

1. Introducción

En las últimas décadas, la contaminación por metales pesados ha aumentado debido a la acumulación de desechos electrónicos, la quema de combustibles fósiles, la eliminación de desechos municipales, la minería y la fundición, la aplicación de fertilizantes, pesticidas y aguas residuales (Kim et al., 2019). Los metales pesados se pueden dividir en esenciales y no esenciales, ambos son no biodegradables. Los metales pesados esenciales como el zinc, cobre y hierro pueden volverse tóxicos si están presentes en niveles superiores a su nivel umbral. Los metales pesados no esenciales como el arsénico (As), cadmio (Cd), mercurio (Hg) y plomo (Pb), incluso en concentraciones bajas pueden ser letales para los seres vivos (Kim et al., 2019).

Algunos de los metales pesados son indispensables como cofactores de algunos procesos biológicos, sin embargo, cuando estos se exceden en concentración provocan daño a órganos y sistemas, específicamente al sistema respiratorio, nervioso, reproductivo y tracto gastrointestinal (Guerrero et al., 2020; Kim et al., 2019). Los metales pesados también pueden actuar como inhibidores enzimáticos al unirse al sitio activo o alostérico de las enzimas; As, Cd, Hg y Pb inducen estrés oxidativo al inhibir la actividad enzimática de la dismutasa superóxido, al reducir antioxidantes o al unirse a grupos tioles de proteínas (Ferrer, 2003; la Torre-Munilla, 2021; Robin et al., 2018).

Por la facilidad de exposición a metales pesados por vía oral y dérmica, su facilidad para acumularse en el cuerpo y su alta toxicidad incluso a bajas concentraciones de los principales metales pesados no esenciales (Fu & Xi, 2019; la Torre-Munilla, 2021), es que se decidió elaborar la presente revisión de la literatura, sobre los mecanismos de acción y las consecuencias en la salud humana por intoxicación de As, Cd, Hg y Pb.

2. Intoxicación por metales pesados

A lo largo de la historia se han presentado accidentes tóxicos devastadores por metales pesados que han llevado a incrementar el interés en su estudio; en 1960 en Tailandia, India, Bangladesh y Taiwán fueron afectadas más de 70 millones de personas por el uso de aguas subterráneas para agricultura, contaminada con altos niveles de As; en 1968 en Irak se reportaron más de 5000 heridos y 500 muertos como resultado de la contaminación organomercurial en el pan; en 1970 en Japón más de 7000 personas resultaron heridas y se reportaron 180 muertos por la enfermedad Itai-Itai debido a intoxicación por cadmio por consumo de arroz y agua contaminada; en 1975 en Estados Unidos se reportaron más de 400 000 lesionados, 800 niños con daño cerebral y 200 muertos debido a intoxicación con pinturas con plomo (Londoño-Franco et al., 2016). A nivel nacional, se ha detectado la presencia de metales pesados en tejidos de peces y moluscos de consumo humano. Los estados más afectados por las altas concentraciones de metales pesados en suelos debido al mal manejo de los residuos de minería se encuentran Zacatecas, Guerrero, Sonora y San Luis Potosí (Covarrubias & Peña Cabriales, 2017; Londoño-Franco et al., 2016).

La exposición a metales pesados representa un riesgo importante para el desarrollo de diversas enfermedades, particularmente por sus características fisicoquímicas suelen tener una densidad mayor en agua de 1 g / cm³ (Guerrero et al., 2020; Mishra & Sk, 2014). Este riesgo se incrementa por la facilidad con la cual se bioacumulan iones metálicos tanto en el medio ambiente como en el organismo (Sall et al., 2020). En el cuerpo humano su toxicidad depende de la vía de exposición, dosis, características de la absorción, presentación de iones metálicos, tiempo de exposición, edad, estado de salud y nutrición del sujeto expuesto, entre otros factores (Ayangbenro & Babalola, 2017).

Una vez en el organismo, el problema se exagera con el incremento en la biodisponibilidad de metales pesados y disminución de metales esenciales con función antioxidante (los que se encuentran el selenio (Se) y Zn), lo que genera un desequilibrio de la oxidación-reducción de la célula, de esta manera el ser humano se ve susceptible por el incremento en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROs), como el anión superóxido (O₂⁻), el radical hidroxilo (HO⁻), el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), el radical peroxilo (ROO⁻) y de aldehídos reactivos (ROCH⁺) (Salazar-Flores et al., 2019), así como de especies reactivas de nitrógeno (ERNs): óxido nítrico (NO⁻), dióxido de nitrógeno,

trióxido de nitrógeno y peroxinitrito incentivadas principalmente por la enzima óxido nítrico sintasa (NOS) tipo 1 (neuronal), tipo 2 (inducible) y tipo 3 (mitocondrial) (Kim et al., 2019; Łuczak et al., 2020; Salazar-Lugo et al., 2015; Shen & Liu, 2006).

La sinergia de EROs y de ERNs que se desencadena por la exposición a metales pesados interfieren en reguladores importantes de cascadas de señalización celular, en condiciones fisiológicas eficientes, existe un equilibrio celular entre la generación de EROs / ERNs y su eliminación, en este aspecto las células eucariotas tienen varios mecanismos de defensa antioxidantes, como enzimas y biomoléculas antioxidantes, sin embargo, ante el daño por metales pesados se altera este equilibrio que repercuten en cambios enzimáticos y en patologías (Kupsco & Schlenk, 2015; Mori et al., 2007; Tan et al., 2018).

Mecanismos de toxicidad por metales pesados.

2.1 Arsénico

Los compuestos de arsénico pentavalentes tienen poca actividad enzimática, pero los compuestos trivalentes de arsénico (As III) son los más tóxicos. El As III se incorpora mediante acuaporinas a nivel celular por difusión simple (Salazar-Flores et al., 2019), inhibe la actividad del succinato deshidrogenasa y desacopla la fosforilación oxidativa; esto hace que se estimule la actividad de la ATPasa mitocondrial, lo que favorece la hidrólisis del ATP (Handa et al., 2022; Sun et al., 2014).

