaseosa, mientras que el mercurio

generalmente presenta síntomas digestivos debido a su forma de contaminación, que normalmente se encuentra en el agua y el suelo ^{9, 10}.

Sin embargo, con el avance de la cronicidad, la exposición a diferentes metales como el arsénico, mercurio, cadmio y plomo tienden a presentar signos inespecíficos y genéricos, en caso de intoxicación aguda o de exposición a pequeñas cantidades durante un corto periodo de tiempo, como proteinuria e hipertensión arterial, lo que puede dificultar el diagnóstico clínico sin un conocimiento detallado del entorno ocupacional del paciente ^{9, 10}.

La evolución de la intoxicación promueve disfunción renal subyacente debido a la alta capacidad de filtración de los riñones, lo que los expone a mayor contacto con los metales, intensificando el estrés oxidativo ⁷. Frecuentemente, esta disfunción progresa a una fase asintomática y prolongada del cáncer ^{1, 8}. Sin embargo, a medida que la neoplasia avanza, surgen síntomas pronunciados, como hematuria, dolor lumbar y masa abdominal palpable, lo que indica la progresión tumoral ¹¹.

El diagnóstico de la intoxicación crónica por metales pesados combina un análisis detallado de los antecedentes laborales del paciente y pruebas de laboratorio específicas ^{2, 8}, como el análisis de orina 24 horas después de la administración de agentes quelantes, sustancias responsables de unirse a los sitios de unión de las partículas metálicas y formar complejos estables e hidrosolubles con los metales ².

Junto a la analítica sanguínea, que ayuda a detectar la presencia y carga de metales pesados contenidos en la circulación sistémica, aunque no es el diagnóstico determinante en la intoxicación crónica y se utiliza habitualmente en los casos de intoxicación aguda, se apoya en técnicas auxiliares de imagen como la tomografía y la radiografía, que buscan cualquier masa, deformidad o alteración macroscópica en los riñones ^{12, 13}.

La biopsia del tejido renal también puede emplearse, aunque se utiliza en casos donde la intoxicación renal ha progresado a la carcinogénesis, presentando alteraciones histológicas específicas, como necrosis tumoral y fibrosis peritumoral ^{6, 8}. Además, este procedimiento permite evaluar el grado de diferenciación celular y la extensión de la invasión tumoral, proporcionando información clave para la planificación terapéutica y el pronóstico ⁶.

La intervención terapéutica corre a cargo de los fármacos quelantes, un enfoque fundamental para mitigar y prevenir los efectos toxicológicos de los metales pesados ². Estos compuestos tienen la capacidad de unirse a los iones metálicos, formando complejos estables que inhiben la unión de los metales pesados a las superficies celulares, aumentando su hidrosolubilidad y facilitando su

descripción por vía renal urinaria. Esto reduce significativamente la toxicidad de los metales y favorece su eliminación eficaz del organismo ¹².

Los antagonistas como el dimercaprol y los fármacos derivados del mismo se utilizan ampliamente en el tratamiento de la intoxicación por arsénico, mercurio y cadmio, desempeñando un papel crucial en la reversión de la toxicidad ^{1, 12}. Sin embargo, el uso de dimercaprol suele ir acompañado de notables efectos adversos, como náuseas, vómitos, dolor de cabeza, sensación de quemazón en labios, garganta y boca, así como sensación generalizada de constricción ¹².

La exposición ocupacional a metales pesados ocurre principalmente en sectores industriales, como fábricas de baterías y minas, lo que plantea importantes cuestiones legales, especialmente cuando se identifican neoplasias renales de manera recurrente entre los trabajadores ^{14, 15}. Estos casos llevan a investigaciones y peritajes para identificar posibles fallos en el control de seguridad, además de cuantificar los daños clínicos causados a los afectados ¹⁵.

La prueba de la muerte mediante autopsia puede ser un reto, ya que la enfermedad no presenta características físicas evidentes debido a la acumulación intracelular ¹⁵. Los estudios suelen realizarse cuando existe una sospecha o una solicitud, pero en los casos de muerte por complicaciones del cáncer de riñón, no suele considerarse necesaria una autopsia completa, ya que la causa de la muerte se confirma como carcinoma renal ^{14, 15}.

