



Revisión

Propuesta de una nueva clasificación de los oligoelementos para su aplicación en nutrición, oligoterapia, y otras estrategias terapéuticas

Javier Ramírez Hernández, María José Bonete y Rosa María Martínez-Espinosa

División de Bioquímica y Biología Molecular, Facultad de Ciencias, Universidad de Alicante. Spain.

Resumen

Objetivos: 1) Proponer una nueva clasificación de los oligoelementos fundamentada en el estudio detallado de las investigaciones más recientes sobre los mismos; 2) ofrecer información detallada y actualizada sobre todos los oligoelementos.

Resultados: el análisis de todos los resultados de investigación consultados pone de manifiesto que los avances en las técnicas de análisis molecular permiten dilucidar la importancia que presentan ciertos oligoelementos para la salud humana. Se ofrece un análisis detallado de la función catalítica que podrían tener determinados elementos no considerados hasta ahora como esenciales o posiblemente esenciales, gracias al uso de plataformas informáticas que permiten el análisis integrado de datos sobre enzimas. Asimismo se presenta información integrada y actualizada del papel fisiológico, cinéticas y metabolismo, fuentes dietéticas y factores que propician la carencia o la toxicidad de cada uno de los oligoelementos.

Conclusiones: La Oligoterapia plantea el uso de oligoelementos catalíticamente activos con fines terapéuticos. La nueva clasificación de oligoelementos planteada en este trabajo será de interés para diversos sectores profesionales: médicos y demás personal sanitario, nutricionistas, farmacéuticos, etc. Así podrán diseñarse nuevas estrategias terapéuticas que permitan paliar la sintomatología de diversas patologías, en particular las enfermedades carenciales y metabólicas.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:1020-1033)

DOI:10.3305/nh.2015.31.3.8325

Palabras clave: *Oligoelementos. Oligoterapia. Enfermedades Carenciales. Enfermedades Metabólicas.*

PROPOSAL OF NEW TRACE ELEMENTS CLASSIFICATION TO BE USED IN NUTRITION, OLIGOTHERAPY AND OTHER THERAPEUTICS STRATEGIES

Abstract

Objectives: 1) to propose a new classification of the trace elements based on a study of the recently reported research; 2) to offer detailed and actualized information about trace elements.

Results: the analysis of the research results recently reported reveals that the advances of the molecular analysis techniques point out the importance of certain trace elements in human health. A detailed analysis of the catalytic function related to several elements not considered essential or probably essentials up to now is also offered. To perform the integral analysis of the enzymes containing trace elements informatics tools have been used. Actualized information about physiological role, kinetics, metabolism, dietetic sources and factors promoting trace elements scarcity or toxicity is also presented.

Results: Oligotherapy uses catalytic active trace elements with therapeutic proposals. The new trace element classification here presented will be of high interest for different professional sectors: doctors and other professions related to medicine; nutritionist, pharmaceuticals, etc. Using this new classification and approaches, new therapeutic strategies could be designed to mitigate symptomatology related to several pathologies, particularly carenential and metabolic diseases.

(*Nutr Hosp.* 2015;31:1020-1033)

DOI:10.3305/nh.2015.31.3.8325

Key words: *Trace Elements. Oligotherapy. Carenential Diseases. Metabolic Diseases.*

Correspondencia: Rosa María Martínez Espinosa.
Facultad de Ciencias.
Universidad de Alicante.
Carretera San Vicente del Raspeig s/n.
03690 San Vicente del Raspeig, Alicante, España.
E-mail: rosa.martinez@ua.es

Recibido: 5-XI-2014.

Aceptado: 17-XII-2014.

Introducción

Los elementos minerales son elementos químicos inorgánicos sólidos que realizan dos de las tres funciones básicas de los nutrientes de los alimentos: participan en la construcción de los tejidos corporales (biomoléculas), y algunos forman parte de metaloenzimas y metaloproteínas implicadas en el desarrollo y la regulación del metabolismo. Los elementos minerales se clasifican en los siguientes grupos dependiendo de su concentración en el cuerpo humano:

- Elementos mayoritarios (Macrominerales): presentes en cantidades superiores al 0,1% del peso del cuerpo. Se dividen en: elementos primarios: (98% del peso del organismo) son indispensables para la formación de las biomoléculas (oxígeno (O), carbono (C), hidrógeno (H), nitrógeno (N), fósforo (P) y azufre (S)); y elementos secundarios: forman parte de sales minerales o iones (calcio (Ca), sodio (Na), potasio (K) y cloro (Cl)).

- Elementos minoritarios, microminerales o elementos traza (Oligoelementos): en cantidades inferiores al 0,01% del peso del organismo.

El concepto "elemento traza (oligoelemento)" fue utilizado por primera vez en 1885 por Gabriel Bertrand, quien afirmó más tarde que los oligoelementos son vitales para todas las células vivas aun cuando se requieren en pequeñas cantidades.

Determinar qué elementos minerales son oligoelementos en humanos requiere técnicas analíticas precisas para la identificación y cuantificación de los mismos, así como estudios minuciosos que prueben su papel fisiológico. Según el conocimiento actual sobre los oligoelementos, algunos se consideran esenciales en tanto que su carencia o ausencia en humanos provoca alteraciones metabólicas y fisiológicas denominadas enfermedades carenciales^{1,2}. También se les vincula en general con las enfermedades metabólicas.

Los oligoelementos son multifuncionales y actúan en: actividad catalítica de las enzimas (forman parte sus centros activos) y configuración estructural y reguladora de múltiples estructuras (hormonas, enzimas, membranas biológicas).

Por ello, alteraciones en la homeostasis de los oligoelementos dan lugar a anomalías tanto específicas como inespecíficas a nivel sistémico por déficit de los mismos, llegando incluso a cuadros de toxicidad cuando se acumulan en los tejidos.

La principal fuente de exposición a los elementos traza es el medio ambiente y los alimentos ingeridos, aunque la presencia y acumulación de los mismos en el organismo depende en definitiva de las características físico-químicas de los oligoelementos.

Clasificación de los oligoelementos

La primera clasificación separaba los oligoelementos en dos grupos³: los que participan en reacciones bioquímicas y los que no lo hacen. Poco después, los oligoelementos se dividen en esenciales, posiblemente esenciales y no esenciales según los requerimientos dietéticos de los animales superiores⁴.

- Esenciales: pertenecen a la primera serie de transición y presentan propiedades físico-químicas similares: (V, Mo, Cr, Mn, Co, Ni, Cu, Fe, Zn, Si, I, Se y F). La carencia de estos oligoelementos es origen de enfermedades carenciales tal y como se ha mencionado, causantes de alteraciones en el crecimiento y en el estado de salud⁵. Los oligoelementos esenciales se pueden subdividir en 3 grupos según su naturaleza química⁶: elementos catiónicos, elementos aniónicos y elementos que forman parte de complejos orgánicos.

- Posiblemente esenciales: tienen esencialidad probada pero se desconoce su mecanismo de acción (As, B, Br, Li, Sn, V)⁴.