El arsénico también inhibe enzimas de la cadena respiratoria de la mitocondria, esto lo hace por dos vías diferentes: 1) Compete con el fosfato durante la fosforilación oxidativa e inhibe la reducción del NAD acoplada a la energía. Al inhibir la respiración mitocondrial repercute en la producción de ATP y se aumenta la formación de peróxido de hidrógeno, el cual puede causar un estrés oxidativo importante. 2) El arsénico altera los mecanismos implicados en la síntesis / degradación del grupo hemo y en la activación de la hemoxigenasa (Jomova & Valko, 2011; Klaassen & John, 2005; Prakash et al., 2022; Salazar-Flores et al., 2019; Tchounwou et al., 2019).

A nivel hepático, el As se reduce a (AsO₄)³⁻ y (AsO₂)⁻ por reacciones de biometilación donde están implicadas enzimas como glutatión reductasa que produce glutatión reducido (GSH), arsenito metiltransferasa y SAM (donante del grupo metilo). Este mecanismo implica una serie de reacciones de reducción-oxidación mediadas por GSH (Salazar-Flores et al., 2019). Sin embargo, el contacto con As altera la actividad de GSH lo que exacerba el daño oxidativo por sí mismo generado por el As (Aflanie et al., n.d.; Jomova & Valko, 2011; Maiti & Chatterjee, 2001; Prakash et al., 2022; Salazar-Flores et al., 2019; Sun et al., 2014). El aumento del daño oxidativo altera la actividad de enzimas antioxidantes entre las que se incluyen la superóxido dismutasa (SOD), catalasa (CAT), glutatión peroxidasa (GPx) y hemo oxigenasa 1. Esta modificación activa a quinasas aminoterminales c-Jun, que aumentan la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. Las EROs también estimulan el factor de necrosis tumoral potenciado por las quinasas c-Jun (Aragón-Sulik et al., 2015; Prakash et al., 2022; Salazar-Flores et al., 2019; Shen & Liu, 2006; Ventura et al., 2004).

2.2 Cadmio

El Cd prevalece en su estado de oxidación +2 por lo que no tiene una repercusión directa en el equilibrio de oxidación-reducción (Branca et al., 2020). La entrada de Cd en las células puede tener lugar por diferentes vías, dependiendo del tipo celular y de las condiciones fisiológicas; por esto los mecanismos que provocan la acumulación se deben a la competencia que tiene el Cd con metales esenciales como Cu, Zn y Fe que tienen un sistema de transporte específico (Flores et al., 2013; Fujishiro & Himeno, 2019).

Estudios han demostrado que el Cd puede generar EROs de manera indirecta, provocando daño en el ADN, en proteínas, en membranas y alterando la cadena de electrones mitocondrial. La exposición a Cd ha demostrado una alteración en el flujo de electrones de la cadena respiratoria, así como el incremento en la liberación de metales de transición involucrados en las reacciones de Fenton y

Haber-Weiss. El Cd influye en la inhibición de las enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, particularmente de la inhibición de enzimas como la succinato deshidrogenasa y la malato/piruvato deshidrogenasa. Se especula que el Cd interactúa con enzimas dependientes de NADH (Nicotinamida Adenina Dinucleótido) desacoplando el proceso de la respiración oxidativa y favoreciendo la activación del metabolismo anaerobio. Así mismo, se señala que el Cd altera la disminución de la concentración de GSH y por ende cambios importantes en enzimas antioxidantes como SOD, CAT y GPx (Branca et al., 2020; Flores et al., 2013; Fujishiro & Himeno, 2019; Winiarska-Mieczan, 2018). A pesar de la evidencia presentada, la literatura concuerda que aún faltan datos concretos para dilucidar el mecanismo preciso de toxicidad por Cd en humanos.

2.3 Mercurio

La exposición a mercurio puede darse en su forma inorgánica u orgánica (Mishra & Sk, 2014). Su toxicidad variara en función de la forma química de exposición. En el caso del mercurio metálico (mHg), se convierte en un gas inodoro cuando se calienta, llegando a ser en este estado excesivamente tóxico y bioacumulativo (Risher & Amler, 2005), como se puede observar en la Figura 1. El mHg tiene la capacidad de inhibir grupos sulfidrilo de algunas enzimas esenciales. En riñón puede disminuir la actividad de las fosfatasas alcalinas que se encuentran en los túbulos proximales, alterando el transporte de potasio y la ATPasa en la membrana. Inhibe a muchas enzimas de tipo esencial como las catalasas plasmáticas, colinesterasa globular, glutatión-reductasa globular, glutatión-reductasa cerebral, galactoxidasa, dopa-decarboxilasa, monoamino-oxidasa, glicerol fosfatasa, succinato-deshidrogenasa y trifosfo-piridín-nucleótido. Por todo esto, el mercurio puede causar lesión celular en cualquier tejido donde se acumule en una concentración suficiente, también puede inhibir la síntesis de proteínas en la mitocondria, afectando su función energética. La toxicidad del mHg aumenta la oxidación que induce daño enzimático de carácter antioxidante lo que repercute en aumento en la inflamación (Klaassen & John, 2005; Natasha et al., 2020; Salazar-Flores et al., 2019; Suhartono et al., 2014).

Respecto a la exposición al metil mercurio (CH_3Hg)⁺ por fuentes de alimentos contaminados en ríos y océanos, se indica que es neurotóxico, estudios in vitro demuestran que (CH_3Hg)⁺ tiene una alta tasa de distribución en el cuerpo humano, con un potencial de bioacumulación y puede alterar las rutas serotoninérgicas y glutamatérgica, altera la homeostasis en el transporte de iones de calcio, provoca cambios importantes de la fosforilación de proteínas e interrumpe el ciclo celular (Leong et al., 2001; Salazar-Flores et al., 2019; Valko et al., 2005; Xu et al., 2020). Además, se reporta que (CH_3Hg)⁺ tiene una elevada afinidad por GSH, por lo tanto disminuye la capacidad antioxidante del huésped (Farina & Aschner, 2019; Franco et al., 2007).