Otro obstáculo para cuantificar este daño es que la población de riesgo, como los trabajadores industriales, no suele disponer de recursos económicos suficientes para costear estudios clínicos orientados al diagnóstico precoz, tratándose únicamente los síntomas ¹⁵. La preocupación aumenta en el caso de mineros y buscadores, ya que a menudo carecen de documentación formal desde el punto de vista legal, lo que hace que su trabajo sea descuidado e ilegal ^{14, 15}.

Reducir la exposición ocupacional y ambiental a metales pesados es un desafío importante para la salud pública ¹⁴. Políticas rigurosas de vigilancia sanitaria son esenciales para reducir la incidencia de neoplasias relacionadas con estos metales, junto con el monitoreo regular de la función renal, especialmente en la población de riesgo como trabajadores expuestos a los metales y la población que vive cerca de las industrias, es fundamental para prevenir el carcinoma renal y garantizar la salud de estos profesionales ^{14, 15}.

La presente investigación tiene como objetivo evaluar de forma crítica la influencia de la exposición crónica a metales pesados en la progresión de la carcinogénesis, explorando los mecanismos fisiopatológicos involucrados, las alteraciones anatomopatológicas presentadas y las conductas farmacológicas, semiológicas y legales involucradas en el tema.

2 MATERIAIS Y MÉTODOS

Se utilizó el método bibliográfico para recoger datos de fuentes médicas científicas en portugués, español e inglés, en las siguientes plataformas: Scielo, Google Scholar y PUBMED en los últimos cinco años, buscando palabras clave como (Exposición ocupacional), (Toxicidad renal), (Agentes quelantes), (Carcinogénesis) y (Neoplasia de células claras).

El estudio incluye una tabla que detalla las manifestaciones clínicas provenientes de los principales metales pesados relacionados con la intoxicación humana, siendo ellos el arsénico, plomo, mercurio y cadmio, además de presentar los principales medios de intoxicación y la zona anatómica de afectación de los riñones, exponiendo también su relación con la carcinogénesis renal.

Para apoyar esta información, se consultaron libros de referencia sobre el tema, como Porth CM. Fisiopatología. 9ª ed. Río de Janeiro: Guanabara Koogan; 2014, “Bases Patológicas de las Enfermedades” de Robbins & Cotran Pathology (9ª edición; Río de Janeiro: Elsevier; 2016), y Medicina Interna de Harrison (19ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2017). Así como artículos relevantes disponibles en los sitios web de organizaciones mundiales de apoyo al cáncer renal como International Kidney Cancer Coalition (IKCC) e institucionales como el informe “Metales pesados, cáncer y los riesgos ambientales” del Instituto Nacional del Cáncer; 2023.

3 MARCO TEÓRICO

La intoxicación por metales pesados es extremadamente preocupante en humanos, principalmente debido a la debilidad fisiológica del organismo para metabolizar y excretar las sustancias de manera efectiva ^{1,2}. Estos se acumulan de forma crónica en los tejidos, desencadenando procesos tóxicos que resultan en disfunciones celulares importantes ¹.

El estrés oxidativo desempeña un papel significativo en la progresión de la intoxicación por metales pesados hacia el cáncer renal ⁷. Este mecanismo crea un entorno oxidativo que resulta en un desequilibrio entre los sistemas antioxidantes y los radicales libres, comprometiendo la integridad celular ^{5,6}.

La exposición crónica a metales pesados como plomo, cadmio, mercurio y arsénico interfiere en la expresión del gen supresor tumoral p53, fundamental para el control del ciclo celular y la prevención de células tumorales, lo que resulta en un aumento progresivo de células anómalas, favoreciendo la carcinogénesis ¹.

Además, la señalización celular se ve perjudicada por la mayor demanda metabólica de las células cancerosas y por el ambiente hipóxico resultante de las especies reactivas de oxígeno, lo que

promueve la formación del factor inducido por hipoxia, que induce la angiogénesis local, facilitando la diseminación de las células cancerosas y de los agentes lesivos ^{5,6}.