- No esenciales: clasificados como no tóxicos a las concentraciones en que se encuentran en el medio ambiente (As, B, Li, Sn, V, Bi, Cs, Pt, Rb, Ab y Sr; los 5 primeros son considerados como no esenciales o posiblemente esenciales según autores) y tóxicos: producen alteraciones indeseables reversibles o irreversibles en el organismo, pudiendo ser incluso letales (destacan el Pb y el Hg, tóxicos a cualquier concentración. Otros elementos también considerados tóxicos son el Be, Cd, Ta, Tl)⁴.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, la clasificación de oligoelementos empleada como punto de partida para este estudio es la basada en las fuentes de Escanero⁷ y Parson y Barbosa⁸ (tabla 1).

Los oligoelementos y la salud humana

Los oligoelementos son vitales para todas las células y alteraciones en la homeostasis de los mismos da

Tabla I

Clasificación actual de los oligoelementos según y Parson y Barbosa⁸ y Escanero⁹.

	<i>Elementos traza u oligoelementos</i>
Con funciones probadas de esencialidad	Co, Cr, Cu, Mn, Mo, F, Ni, Se, I, Zn
Con función esencial sospechada, pero con mecanismos de acción desconocidos	As, B, Br, Li, Sn, V
Elementos traza tóxicos	Al, Be, Cd, Hg, Nb, Pb, Re, Te, Ti, Tl, U, W

lugar a cambios en el estado salud-enfermedad. Por ello, la ingesta oral de oligoelementos y su homeostasis se ha convertido en una de las mayores preocupaciones para la comunidad científica, médica y para organismos reguladores como la FAO o la OMS.

El uso de los oligoelementos con fines terapéuticos, Oligoterapia, comienza en Francia con las investigaciones de Gabriel Bertrand (finales del siglo XIX) y Jacques Menetrier (mediados del siglo XX). Desde entonces y hasta ahora, diversos estudios muestran que alteraciones en el equilibrio homeostático de los oligoelementos pueden provocar efectos negativos sobre la salud⁹. La Oligoterapia intenta aportar al organismo aquellos oligoelementos necesarios para un óptimo funcionamiento celular y vigilar que todos ellos estén en perfecto equilibrio.

Según la naturaleza del tratamiento oligoterápico se distingue entre¹⁰:

- Oligoterapia catalítica (o Menetrier): activa un oligoelemento presente en el organismo para así regular una determinada ruta metabólica.

- Oligoterapia nutricional: administración de oligoelementos en dosis nutricionales para la prevención y tratamiento de estados patológicos.

- Oligoterapia farmacológica: administración de dosis elevadas de oligoelementos para obtener efectos terapéuticos preventivos o curativos.

Antes de aplicar cualquiera de estos tratamientos es conveniente realizar un análisis de oligoelementos en muestras tomadas al paciente. Hasta hace poco las analíticas de minerales en muestras humanas no despertaba ningún interés en la comunidad científico-médica. Sin embargo, estudios recientes han relacionado de forma directa concentraciones anómalas de oligoelementos y determinadas patologías^{4,10-14}.

El objetivo de esta revisión es analizar los trabajos de investigación más recientes sobre los oligoelementos y su función en humanos. Las preguntas que se pretenden responder son:

¿Ha cambiado sustancialmente el conocimiento que se tiene sobre los oligoelementos?

¿Es posible proponer una nueva clasificación actualizada de los oligoelementos?

Objetivos

Los objetivos del presente estudio son dos:

- i) Realizar una revisión exhaustiva del conocimiento que se tiene sobre el papel de los oligoelementos en salud humana aportando datos sobre funciones biológicas, efectos de la ingesta deficiente o masiva de oligoelementos, fuentes de alimentos ricos en ellos, etc.

- ii) Partiendo de la revisión anterior, se plantea una nueva clasificación de oligoelementos basada en criterios de esencialidad que puede ser de utilidad en el diseño de dietas, nutrición hospitalaria, oligoterapia y otras estrategias terapéuticas.

Métodos

Consulta de fuentes bibliográficas/bibliométricas.

Como etapa inicial del trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica/bibliométrica exhaustiva para conocer los orígenes y fundamentos que sustentan la clasificación vigente de los oligoelementos. Para optimizar la búsqueda de información en Internet se han utilizado buscadores incluyendo portales o bases de datos tanto genéricos (Google Scholar) como específicos (PubMed, Scopus, EMBASE, MEDLINE, Web of Knowledge). Asimismo, se han consultado manuales de referencia en bioquímica clínica y nutrición. Las fuentes de información bibliográfica usadas son tanto primarias como secundarias.

Para la realización de la búsqueda se han utilizado los términos: trace elements, oligotherapy, minerals, trace elements & human health y trace elements & metabolic diseases. Para la revisión y evaluación de los criterios de calidad de la información obtenida se ha seguido el esquema clásico propuesto por Vilanova¹⁵.

Análisis del papel de los oligoelementos en relación al metabolismo en humanos.

Tras la revisión de la información obtenida y con el objetivo de proponer una nueva clasificación de los oligoelementos en relación al metabolismo en humanos, se ha utilizado la plataforma BRENDA. Dicha plataforma integra información de bioquímica y biología molecular de enzimas que ya han sido clasificadas por la IUBMB (Internacional Union of Biochemistry and Molecular Biology). BRENDA contiene información sobre nomenclatura de enzimas, reacción que catalizan y especificidad, datos estructurales, parámetros farmacocinéticos, mutantes, etc. Con esta plataforma se pretende conocer qué metal traza forma parte de una enzima o complejo enzimático, para así relacionarlo con rutas metabólicas implicadas en el origen/desarrollo de enfermedades.

Resultados

Conocimiento actual que se tiene de los oligoelementos y sus implicaciones en salud humana.

La búsqueda bibliográfica realizada puso de manifiesto el incremento de publicaciones centradas en este tema tal y como se recoge en la Figura 1, lo que denota el interés de la comunidad médico-científica en este campo. Los nuevos datos encontrados sugieren la necesidad de actualizar e integrar todos los conocimientos actuales sobre los oligoelementos, y por ello, se ha elaborado una nueva tabla resumen completa y actualizada (tabla 2), recogiendo aspectos importantes relativos al: papel fisiológico, fuentes dietéticas, metabolismo, etc.

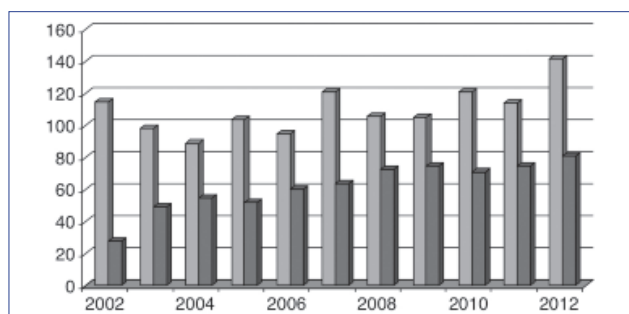


Fig. 1.—Evolución del número de publicaciones durante un periodo de 10 años. (Las barras azules indican la búsqueda en PubMed y las barras granate la búsqueda en Scopus).