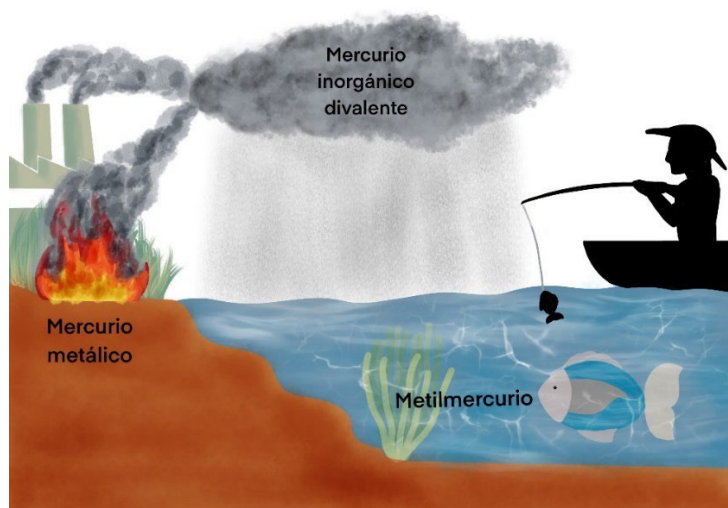


Figura 1. Movilización del mercurio en el medio ambiente. El mercurio metálico se encuentra en la superficie, cuando éste se evapora por la quema de carbón, se oxida y se forma mercurio inorgánico divalente que cae con la lluvia de nuevo a la superficie, donde las bacterias acuáticas lo convierten en metilmercurio que es consumido por el plancton y este a su vez es ingerido por los peces.

2.4 Plomo

La toxicidad del Pb se relaciona con la inducción de mecanismos que generan estrés oxidativo (Kao & Rusyniak, 2019). La exposición a Pb se relaciona con su forma inorgánica y orgánica. La absorción en el estado inorgánico se lleva a cabo mediante el tracto respiratorio y gastrointestinal mediante reacciones de oxidación, a través de intercambio iónico (Boskabady et al., 2018; Fu & Xi, 2020; Rosin, 2009; Salazar-Flores et al., 2019). La principal exposición al Pb orgánico es por (CH₃CH₂)₄Pb, un compuesto antidetonante que se adiciona al combustible de motor; su vía de absorción es respiratoria con mayor toxicidad que el Pb inorgánico; por su alta liposolubilidad se facilita su distribución en órganos y tejidos. Se reporta que el 95% al 99% de Pb se fija a la hemoglobina, transportándose por todo el cuerpo (Grant, 2020; Kasperczyk et al., 2012; Rosin, 2009; Salazar-Flores et al., 2019).

El plomo causa la inhibición de diversas enzimas como: coproporfirinógeno oxidasa, dehidrasa del ácido delta aminolevulínico (ALAD), ácido aminolevulínico sintasa (ALAS), ferroquelatasa y de pirimidina 5-nucleotidasa. La enzima ALAS mediante diversas reacciones está implicado en la síntesis de protoporfirina IX (en mitocondrias), básico en la síntesis de grupo hemo (Kao & Rusyniak, 2019; Kasperczyk et al., 2012; Klaassen & John, 2005; Patil et al., 2021; Salazar-Flores et al., 2019; Zhang et al., 2016). ALAD se puede inhibir fácilmente con Pb, es importante señalar que esto repercutirá en rutas importantes para la síntesis de tetrapirroles, clorofila y vitamina B12. En estudios previos, se ha reportado que ALAD sufre enolización y autooxidación, generando aniones O²⁻ y ácido dioxovalérico 4,5, éste último modifica residuos de guanina dentro del ADN. La forma enolizada de ALAD participa como transductor de electrones al oxígeno de la oxihemoglobina y libera metahemoglobina, considerado como un radical libre de ALAD (en el carbono central). Desde otra perspectiva, se señala que la exposición a Pb disminuye los niveles de GSH y debilita la actividad de GPx, sin embargo, los estudios son contradictorios respecto a la respuesta enzimática de GPx y SOD (Öktem et al., 2004; Patil et al., 2021; Said & Hernandez, 2015; Salazar-Flores et al., 2019).

3. Efectos en la salud por exposición a metales pesados

3.1 Arsénico

En el ser humano, las principales formas de exposición a As están moduladas por la vía oral y cutánea. Entre sus principales efectos a la salud se reportan mayor riesgo de desarrollar cáncer de piel, pulmón, hígado y alteraciones en el sistema hematopoyético. En trabajadores de fundidoras se reportó que la exposición continua a niveles de 5.6 µg/m³ de As se asociaban a mayor riesgo de padecer cáncer (Khan et al., 2020; Klaassen & John, 2005; Ramírez, 2013). La Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA) lo clasifica como un carcinógeno de Clase A (Aragón-Sulik et al., 2015).

En condiciones de exposición incontrolada, es responsable de causar carcinogénesis, citotoxicidad y genotoxicidad en humanos (Sun et al., 2014). Por otra parte, el equipo de Khan y colaboradores señalan que la exposición a As puede estar relacionado con el incremento de pacientes con cáncer de vejiga y pulmón, Diabetes Mellitus tipo 2, lesiones renales, alteraciones reproductivas y en la disminución del rendimiento cognitivo (Khan et al., 2020). A nivel cardiovascular se indica que el As puede estar relacionado con alta incidencia de hipertensión y de enfermedades cardiovasculares. A nivel gastrointestinal el As puede repercutir en ardor, dolor estomacal y diarrea (Tchounwou et al., 2019). Por otro lado, se indica que el As puede repercutir en alteraciones dérmicas como hiperpigmentación, hipopigmentación, keratosis y enfermedad de Bowen. Más características en la

salud por contaminación por As se describen en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de contaminación por As y sus consecuencias en la salud.