En los casos crónicos, donde los signos y síntomas son inespecíficos y generales, como la presencia de proteinuria e hipertensión, la clave del diagnóstico está en el análisis de orina de 24 horas después de la administración de fármacos quelantes, junto con análisis de sangre para la detección de metales circulantes, combinados con técnicas auxiliares de imagen que verifican cualquier anomalía macroscópica en la región ^{9,10,12}.

En los casos en que la intoxicación ya ha evolucionado hacia la carcinogénesis renal, se puede utilizar la biopsia, especialmente para detectar la forma más común de carcinoma asociada a la exposición a metales pesados: la neoplasia de células claras ^{6,8}. Robbins & Cotran, en "Bases Patológicas de las Enfermedades", describen las alteraciones anatomopatológicas en los riñones, con células agrandadas y citoplasma rico en glucógeno y lípidos, lo que resulta en una coloración blanquecina bajo hematoxilina y eosina ⁶.

El tratamiento con fármacos constituidos por agentes quelantes se basa en su capacidad para formar complejos de unión estables con los metales pesados, neutralizando sus efectos toxicológicos y facilitando su excreción del organismo por vía urinaria ^{1,2}. Estos compuestos se encargan de competir por los sitios de unión celular con los iones de metales pesados, impidiendo que los metales se unan a componentes celulares vitales como enzimas y proteínas, preservando y garantizando la función celular normal ¹².

El proceso de quelación implica la formación de un anillo heterocíclico entre el metal y los ligandos del agente quelante, lo que estabiliza el complejo y permite su excreción, principalmente por vía renal ¹². Un agente quelante ideal debe ser altamente soluble, facilitando su eliminación, resistente a la degradación metabólica y tener la capacidad de penetrar en los lugares de almacenamiento de los metales pesados en los tejidos, favoreciendo su eliminación eficaz ^{2,12}.

Entre los agentes quelantes, los derivados del dimercaprol destacan por su eficacia en el tratamiento de la intoxicación por arsénico, mercurio y cadmio. Este fármaco, administrado por vía intramuscular, actúa antagonizando las acciones biológicas de los metales que forman mercaptidos con grupos sulfhidrilos esenciales, neutralizando sus efectos tóxicos. Su absorción es rápida, con concentraciones máximas alcanzadas entre 30 y 60 minutos, y su corta semivida permite una eliminación completa en unas cuatro horas, lo que lo hace eficaz para eliminar los metales pesados del organismo ¹².

En el año 2021, la Universidad Estatal del Oeste de Paraná realizó un estudio poblacional entre los años 2005 y 2017 titulado "Intoxicación por mercurio y plomo con mayor prevalencia en niños y

trabajadores de Paraná", donde se presentó el resultado de prevalencia de afectación, exponiendo la prevalencia en edades de 20 a 59 años, principalmente debido a la exposición en su entorno laboral como industrias electroquímicas, de laboratorios y electromecánicas, por la falta del manejo correcto de los equipos de seguridad, lo que puede influir en la carcinogénesis renal ¹⁶.

Otro estudio realizado en el año 2022, investigadores de Fiocruz Minas Gerais y de la Universidad Federal de Río de Janeiro (UFRJ) llevaron a cabo un estudio longitudinal, que comenzó en el año 2021 y continúa hasta el presente, abordando las condiciones de vida, trabajo y salud de las víctimas afectadas por el desastre del colapso de la represa de Brumadinho en Minas Gerais, titulado "Proyecto Salud Brumadinho", que pretende demostrar que las consecuencias continúan hasta nuestros días, a pesar de que la catástrofe ocurrió hace cinco años. ¹⁷.

En el estudio participaron 2.805 adultos mayores de 18 años afectados por intoxicación por metales pesados, aptos para la edad laboral. Los estudios resultaron ser comparativos con las sospechas de los investigadores, al encontrar proporciones elevadas de aumento de los niveles de arsénico total en la orina (33,7%) y de manganeso en la sangre (37%), lo que pone de manifiesto el riesgo ambiental más allá del lugar de trabajo. ¹⁷.