Tabla II

Tabla general de los oligoelementos con información adicional actualizada. Los oligoelementos aparecen clasificados según el criterio de esencialidad según la nueva propuesta de clasificación que se resumen en la tabla 3.

a) Oligoelementos con funciones probadas de esencialidad, b) oligoelementos con función esencial sospechada y c) elementos traza tóxicos.

	Cobre ^{a)}	Molibdeno ^{a)}	Cromo ^{a)}	Manganeso ^{a)}
Papel fisiológico	-Forma parte de diversas proteínas (citocromo oxidasa, SOD y ceruloplasmina). -Síntesis de Hb. -Procesos fisiológicos generales, procesos del SNC, funciones del tejido conectivo y desarrollo de vasos sanguíneos.	-Cofactor de enzimas (aldehído oxidasa, sulfito oxidasa, xantina oxidasa,...) del metabolismo de pirimidinas, purinas, pteridinas y aminoácidos azufrados.	-Constituyente del GTF, (metabolismo de la glucosa). -Beneficioso en el metabolismo lipídico (disminución del colesterol total y triglicéridos).	-Antioxidante por SOD. -Regulador del metabolismo de macronutrientes (cofactor de la piruvato carboxilasa, arginasa, fosfoenolpiruvato, carboxiquinasa, acetil-CoA carboxilasa y tirosina sulfotransferasa). -Formación de hueso.
Fuentes dietéticas	Marisco, carnes, nueces, judías, productos de grano entero.	Leche y productos lácteos, legumbres, hígado y riñón, cereales y derivados y nueces.	Pimienta negra, levadura de cerveza, ostiones, carne e hígado, setas, uvas, patatas y cerveza.	Alimentos de origen vegetal: frutos secos, cereales, legumbres y granos enteros. Té y café.
Cinética y Metabolismo	Cu isotópico administrado por vía oral (absorción intestinal rápida). El hígado recibe el Cu absorbido y es el principal lugar de excreción.	Absorción (25 – 80%). Absorción disminuida por interacción con Cu. Transporte por α_2 -microglobulina. Excreción urinaria y menor proporción por bilis.	Absorción intestinal <5% (0,5 – 2%). Cr ³⁺ se transporta por transferrina y albúmina. Biodisponibilidad aumenta con oxalato y ascorbato. Excreción urinaria.	Baja absorción \approx 6%. Absorción y biodisponibilidad inhibidas por Fe no hemo, fibra y ácido fítico. Transporte unido a α_2 -microglobulina, albumina; transferrina y transmanganina. Excreción en heces (99%)
Ingestas	2 mg/día.	50 – 350 μ g/día.	< 50 – 200 μ g/día.	0,52 – 10,8 mg /día.
Deficiencias	Modifica la eficacia de liberación del Fe en la mucosa duodenal produciendo pérdidas de peso y anemia hipocrómica macrocítica.	Xantineria. Alteraciones neurológicas y del metabolismo. La deficiencia de Mo coexiste con la de Se en la enfermedad de Keshan.	Intolerancia a glucosa Alteración del metabolismo lipídico.	Alteración del crecimiento y la reproducción. Anormalidades en esqueleto. Mayor frecuencia en infantes por baja [Mn] en leche humana.
Toxicidad	Por causas genéticas: enfermedad de Wilson.	Poco tóxico. Dosis orales 10 – 15 mg/día provoca sintomatología similar a la enfermedad de la gota.	Poco tóxico por vía oral debido a bajas concentraciones de Cr ³⁺ . Fallo renal crónico.	No tóxico por vía oral. Alteraciones neurológicas en trabajadores con mayor exposición.

Tabla II (cont.)

Tabla general de los oligoelementos con información adicional actualizada. Los oligoelementos aparecen clasificados según el criterio de esencialidad según la nueva propuesta de clasificación que se resumen en la tabla 3.

a) Oligoelementos con funciones probadas de esencialidad, b) oligoelementos con función esencial sospechada y c) elementos traza tóxicos.

	<i>Cobalto^{a)}</i>	<i>Níquel^{a)}</i>	<i>Zinc^{a)}</i>	<i>Yodo^{a)}</i>
Papel fisiológico	-Componente de la vitamina B12 (cobalamina). -Compuestos orgánicos de Co involucrados en procesos de estabilización de la estructura del DNA.	-Componente de metaloenzimas (deshidrogenasas de varios tipos, hidrogenasas, reductasas y aminotransferasas) -Importante en metabolismo intermediario. -Aumenta absorción de Fe ³⁺ .	-Tetrámeros que se complejan con O ₂ , N _x y sulfuro de moléculas hidrofílicas (oxidoreductasas, transferasas, liasas, isomerasas y ligasas) -En enzimas que intervienen en el metabolismo del DNA, y en proteínas de la traducción.	-Síntesis de hormonas tiroideas. -Regulación del metabolismo energético y producción de calor. -Control del crecimiento y desarrollo.
Fuentes dietéticas	Hígado, carne (riqueza de vitamina B12), verdura, moluscos, col, levadura de cerveza.	Abunda en vegetales, chocolate, especias, frutos secos, legumbres, edulcorantes, golosinas.	Champiñones, levadura de cerveza, germen de trigo, leche, judías, nueces, hígado, espinacas, manzanas, yema de huevo, pescado.	Alimentos marinos (pescados, mariscos y algas), alimentos procesados con yodóforos y sal yodada.
Cinética y Metabolismo	Absorción en mayor cantidad por el intestino (albúmina y lactosa favorecen la absorción). Excreción vía renal (60 – 65% cantidad ingerida) y a través de intestino.	Absorción (20-25%), se estimula por déficit de Fe. Biodisponibilidad entre 1 y 10%. Transporte por unión a albúmina y níquelplasma. Excreción fecal y urinaria.	20 – 30% de Zn ingerido se absorbe por intestino delgado y yeyuno. En plasma se encuentra unido a proteínas (albúmina y α ₂ -microglobulina). Excreción estimulada por enfermedad, estrés y alcohol.	Absorción rápida y casi completa por intestino. Transporte sanguíneo en forma libre (I-) y unido a proteínas. Excreción urinaria.
Ingestas	5 – 40 μg/día.	Muy variables dependiendo de la localización geográfica (87-600 μg/día).	7,5 – 20 mg/día (15-50 mg/día).	100 – 150 μg/día.
Deficiencias	Coincide con el déficit de vitamina B12 y a menudo se debe a problemas de déficit de absorción.	Retraso en crecimiento. Hematopoyesis deprimida.	Mal nutrición y mala absorción provoca déficit en embarazadas. Enfermedades y lesiones del DNA que derivan en cáncer.	Bocio endémico o simple. Deficiencia mental y cretinismo endémico. Aumento del número de abortos y malformaciones congénitas.
Toxicidad	Poco tóxico. Elevadas cantidades para provocar toxicidad (por sobre ingesta terapéutica o ingestión alimentaria).	Dietas ≥ 250μg de Ni. Alteraciones gastrointestinales, neurológicas, pulmonares y reproductivas. Aumento de riesgo de cáncer de pulmón y nariz. Dermatitis por contacto.	Ingestas agudas o crónicas. Ingestas de 150 – 450 mg de Zn asociadas con bajos niveles de Co.	Ingesta ≥ 2 mg/día (potencialmente peligrosa). Hipertiroidismo. Bocio por consumo excesivo. Gota nodular tóxica.