Arsénico (As)				
Fuentes principales de contaminación	Toxicidad / Metabolismo	Patologías / Síntomas	Síntomas de diagnóstico	Tratamiento
Exposición laboral: Industria de fundición y microelectrónica; pesticidas, herbicidas y fungicidas; contaminantes de pozos profundos en comunidades cercanas a zonas industriales o agrícolas; remedios caseros derivados del carbón.	Absorción por inhalación, vía tópica y gastrointestinal. Metilado conduce a la desintoxicación del individuo. Concentraciones elevadas inhibe la respiración mitocondrial, reduce la producción de ATP y aumenta la formación de H ₂ O ₂	Intoxicación aguda: necrosis de mucosa intestinal con gastroenteritis hemorrágica, pérdida de líquidos, hipotensión, necrosis tubular aguda y hemólisis. Intoxicación crónica: DM2, vasoespasmos, insuficiencia vascular periférica, gangrena, neuropatía periférica y cáncer de piel, pulmón e hígado.	Náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, delirio, coma y convulsiones; aliento a ajo; hiperqueratosis; hiperpigmentación, dermatitis exfoliativa y líneas sucias (cruces blancas en las uñas); debilidad distal y polineuropatía sensitiva y motora. Alteraciones electrocardiográficas	Ingestión aguda: inducción de vómito, lavado gástrico y carbón activado. Dimercaprol.

Abreviaturas: ATP: Adenosín Trifosfato; DM2: Diabetes Mellitus 2

3.2 Cadmio

La exposición a Cd prevalece por vía oral, particularmente por el consumo de alimentos contaminados como pescados, cereales y tabaco (Djordjevic et al., 2019; Ferrer, 2003). El Cd se acumula en el cuerpo humano principalmente en los riñones y provoca presión arterial alta; la exposición prolongada se ha asociado con disfunción renal ya que este metal es tóxico para las nefronas y da origen a la proteinuria, sin embargo, cuando el Cd se une a la metalotioneína, es atóxica (Chen et al., 2019; Klaassen & John, 2005; Sabath & Robles-Osorio, 2012).

Este metal también puede provocar enfermedades pulmonares, se reporta que la exposición a Cd está implicada en el desarrollo de cáncer en animales de laboratorio y en casos de cáncer de próstata en humanos (Klaassen, 2005; Repisarda, 2018). De igual forma, se ha reportado que el Cd afecta el metabolismo del calcio, puede derivar en osteoporosis y da origen a la disminución de la contractilidad miocárdica en mitocondrias cardiacas (Djordjevic et al., 2019; Klaassen & John, 2005; Repisarda et al., 2018). Se estima que la ingesta humana diaria promedio de Cd es de 0,15 µg en aire y 1 µg en agua (Zeinali et al., 2019). En la Tabla 2 se puede encontrar más datos en la salud humana por exposición a Cd.

Tabla 2. Características de contaminación por Cd y sus consecuencias en la salud.

Cadmio (Cd)				
Fuentes principales de contaminación	Toxicidad / Metabolismo	Patologías / Síntomas	Síntomas de diagnóstico	Tratamiento
Procesamiento de láminas de metal, fundición de pigmentos y metales; fabricación de baterías y plásticos; cigarrillo; ingestión de alimentos contaminados.	Absorción: por inhalación o ingestión.	Intoxicación aguda: neumonitis, gastroenteritis.	Por aspiración: pleuresía, disnea, cianosis, fiebre, taquicardia,	No hay tratamiento efectivo.
	Distribución: unión a metalotioneína.	Intoxicación crónica: anosmia, dientes amarillos, enfisema, anemia microcítica, insuficiencia renal crónica y cáncer.	náuseas y edema pulmonar no cardíaco. Por ingestión: osteomalacia, náuseas, vómitos, calambres y diarrea.	

3.3 Mercurio

La EPA ha declarado dos formas del mercurio como carcinógenas, el metilmercurio (CH_3Hg)⁺ y el cloruro de mercurio (HgCl_2) (Roels et al., 1999). Al igual que el As y Cd, su vía de exposición principal es la ruta oral por ingestión de alimentos contaminados con mercurio orgánico (pescado que contiene metilmercurio) e inhalación de vapores de mercurio metálico (Hu et al., 2018; Klaassen & John, 2005). Los síntomas de una intoxicación por Hg orgánico incluyen depresión, problemas de memoria, temblores, fatiga, dolor de cabeza y pérdida de cabello, los cuales pueden conducir a un infra diagnóstico porque se comparten con otras afecciones. La exposición crónica a Hg orgánico puede causar gingivitis, trastornos psicológicos, motores, renales y aborto espontáneo (Hu et al., 2018; Lominchar et al., 2015; Sabath & Robles-Osorio, 2012; Wang et al., 2020). Los vapores contaminados con Hg pueden causar neumonitis química, bronquitis necrosante, asma y problemas respiratorios como tos y disnea. La exposición a corto plazo, a altos niveles de vapor de mercurio puede causar daño pulmonar y la muerte (Ferrer, 2003; Hu et al., 2018; Tchounwou et al., 2003; Wang et al., 2020).

Nyland et al., observó en modelos animales, que el aumento de la exposición a varias especies de Hg afecta e inhibe la función inmune. Una alta exposición al Hg afecta a la abundancia de células inmunes y por lo tanto a la producción de señales de citoquinas, mientras que una baja exposición solo afecta a las señales de citoquinas sin modificar el recuento de células inmunes (Nyland et al., 2012). En la Tabla 3 se describen otras consecuencias en la salud por exposición a Hg.

Tabla 3. Características de contaminación por Hg y sus consecuencias en la salud.

Mercurio (Hg)				
Fuentes principales de contaminación	Toxicidad / Metabolismo	Patologías / Síntomas	Síntomas de diagnóstico	Tratamiento
Exposición laboral, fundición de metales,	Absorción: baja por ingestión, alta por inhalación.	Intoxicación aguda: neumonía y edema	Temblor, excitabilidad, pérdida de memoria,	Intoxicación aguda: Inducción de vómito y lavado gástrico con resina de

termómetros, empastes dentales y baterías. Incineración de desechos, fauna marina.	Distribución: atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. Excreción: orina y heces Se une a grupos sulfhidrilo en tejido queratinizado. Es bioacumulable.	pulmonar no cardíaco. Exposición leve: disminuye la función renal, la velocidad motora, la memoria y estimula gastroenteritis, arritmia y daño a los ganglios basales. En embarazo provoca deterioro del desarrollo neuronal en el producto.	insomnio, delirio, cambios en la coordinación visomotora, irritabilidad, astenia, erupción morbiliforme en palmas y plantas de los pies.	politiol. Dimercaprol o Penicilamina. Intoxicación crónica: succímero o unitiol Insuficiencia renal: -Hemodiálisis -Díalisis peritoneal
--	---	---	--	--