Como ya se expuso en informes anteriores, la exposición a metales pesados en el medio ambiente, y especialmente en el entorno industrial, que entra en contacto con los metales con mayor facilidad, plantea problemas sanitarios y cuestiones jurídicas, sobre todo la aparición de carcinogénesis en la población de riesgo. Esto da lugar a investigaciones sobre posibles fallos en los controles de seguridad y sus repercusiones.

4 RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Una investigación meticulosa sobre la progresión del cáncer renal reveló resultados significativos y consistentes con la literatura y la epidemiología, proporcionando una comprensión profunda de la compleja relación patológica entre la intoxicación por metales pesados y la progresión del cáncer renal ^{7,8}.

Los hallazgos se organizaron sistemáticamente en una tabla que exploró los siguientes temas: metales pesados causantes de la intoxicación, vías de contaminación, alteraciones estructurales en diferentes localizaciones de la anatomía renal, principales signos y síntomas, y su relación con el desarrollo del cáncer.

Tabla 1- Perfil de la intoxicación por metales pesados: vías de contaminación, alteraciones estructurales y relación con el cáncer ^{1, 8, 13}.

Metal Pesado	Medio de Contaminación	Acumulación en el cuerpo	Presentación clínica inicial	Relación con Cáncer
Cadmio (Cd)	Industria, baterías, pigmentos	Riñones, hígado	Proteinuria, hipertensión, edema	Fuerte
Arsénico (As)	Agua contaminada, pesticidas, industrias	Riñones, piel, pulmones	Pérdida de peso, hipertensión, proteinuria	Fuerte
Mercúrio (Hg)	Minería, pescado contaminado	Riñones, sistema nervioso central	Fatiga, pérdida de apetito, disfunción renal	Posible
Plomo (Pb)	Pinturas antiguas, baterías, suelo, combustible	Huesos, hígado, riñones	Anemia, fatiga, cólico abdominal	Posible

La exposición al cadmio es más común en entornos industriales, especialmente en industrias de baterías y pigmentos que utilizan este elemento como materia prima ¹². El metal, al ser absorbido por el cuerpo, se une a la metalotioneína, una proteína de bajo peso molecular sintetizada en el hígado ¹.

Este complejo cadmio-metalotioneína circula en la sangre y en los túbulos proximales, donde el complejo es reabsorbido, provocando estrés oxidativo y daños al ADN, comprometiendo la capacidad de reparación celular en ese sitio, con una fuerte relación con la carcinogénesis renal ¹².

Los casos de intoxicación por arsénico ocurren principalmente en áreas industriales y regiones con agua contaminada, donde este metal se utiliza en la fabricación de pesticidas y en procesos de extracción física del metal ^{8, 9}. Cuando se absorbe en el cuerpo, el arsénico se acumula en la serie tubular renal, causando estrés oxidativo e interfiriendo en vías de señalización celular, como la de la apoptosis y el ciclo celular, causando daños al ADN y siendo fuertemente carcinógeno ⁵. Además, el arsénico inhibe enzimas esenciales para la respiración celular, como la piruvato deshidrogenasa, lo que lleva a la disfunción mitocondrial y a la inflamación crónica, que resultan en fibrosis intersticial ^{5, 9}.

La exposición al mercurio ocurre principalmente en entornos industriales, como la minería, y por el consumo de pescado contaminado ^{10, 14}. Tras ser absorbido, el mercurio se une a proteínas con grupos sulfhidrilo, lo que facilita su distribución en órganos como los riñones. En los túbulos proximales y la nefrona, se acumula causando estrés oxidativo, daños al ADN, apoptosis y una posible relación con neoplasias, aunque esta asociación aún no está ampliamente estudiada y sus complicaciones suelen estar comúnmente relacionadas con daños neurológicos no renales ¹⁹.