Tabla II (cont.)

Tabla general de los oligoelementos con información adicional actualizada. Los oligoelementos aparecen clasificados según el criterio de esencialidad según la nueva propuesta de clasificación que se resumen en la tabla 3.

a) Oligoelementos con funciones probadas de esencialidad, b) oligoelementos con función esencial sospechada y c) elementos traza tóxicos.

	<i>Selenio^{a)}</i>	<i>Vanadio^{a)}</i>	<i>Flúor^{a)}</i>	<i>Litio^{a)}</i>
Papel fisiológico	-Antioxidante por glutatión peroxidasa. -Regulación de la función tiroidea por tiroxina – 5'-deyodasas. Contrarresta metales pesados contaminantes. Cardioprotector.	-Controla bomba Na-K celular a nivel cardiaco, renal, etc. -Inhibe la síntesis de coleserina, colesterol bajando la tasa de fosfolípidos.	-Efecto directo en metabolismo de Ca y P. -En adultos participan en mantenimiento de la integridad estructural de los huesos. -Mejora la absorción de Ca.	-Inhibe la glucógeno sintasa 3 provocando una disminución de la proteína Tau. -Efecto termopoyético. -Acción metabolismo ácido fólico, vitamina B12 y DNA. -Bloquea liberación de tiroxina por la hormona de estimulación tiroidea.
Fuentes dietéticas	Alimentos proteicos: productos pesqueros, carnes y vísceras, legumbres, frutos secos y cereales. Contenido en planta depende del suelo.	Aceite de oliva virgen, aceitunas, magras, cereales.	Pescado de mar, crustáceos, aguas minerales, espinacas, té, algas, girasol germinado, cebolla, alfalfa, hortalizas.	Cereales, agua potable, huevos, leche, carne, queso, patatas.
Cinética y Metabolismo	Absorción (50-100%). La biodisponibilidad de las formas orgánicas es mayor (selenocisteína, selenometionina, etc.) Excreción en orina (vía principal), heces y aire expirado.	A nivel gastrointestinal en poca cantidad (1%). Transporte por Hb, transferrina y ferritina. Se elimina por heces, aunque también por vía urinaria y bilis.	90% flúor ingerido es absorbido por intestino, ½ fijada por dientes y huesos y ½ se elimina por la orina y sudor. Absorción favorecida por Fe, S y fosfatos.	Se absorbe fácilmente pero tiene problemas para atravesar la barrera hematoencefálica. Se elimina por el riñón y se reabsorbe por túbulos y se excreta por la orina.
Ingestas	< 10 – 220 µg/día (normalmente entre 50 – 200 µg/día).	1 – 2 mg/día.	Recién nacidos-6 meses (0,1-0-5 mg), 6-12 meses (0,2-1mg), 1-3 años (0,5 – 1,5 mg), 4 – 6 años (1–2,5 mg), 7–15 años (4,5–2,5mg), + 15 años (1 – 4 mg).	0,1 – 2,0 mg/día.
Deficiencias	Enfermedad de Keshan (cardiomiopatía endémica). Enfermedad de Kashin – Beck (osteoartropatía endémica) Pacientes con NPT. Alcohólicos.	Alta tasa abortos, aumento creatinina, disminución de glucosa, alteraciones orgánicas con deformidades en esqueleto.	Debido a inhibición de absorción por Al, Ca y Mg produciendo caries, retraso en el crecimiento, etc.	En humanos no se conocen signos de deficiencia.
Toxicidad	Ingestas > 700 ug/día (potencialmente peligroso). Pérdida de pelo y cambios en morfología de las vías de los dedos.	No es tóxico debido a una pobre absorción.	Acumulación en glándula pineal provocando una alteración en la síntesis de melatonina. Cáncer óseo. Interfiere en la función cerebral provocando una disminución del coeficiente de inteligencia.	Afectan a estructuras intracelulares relacionadas con mitocondrias y lisosomas.

Tabla II (cont.)

Tabla general de los oligoelementos con información adicional actualizada. Los oligoelementos aparecen clasificados según el criterio de esencialidad según la nueva propuesta de clasificación que se resumen en la tabla 3.

a) Oligoelementos con funciones probadas de esencialidad, b) oligoelementos con función esencial sospechada y c) elementos traza tóxicos.

	<i>Estaño^{a)}</i>	<i>Bromo^{b)}</i>	<i>Boro^{b)}</i>	<i>Arsénico^{b)}</i>
Papel fisiológico	-Catalizador de reacciones redox. -Interviene en mantenimiento de la estructura 3 ^a de las proteínas. -Interfiere con riboflavina.	-Sustituto del Cl. -Afecta a la calidad del sueño.	-Síntesis de glucógeno en hígado. -Regulación de la actividad de la paratohormona del metabolismo de Ca, F, Mg y colecalciferol disminuyendo el riesgo de cáncer de próstata.	-Inhibe el ciclo de la urea. -Antagonista de la hormona tiroidea. -Interfiere en el metabolismo de la porfirina.
Fuentes dietéticas	Cereales de grano entero (salvado), conservantes, colorantes alimentarios.	Desconocido.	Soja, prunas, frutos secos, aguacate, uva, nueces, legumbres, etc.	No definido.
Cinética y Metabolismo	Vida media biológica en huesos de 20 – 40 días. Eliminación por las heces. Absorción débil, no es retenido se elimina el 99% de lo absorbido.	Desconocido.	De absorción rápida, se almacena en huesos y cerebro. Se excreta por la orina y la excreción renal depende de la ingesta alimentaria.	De rápida absorción y eliminación. Se absorbe por todas las vías, incluida la piel. Absorción gastrointestinal está relacionada con la solubilidad del agua.
Ingestas	Desconocido.	Desconocido.	Desconocido.	12 – 25 $\mu\text{g}/\text{día}$.
Deficiencias	Alteración o retraso en el crecimiento.	Retraso del crecimiento. Insomnio.	Retraso del crecimiento, cambios óseos similares a la osteoporosis.	Retraso del crecimiento, infertilidad y afecciones musculares.
Toxicidad	Sn inorgánico es poco tóxico.	Debilidad.	Dosis letal: 15 – 20 mg de ácido bórico (2.5 – 3.5 mg/boro natural). Déficit vitamina B12, Mg y Ca.	Debido a pesticidas, insecticidas y herbicidas.

Tabla II (cont.)

Tabla general de los oligoelementos con información adicional actualizada. Los oligoelementos aparecen clasificados según el criterio de esencialidad según la nueva propuesta de clasificación que se resumen en la tabla 3.

a) Oligoelementos con funciones probadas de esencialidad, b) oligoelementos con función esencial sospechada y c) elementos traza tóxicos.