3.4 Plomo

La vía oral e inhalatoria son las rutas más frecuentes de exposición a Pb, por la ingestión de polvo, agua o alimentos contaminados con plomo o por la inhalación de partículas generadas por la combustión de materiales que lo contienen. Se reporta que, en el ser humano, la exposición a Pb puede afectar la síntesis de hemoglobina, la función renal, el tracto gastrointestinal, las articulaciones y el sistema nervioso (Boskabady et al., 2018; Ferrer, 2003; Sabath & Robles-Ororio, 2012). Los niños pequeños son especialmente vulnerables a los efectos tóxicos del plomo, puede tener consecuencias graves y permanentes en su salud, en específico en el desarrollo del cerebro y sistema nervioso (Halmo & Nappe, 2022).

La intoxicación aguda se acompaña de trastornos gastrointestinales, dolor epigástrico y abdominal, vómitos, trastornos hepáticos y renales, convulsiones y coma. La intoxicación crónica puede estar asociada con neuropatía, debilidad y dolor muscular, fatiga, dolor de cabeza, alteración del comportamiento renal, aminoaciduria, glucosuria, nefritis crónica, temblor, alucinaciones con pérdida de memoria, cólicos, alteraciones hepáticas, encefalopatía, entre otros (Boskabady et al., 2018; Grant, 2020; Klaassen & John, 2005; Poma, 2008).

Los síntomas de las encefalopatías causadas por el Pb consisten en emesis, letargo, irritabilidad y vértigo que avanza en una ataxia y disminución de la conciencia, que termina en coma o muerte. Más detalles de las características en la salud por contaminación por Pb se describen en la Tabla 4.

Tabla 4. Características de contaminación por Pb y sus consecuencias en la salud.

Plomo (Pb)				
Fuentes principales de contaminación	Toxicidad / Metabolismo	Patologías / Síntomas	Síntomas de diagnóstico	Tratamiento
Exposición laboral, pintura con plomo, durante el decapado de	Absorción: por inhalación o ingestión. Distribución: en	Intoxicación aguda: altera la neurotransmisión y causa muerte de	Dolor abdominal, irritabilidad, anorexia, anemia,	Intoxicación aguda: Succímero oral Ácido etilendiaminotetraacético cálcico disódico

pintura con plomo, agua potable en contacto con tuberías de plomo, medicina y combustibles.	eritrocitos el 95-99% y en tejidos blandos. Excreción: en orina y fluidos. Inhibe la fosforilación oxidativa mitocondrial, bloquea rutas de mensajeros dependientes de calcio, genera EROs e induce la apoptosis celular.	células neuronales. Disminuye la hematopoyesis y la función tubular renal y trastornos de la fertilidad Intoxicación a dosis alta: encefalopatía aguda con convulsiones, coma y muerte. Problemas en el lenguaje, en la función motora, el equilibrio, la audición, el comportamiento y rendimiento.	síndrome de Fanconi, piuria. En radiografías: “líneas de plomo” en los discos epifisarios de los huesos largos. Convulsiones, coma, retraso del neurodesarrollo, cefalea, artralgia, mialgia, depresión, pérdida de memoria a corto plazo; pérdida del deseo sexual.	(CaEDTA) + dimercaprol Dieta rica en hierro, calcio, magnesio y zinc.
---	---	--	--	--

Los niveles tóxicos de As, Cd, Hg y Pb que en un sujeto expuesto promedio llevan a la muerte se describen a continuación en la Tabla 5.

Tabla 5. Dosis tóxicas de As, Cd, Hg y Pb.

	Arsénico	Cadmio	Mercurio	Plomo
Dosis mortal	Adultos: 120-200 mg/kg Niños: 2 mg/kg	Dosis \geq 350 μ g/kg	Mercurio inorgánico: 10-42 mg/kg	Adultos: \geq 100 μ g/dL Niños: \geq 70 μ g/dL

4. Conclusiones

En esta revisión, se concluye que la exposición a metales pesados como As, Cd, Hg y Pb es frecuente, particularmente en trabajadores de la industria del transporte, cementero, de incineración, minería y fundición. Los cuatro metales pesados que se analizaron en este trabajo repercuten en el incremento del estrés oxidativo EROs y ERNs, alteran el balance oxidación / antioxidación y depletan la actividad de enzimas con función antioxidante. En cuanto a su mecanismo de acción, los cuatro metales compiten por sitios de unión importantes en enzimas de múltiples rutas bioquímicas, lo que por consecuencia rompe la homeostasis del cuerpo humano y deriva en patologías e incluso la muerte. Por lo anterior, es fundamental que se tomen acciones de prevención para evitar el contacto con estas sustancias y en caso de intoxicación, retirar el elemento contaminante del entorno del paciente para su posterior traslado para tratamiento.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Contribución de autores

Conceptualización, se llevó a cabo por Angela Patricia Arriaga Bravo, Pedro Caudillo Navarro y Joel Salazar Flores. Análisis formal, se realizó por Erandis Dheni Torres Sánchez y José de Jesús Lares Contreras. Investigación, se realizó por Angela Patricia Arriaga Bravo y Pedro Caudillo Navarro. Preparación original del manuscrito y de figuras, la realizaron Daniela LC Delgado Lara y José de Jesús Lares Contreras. Revisión y edición, se realizó por Joel Salazar Flores, Erandis Dheni Torres Sánchez y Daniela LC Delgado Lara. Todos los autores están de acuerdo en la publicación de esta versión del manuscrito.