La intoxicación por plomo es común en entornos industriales, como en las industrias de pinturas, baterías y combustibles, además de en áreas con contaminación ambiental ^{1 8}. Tras su absorción, el plomo se une a las proteínas plasmáticas y se distribuye por los tejidos ^{18, 20}. En los glomérulos renales, provoca estrés oxidativo, daños al ADN, disfunción mitocondrial e inflamación

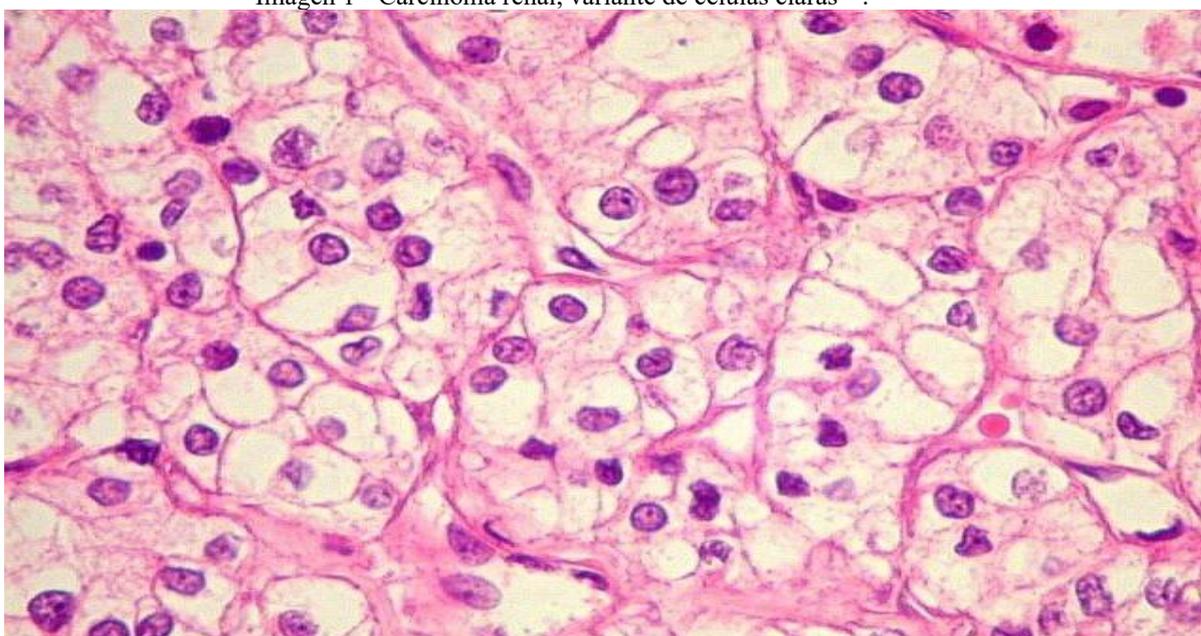
crónica, interfiriendo en la regulación del calcio intracelular e inhibiendo enzimas esenciales para el metabolismo energético ²⁰. Aunque se relaciona con un mayor riesgo de cáncer renal, su principal afección es neurológica ^{13,20}.

Clínicamente, estas intoxicaciones presentan síntomas y signos inespecíficos que dificultan el diagnóstico sin conocer el historial laboral y de vivienda, como, por ejemplo, alteraciones renales representadas por proteinuria, siendo una complicación común en todos los metales pesados mencionados previamente ^{8,13}.

Las alteraciones hematológicas, como la anemia, son típicas de la contaminación por plomo, mientras que las manifestaciones cardiovasculares, como la hipertensión, son frecuentes en intoxicaciones por cadmio y arsénico ^{19,20}. Por lo tanto, se hace necesario el uso de técnicas auxiliares de diagnóstico, como el análisis de orina 24 horas después de la administración de agentes quelantes, análisis sanguíneos detallados y técnicas de imagen, como la tomografía y la radiografía ^{10,12}.

En los casos en que la intoxicación haya evolucionado hacia la carcinogénesis renal, la biopsia es un recurso importante, realizándose mediante la recolección de una muestra del tejido sospechoso de lesión. Esta muestra es entonces analizada con la técnica de tinción de hematoxilina-eosina, lo que ayuda a detectar el tipo más común de carcinoma asociado a la exposición a metales pesados: el carcinoma de células claras ⁶.