	<i>Renio^{b)}</i>	<i>Teluro^{b)}</i>	<i>Berilio^{c)}</i>	<i>Cadmio^{c)}</i>
Papel fisiológico	No definido.	-Te y Se propiedades químicas similares. -Posible efecto antioxidante en determinados compuestos orgánicos contra la peroxidación lipídica y en el SNC sin provocar efectos sobre el sistema glutamatérgico.	-Inhibición de muchas enzimas. -Alteran la síntesis de DNA y ATP. -Provoca depleción de Mg.	-Interfiere en la absorción de Ca, Fe y Cu. -Puede sustituir al Zn en el enzima carboxipeptidasa. -Inhibición de las funciones de la metalotioneína. -Posible efecto estrógeno en dosis 5 – 10 mg.
Fuentes dietéticas	No definido.	No definido.	Desconocido.	Comida refinada (azúcar blanco, pan blanco).
Cinética y Metabolismo	Acumulación en la glándula tiroides.	Absorción por inhalación.	Desconocido.	Absorción (1 – 1,5%) en intestino. Transporte por unión a metalotioneína. Se acumula en eritrocitos, pero el mayor acumulo se encuentra en riñones, hígado, huesos, tiroides, etc. Se elimina por la orina, pero en poca cantidad unida a creatinina en intestino y faneras.
Ingestas	No definido.	No definido.	Desconocido.	Desconocido.
Deficiencias	No definido.	No definido.	Desconocido.	Disminución del crecimiento.
Toxicidad	Alteraciones en el sistema nervioso y circulatorio.	Efectos en hígado y SNC.	Daño pulmonar.	Contaminante del medio ambiente. Aumento de fosfatasa alcalinas. Afección del riñón, disfunción renal con proteinuria, pérdida de la β 2-microglobulina. Irritación de las vías respiratorias y mucosas. Alteración de la inmunidad (disminución de la síntesis de anticuerpos).

Tabla II (cont.)

Tabla general de los oligoelementos con información adicional actualizada. Los oligoelementos aparecen clasificados según el criterio de esencialidad según la nueva propuesta de clasificación que se resumen en la tabla 3.

a) Oligoelementos con funciones probadas de esencialidad, b) oligoelementos con función esencial sospechada y c) elementos traza tóxicos.

	<i>Niobio^{c)}</i>	<i>Plomo^{c)}</i>	<i>Titanio^{c)}</i>	<i>Uranio^{c)}</i>
Papel fisiológico	Desconocido.	-Perturba funciones fisiológicas normales. -Inhibe la expresión génica. -Acorta la vida eritrocitaria. -Interfiere en el canal de K dependiente de Na así como en el canal de Ca dependiente de voltaje. -Afecta a la pirimidin -5'- nucleotidasa (participa en la degradación del RNA del eritrocito maduro). -Inhibe ATPasa.	-Inhibición de enzimas hidrolíticos. -Estimula el crecimiento.	-Afecta al metabolismo del lactato, piruvato, citrato, fosfato y carbonato.
Fuentes dietéticas	Comidas animales y vegetales.	Vino, colorantes de alimentos (aguas, conservas, mariscos, etc.)	Desconocido.	Algas, raíces.
Cinética y Metabolismo	Absorción mediana. Eliminación por orina.	Desconocido.	Tejidos ricos en sílice, aparece en niveles elevados en pulmones y se cree que podría ser por inhalación de polvo. Eliminación por orina y heces.	Desconocido.
Ingestas	600 µg/día.	Desconocido.	800 µg/día.	Desconocido.
Deficiencias	Desconocido.	Desconocido.	Desconocido.	Desconocido.
Toxicidad	Aumento de la incidencia de degeneración de grasas hepáticas. Inhibe el crecimiento.	Síndrome de Falconi, disfunción hepática, renal y cardíaca. Disminución del rendimiento intelectual. Trastorno psicológico y comportamental, alteración del SNP, déficit visual y auditivo.	Debilidad. Es poco tóxico, pero puede ser carcinógeno. Estimula la toxicidad de oligoelementos tóxicos como Hg y Pb.	Fatigas. Neurotóxico con desórdenes renales con proteinuria, albuminuria. Cancerígeno.

Tabla II (cont.)

Tabla general de los oligoelementos con información adicional actualizada. Los oligoelementos aparecen clasificados según el criterio de esencialidad según la nueva propuesta de clasificación que se resumen en la tabla 3.

a) Oligoelementos con funciones probadas de esencialidad, b) oligoelementos con función esencial sospechada y c) elementos traza tóxicos.

	<i>Aluminio^{c)}</i>	<i>Wolframio^{c)}</i>	<i>Talio^{c)}</i>	<i>Mercurio^{c)}</i>
Papel fisiológico	-Interferencia con procesos biológicos. -Inhibe la producción del cofactor para la formación de neurotransmisores.	-Constitución de la formación de la deshidrogenasa bacteriana. -Antagonista del Mo.	-Unión a grupos sulfhidrilos de proteínas y membranas.	-Inactiva el enzima activador de Se. -Bloquea el transportador de azúcares. -Aumenta la permeabilidad de K.
Fuentes dietéticas	Desconocido.	Jarabe de arce y nueces (en forma de ácido túngstico)	Frutas y vegetales cultivados con aguas contaminadas.	Pescado.
Cinética y Metabolismo	En intestino delgado, también puede tener vía de absorción directa a través de las fosas nasales. Se elimina por heces y en poca cantidad a través de riñones y vía biliar.	Se absorbe bien, se fija en huesos. Se elimina por la orina.	Acumulación en riñones principalmente. Vía urinaria (principal vía de excreción, pero lenta)	Hg inorgánico se absorbe pobremente a nivel intestinal y Hg orgánico se absorbe en pulmones e intestino. Eliminación por orina y una pequeña porción por heces.
Ingestas	Desconocido.	No definido.	No definido.	1.5 – 3.6 μg (Kg/peso)
Deficiencias	Pérdida de memoria y fatiga mental.	No definido.	No definido.	No definido.
Toxicidad	En pequeña cantidad no manifiesta sintomatología. Aun aumento de [Al] provoca afección neurológica, inmunológica, etc.	Debilidad.	Mecanismos relacionados con la sustitución de K, inhibición de la peroxidación de la neuropatía periférica.	Retraso del crecimiento. Fetotoxicidad. Pérdida de peso y apetito. Daño cerebral.

Propuesta de una nueva clasificación de los oligoelementos según su esencialidad en base a los nuevos avances del conocimiento en este campo.

La revisión bibliográfica/bibliométrica realizada en combinación con el uso de la plataforma BRENDA permite plantear una reclasificación de los oligoelementos según su esencialidad (Tabla 3). El uso de esta plataforma se justifica en tanto que ha sido demostrado que muchos oligoelementos actúan como elementos catalíticos esenciales para diversas enzimas, por lo que es necesario conocer la/s enzima/s con las que se encuentran relacionados y cuál es su mecanismo de actuación.