Referencias

- Aflanie, I., Muhyi, R., & Suhartono, E. (n.d.). Effect of Heavy Metal on Malondialdehyde and Advanced Oxidation Protein Products Concentration: A Focus on Arsenic, Cadmium, and Mercury. <https://doi.org/10.12720/jomb.4.4.332-337>
- Aragón-Sulik, M., Escolero Fuentes, O., Navarro Mendoza, S., & Ortiz Guzmán, M. (2015). Distribución geográfica de arsénico en acuífero de los Valles Centrales de Oaxaca, México. *Ingeniería Hidráulica y Ambiental*, 36(1).
- Ayangbenro, A. S., & Babalola, O. O. (2017). A New Strategy for Heavy Metal Polluted Environments: A Review of Microbial Biosorbents. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 14(1). <https://doi.org/10.3390/IJERPH14010094>
- Boskabady, M., Marefati, N., Farkhondeh, T., Shakeri, F., Farshbaf, A., & Boskabady, M. H. (2018). The effect of environmental lead exposure on human health and the contribution of inflammatory mechanisms, a review. *Environment International*, 120, 404–420. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2018.08.013>
- Branca, J. J. V., Fiorillo, C., Carrino, D., Paternostro, F., Taddei, N., Gulisano, M., Pacini, A., & Becatti, M. (2020). Cadmium-Induced Oxidative Stress: Focus on the Central Nervous System. *Antioxidants*, 9(6), 1–21. <https://doi.org/10.3390/ANTIOX9060492>
- Chen, X., Zhu, G., Wang, Z., Zhou, H., He, P., Liu, Y., & Jin, T. (2019). The association between lead and cadmium co-exposure and renal dysfunction. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 173, 429–435. <https://doi.org/10.1016/J.ECOENV.2019.01.121>
- Covarrubias, S. A., & Peña Cabriales, J. J. (2017). CONTAMINACIÓN AMBIENTAL POR METALES PESADOS EN MÉXICO: PROBLEMÁTICA Y ESTRATEGIAS DE FITORREMEDIACIÓN. *Rev. Int. Contam. Ambie*, 33, 7–21.
- Djordjevic, V. R., Wallace, D. R., Schweitzer, A., Boricic, N., Knezevic, D., Matic, S., Grubor, N., Kerkez, M., Radenkovic, D., Bulat, Z., Antonijevic, B., Matovic, V., & Buha, A. (2019). Environmental cadmium exposure and pancreatic cancer: Evidence from case control, animal and in vitro studies. *Environment International*, 128, 353–361. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2019.04.048>
- Farina, M., & Aschner, M. (2019). Glutathione antioxidant system and methylmercury-induced neurotoxicity: An intriguing interplay. *Biochimica et Biophysica Acta. General Subjects*, 1863(12). <https://doi.org/10.1016/J.BBAGEN.2019.01.007>
- Ferrer, A. (2003). Intoxicación por metales. *Anales Del Sistema Sanitario de Navarra*, 26.
- Flores, M., Arroyo, S., Ortiz, B., Quiroz, G., Enrique, L., Ruiz, G., & Concepción, M. (2013). Cadmio: efectos sobre la salud. Respuesta celular y molecular Cadmio: effects on health. Cellular and molecular response. *Acta Toxicol. Argent*, 21(1), 33–49.
- Franco, J. L., Braga, H. C., Stringari, J., Missau, F. C., Posser, T., Mendes, B. G., Leal, R. B., Santos, A. R. S., Dafre, A. L., Pizzolatti, M. G., & Farina, M. (2007). Mercurial-induced hydrogen peroxide generation in mouse brain mitochondria: protective effects of quercetin. *Chemical Research in Toxicology*, 20(12), 1919–1926. <https://doi.org/10.1021/TX7002323>
- Fu, Z., & Xi, S. (2019). The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicology Mechanisms and Method*. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1701594>, 30(3), 167–176. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1701594>
- Fu, Z., & Xi, S. (2020). The effects of heavy metals on human metabolism. *Toxicology Mechanisms and Methods*, 30(3), 167–176. <https://doi.org/10.1080/15376516.2019.1701594>