Imagen 1 - Carcinoma renal, variante de células claras ²¹.



Al observar bajo el microscopio el carcinoma de células claras, se nota que las células tumorales presentan un citoplasma pálido y prominente, resultado de la acumulación de glucógeno y

lípidos^{6,8}. Además, los núcleos de las células son atípicos, variando en tamaño y forma, con cromatina densa y nucléolos prominentes^{5,6}. La arquitectura del tumor se caracteriza por arreglos alveolares o en nidos, frecuentemente rodeados por una delicada red de capilares⁶. Sin embargo, el tratamiento farmacológico de la intoxicación por metales pesados no es suficiente para retrasar el cáncer, por lo que se utiliza una combinación de agentes quelantes, radioterapia e inmunoterapia^{8,12}.

Los agentes quelantes como los fármacos DMSA (ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico) y DMPS (ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico) son sustancias que se unen a los iones metálicos, formando complejos solubles que pueden ser excretados por el organismo, desempeñando un papel crucial en el tratamiento de los iones metálicos^{22,23}. Primero, los agentes quelantes se unen a los metales pesados en el cuerpo, reduciendo su disponibilidad para interactuar con tejidos y células; luego, aumentan la solubilidad de los complejos metal-quelante, facilitando su eliminación por los riñones a través de la orina^{12,23}.

La recuperación completa suele tardar hasta tres semanas, dependiendo de la gravedad de la afección y de los órganos afectados¹². Sin embargo, la incidencia de efectos adversos como náuseas, taquicardia y reacciones locales pone de relieve la necesidad de un seguimiento cuidadoso de los pacientes^{12,24}. Aproximadamente el 50% de los pacientes experimentan efectos secundarios tras la administración intramuscular, lo que puede limitar su uso en determinadas situaciones¹².

A pesar de estas limitaciones, los efectos positivos superan a los negativos, y el dimercaprol y los fármacos derivados de este componente, como el ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico y el ácido 2,3-dimercapto-1-propanosulfónico, siguen siendo una herramienta indispensable en la lucha contra la toxicidad por metales pesados, aportando importantes beneficios en la recuperación de pacientes intoxicados, especialmente en casos relacionados con el arsénico, el mercurio y el cadmio¹².

La medicina forense desempeña un papel crucial en las investigaciones médico-legales, principalmente para determinar las causas o circunstancias de muertes sospechosas. En este campo, existe la subespecialidad de toxicología forense, que se encarga de analizar muestras químico biológicas en casos de muertes inesperadas, utilizando métodos sistemáticos para identificar las toxinas o sustancias que pueden haber contribuido a la muerte de la víctima.

No siempre se considera necesaria la realización de autopsias en casos de fallecimiento por complicaciones de un cáncer de riñón, por ejemplo¹⁴. Esto se debe al hecho de que, en muchos de estos casos, la causa de la muerte ya está confirmada y respaldada por los historiales médicos clínicos como debida a una neoplasia renal maligna, lo que puede limitar la necesidad de una investigación más detallada^{14,15}.

Sin embargo, existen retos adicionales cuando se trata de relacionar e identificar otras enfermedades o afecciones que tienen como desencadenante la exposición continuada a cualquier sustancia tóxica, especialmente si es en pequeñas cantidades a largo plazo, ya que el agente posiblemente ya no esté presente en el organismo ¹⁴. Destaca la exposición continuada a metales pesados que no presentan cambios morfológicos evidentes, lo que dificulta un diagnóstico concluyente ¹⁵.

Otro obstáculo importante para el control y el diagnóstico precoz de los daños causados por los tóxicos de los metales pesados es la falta de acceso a pruebas de diagnóstico clínico adecuadas, como padecen los habitantes de países poco desarrollados como los de América Latina que tienen menos acceso a los avances médicos, pero sobre todo la población de trabajadores en zonas de riesgo como mineros, obreros industriales y buscadores de oro ¹⁴.