Para el establecimiento de esta nueva propuesta de clasificación se han analizado de forma individual los oligoelementos cuya esencialidad, posible esencialidad o toxicidad ha estado en tela de juicio recientemente: V, Li, Sn, Al, Hg, Ni, Pb, Ti, U, W, Re, Te, Tl. A continuación, se ofrece un resumen de las implicaciones fisiológicas y metabólicas de cada uno de ellos que justifican la consideración de una nueva propuesta de clasificación de oligoelementos:

Vanadio: oligoelemento con función esencial sospechada, de fácil eliminación por vía urinaria y pobre absorción, lo que hace poco posible la aparición de toxicidad por acumulación. El V podría considerarse oligoelemento esencial debido a las múltiples funciones fisiológicas que realiza (control de la bomba de Na-K celular a nivel cardíaco y renal y regulación de patologías hematológicas)¹⁶⁻¹⁸. Asimismo, en modelos animales se ha probado su uso para el tratamiento de patologías como la diabetes¹⁹. No obstante, se ha descrito algún caso de envenenamiento por vanadato amónico²⁰ y presenta actividad redox que podría generar ROS (especies reactivas de oxígeno). Aunque por el momento hay pocos indicios de que los radicales libres derivados de V pueden estar relacionados con patologías neurodegenerativas, es necesario seguir estudiando este aspecto. Así pues, mientras no quede demostrado su papel en la generación de compuestos ROS, *el vanadio podría incluirse entre los oligoelementos con funciones probadas de esencialidad.*

Litio: considerado un oligoelemento con función esencial sospechada, ya que se le relaciona con la proteína Tau, encargada de estabilizar los microtúbulos axonales a través de la interacción con la tubulina. Alteraciones en la proteína Tau se asocian a patologías

neurodegenerativas^{21,22}, por lo que la administración de Li serviría como un neuroprotector que mejoraría la calidad de vida de individuos con estas alteraciones. No se han descrito efectos nocivos por el momento. Por tanto, *el Li se podría considerar un oligoelemento con funciones probadas de esencialidad de especial interés para el tratamiento de patologías neurodegenerativas o maniaco-depresivas, donde las sales de Li ya se están usando actualmente*²³⁻²⁵.

Estaño: actualmente es considerado un oligoelemento con funciones esenciales sospechadas. Los estudios sobre sus efectos en humanos son escasos y con resultados contrapuestos. Algunos trabajos lo destacan como agente terapéutico para tratamientos de cáncer de mama²⁶, sin embargo, en otros casos es presentado como un elemento altamente tóxico para las células²⁷. Dada la escasez de estudios y puesto que la exposición masiva al mismo es poco probable y su vinculación con reacciones tipo redox no está del todo clara, *se considera un oligoelemento con funciones esenciales sospechadas.*

Aluminio: oligoelemento tóxico que se acumula en los tejidos y es capaz de desplazar el ión Ca²⁺ en los sistemas biológicos con los correspondientes efectos secundarios que esto tiene en el sistema nervioso (inhibición de neurotransmisores L-glutamato, GABA, etc)^{28,29}. Por tanto, *el Al se mantiene en el grupo de oligoelementos tóxicos.*

Mercurio: oligoelemento tóxico que afecta al sistema nervioso central y periférico. Además, el Hg se une a proteínas alterando la síntesis de las mismas y su función. Puede dañar el DNA llegando a interrumpir el ciclo celular. Se le ha relacionado con distintos tipos de cáncer³⁰ y con autismo³¹. Por tanto, *el Hg seguiría considerándose oligoelemento tóxico.*

Niobio: considerado oligoelemento tóxico. No se conoce su papel fisiológico, pero presenta una absorción media y se elimina por la orina. No se ha descrito deficiencia de este elemento aunque en exceso inhibe el crecimiento, y la incidencia de la degeneración de grasas hepáticas^{32,33}. *Por todo ello, se seguiría considerando un oligoelemento tóxico.*

Plomo: se considera oligoelemento tóxico ya que perturba la mayoría de las funciones normales fisiológicas. Afecta a la expresión génica y produce alteraciones en el sistema nervioso periférico, así como un déficit visual y auditivo³⁴. *Este oligoelemento se mantiene en el grupo de tóxicos.*

Tabla III

Propuesta de clasificación de oligoelementos. Se resalta en negrita los oligoelementos cuya adscripción a grupo ha sido modificada respecto a clasificaciones anteriores.

	<i>Elementos traza u oligoelementos</i>
Con funciones probadas de esencialidad	Co, Cr, Cu, Mn, Mo, F, Ni, Se, I, Zn, Li, V, Sn
Con función esencial sospechada, pero con mecanismos de acción desconocidos	As, B, Br, Re, Te
Elementos traza tóxicos	Al, Be, Cd, Hg, Nb, Pb, Ti, U, Tl, W

Titanio: oligoelemento tóxico carcinogénico. Su presencia estimula la toxicidad de oligoelementos como el Hg y el Pb. Además, altera la actividad de los neutrófilos e inhibe las enzimas hidrolíticas lisosomales que son esenciales para la digestión, regulación y degradación de biomoléculas^{35,36}. *Por tanto, seguiría considerándose tóxico.*

Uranio: oligoelemento tóxico que afecta a distintas rutas metabólicas (metabolismo del lactato, citrato en otras). No se conocen los mecanismos de absorción ni excreción. Exposiciones a altas concentraciones de U producen patologías renales, y aunque no está demostrado todavía su poder cancerígeno se le ha relacionado con autismo y otros trastornos similares severos en jóvenes^{31,37}. *Por tanto, se mantiene en el grupo de oligoelementos tóxicos.*

Wolframio: oligoelemento tóxico que presenta efectos antagonistas al molibdeno. El Mo, elemento esencial, forma parte de los cofactores de las molibdoenzimas³⁸, por lo que el efecto antagonista del W resulta nocivo para diversas rutas metabólicas. Presenta buena absorción y se elimina sin problemas vía urinaria. Aunque exposiciones muy elevadas a este mineral son poco probables, pequeñas dosis en la forma de tungstato impiden las reacciones celulares de fosforilación y defosforilación³⁹, vitales para muchos procesos de señalización celular. Por ello, *este oligoelemento se mantiene en el grupo de tóxicos.*

Renio: se sabe muy poco sobre su toxicidad y tradicionalmente se le ha considerado oligoelemento tóxico ya que puede acumularse en la glándula tiroidea, al igual que el I, produciendo patologías relacionadas con la tiroides, sistema nervioso y circulatorio⁴⁰. Es usado en radioterapia con éxito para el tratamiento de distintos tipos de cáncer⁴¹⁻⁴³ y en terapia génica⁴⁴. *Por ello, podría considerarse como oligoelemento con función esencial sospechada.*

Teluro: se considera oligoelemento tóxico ya que actúa en procesos de excitotoxicidad mediados por radicales libres que pueden generar Parkinson y Alzheimer. Asimismo, se ha demostrado que la exposición por un período prolongado de tiempo al Te provoca desmielinización⁴⁵; sin embargo, no está claro si estos efectos se deben al Te por sí mismo o a la deficiencia de Se (elemento que actúa fisiológicamente como antagonista del Te)⁴⁶. Se ha propuesto que en pequeñas dosis puede reducir la producción hepática endógena de escualeno, disminuyendo así los niveles de colesterol⁴⁷. Recientemente se ha demostrado que ciertos compuestos que contienen Te actúan como potentes inmunomoduladores de interés para el tratamiento de hiperglucemias⁴⁸. *Por ello, podría considerarse como oligoelemento con función esencial sospechada.*

Talio: oligoelemento tóxico con efectos adversos para el sistema nervioso cuando está presente en el medio ambiente en grandes concentraciones como producto de la industrialización en determinados países⁴⁹. Se ha usado en el tratamiento de la sífilis y la tuberculosis pero estudios recientes han incrementado

la lista de efectos adversos en humanos por exposición a Tl³⁴, por ello, debe ser *considerado un oligoelemento tóxico.*

Discusión

El concepto de “esencialidad” ha dado paso a nuevas precisiones en la clasificación de los oligoelementos que incluyen tanto aspectos cuantitativos como cualitativos⁴. La obtención de nuevos y numerosos datos sobre oligoelementos en muestras humanas ha puesto de manifiesto el interés y la necesidad de cuantificarlos para determinar la naturaleza de ciertos diagnósticos clínicos. Además, el desarrollo de técnicas analíticas moleculares ha contribuido igualmente al estudio de los elementos traza en tanto que permiten cuantificaciones e identificaciones precisas de oligoelementos en muestras biológicas⁵⁰.