- Fujishiro, H., & Himeno, S. (2019). New Insights into the Roles of ZIP8, a Cadmium and Manganese Transporter, and Its Relation to Human Diseases. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*, 42(7), 1076–1082. <https://doi.org/10.1248/BPB.B18-00637>
- Grant, L. D. (2020). LEAD AND COMPOUNDS. *Environmental Toxicants*, 627–675. <https://doi.org/10.1002/9781119438922.CH17>
- Guerrero, S. E. P., Benítez, R. B., Villa, R. A. S., & Corredor, J. A. G. (2020). Contaminación del agua por metales pesados, métodos de análisis y tecnologías de remoción. Una revisión. *Entre Ciencia e Ingeniería*, 14(27), 9–18. <https://doi.org/10.31908/19098367.1734>
- Halmo, L., & Nappe, T. M. (2022). Lead Toxicity. *StatPearls*.
- Handa, N., Gupta, P., Khanna, K., Kohli, S. K., Bhardwaj, R., Alam, P., & Ahmad, P. (2022). Aquaporin-mediated transport: Insights into metalloid trafficking. *Physiologia Plantarum*, 174(3). <https://doi.org/10.1111/PPL.13687>
- Hu, X. F., Singh, K., & Chan, L. H. M. (2018). Mercury exposure, blood pressure, and hypertension: A systematic review and dose–response meta-analysis. *Environmental Health Perspectives*, 126(7). <https://doi.org/10.1289/EHP2863>
- Jomova, K., & Valko, M. (2011). Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*, 283(2–3), 65–87. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2011.03.001>
- Kao, L., & Rusyniak, D. (2019). Chronic Poisoning: Trace Metals and Others - ClinicalKey. In *Goldman-Cecil Medicine* (26 ed, pp. 87–93).
- Kasperczyk, A., Machnik, G., Dobrakowski, M., Sypniewski, D., Birkner, E., & Kasperczyk, S. (2012). Gene expression and activity of antioxidant enzymes in the blood cells of workers who were occupationally exposed to lead. *Toxicology*, 301(1–3), 79–84. <https://doi.org/10.1016/J.TOX.2012.07.002>
- Khan, K. M., Chakraborty, R., Bundschuh, J., Bhattacharya, P., & Parvez, F. (2020). Health effects of arsenic exposure in Latin America: An overview of the past eight years of research. *The Science of the Total Environment*, 710. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2019.136071>
- Kim, J. J., Kim, Y. S., & Kumar, V. (2019). Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology : Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 54, 226–231. <https://doi.org/10.1016/J.JTEMB.2019.05.003>
- Klaassen, C. D., & John, W. (2005). Casarett y Doull: Fundamentos de toxicología. In *researchgate.net*. McGraw-Hill Interamericana de España.
- Kupsco, A., & Schlenk, D. (2015). Oxidative stress, unfolded protein response, and apoptosis in developmental toxicity. *International Review of Cell and Molecular Biology*, 317, 1–66. <https://doi.org/10.1016/BS.IRCMB.2015.02.002>
- la Torre-Munilla, de P. (2021). Neurotoxicidad por exposición a metales pesados: evidencias y cuestiones por resolver. *Revista de toxicología* 38, 103–108.
- Leong, C. C. W., Syed, N. I., & Lorscheider, F. L. (2001). Retrograde degeneration of neurite membrane structural integrity of nerve growth cones following in vitro exposure to mercury. *Neuroreport*, 12(4), 733–737. <https://doi.org/10.1097/00001756-200103260-00024>
- Lominchar, M. A., Sierra, M. J., Rodríguez, J., & Millán, R. (2015). Estudio del Comportamiento y Distribución del Mercurio Presente en Muestras de Suelo Recogidas en la Ribera del Río Valdeazogues.
- Londoño-Franco, L. F., Londoño-Muñoz, P. T., & Muñoz-García, G. (2016). LOS RIESGOS DE LOS METALES PESADOS EN LA SALUD HUMANA Y ANIMAL RISK OF HEAVY METALS IN HUMAN AND ANIMAL HEALTH RISCO DE METAIS PESADOS NA SAÚDE HUMANA E ANIMAL. *Biotecnología En El Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 14(2), 145–153. [https://doi.org/10.18684/BSAA\(14\)145-153](https://doi.org/10.18684/BSAA(14)145-153)
- Łuczak, A., Madej, M., Kasprzyk, A., & Doroszko, A. (2020). Role of the eNOS Uncoupling and the Nitric Oxide Metabolic Pathway in the Pathogenesis of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/1417981>
- Maiti, S., & Chatterjee, A. K. (2001). Effects on levels of glutathione and some related enzymes in tissues after an acute arsenic exposure in rats and their relationship to dietary protein deficiency. *Archives of Toxicology*, 75(9), 531–537. <https://doi.org/10.1007/S002040100240>

- Mishra, A., & Sk, S. (2014). Heavy Metal Toxicity: A Blind Evil. *J Forensic Res*, 5(2), 116. <https://doi.org/10.4172/2157-7145.1000e116>
- Mori, N., Yasutake, A., & Hirayama, K. (2007). Comparative study of activities in reactive oxygen species production/defense system in mitochondria of rat brain and liver, and their susceptibility to methylmercury toxicity. *Archives of Toxicology*, 81(11), 769–776. <https://doi.org/10.1007/S00204-007-0209-2>
- Natasha, Shahid, M., Khalid, S., Bibi, I., Bundschuh, J., Khan Niazi, N., & Dumat, C. (2020). A critical review of mercury speciation, bioavailability, toxicity and detoxification in soil-plant environment: Ecotoxicology and health risk assessment. *The Science of the Total Environment*, 711. <https://doi.org/10.1016/J.SCITOTENV.2019.134749>
- Nyland, J. F., Fairweather, D. L., Shirley, D. L., Davis, S. E., Rose, N. R., & Silbergeld, E. K. (2012). Low-Dose Inorganic Mercury Increases Severity and Frequency of Chronic Coxsackievirus-Induced Autoimmune Myocarditis in Mice. *Toxicological Sciences*, 125(1), 134. <https://doi.org/10.1093/TOXSCI/KFR264>
- Öktem, F., Arslan, M. K., DüNDAR, B., Delibas, N., Gültepe, M., & İlhan, I. E. (2004). Renal effects and erythrocyte oxidative stress in long-term low-level lead-exposed adolescent workers in auto repair workshops. *Archives of Toxicology*, 78(12), 681–687. <https://doi.org/10.1007/S00204-004-0597-5>
- Patil, N. J., Kalokhe, S. R., Patharkar, S. A., Nerurkar, A. V., Surve, P. N., & Shinde, U. R. (2021). Study of Estimation of Urinary Delta Aminolevulinic Acid Levels as an Indicator of Lead Exposure in Pottery Workers. In *Highlights on Medicine and Medical Research Vol. 2* (pp. 79–85). Book Publisher International (a part of SCIENCEDOMAIN International). <https://doi.org/10.9734/BPI/HMMR/V2/2352E>
- Poma, P. A. (2008). Intoxicación por plomo en humanos Lead effects on humans. *An Fac Med*, 69(2), 120–126.
- Prakash, C., Chhikara, S., & Kumar, V. (2022). Mitochondrial Dysfunction in Arsenic-Induced Hepatotoxicity: Pathogenic and Therapeutic Implications. *Biological Trace Element Research*, 200(1), 261–270. <https://doi.org/10.1007/S12011-021-02624-2>
- Ramírez, A. V. (2013). Exposición ocupacional y ambiental al arsénico: actualización bibliográfica para investigación científica. *Anales de La Facultad de Medicina*, 74(3).
- Rapisarda, V., Miozzi, E., Loreto, C., Matera, S., Fenga, C., Avola, R., & Ledda, C. (2018). Cadmium exposure and prostate cancer: insights, mechanisms and perspectives. *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 23(9), 1687–1700. <https://doi.org/10.2741/4667>
- Risher, J. F., & Amler, S. N. (2005). Mercury exposure: evaluation and intervention the inappropriate use of chelating agents in the diagnosis and treatment of putative mercury poisoning. *Neurotoxicology*, 26(4), 691–699. <https://doi.org/10.1016/J.NEURO.2005.05.004>
- Robin, T., Reuveni, S., & Urbakh, M. (2018). Single-molecule theory of enzymatic inhibition. *Nature Communications* 2018 9:1, 9(1), 1–9. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02995-6>
- Roels, H. A., Hoet, P., & Lison, D. (1999). Usefulness of biomarkers of exposure to inorganic mercury, lead, or cadmium in controlling occupational and environmental risks of nephrotoxicity. *Renal Failure*, 21(3–4), 251–262. <https://doi.org/10.3109/08860229909085087>
- Rosin, A. (2009). The long-term consequences of exposure to lead . *The Israel Medical Association Journal* , 11(11), 689–694.
- Sabath, E., & Robles-Osorio, M. L. (2012). Medio ambiente y riñón: nefrotoxicidad por metales pesados. *Nefrología*, 32(3), 279–286. <https://doi.org/10.3265/Nefrologia.pre2012.Jan.10928>
- Said, S., & Hernandez, G. T. (2015). Environmental exposures, socioeconomic disparities, and the kidneys. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 22(1), 39–45. <https://doi.org/10.1053/J.ACKD.2014.09.003>
- Salazar-Flores, J., H. Torres-Jasso, J., Rojas- Bravo, D., M. Reyna- Villela, Z., & D. Torres- Sanchez, E. (2019). Effects of Mercury, Lead, Arsenic and Zinc to Human Renal Oxidative Stress and Functions: A Review. *Journal of Heavy Metal Toxicity and Diseases*, 04(01), 1–16. <https://doi.org/10.21767/2473-6457.10027>
- Salazar-Lugo, R., Lozada, U., Rosales, M., Astudillo, H., Prin, J., Rojas de Astudillo, L., Tróccoli,