Estas poblaciones muchas veces no cuentan con recursos económicos ni documentación formal que avale la empresa y respalde la historia clínica, como es el caso de los mineros ilegales que no pueden informar dónde trabajan por temor a represalias de sus jefes, lo que dificulta un diagnóstico definitivo, que deriva en un abordaje paliativo, tratando sólo la manifestación sintomatológica ¹⁵. Esta precariedad jurídica y social agrava la situación, aumentando los riesgos de exposición y complicaciones por sustancias nocivas para la salud humana ¹⁴.

Reducir la exposición ocupacional y ambiental a metales pesados es un desafío importante para la salud pública. Políticas rigurosas de vigilancia sanitaria son esenciales para disminuir la incidencia de neoplasias relacionadas con estos metales, junto con el monitoreo regular de la función renal, lo cual es fundamental, especialmente para la población en riesgo, incluidos los trabajadores expuestos a metales pesados y las personas que viven cerca de industrias.

5 CONSIDERACIONES FINALES

Los resultados de este estudio refuerzan la fuerte relación entre la exposición a metales pesados y la carcinogénesis renal, especialmente en trabajadores industriales. Las pruebas epidemiológicas demuestran que las regiones con una elevada exposición a metales como el cadmio, el arsénico y el mercurio presentan un aumento significativo de la incidencia de intoxicaciones por metales promotores de neoplasia renal, lo que corrobora la toxicidad crónica de estos elementos.

Desde un punto de vista jurídico, la susceptibilidad a la neoplasia renal entre los trabajadores expuestos pone de manifiesto la urgente necesidad de una normativa más estricta y de una aplicación eficaz en las industrias. Las empresas que no protejan a sus empleados de la contaminación por metales

pesados podrían enfrentarse a graves repercusiones legales, especialmente en situaciones en las que la exposición haya sido un factor determinante en el desarrollo de la enfermedad.

Las implicaciones para la salud pública y la seguridad laboral son evidentes. La adopción de medidas preventivas y la aplicación estricta de la legislación son fundamentales para evitar no sólo el cáncer de riñón, sino cualquier tipo de carcinogénesis relacionada con esta exposición y garantizar un entorno más seguro para los trabajadores.

AGRADECIMIENTOS

Los autores expresan su más sincero agradecimiento a todos los trabajadores que, diariamente, se ven expuestos a estos riesgos. Su dedicación y sacrificio no solo impulsan el desarrollo económico y tecnológico de nuestras sociedades, sino que también ponen de manifiesto una deuda pendiente en cuanto a la protección laboral y el respeto a los derechos humanos.

REFERENCIAS

Cruz JVB, Santos EP, Silva NJ, Lima FLO, Martinelli PP, Vasconcellos JRT. Influencia de los metales pesados en el desarrollo del cáncer: una revisión de la literatura. *Investigación, Sociedad y Desarrollo* [Internet]. 2021; 11p. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/15992/14292/205630>

Gonçalves PR, Moschem JC. Toxicological Impact of Heavy Metals: An Analysis of Biochemical and Cellular Effects. *Revista Saúde e Biociências* [Internet]. 2024. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://periodicos.ufes.br/healthandbiosciences/article/view/31629>

Instituto Nacional del Cáncer José Alencar Gomes da Silva: incidencia de cáncer en Brasil. Río de Janeiro: INCA [Internet]. 2019. 120p. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1050061>

Quiroga MW, Rangel JI, Godoy PGF, Fernández F, Camargo ZPA, Pérez GCP, Orrego RPA. Guías de carcinoma de células renales. *Sociedad Europea de Urología* [Internet]. 2020. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: [https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-00411726077.pdf#:~:text=Existen%20tres%20principales%20tipos:%20c%3%A9lulas%20claras%20\(CCRcc\),%20papilar.](https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/pdf/10.1055/s-00411726077.pdf#:~:text=Existen%20tres%20principales%20tipos:%20c%3%A9lulas%20claras%20(CCRcc),%20papilar.)

Porth CM. *Fisiopatología*. 9ª ed. Río de Janeiro: Guanabara Koogan; 2013.

Kumar V, Abbas AK, Aster JC. *Robbins & Cotran. Bases Patológicas de las Enfermedades*. 9ª ed. Río de Janeiro: Elsevier; 2016.