El diagnóstico de un déficit o de una intoxicación de oligoelementos revela la existencia de una alteración funcional y/o fisiológica, pero es difícil catalogarlo clínicamente, ya que este diagnóstico presenta ciertos inconvenientes que son un reto para la investigación en la próxima década:

- El diagnóstico clínico normalmente se realiza en un estadio avanzado de la patología.
- La naturaleza e importancia de los signos clínicos varían con la edad y el sexo, y
- Presencia de desórdenes funcionales o estructurales como consecuencia de una anomalía del metabolismo particular.

Conscientes de la importancia de los oligoelementos para la salud humana, diferentes instituciones y grupos de investigación de todo el mundo han invertido esfuerzos para propiciar la comprensión del papel de los oligoelementos en la salud humana. Como resultado de esta actividad han aparecido una gran cantidad de artículos y tratados sobre este tema y han nacido distintas instituciones para velar por el uso y consumo de oligoelementos. Así nace la Federación de Sociedades Europeas de Oligoelementos y Minerales (FESTEM), organización que pretende fomentar todo tipo de actividades en el campo de los oligoelementos y minerales incluyendo el desarrollo de investigación o proyectos educativos que eviten situaciones de carencia de oligoelementos.

Ingestas controladas de oligoelementos a través de suplementos dietéticos podría permitir la recuperación de las funciones biológicas mermadas bajo carencia de los mismos, al optimizar de nuevo las concentraciones de oligoelementos en el organismo. No obstante, la ingesta incontrolada y masiva de oligoelementos puede generar efectos nocivos por acumulación masiva de alguno o varios oligoelementos. 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, campo donde todavía queda mucho por avan-

zar para determinar los rangos de ingesta beneficiosos propios de cada oligoelemento.

En la propuesta de clasificación de oligoelementos en base a su esencialidad que se presenta en este trabajo, tres de los oligoelementos con función esencial sospechada hasta ahora (Li, V, Sn) pasan a formar parte del grupo de oligoelementos con funciones probadas de esencialidad. Además, dos elementos considerados hasta ahora tóxicos (Re, Te), pasan al grupo de oligoelementos con función esencial sospechada. Esta propuesta de clasificación revisada y actualizada podrá servir de ayuda para la formulación y administración de complementos alimenticios ricos en oligoelementos en personas con enfermedades metabólicas, carenciales o con cualquier otro tipo de patología directa o indirectamente asociada a alteraciones en la homeostasis de los oligoelementos, contribuyendo así a una mejora de su calidad de vida. Los sectores profesionales que podrían utilizar esta información en adelante son:

- Médicos y demás personal sanitario: podrían utilizarla a la hora de diseñar tratamientos basados en la oligoterapia.

- Nutricionistas: podrían tener en cuenta dicha clasificación para elaborar dietas equilibradas en términos de oligoelementos.

- Farmacéuticos: podrían usarla para elaborar suplementos alimenticios que garanticen el suministro diario recomendado de oligoelementos.

Páginas de internet consultadas

Plataforma BRENDA <http://www.brenda-enzymes.org/>
FAO (Food and Agriculture organization) <http://www.fao.org/home/es>.

FESTEM (Federación Europea de Sociedades de Elementos Traza) <http://www.festem.eu>.

IUBMB (International Union of Biochemistry and Molecular Biology) <http://www.chem.qmul.ac.uk/iubmb>.

Referencias

1. Varela G. Historia de las Vitaminas. En: Salas J, García, P y Sánchez JM. *La alimentación y la nutrición a través de la historia*. Barcelona. Editorial Glosa; 2005. 488 p.
2. Mataix J, Carazo E. *Minerales I. Visión General: Estructura química, clasificación y aporte alimentario*. En: Mataix J, Carazo E. *Nutrición para Educadores*. 2ª ed. Madrid. Editorial Diez de Santos; 2005. 728 p.
3. Schoroden HA, Nason AP. Trace Element Analysis in Clinical Chemistry. *Clin Chem* 1971; 17: 461-474.
4. Crespo C. Influencia del ejercicio físico en los niveles séricos de elementos minerales traza. [Tesis doctoral]. Extremadura: Universidad de Extremadura; 2012.
5. Savory J, Wills MR. Trace metals: Essentials nutrients or toxins. *Clin Chem* 1992; 38: 1565-1573.
6. López- García L, Fernández L, González M, et al. Elementos traza y ultraza. Monografías. AEBM 2008; 6:91-94.
7. Escanero J. *Minerales: Elementos Traza*. En: Cocho JA, Escanero JF, Gonzalez Buitrago JM. *Elementos traza: Aspectos Bioquímicos, analíticos y clínicos*. SEQC; 1998. 633 p.