- L., & Lemus, M. (2015). Metales pesados y su relación con marcadores de estrés oxidativo en fumadores crónicos | Revista de Salud Ambiental. *Revista de Salud Ambiental*, 15(2), 88–95.
- Sall, M. L., Diaw, A. K. D., Gningue-Sall, D., Efremova Aaron, S., & Aaron, J. J. (2020). Toxic heavy metals: impact on the environment and human health, and treatment with conducting organic polymers, a review. *Environmental Science and Pollution Research International*, 27(24), 29927–29942. <https://doi.org/10.1007/S11356-020-09354-3>
- Shen, H. M., & Liu, Z. G. (2006). JNK signaling pathway is a key modulator in cell death mediated by reactive oxygen and nitrogen species. *Free Radical Biology & Medicine*, 40(6), 928–939. <https://doi.org/10.1016/J.FREERADBIOMED.2005.10.056>
- Suhartono, E., Triawanti, Leksono, A. S., & Djati, S. (2014). Oxidative Stress and Kidney Glycation in Rats Exposed Cadmium. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*, 5(6).
- Sun, H. J., Rathinasabapathi, B., Wu, B., Luo, J., Pu, L. P., & Ma, L. Q. (2014). Arsenic and selenium toxicity and their interactive effects in humans. *Environment International*, 69, 148–158. <https://doi.org/10.1016/J.ENVINT.2014.04.019>
- Tan, B. L., Norhaizan, M. E., Liew, W. P. P., & Rahman, H. S. (2018). Antioxidant and Oxidative Stress: A Mutual Interplay in Age-Related Diseases. *Frontiers in Pharmacology*, 9(OCT), 1162. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2018.01162>
- Tchounwou, P. B., Ayensu, W. K., Ninashvili, N., & Sutton, D. (2003). Environmental exposure to mercury and its toxicopathologic implications for public health. *Environmental Toxicology*, 18(3), 149–175. <https://doi.org/10.1002/TOX.10116>
- Tchounwou, P. B., Yedjou, C. G., Udensi, U. K., Pacurari, M., Stevens, J. J., Patlolla, A. K., Noubissi, F., & Kumar, S. (2019). State of the science review of the health effects of inorganic arsenic: perspectives for future research. *Environmental Toxicology*, 34(2), 188. <https://doi.org/10.1002/TOX.22673>
- Valko, M., Morris, H., & Cronin, M. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Current Medicinal Chemistry*, 12(10), 1161–1208. <https://doi.org/10.2174/0929867053764635>
- Ventura, J. J., Cogswell, P., Flavell, R. A., Baldwin, A. S., & Davis, R. J. (2004). JNK potentiates TNF-stimulated necrosis by increasing the production of cytotoxic reactive oxygen species. *Genes & Development*, 18(23), 2905–2915. <https://doi.org/10.1101/GAD.1223004>
- Wang, Y., Habibullah-Al-Mamun, M., Han, J., Wang, L., Zhu, Y., Xu, X., Li, N., & Qiu, G. (2020). Total mercury and methylmercury in rice: Exposure and health implications in Bangladesh. *Environmental Pollution (Barking, Essex : 1987)*, 265(Pt A). <https://doi.org/10.1016/J.ENVPOL.2020.114991>
- Winiarska-Mieczan, A. (2018). Protective effect of tea against lead and cadmium-induced oxidative stress-a review. *Biometals : An International Journal on the Role of Metal Ions in Biology, Biochemistry, and Medicine*, 31(6), 909–926. <https://doi.org/10.1007/S10534-018-0153-Z>
- Xu, X., Han, J., Pang, J., Wang, X., Lin, Y., Wang, Y., & Qiu, G. (2020). Methylmercury and inorganic mercury in Chinese commercial rice: Implications for overestimated human exposure and health risk. *Environmental Pollution*.
- Zeinali, T., Salmani, F., & Naseri, K. (2019). Dietary Intake of Cadmium, Chromium, Copper, Nickel, and Lead through the Consumption of Meat, Liver, and Kidney and Assessment of Human Health Risk in Birjand, Southeast of Iran. *Biological Trace Element Research*, 191(2), 338–347. <https://doi.org/10.1007/S12011-019-1637-6>
- Zhang, Z. W., Wu, Z. L., Feng, L. Y., Dong, L. H., Song, A. J., Yuan, M., Chen, Y. E., Zeng, J., Chen, G. D., & Yuan, S. (2016). Mg-protoporphyrin IX signals enhance plant's tolerance to cold stress. *Frontiers in Plant Science*, 7(OCTOBER2016), 1545. <https://doi.org/10.3389/FPLS.2016.01545/BIBTEX>