Negherbon IG. Nefrotoxicidad relacionada con la exposición crónica al cadmio: una revisión de alcance. *Universidad Federal de Santa Catarina* [Internet]. 2022. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/243354/TCC2.pdf?sequence=1>
Silva J, Souza A. *Metals and Cancer*. Instituto Nacional del Cáncer [Internet]. 2023. 54p. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://ninho.inca.gov.br/jspui/bitstream/123456789/15363/1/Metales%20y%20Cancer.pdf>

Pinheiro AF. Contaminación del abastecimiento público de agua con arsénico: implicaciones para la salud pública. *Universidad de Coimbra* [Internet]. 2023. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://estudogeral.uc.pt/bitstream/10316/88289/1/Documento%20final%20Ana%20Filipa%20Pinheiro.pdf>

Directrices para la notificación de intoxicaciones por mercurio. *Ministerio de Sanidad* [Internet]. 2023. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/intoxicacao/orientacoes-para-a-notificacao-de-intoxicacoes-por-mercurio>

Carcinoma de células renales claras. *IKCC News & Notes: Boletines*. Coalición Internacional contra el Cáncer de Riñón [Internet]. 2024. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03288532>

Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC, editores. As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman. 14ª ed. Nova York: McGraw-Hill; 2022.

Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. Harrison's Internal Medicine. 19ª ed. Porto Alegre: AMGH Editora; 2017.

Campos ÉA, Silva IF, Warden CF. Exposición a metales en la población adulta residente en áreas industriales: una revisión sistemática de la literatura. *Ciência & Saúde Coletiva* [Internet]. 2021. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1413-81232021266.07612019>

Ferreira MA, Zechinatti ACC. *Perícia Médica*. 1ª ed. São Paulo: Editora Rideel; 2023.

Obregón PL, Espinoza QFR, Oliveira LGO. Intoxicación por mercurio y plomo con mayor prevalencia en niños y trabajadores en Paraná. *Cadernos Saúde Coletiva* [Internet]. 2021. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1414-462X202129010032>

Informe de Salud de Brumadinho. [citado el 29 de septiembre de 2024]. Fundación Oswaldo Cruz [Internet]. 2024. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://agencia.fiocruz.br/sites/agencia.fiocruz.br/files/u35/relatorio_saude_brumadinho_versao_final.pdf

Silva J, Souza A. Influencia de los metales pesados en el desarrollo del cáncer: Una revisión de la literatura. *Investigación, Sociedad y Desarrollo* [Internet]. 2023. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/download/15992/14292/205630>

Vitor J. Efectos agudos del cloruro mercúrico en la vasculatura renal de ratas Universidad Federal de Espírito Santo [Internet]. 2023. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://biologia.ufes.br/sites/cienciasbiologicas.ufes.br/files/field/anexo/efeitos_agudos_do_cloreto_d_e_mercurio_sobre_o_leito_vascular_renal_de_ratos_-_joao_vitor_dos_anjos_vieira.pdf

Rojas LB. Epidemia de intoxicación por plomo: su atención desde las normas oficiales mexicanas para proteger la salud de la población. *Salud publica de Mexico* [Internet]. 2023. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: doi:10.21149/15269

Carcinoma renal Lam. A. 186. Departamento de Patología Campinas: UNICAMP [Internet]. 2024. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://anatpat.unicamp.br/lamuro17.html>

Directrices para el uso de radionucleidos en la investigación científica. Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares [Internet]. 2019. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: https://www.ipen.br/portal_por/portal/interna.php?secao_id=38&campo=11752

Kim JJ, Kim YS, Kumar V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *Trace Elem Med Biol* [Internet]. 2019. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.003>

Michalek IM, Martinsen JI, Weiderpass E, Hansen J, Sparen P, Tryggvadottir L, Pukkala E. Heavy metals, welding fumes, and other occupational exposures, and the risk of kidney cancer: A population-

based nested case-control study in three Nordic countries. Environmental Research [Internet]. 2019. [Citado el 29 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.envres.2019.03.023>