8. Parsons PJ, Barbosa F. Atomic spectrometry and trends in clinical laboratory medicine. *Spec Acta* 2007 Part B 62: 992-1003.
9. Escanero JF, Soria MS, Guerra M, et al. Contribución actual de los elementos traza y minerales en medicina. Su papel clínico. *Textos docentes: Universidad de Zaragoza*. 2013. 166 p.
10. Marco, A. Revisión de los Oligoelementos: Ampliada y Revisada. *Graficas Papallona (s. coop)*. 2008. 188 p.
11. Brodziak B, Kwapulinski J, Nogagi E, et al. Metal content in the femur head of non-smokers and ex-smokers. *Przegl Lek* 2004; 61:1144-1146.
12. Zhuang GS, Wang YS, Tan MG, et al. Preliminary study of the distribution of the toxic elements As, Cd, and Hg in human hair and tissues by RNAA. *Biol Trace Elem Res* 1990 26-27:729-736.
13. Purchase R. The treatment of Wilson's disease, a rare genetic disorder of copper metabolism. *Sci Prog* 2013; 96: 19-32.
14. Beisel WR. *Future role of micronutrients on immune functions* *Ann N Y Acad Sci* 1990, 587: 267-274.
15. Vilanova JC. Revisión bibliográfica del tema de estudio de un proyecto de investigación. *Radiología* 2012; 54 (2): 108-114.
16. Krosniak M, Francik R, Kowalska J, et al. Effects of vanadium complexes supplementation on V, Fe, Cu, Zn, Mn, Ca and K concentration in STZ diabetic rat's spleen. *Acta Pol Pharm* 2013; 70: 71-77.
17. Rehder D. The potentiality of vanadium in medicinal applications. *Future Med Chem* 2012; 4: 1823-1837.
18. Morsy MD, Abdel-Razek HA, Osman OM. Effect of vanadium on renal Na⁺-K⁺-ATPase activity in diabetic rats: a possible role of leptin. *J Physiol Biochem* 2010; 67:61-69.
19. Liu Z, Li P, Zhao D, et al. Protection by vanadium, a contemporary treatment approach to both diabetes and focal cerebral ischemia in rats. *Biol Trace Elem Res* 2012; 145: 66-70.
20. Boulassel B, Sadeg N, Roussel O, et al. Fatal poisoning by vanadium. *Forensic Sci Int* 2011; 206:79-81.
21. Feinstein B, Burns M, Krishnamurthy P, et al. Inhibition of glycogen synthase kinase-3 by lithium correlates with reduced tauopathy and degeneration in vivo. *PNAS*. 2005; 102: 6990-6995.
22. Lei P, Ayton S, Finkelstein DI, et al. Tau protein: Relevance to Parkinson's disease. *Int J Biochem Cell Biol* 2010; 42: 1775-1778.
23. Engel T, Goñi-Oliver P, Lucas JJ, et al. Chronic lithium administration to FTDP-17 tau and GSK-3beta overexpressing mice prevents tau hyperphosphorylation and neurofibrillary tangle formation, but pre-formed neurofibrillary tangles do not revert. *J Neurochem* 2006; 99:1445-1455.
24. Leroy K, Ando K, Héraud C, et al. Lithium treatment arrests the development of neurofibrillary tangles in mutant tau transgenic mice with advanced neurofibrillary pathology. *J Alzheimer Dis* 2010; 19:705-719.
25. Pérez-Martínez DA. El papel del litio en el papel de las enfermedades neurodegenerativas: nuevos registros para viejos actores. *Neurología* 2009; 24: 143-146.
26. Shpakovsky DB, Banti CN, Beaulieu-Houle G, et al. Synthesis, structural characterization and in vitro inhibitory studies against human breast cancer of the bis-(2,6-di-tert-butylphenol) dichloride and its complexes. *Dalton Trans* 2012; 41: 14568-14582.
27. Boniewska-Bernacka E, Man D, Stota R, et al. Effect of tin and lead chlorotriphenyl analogues on selected living cells. *J Biochem Mol Toxicol* 2011; 25: 231-237.
28. Shaw CA, Tomljenovic L. Aluminum in the central nervous system (CNS): toxicity in humans and animals, vaccine adjuvants, and autoimmunity. *Immunol Res* 2013; 56:304-316.
29. Han S, Lemire J, Appanna VP, et al. How aluminium, an intracellular ROS generator promotes hepatic and neurological diseases: the metabolic tale. *Cell Biol Toxicol* 2013; 29:75-84.
30. Byrne C, Divekar SD, Storchan GB, et al. Metals and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2013; 18: 63-73.
31. Geier DA, Kern JK, King PG, et al. Hair toxic metal concentrations and autism spectrum disorder severity in young children. *Int J Environ Res Public Health* 2012; 9:4486-4497.
32. Scansetti G. Exposure to metals that have recently come into use. *Sci Total Environ* 1992; 120:85-91.
33. Li Y, Wong C, Xiong J, et al. Cytotoxicity of titanium and titanium alloying elements. *J Dent Res* 2010; 89:493-497.

34. Nava-Ruiz C, Méndez-Armenta M. Efectos neurotóxicos de metales pesados (cadmio, plomo, arsénico y talio). *Arch Neurol (Mex)* 2011; 16:140-147.
35. Liu K, Lin X, Zhao J. Toxic effects of the interaction of titanium dioxide nanoparticles with chemicals or physical factors. *Int J Nanomedicine*. 2013; 8:2509-2520.
36. Babin K, Antoine F, Goncalves DM, Girard D. TiO₂, CeO₂ and ZnO nanoparticles and modulation of the degranulation process in human neutrophils. *Toxicol Lett* 2013; 221:57-63.
37. Tirmarche M, Harris J, Laurier D, et al. Risk of lung cancer from radon exposure: contribution of recently published studies of uranium miners. *Ann ICRP* 2012; 41:368-377.
38. Navarro M, Gil F, Gil Á. Selenio, manganeso, cromo, molibdeno, yodo y otros oligoelementos minoritarios. En: Gil A. Tratado de nutrición 2ª Edición. Tomo 1. Bases fisiológicas y bioquímicas de la nutrición. 2ª Ed. Ed: Medica Panamericana. 2010. 964 p.
39. Johnson DR, Ang C, Bednar AJ, et al. Tungsten effects on phosphate-dependent biochemical pathways are species and liver cell line dependent. *Toxicol Sci* 2010; 116:523-532.
40. Roche J, Michel R, Vlpert E, et al. Fixation of radioactive rhenium and manganese by the thyroid and oocytes in egg laying chickens. *C R Seances Soc Biol Fil* 1957; 151:1098-1100.
41. Dadachova E, Nguyen A, Lin EY, et al. Treatment with rhenium-188-perrhenate and iodine-131 of NIS-expressing mammary cancer in a mouse model remarkably inhibited tumor growth. *Nucl Med Biol* 2005; 32: 695-700.
42. Scheweiter AD, Rakesh V, Revskaya E, et al. Computational model predicts effective delivery of 188-Re-labeled melanin-binding antibody to metastatic melanoma tumors with wide range of melanin concentrations. *Melanoma Res* 2007; 17:291-303.
43. Roqué I Figuis M, Martínez-Zapata MJ, Scott-Brown M, et al. Radioisotopes for metastatic bone pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 6:CD03347.
44. Kang JH, Chung JK, Lee YJ, et al. Establishment of a human hepatocellular carcinoma cell line highly expressing sodium iodide symporter for radionuclide gene therapy. *J Nucl Med* 2004; 45: 1571-1576.
45. Morell P, Toews AD, Wagner M, et al. Gene expression during tellurium-induced primary demyelination. *Neurotoxicology* 1994;15:171-180.
46. Larner AJ. Alzheimer's disease, Kuf's disease, tellurium and selenium. *Med Hypotheses* 1996; 47: 73-75.
47. Larner AJ. How does garlic exert its hypocholesterolaemic action? The tellurium hypotheses. *Med Hypotheses* 1995; 44: 295-297.
48. Helperin-Sheinfeld M, Gertler A, Okun E, et al. The tellurium compound, AS101, increases SIRT1 level and activity and prevents type 2 diabetes. *Aging* 2012; 4:436-447.
49. Liu CH, Huang CY, Huang CC. Occupational neurotoxic diseases in Taiwan. *Saf Health Work* 2012; 3:257-267.
50. De Blas I, Sáenz R, López N, et al. Optimization of the trace element determination by ICPMS in human blood serum. *J Trace Elem Med Biol* 2007; 21: 14-17.